ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ / ORIGINAL ARTICLE

DOI 10.20310/2782-5019-2023-5-1-41-49
УДК 616-006

Особенности формирования неспецифических патоморфологических изменений в ткани почек при опухолевых процессах (экспериментальное исследование)

Татьяна Игоревна СУББОТИНА ✉, **Павел Александрович ПИТИН**
ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»,
Медицинский институт
300012, Российская Федерация, г. Тула, ул. Болдина, 128
✉ mbd2@rambler.ru

Аннотация. Актуальность исследования обусловлена увеличением случаев онкологических заболеваний и осложнений, связанных как с развитием опухоли, так и с проводимой терапией. *Цель исследования:* изучение в эксперименте формирования патоморфологических изменений в ткани почек с учетом развития опухолевого процесса и проводимой цитостатической терапии. *Задачи исследования:* изучение в эксперименте на животных морфологических изменений в почках, обусловленных опухолевым процессом; изучение влияния метотрексата на динамику патоморфологических изменений в почках; выявление тяжести патоморфологических изменений в экспериментальных группах. *Материалы и методы исследования*. Исследование выполнено на мышах Balb/c в соответствии с рекомендациями МЗ СССР за № 755, а также Хельсинской Декларацией. Эвтаназия выполнялась путем введения тиопентала натрия. Контрольная группа была представлена мышами без сформировавшейся опухоли. Экспериментальные группы сформированы из животных с опухолями. Патоморфологические изменения почек изучались как без введения метотрексата, так и с применением метотрексата. Цитостатик вводился в дозировке 0,2 мг. Патоморфологические исследования опухолей и почек осуществлялись по стандартной гистологической методике. *Результаты*. В экспериментальных группах животных с опухолевым процессом преобладали неспецифические патоморфологические изменения в виде необратимых некробиотических и микроциркуляторных изменений как в корковых, так и в мозговых отделах нефронов, в то время как при введении метотрексата преобладали фибропластические и микроциркуляторные изменения. *Заключение*. Тяжесть патоморфологических изменений в почках зависела от наличия опухолевого процесса и воздействия метотрексата.

Ключевые слова: патоморфологические изменения почек; метотрексат; опухолевый процесс

Для цитирования: *Субботина Т.И., Питин П.А.* Особенности формирования неспецифических патоморфологических изменений в ткани почек при опухолевых процессах (экспериментальное исследование). Тамбовский медицинский журнал. 2023;5(1):41-9. DOI 10.20310/2782-5019-2023-5-1-41-49

© Субботина Т.И., Питин П.А., 2023

Formation features of nonspecific pathomorphological changes in kidney tissue during tumor processes (experimental study)

Tatiana I. SUBBOTINA ✉, **Pavel A. PITIN**
Tula State University, Medical Institute
128 Boldina St., Tula 300012, Russian Federation
✉ mbd2@rambler.ru

Abstract. The study is relevant due to an increase of oncological diseases and its complications from tumor growth or treatment. *Research purpose*: to study in an experiment the formation of pathomorphological changes in kidney tissue, taking into account the development of the tumor process and cytostatic therapy. *Research objectives*: to study morphological changes in the kidneys caused by the tumor process in an animal experiment; to study the effect of methotrexate on the dynamics of pathomorphological changes in the kidneys; to identify of the severity of pathomorphological changes in experimental groups. *Materials and methods*. We conduct the study on Balb/c mice according to the recommendations set out by the Ministry of Health of the USSR no. 755 and the Helsinki Declaration. Euthanasia was performed by administration of sodium thiopental. The control group was represented by mice without formed tumors. Experimental groups were formed from animals with tumors. Pathomorphological changes in the kidneys were studied both without the administration of methotrexate and with the use of methotrexate. Cytostatic was administered in a dosage of 0.2 mg. Pathomorphological studies of tumors and kidneys were carried out according to the standard histological technique. *Results*. In experimental groups of animals with a tumor process, nonspecific pathomorphological changes prevailed in the form of irreversible necrobiotic and microcirculatory changes in both cortical and cerebral sections of nephrons, while fibroplastic and microcirculatory changes prevailed when methotrexate was administered. *Conclusion*. The severity of pathomorphological changes in the kidneys depended on the presence of a tumor process and the effects of methotrexate.

Keywords: pathomorphological changes in kidney; methotrexate; tumors

For citation: Subbotina T.I., Pitin P.A. Formation features of nonspecific pathomorphological changes in kidney tissue during tumor processes (experimental study). *Tambov Medical Journal*. 2023;5(1):41-9. (In Russian). DOI 10.20310/2782-5019-2023-5-1-41-49

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования обусловлена прогрессирующим увеличением случаев злокачественных новообразований и осложнений, связанных как с развитием онкологического процесса, так и проводимой терапией. Опухоль с самого начала своего возникновения связана с организмом в целом, являясь его частью. Поэтому взаимоотношения опухоли и организма предполагает изучение их взаимодействия по пути двусторонних связей, а изучение внутренних органов больных злокачественными заболеваниями является малоизученной проблемой [1].

В Российской Федерации ежегодно выявляется более 500000 случаев злокачественных новообразований. В организме при наличии опухолевого процесса наблюдается увеличение факторов, способствующих вторичному повреждению тканей, таких как факторы некроза опухоли, интерлейкины, γ-интерфероны. Помимо указанных факторов развитию осложнений во многом способствует применение цитостатической и гормональной терапии [2].

Большое значение в патогенезе осложнений при онкологических процессах имеет тромбообразование, причем в развитии локальных сосудистых изменений большую роль имеет непосредственное прорастание опухоли в сосудистую стенку. Так, напри-

мер, типичным осложнением при раке почки является прорастание сосудистой стенки и развитие опухолевого тромба, данная патология встречается у 5–9 % пациентов [3; 4].

Способствуют развитию тромботических нарушений у онкологических больных низкая активность антикоагулянтного звена гемостаза, а также наличия повышенного содержания фибриногена и тромбоцитов [5; 6].

Важнейшей причиной развития почечной недостаточности служит прямое токсическое действие медикаментов на канальцы почек с развитием канальцевого некроза, а также отмечается гиперчувствительность с развитием острого интерстициального нефрита, в основе патогенеза которого лежат клеточные иммунные механизмы [7].

В преклинических исследованиях показано, что делеция в гене VEGF в подоцитах приводит к поражению эндотелиальных клеток, разрушению мезангия, и как следствие, протеинурии и микроангиопатии. Токсическое поражение цитостатиками мочевыделительной системы может быть в виде бессимптомной протеинурии, острой почечной недостаточности и нефротическим синдромом, при биопсии почки обнаруживаются пролиферативный гломерулонефрит, интерстициальный нефрит и тромботическая микроангиопатия [8].

Причинами поражения почек у онкологических больных могут быть нарушение обмена электролитов, сдавление мочевых путей, метастатическая или прямая инфильтрация почки, протеинурия. Также применение антибиотиков, химиотерапевтических препаратов, приводящих к возникновению некроза опухолевых клеток и как следствие – развитию синдрома лизиса опухоли, амилоидозу, обструкции почечных канальцев уратами и нарушению венозного оттока. Хорошо известно про возможность наличия амилоидоза, онкологии почки, онкологических заболеваний системы крови с вторичными нефропатиями, однако развитие их при опухолях других локализаций изучено недостаточно [9–13].

В ранее выполненных экспериментальных исследованиях было установлено, что в корковом веществе почек крыс, имеющих онкологический процесс, обнаруживаются сморщенные и разрушенные клубочки, в мозговом веществе эпителий почечных канальцев слущен. Имеются очаги деструкции канальцев, наблюдаются участки инфильтрации элементами крови. Развитие опухоли молочной железы у лабораторных животных сопровождается изменениями внутренних органов. При этом в почках происходит разрушение почечных телец, а в печени наблюдается дискомлексация печеночных балок. При биопсии почек больных с лимфопролиферативными заболеваниями морфологический характер поражения почек, представленный опухолевой лимфоидной пролиферацией, гломерулонефритом в сочетании с тромботической микроангиопатией и AL-амилоидозом, а также фокально сегментарный гломерулосклерозом [1; 14–17].

Цель исследования: в эксперименте на животных изучить в динамике особенности формирования патоморфологических изменений в ткани почек в зависимости от стадии и локализации опухолевых процессов.

Задачи: моделировать в эксперименте на опухолевых линиях мышей патологические изменения в почках, обусловленные формированием опухолевого процесса; изучить влияние опухолевого процесса на особенности патоморфологических изменений, формирующихся в почках; изучить влияние применения противоопухолевой терапии на примере метотрексата на патоморфологические изменения в почках и провести сравнительный анализ полученных результатов.

Научная новизна заключается в том, что впервые в эксперименте на животных изучены особенности формирования неспецифических патоморфологических изменений в ткани почек при опухолевых процессах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на половозрелых мышах линии Balb/c. Работа с лабораторными животными осуществлялась в соответствии с рекомендациями, изложенными МЗ СССР за № 755 от 12 августа 1977 г., а также принятой Хельсинской Декларации. Животные выводились из эксперимента путем внут-

рибрюшинного введения тиопентала натрия в дозировке 20 мг. Контрольная группа мышей была представлена мышами без опухолевого процесса, которые содержались в стандартных условиях вивария и не подвергались патологическим воздействиям. Экспериментальные группы были сформированы из опухолевых линий мышей. В одной экспериментальной группе патоморфологические изменения в ткани почек изучались в зависимости от динамики развития опухолевого процесса без введения метотрексата. Вторая группа сравнения была представлена животными, которым вводился метотрексат в дозировке 0,2 мг внутрибрюшинно. Патоморфологические исследования опухолей и почек осуществлялись по стандартной методике на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином

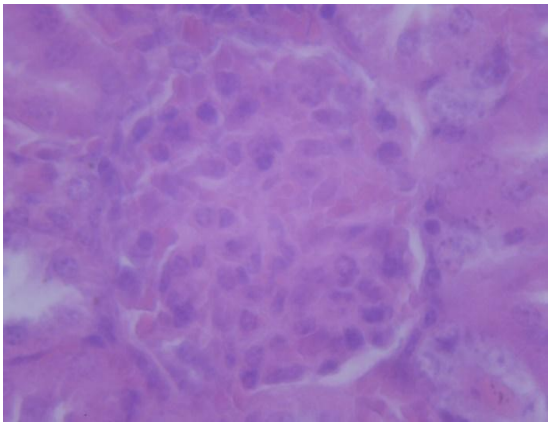

Рис. 1. Контрольная группа. Ткань почки без патологических изменений. Гематоксилин и эозин, х400
Fig. 1. Control group. Kidney tissue without pathological changes. Hematoxylin and eosin, x400

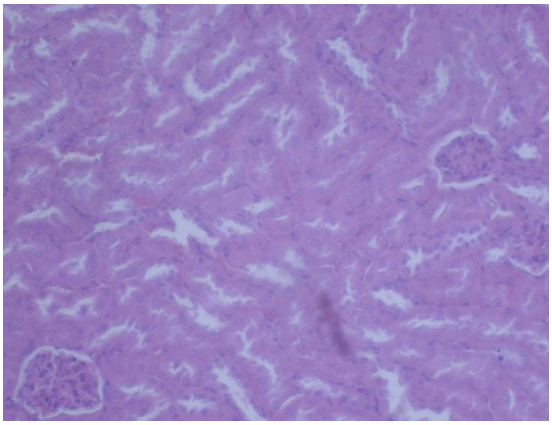

Рис. 2. Контрольная группа. Ткань почки без патологических изменений. Гематоксилин и эозин, х100
Fig. 2. Control group. Kidney tissue without pathological changes. Hematoxylin and eosin, x100

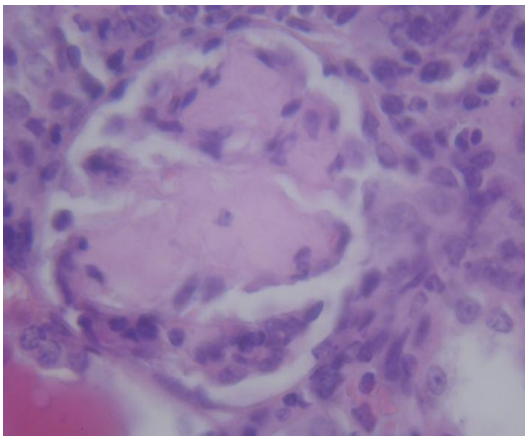

Рис. 3. Экспериментальная группа. Патоморфологические изменения в ткани почки на фоне опухолевого процесса. Гематоксилин и эозин, х400
Fig. 3. Experimental group. Pathomorphological changes in kidney tissue at a tumor process. Hematoxylin and eosin, x400

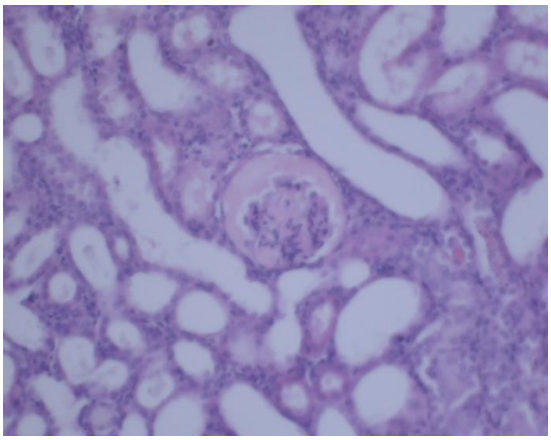

Рис. 4. Экспериментальная группа. Патоморфологические изменения в ткани почки на фоне опухолевого процесса. Гематоксилин и эозин, х100
Fig. 4. Experimental group. Pathomorphological changes in kidney tissue at a tumor process. Hematoxylin and eosin, x100

ISSN 2782-5019. Тамбовский медицинский журнал. 2023;5(1):41-9.
http://journals.tsutmb.ru/medicina-i-fizicheskaya-kultura.html

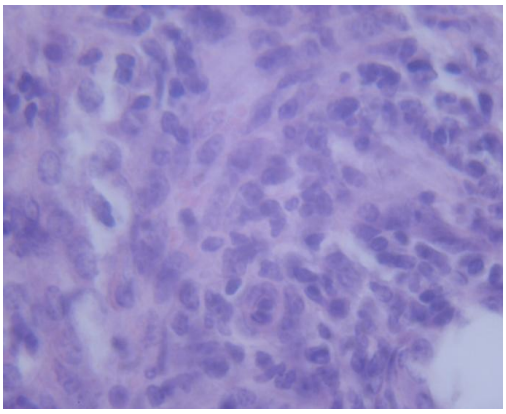

Рис. 5. Экспериментальная группа. Метастазирование в ткань почки. Гематоксилин и эозин, х400
Fig. 5. Experimental group. Metastasis in kidney tissue. Hematoxylin and eosin, x400

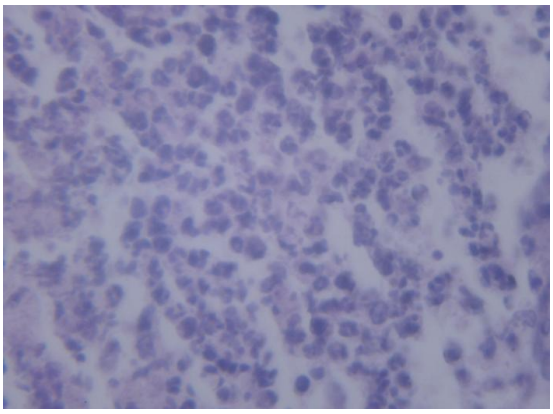

Рис. 6. Экспериментальная группа. Ткань опухоли без воздействия цитостатика. Гематоксилин и эозин, х400
Fig. 6. Experimental group. Tumor tissue without cytostatic effect. Hematoxylin and eosin, x400

и эозином. Микроскопические исследования выполнены на микроскопе Levenhuk 400T при увеличении х100 и х400 совместно с камерой Levenhuk M500 BASE.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании проведенных исследований установлено, что в контрольной группе животных патологические изменения в ткани почек отсутствовали. Гистологическое строение клубочков и канальцев сохранено, дистрофические, сосудистые и некробиотические изменения отсутствуют. Морфологическое строение почек в контрольной группе животных показано на рис. 1.

В экспериментальной группе мышей формировались злокачественные опухоли, которые по гистологической структуре соответствовали железистой карциноме. При развитии опухолевого процесса без введения метотрексата в ткани почек было выявлено формирование неспецифических изменений, которые характеризовались гипертрофией клубочков почек, а также формированием необратимых дистрофических и некробиотических изменений в канальцах почек. В случае с метастазированием опухоли в ткань почек на фоне атипичной полиморфноклеточной инфильтрации формировался очаговый некроз нефронов. Очаги некроза наблюдались как в корковом, так и мозговом слое. Таким образом, в патологический процесс полностью вовлекались нефроны, что свидетельствует о прогрессировании некротических изменений в случае метастазирования в ткань почки. Гистологическое строение ткани почки представлено на рис. 3–5. Гистологическое строение опухоли на рис. 6.

В группе экспериментальных животных со сформировавшимся опухолевым процессом после введения метотрексата в опухолевых узлах фибропластические изменения преобладали над атипичной клеточной инфильтрацией. При этом случаев метастазирования опухоли в ткань почки не наблюдалось. У мышей в ткани почек были выражены микроциркуляторные изменения в клубочковом аппарате почек, характеризовавшиеся расширением капилляров клубочков с формированием стаза и слайджа.

В ткани почек также наблюдались выраженные фибропластические изменения, по сравнению с незначительными некробиотическими процессами, которые не сопровождались выраженным развитием клеточной реакцией. Выявлена особенность формирования неспецифической клеточной инфильтрации почек на фоне введения метотрексата, которая характеризовалась определенной последовательностью распространения инфильтрата. Выраженность клеточной инфильтрации

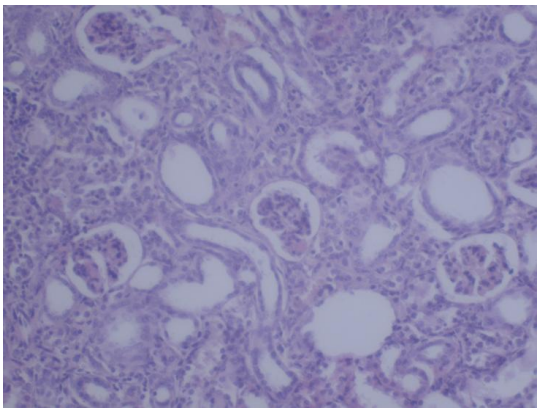

Рис. 7. Экспериментальная группа
после введения метотрексата.
Гистологическая структура ткани почек.
Гематоксилин и эозин, х100
Fig. 7. Experimental group
after administration of methotrexate.
Histological structure of kidney tissue.
Hematoxylin and eosin, x100

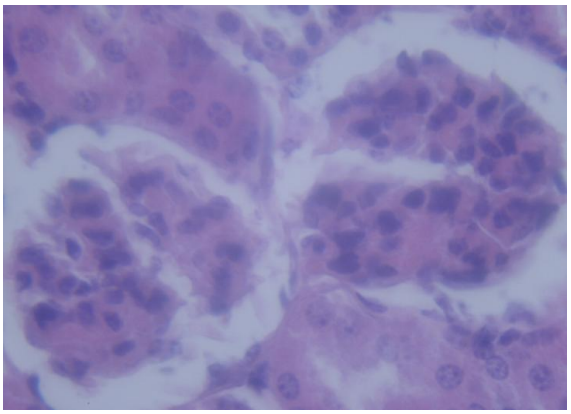

Рис. 8. Экспериментальная группа
после введения метотрексата.
Гистологическая структура ткани почек.
Гематоксилин и эозин, х400
Fig. 8. Experimental group
after administration of methotrexate.
Histological structure of kidney tissue.
Hematoxylin and eosin, x400

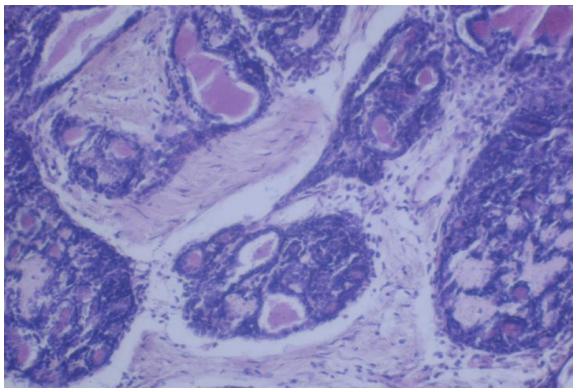

Рис. 9. Экспериментальная группа. Ткань опухоли после введения метотрексата. Гематоксилин и эозин, х400
Fig. 9. Experimental group. Tumor tissue after administration of methotrexate. Hematoxylin and eosin, x400

изменялась последовательно от коркового слоя, далее по ходу канальцев почки и наиболее выраженной была в области ворот почки. Особенности гистологической структуры ткани почек у мышей с опухолевым процессом на фоне введения метотрексата показаны на рис. 7, 8. Гистологическое строение опухоли на рис. 9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные экспериментальные исследования позволили выявить особенности патоморфологических изменений в ткани почек при опухолевых процессах с учетом воздействия цитостатика-метотрексата. Анализ патоморфологических изменений в почках при опухолевом процессе позволил установить формирование неспецифических патологических изменений. Тяжесть патоморфологических изменений в почках зависела от наличия опухолевого процесса и воздействия цитостатика-метотрексата. В ткани почек при наличии опухоли преобладали некротические, так и дистрофические и микроциркуляторные изменения, в виде гипертрофии клубочков, локальных некрозов клубочков с формированием полиморфно-клеточной инфильтрации, наиболее выраженные необратимые патоморфологические изменения на-

блюдались при наличии метастазов опухоли в ткани почек. При введении метотрексата метастазирования в ткань почек не наблюдалось, а патологические изменения сопровождались наличием клеточной инфильтрации, преимущественно в области ворот почек, а также стазом и слайджем в капилярах клубочков.

Таким образом, выявленные патоморфологические особенности в ткани почек свидетельствуют о патогенетическом формировании неспецифических изменений при опухолевых процессах без цитостатической терапии, проявляющихся необратимыми фибропластическими и сосудистыми нарушениями. Патоморфологические изменения прогрессировали при наличии метастазов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Джадранов Е.С., Ибадуллаева Ғ.С., Бошкаева А.К., Ергазина М.Ж., Красноштанов А.В., Красноштанов В.К., Бекебаев Н.К.* Структурные изменения в почках лабораторных крыс при развитии различных экспериментальных и спонтанных опухолей. Вестник Казанского национального медицинского университета. 2017;(1):399-401.
2. *Суворин П.А., Хороненко В.Э., Жарков П.А., Баскаков Д.С.* Профилактика венозных тромбоэмболий у онкологических больных. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017;6(1):71-5. DOI 10.17116/onkolog20176171-75
3. *Птушкин В.В.* Современные подходы к лечению тромботических осложнений в онкологии. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017;6(5):103-6. DOI 10.17116/onkolog201765103-106
4. *Тер-Ованесов М.Д., Маджуга А.В.* Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике. Практическая онкология. 2001;(5):25-32.
5. *Петров В.И., Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Герасименко А.С.* Венозные тромбоэмболические осложнения у онкологических больных: этиопатогенез и профилактика. Лекарственный вестник. 2020;14(79):16-22.
6. *Шкода О.С., Козырева В.С., Тевс К.С.* Целесообразность проведения антитромботической профилактики в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015;(прил. 1):90.
7. *Лозинский Е.Ю., Шмыкова И.И., Лозинская Л.М., Елисеева Е.В.* Лекарственная нефропатия. Тихоокеанский медицинский журнал. 2005;(2):5-10.
8. *Чубенко В.А.* Осложнения таргетной терапии. Практическая онкология. 2010;(11):192-202.
9. *Алиев Д.А., Аббасова У.А.* Ренальные синдромы у больных злокачественными опухолями репродуктивной системы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010;(3):101-4.
10. *Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Варшавский В.А., Марьина С.А., Рощина Л.С., Джулакян У.Л., Столяревич Е.С.* Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях. Онкогематология. 2017;12:44-54. DOI 10.17650/1818-8346-2017-12-1-44-54
11. *Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С.* Нефротоксичность противоопухолевых препаратов, коррекция их дозы при лечении больных лимфопролиферативными и онкологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью. Гематология и трансфузиология. 2015;60(4):30-5.
12. *Колина И.Б., Бобкова И.Н.* Поражение почек при злокачественных образованиях. Клиницист. 2014;(2):7-16. DOI 10.17650/1818-8338-2014-2-7-16
13. *Basile D.P., Anderson M.D., Sutton T.A.* Pathophysiology of acute kidney injury. Compr. Physiol. 2012 Apr; 2(2): 1303-53.
14. *Аниконова Л.И., Ряснянский В.Ю., Макарьева Е.Ю., Воробьева О.А.* Фокально-сегментарный гломерулосклероз, ассоциированный с хроническим лимфолейкозом: клинический случай и литературный обзор. Нефрология. 2016;20(6):101-10.
15. *Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С.* Новые аспекты патофизиологии и патоморфологии поражений почек при злокачественных опухолях. Клиническая онкогематология. 2015;8(4): 390-6.
16. *Субботина Т.И., Питин П.А., Герина А.В., Глотова А.О., Евтушенко Е.А., Яшин А.А.* Влияние электромагнитного излучения крайне высокой частоты на особенности патоморфологических изменений печени и почек при экспериментальном остром токсическом гепатите. Вестник Новых медицинских технологий, электронный журнал. 2018;(5):156-63. DOI 10.24411/2075-4094-2018-16170

17. *Abedi-Ardekani B., Nasrollahzadeh D., Egevad L., Banks R.E., Vasudev N., Holcatova I., Povysil C., et al.* Morphological findings in frozen non-neoplastic kidney tissues of patients with kidney cancer from large-scale multicentric studies on renal cancer. Virchows Arch. 2021;478(6):1099-107.

REFERENCES

1. Dzhadranov E.S., Ibadullaeva G.S., Boshkaeva A.K., Ergazina M.Zh., Krasnoshtanov A.V., Krasnoshtanov V.K., Bekebaev N.K. Structural features of spontaneous mammary tumors of laboratory mice and rats. *Vestnik KazNMU*. 2017;(1):399-401. (In Russian).
2. Suvorin P.A., Khoronenko V.E., Zharkov P.A., Baskakov D.S. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2017;6(1):71-5. (In Russian). DOI 10.17116/onkolog20176171-75
3. Ptushkin V.V. Current approaches to treating thrombotic events in oncology. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2017;6(5):103-6. (In Russian). DOI 10.17116/onkolog201765103-106
4. Ter-Ovanesov M.D., Madzhuga A.V. Thrombotic complications in oncology: experience implemented in practice. *Practical Oncology*. 2001;(5):25-32. (In Russian).
5. Petrov V.I., Gorbatenko V.S., Shatalova O.V., Gerasimenko A.S. Venous thromboembolic complications in cancer patients: etiopathogenesis and prevention. *Lekarstvennyy vestnik*. 2020;14(79):16-22. (In Russian).
6. Shkoda O.S., Kozyreva V.S., Tevs K.S. Expediency of antithrombotic prophylaxis in oncology. *Siberian Journal of Oncology*. 2015;(suppl. 1):90. (In Russian).
7. Lozinsky E.Yu., Shmikova I.I., Lozinskaya L.M., Eliseeva E.V. Drug nephropathy. *Pacific Medical Journal*. 2005;(2):5-10. (In Russian).
8. Chubenko V.A. Targeted cancer therapy complications. *Practical Oncology*. 2010;(11):192-202. (In Russian).
9. Aliyev D.A., Abbasova U.A. Renal syndromes in patients with reproductive system tumors. *Tumors of Female Reproductive System*. 2010;(3):101-4. (In Russian).
10. Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Varshavsky V.A., Marina S.A., Roshchina L.S., Julhakyan U.L., Stolyarevich E.S. Clinical, laboratory, and morphological characteristics of kidney damage in lymphoproliferative disorders. *Oncohematology*. 2017;12:44-54. (In Russian). DOI 10.17650/1818-8346-2017-12-1-44-54
11. Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S. Nephrotoxicity of antitumor drugs and correction of their doses in therapy of patients with lymphomas and cancer associated with renal failure. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2015;60(4):30-5. (In Russian).
12. Kolina I.B., Bobkova I.N. Renal damage with malignant neoplasms. *The Clinician*. 2014;(2):7-16. (In Russian). DOI 10.17650/1818-8338-2014-2-7-16
13. Basile D.P., Anderson M.D., Sutton T.A. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr. Physiol*. 2012 Apr; 2(2): 1303-53.
14. Anikonova L.I., Ryasnyanskiy V.U., Makarjyeva E.U., Vorobjyeva O.A. Focal segmental glomerulosclerosis associated with chronic lymphocytic leukaemia: case report and literature review. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(6):101-10. (In Russian).
15. Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S. New aspects of pathophysiology and pathomorphology of renal lesions in malignant tumors. Clinical Oncohematology. 2015;8(4): 390-6. (In Russian).
16. Subbotina T.I., Pitin P.A., Gerina A.V., Glotova A.O., Evtushenko E.A., Yashin A.A. Influence of electromagnetic radiation extremely high frequency on the features of pathomorphological changes of liver and kidney in experimental acute toxic hepatitis. *Journal of New Medical Technologies, Eedition*. 2018;(5):156-63. (In Russian). DOI 10.24411/2075-4094-2018-16170
17. Abedi-Ardekani B., Nasrollahzadeh D., Egevad L., Banks R.E., Vasudev N., Holcatova I., Povysil C., et al. Morphological findings in frozen non-neoplastic kidney tissues of patients with kidney cancer from large-scale multicentric studies on renal cancer. *Virchows Arch*. 2021;478(6):1099-107.

Информация об авторах

Субботина Татьяна Игоревна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой «Общая патология» Медицинского института. Тульский государственный университет, г. Тула, Российская Федерация. E-mail: mbd2@rambler.ru

Вклад в статью: идея и концепция исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование, окончательное утверждение рукописи.

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7718-099X

Питин Павел Александрович, аспирант, преподаватель кафедры «Общая патология» Медицинского института. Тульский государственный университет, г. Тула, Российская Федерация. E-mail: pavlovpavel.90@mail.ru

Вклад в статью: анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6503-8734

Information about the authors

Tatiana I. Subbotina, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of "General Pathology" Department of Medical Institute. Tula State University, Tula, Russian Federation. E-mail: mbd2@rambler.ru

Contribution: main study conception, material acquisition and evaluation, text writing, editing, manuscript final approval.

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7718-099X

Pavel A. Pitin, Post-Graduate Student, Lecturer of "General Pathology" Department of Medical Institute. Tula State University, Tula, Russian Federation. E-mail: pavlovpavel.90@mail.ru

Contribution: literature analysis, material acquisition and evaluation, text writing, editing.

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6503-8734

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила в редакцию 19.12.2022 г.
Поступила после рецензирования 12.01.2023 г.
Принята к публикации 31.01.2023 г.

There is no conflict of interests.

Received 19 December 2022
Revised 12 January 2023
Accepted 31 January 2023