

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ57046>

Пролиферативная активность и дифференцировка стволовых клеток почек при суперинвазионном описторхозе (экспериментальное исследование)

Р.М. Урузбаев^{1,2}, В.Г. Бычков¹, Л.В. Вихарева¹, О.А. Молокова¹¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия;²Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень, Россия

Цель. Выявление реакции репликативного потенциала почек при различных формах описторхоза у лабораторных животных.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 60 сирийских хомяках-самцах. I группа (n = 10) — контрольная, II группа (n = 25) — заражение животных метацеркариями *Opisthorchis felineus*, III группа (n = 25) — моделирование суперинвазионной формы описторхоза: заражение 50 личинками *O. felineus*, повторное заражение 50 метацеркариями через 14 и 25 сут. Из эксперимента хомяки выводились посредством передозировки наркоза с декапитацией на 7, 15, 30 сут опыта. Выделение почек с последующим гистологическим исследованием, в т.ч. с использованием гистохимических и иммуногистохимических методов окрашивания. Далее проводилась микроскопия с последующим статистическим анализом результатов.

Результаты. Выявлены количественные характеристики регионарных стволовых клеток, их пролиферативные тенденции и дифференцировка. В корковом и мозговом веществе почек обнаружена экспрессия маркеров CD117, Oct4, CD34 и CD31-позитивных стволовых клеток, которые в дальнейшем дифференцируются в прогениторные клетки с формированием эпителиальных структур в виде канальцев. В клубочках наблюдали картину васкулогенеза с увеличением сосудистых петель.

Заключение. *O. felineus* секретом инициирует активацию стволовых клеток в почечных канальцах и перицитах микроциркуляторного русла. Наблюдается выраженная пролиферация переходного эпителия лоханок и начальных отделов мочеточника. Кроме этого, под действием секрета паразита наблюдается выраженная пролиферация стволовых клеток непосредственно в петлях клубочков.

Ключевые слова: почки; описторхоз; *O. felineus*; секретом; сирийский хомяк

Как цитировать:

Урузбаев Р.М., Бычков В.Г., Вихарева Л.В., Молокова О.А. Пролиферативная активность и дифференцировка стволовых клеток почек при суперинвазионном описторхозе (экспериментальное исследование) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т. 29. № 2. С. 213–218. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ57046>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ57046>

Experimental study on the proliferating activity and differentiation of renal stem cells in superinvasive opisthorchiasis

Rinat M. Uruzbaev^{1,2}, Vitaly G. Bychkov¹, Larisa V. Vikhareva¹, Olga A. Molokova¹¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;²Multipurpose Clinical Medical Center «Medical City», Tyumen, Russia

AIM: This study aimed to identify the replication potential of the kidneys in different forms of opisthorchiasis in laboratory animals.

MATERIALS AND METHODS: An experiment was conducted on 60 Syrian male hamsters. The first group was set as the control (n = 10), the second group (n = 25) was infected with metacercariae (*Opisthorchis felinus*), and the third group (n = 25) was a model of a superinvasive form of opisthorchiasis infection with 50 *O. felinus* larvae and repeated infection with 50 metacercariae in 14 and 25 days. The hamsters were withdrawn from the experiment on days 7, 15, and 30 via an overdose of narcosis and decapitation. The kidneys were isolated and histologically examined through histochemical and immunohistochemical staining methods. Microscopy was conducted, and results were statistically analyzed.

RESULTS: The quantitative characteristics, proliferation tendencies, and differentiation of regional stem cells were identified. In the cortical and medullary substance of the kidneys, CD117, Oct4, and CD34 markers were expressed, and CD31-positive stem cells further differentiated to progenitor cells. Epithelial structures developed in the form of tubules. In the glomeruli, vasculogenesis occurred, and the number of vascular loops increased.

CONCLUSION: *O. felinus* secretome initiated the activation of stem cells in the renal tubules and pericytes of a microcirculatory network. The transitional epithelium of the renal pelvis and the initial parts of the ureter proliferated. Under the action of the secretome of parasites, stem cells proliferated directly in glomerular loops.

Keywords: kidneys; opisthorchiasis; *Opisthorchis felinus*; secretome; Syrian hamster

To cite this article:

Uruzbaev RM, Bychkov VG, Vikhareva LV, Molokova OA. Experimental study on the proliferating activity and differentiation of renal stem cells in superinvasive opisthorchiasis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(2):213–218. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ57046>

Описторхоз, трематодоз — паразитарное заболевание, вызываемое кошачьей двуусткой — *Opisthorchis felineus*. Заболевание имеет системный характер с повреждением экониш, где вегетируют паразиты: печени, поджелудочной железы, желчного пузыря [1,2]. Клиническая и патологоанатомическая практики показывают, что гельминты вызывают существенные изменения в органах и системах, где они не паразитируют, т.е. изменения происходят также вне экониш описторхисов: в легких, почках и т.д. Наиболее выражены эти проявления при гиперэозинофильном синдроме, вследствие многочисленных ранних и поздних суперинвазий [3,4]. Описторхисы содержат в составе секрета белок гранулин, который оказывает выраженный пролиферативный эффект, в результате — мутации многочисленных пролиферативных генов [5,6]. Ранее было показано, что у лабораторных животных описторхозная инвазия экспрессирует многочисленные гены: c-Kit, APC, K-ras, B-raf, WE6F, VEGFR и др., что объясняется реакцией паразита для обеспечения особей трофическим субстратом — холангиоцитами. Происходит индуцирование регионарных стволовых клеток печени (репликативного потенциала) к пролиферации и дифференцировке по правилу H. Leduc (1964) на холангиоцеллюлярный и гепатоцеллюлярный (ГЦД) диффероны; одновременно (15 сут эксперимента) наблюдаются активные процессы неоангиогенеза: васкулогенез — формирование сосудов из прогениторных клеток — и ангиогенез — из сосудистой сети, вследствие кинетических процессов эндотелия и перicyтов предсуществующих капилляров [7].

В клинике состояние почек при описторхозе изучено недостаточно. У пациентов с хроническим описторхозом наблюдали протеинурию, гематурию, цилиндрию; многие исследователи связывают эти проявления с аллергической реакцией на описторхисов [8,9]. Также были описаны случаи иммунного гломерулонефрита с нефротическим синдромом при остром описторхозе, проявлением которого служит выраженная нефропатия [10,11]. Морфогенетических исследований по инициации и кинетике собственных стволовых клеток почек при описторхозе не проводилось, остается неизвестной реакция репликативного потенциала почек на иницирующий субстрат описторхисов — секретом (гранулин), что является важным при выявлении репаративных процессов при частичных резекциях этого органа.

Цель — выявить реакции репликативного потенциала почек при различных формах описторхоза у лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на 60 сирийских хомяках-самцах (*Syrian golden hamster*) массой $95,0 \pm 10,0$ г. Животные разделены на 3 группы:

I — контрольная — 10 животных;

II — опытная — 25 хомяков, заражение животных проводилось 50 метацеркариями *O. felineus*;

III — моделирование суперинвазионной формы описторхоза (СО) — заражение 50 личинками *O. felineus*, повторное заражение 50 метацеркариями через 14 и 25 сут.

Метацеркарии выделялись по методике Г.А. Глазкова [12] из язев (*Leuciscus idus*) одного биотопа. Все манипуляции с животными проводили согласно положениям Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным и Приказу МЗ РФ № 267 от 19 июня 2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Из эксперимента хомяки выводились посредством передозировки наркоза с последующей декапитацией на 7, 15, 30 сут опыта.

Срезы почечной ткани после стандартных гистологических манипуляций окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону. Депарафинирование, демаскировку антигеном и иммуногистохимические реакции проводили в соответствии со стандартными протоколами с использованием автостейнера Bond Max (Leica Biosystems, США). Иммуногистохимические исследования проводили с применением маркеров CD34 (Lab Vision Corporation, США; клон — QBEnd/10, Cell Marque), CD31 (Novokastr, США; клон — JC70, Cell Marque), Oct-4 (Lab Vision Corporation, США; клон — MRQ-10, Cell Marque), CD117 (Lab Vision Corporation, США; клон — YR145, Cell Marque) и Ki-67 (RTU, США; клон — MIB-1, Agilent/Dako). Результаты иммуногистохимической реакции оценивали путем полуколичественных и количественных характеристик: интенсивность реакции по шкале от 0 до 3 баллов (0 — реакция отсутствует, 1 — слабая реакция, 2 — умеренная реакция, 3 — выраженная реакция) и количество позитивно окрашенных клеток в 1 поле зрения (п.з.; при увеличении $\times 400$). Подсчет количества позитивно окрашенных клеток выполняли в 10 п.з. при увеличении $\times 400$ и рассчитывали среднее арифметическое. Изучение стеклопрепаратов проводили на микроскопе Axio Lab.A1 (Carl Zeiss Microscopy, Германия) с дальнейшей морфометрической оценкой количественных параметров.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ Office Excel 2007 (Microsoft, США) на IBMPC/AT Pentium-IV в среде Windows 7.0. Результаты представлены в долях (%), в виде медианы (Me), нижнего (Q25) и верхнего (Q75) квартилей. Сравнение проводили с использованием непараметрического метода Манна-Уитни. Уровень статистической значимости — $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 7 сут после заражения в опытной группе при микроскопическом и гистологическом исследовании изменения в почках минимальны. Морфологические изменения были сходны и соответствовали морфологической картине, наблюдаемой в контрольной группе. В группе с СО отмечался очаговый отек интерстиция и незначительная лимфоидная инфильтрация в корковом веществе; в клубочках значимых изменений не обнаружено.

Микроскопическая картина почек на 15 сут

эксперимента у животных II и III групп значительно отличалась от группы I (контроль): регистрировали морфологические изменения разной степени выраженности в различных отделах нефрона. Наблюдалось увеличение размера клубочков с умеренным сдавлением капиллярных петель, в некоторых из них выявляли очаговый склероз капсулы и капиллярных петель. В корковом веществе отмечали вакуолизацию цитоплазмы некоторых клеток эпителия извитых канальцев. В проксимальных канальцах присутствовали признаки гиалиново-капельной дистрофии, фокально регистрировали признаки некробиоза. Фиксировали частичное слущивание десквамированного эпителия с образованием мелких очагов денудации, также

обнаруживали очаги фиброза и склероза. Установлено, что при СО до 28% клубочков были гипертрофированными, тогда как во второй группе такое изменение клубочков наблюдали на поздних сроках. При этом, до 10% клубочков находились в колабированном состоянии с начинающимися признаками гломерулосклероза, что сопровождалось стазом в капиллярах почечного тельца.

В строме почек и в стенке канальцев во второй группе (разовое заражение метацеркариями *O. felinus*) наблюдали увеличение показателей маркера CD31, в клубочковом аппарате — умеренную экспрессию маркера CD34, что свидетельствует об активации стволовых клеток в данных структурах (рис. 1 А, Б, В).

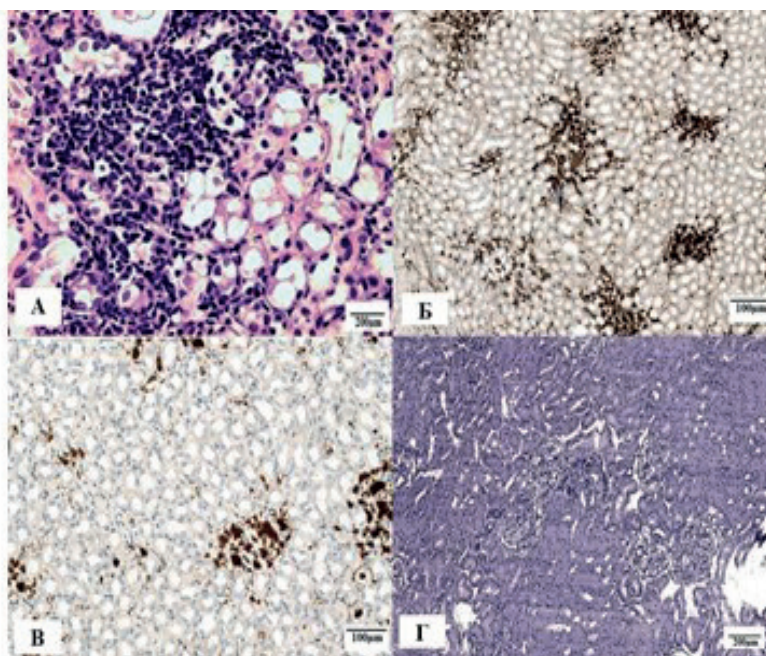


Рис. 1. Группа с СО 15 сут эксперимента: А — выраженная пролиферация почечных канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 40$; Б — мембранная экспрессия маркера CD34 в почечных канальцах. Иммуногистохимическая реакция с CD34. Увеличение $\times 20$; В — цитоплазматическая экспрессия маркера CD31 в клубочках. Иммуногистохимическая реакция с CD31. Увеличение $\times 10$; Г — близкое расположение клубочков с умеренным склерозом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 20$.

Кроме этого, обнаружено повышение числа почечных капилляров в самом клубочке (в I группе — $31,00 \pm 12,74$). В третьей группе (суперинвазионная форма описторхоза) выявлена выраженная пролиферация стволовых и прогениторных клеток в формирующихся сосудах, а также эпителиальных структур канальцев (табл. 1).

На 30 сут эксперимента в просвете извитых канальцев наблюдали зернистые цилиндры. Вблизи клубочков обнаружены воспалительные инфильтраты в виде лимфоноуклеаров. В препаратах выявляли очаговый интерстициальный фиброз, который был более выражен, чем в опытной группе. Наблюдалось сегментацию клубочков, сопровождавшаяся увеличением количества капилляров почечного тельца. Они были гипертрофированы, располагались близко друг к другу, часть находилась в выраженном склерозе в сравнении со второй группой эксперимента (рис. 1 Г).

В нефронах регистрировали увеличение диаметра клубочка и его площади в сравнении с группой первичного заражения описторхами (рис. 2 А). Здесь отмечена выраженная экспрессия маркеров CD31 и Oct-4 (рис. 2 Б, В) и выраженная пролиферация многослойного переходного эпителия в лоханке (рис. 2 Г).

В ходе эксперимента было установлено, что в стенке почечных канальцев выявляется более высокий регенераторный потенциал по сравнению с клубочками, т.к. в данных структурах при суперинвазионном описторхозе наблюдается экспрессия маркера CD34, Oct-4, CD117. При исследовании пролиферативной активности экспрессия маркера Ki-67 в данных структурах выше, чем в клубочковом аппарате.

Практика патологоанатомических вскрытий пациентов, умерших с суперинвазионным описторхозом в гипе-

Таблица 1. Экспрессия моноклональных антител в группах наблюдения на 15 сут эксперимента, Ме (Q25–Q75)

Маркеры	Строма			Паренхима		
	I группа	II группа	III группа	I группа	II группа	III группа
CD34, кл/мм ²	3,60 ± 1,24 (1,76 – 4,84)	11,70 ± 2,78** (8,92 – 14,48)	17,80 ± 5,87** (11,93 – 23,67)	2,70 ± 1,25 (1,45 – 3,95)	10,70 ± 0,43** (10,27 – 11,13)	11,80 ± 0,54* (11,26 – 12,34)
Ost4, кл/мм ²	4,60 ± 3,85 (0,75 – 8,45)	12,70 ± 5,41* (7,29 – 18,11)	39,50 ± 16,19* (23,31 – 55,69)	0,40 ± 0,20 (0,20 – 0,60)	1,20 ± 0,09** (1,11 – 1,29)	1,90 ± 0,95* (0,95 – 2,85)
CD117, кл/мм ²	1,06 ± 0,78 (0,28 – 1,84)	7,08 ± 3,48** (3,60 – 10,56)	19,97 ± 7,93** (12,04 – 27,90)	1,45 ± 0,68 (0,77 – 2,13)	2,70 ± 1,10* (1,60 – 3,80)	3,60 ± 3,50** (0,10 – 7,10)
CD31, кл/мм ²	2,10 ± 0,74 (1,36 – 2,84)	8,40 ± 0,68** (7,72 – 9,08)	14,55 ± 5,65* (8,90 – 20,20)	4,80 ± 0,80 (4,0 – 5,6)	8,40 ± 1,08** (7,32 – 9,48)	10,80 ± 0,45* (10,35 – 11,25)
Ki-67, %	1,6	3,0**	9,0*	0,8	2,4*	7,6**

Примечание: * — статистически значимые различия в сравнение с I группой, $p < 0,05$, ** — статистически значимые различия в сравнение с I группой, $p < 0,01$. Каждый маркер анализировался в 10 п.з. при увеличении объектива х400

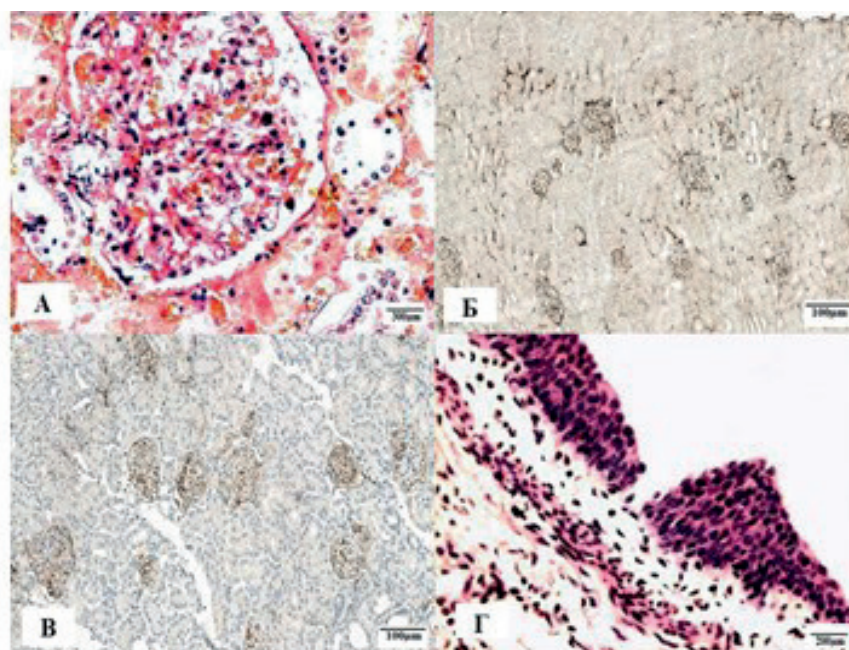


Рис. 2. Группа с СО на 30 сут эксперимента: А — повышение количества петель в клубочках. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х40; Б — мембранная экспрессия маркера CD31 в почечных клубочках. Иммуногистохимическая реакция с CD31. Увеличение х10; В — ядерная экспрессия маркера Ost4 в почечных клубочках. III группа. Иммуногистохимическая реакция с Ost4. Увеличение х20; Г — пролиферация переходного эпителия лоханки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х40.

рэндемичном очаге, показала редкое участие почек как основного компонента непосредственной причины смерти. Исключение составляют выраженное системное воспаление (сепсис) и развитие хронической болезни почек на фоне диффузного иммунокомплексного гломерулонефрита. Можно предположить, что активный васкулогенез, т.е. CD-34-положительные (эндотелиальные) клетки, позволяет обогащать клубочки дополнительными функциональными структурами и усиливать компенсаторные возможности органов в целом. Следует отметить, что при суперинвазивном описторхозе формируется неоангиогенез, подразделяющийся на ангиогенез — трихотомическое ветвление из существующих сосудистых образований и васкулогенез — развитие сосудов de novo из стволовых клеток. Последний процесс наблюдается в различных органах независимо

от места вегетирования паразита [2,7].

Важную роль в организации микроциркуляторного русла почки имеют перicyты. Как известно, они активно экспрессируют васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), поэтому выявленная активность маркера CD31 достигает 3 баллов, что подтверждает факт того, что подоциты, образуя обширную сеть вокруг капилляров, активно участвуют в процессе ангиогенеза и созревании сосудов при воздействии секрета *O. felinus*. В целом, число петель в клубочках при СО увеличивается на 24,3% ($67,4 \pm 3,6$). Кроме этого, при использовании гистохимических окрасок было подтверждено, что умеренные склеротические изменения вокруг клубочкового аппарата являются следствием активации фибробластического дифферона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что секретом *O. felineus* инициирует активацию стволовых клеток в почечных канальцах и периферии микроциркуляторного русла. Выявлена активная пролиферация переходного эпителия лоханок и начальных отделов мочеточника. Под действием секрета паразита наблюдается выраженная пролиферация стволовых клеток в петлях клубочков, что может оказывать

протекторный эффект при критических состояниях организма хозяина паразитов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: Урузбаев Р.М. — сбор, перевод и анализ материала, написание текста, Бычков В.Г., Вихарева Л.В. — редактирование, Молокова О.А. — концепция литературного обзора, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков В.Г., Иванюженко Н.Д., Шевчук О.Н. Описторхоз в сочетании с алкогольной интоксикацией у людей и в эксперименте. Клинико-морфологическое исследование // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1986. № 5. С. 30-33.
2. Бычков В.Г., Чернов И.А., Хадиева Е.Д., и др. Закономерности пролиферативных реакций при описторхозе: их роль в канцерогенезе и регенерации // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 52.
3. Соловьева О.Г. Клинико-патогенетические особенности заболевания легких при суперинвазивном описторхозе у населения Среднего Приобья. Дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень; 2011.
4. Куликова С.В. Структурно-функциональные изменения сердца и антропометрических показателей у больных суперинвазивным описторхозом. Дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2011.
5. Пахарукова М.Ю. Структурно-функциональная организация системы метаболизма ксенобиотиков у возбудителя описторхоза *Opisthorchis felinus* (Rivolta, 1884). Дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск; 2016.
6. Помазной М.Ю. Транскриптомный анализ трематоды *Opisthorchis felinus*. Дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск; 2015.

7. Bychkov V.G., Zolotukhina V.M., Khadiyeva E.D., et al. Hypereosinophilic Syndrome, Cardiomyopathies, and Sudden Cardiac Death in Superinvasive Opisthorchiasis // *Cardiology Research and Practice*. 2019. Vol. 2019. P. 4836948. doi: 10.1155/2019/4836948
8. Рычкова Е.К., Козина О.И., Сазонова Л.В. Поражение почек при описторхозе. В сб.: Материалы 1-го съезда терапевтов Тюменской области. Тюмень; 1970. С. 88-90.
9. Озеретковская Н.Н., Зальнова Н.С., Тумольская Н.И. Клиника и лечение гельминтозов. Инфекционные и паразитарные заболевания. Л.: Медицина; 1985.
10. Шульцев Т.П., Цаленчук Я.П., Ольхин В.А. Нефротический синдром при описторхозе // Клиническая медицина. 1973. Т. 51, № 8. С. 132-135.
11. Калюжин В.В., Коваль В.В., Калюжина Е.В., и др. Поражение почек при хроническом описторхозе // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2008. № 4. С. 14-16.
12. Глазков Г.А. Выделение метатеркариев некоторых трематод из пораженной ткани рыб методом переваривания в искусственном желудочном соке. Болезни и паразиты рыб ледовитоморской провинции (в пределах СССР). Томск; 1979. С. 72-82.

REFERENCES

1. Bychkov VG, Ivanyuzhenko ND, Shevchuk ON. Opisthorkoz v sochetanii s alkohol'noy intoksikatsiyey u lyudey i v eksperimente. Kliniko-morfologicheskoye issledovaniye. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnyye Bolezni*. 1986;(5):30-3. (In Russ).
2. Bychkov VG, Chernov IA, Khadiyeva YeD, et al. Patterns of proliferative reactions in opisthorkiasis: their role in carcinogenesis and regeneration. *Morphology*. 2018;153(3):52. (In Russ).
3. Solov'yeva OG. Kliniko-patogeneticheskiye osobennosti zabolevaniy legkikh pri superinvazionnom opisthorkhoze u naseleniya Srednego Priob'ya [dissertation]. Tyumen; 2011. (In Russ).
4. Kulikova SV. Strukturno-funktsional'nyye izmeneniya serdtsa i antropometricheskikh pokazateley u bol'nykh superinvazionnym opisthorkhozom [dissertation]. Tyumen; 2011. (In Russ).
5. Pakharukova MYu. Strukturno-funktsional'naya organizatsiya sistemy metabolizma ksenobiotikov u vozbuditelya opisthorkhoza *Opisthorchis felinus* (Rivolta, 1884) [dissertation]. Novosibirsk; 2016. (In Russ).
6. Pomaznoy MYu. Transkriptomnyy analiz trematody *Opisthorchis felinus* [dissertation]. Novosibirsk; 2015. (In Russ).
7. Bychkov VG, Zolotukhina VM, Khadiyeva ED, et al. Hypereosinophilic

- Syndrome, Cardiomyopathies, and Sudden Cardiac Death in Superinvasive Opisthorchiasis. *Cardiology Research and Practice*. 2019;2019:4836948. (In Russ). doi: 10.1155/2019/4836948
8. Rychkova EK, Kozina OI, Sazonova LV. Porazheniye pochk pri opisthorkhoze. In: *Materialy 1-go s'yezda terapevtov Tyumenskoy oblasti*. Tyumen'; 1970. P. 88-90. (In Russ).
9. Ozeretskoyanskaya NN, Zal'nova NS, Tumol'skaya NI. *Klinika i lecheniye gel'mintozov. Infektsionnyye i parazitarnyye zabolevaniya*. Leningrad: Meditsina; 1985. (In Russ).
10. Shul'tsev TP, Tsalenchuk YaP, Ol'khin VA. Nefroticheskiy sindrom pri opisthorkhoze. *Klinicheskaya Meditsina*. 1973;51(8):132-5. (In Russ).
11. Kalyuzhin VV, Koval' VV, Kalyuzhina EV, et al. Porazheniye pochk pri khronicheskom opisthorkhoze. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnyye Bolezni*. 2008;(4):14-6. (In Russ).
12. Glazkov GA. Vydeleniye metatserkariyev nekotorykh trematod iz porazhennoy tkani ryb metodom perevarivaniya v iskusstvennom zheludochnom soke. *Bolezni i parazyty ryb ledovitomorskoy provintsii (v predelakh SSSR)*. Tomsk; 1979. P. 72-82. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

*Ринат Маратович Урузбаев — к.м.н., доцент кафедры патанатомии и судебной медицины, Тюменский государственный медицинский университет; врач-патологоанатом отделения онкоморфологии и ВТМИ патологоанатомического бюро, Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень, Россия.
e-mail: uruzbaevrm@mail.ru

Виталий Григорьевич Бычков — д.м.н., профессор, профессор кафедры патанатомии и судебной медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0211-2669>

Лариса Владимировна Вихарева — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>

Ольга Александровна Молокова — д.м.н., доцент, профессор кафедры патанатомии и судебной медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3736-3089>

AUTHORS INFO

*Rinat M. Uruzbaev — MD, Cand.Sci.(Med.), Associate Professor of the Pathological Anatomy and Forensic Medicine Department, Tyumen State Medical University; Pathologist of the Oncomorphology and HTMI Department, the Pathological Bureau Multidisciplinary, Clinical Medical Center "Medical City".
e-mail: uruzbaevrm@mail.ru

Vitaly G. Bychkov — MD, Dr.Sci.(Med.), Professor, Professor of the Pathological Anatomy and Forensic Medicine Department, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0211-2669>

Larisa V. Vikhareva — MD, Dr.Sci.(Med.), Professor, Head of the Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery Department, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>

Olga A. Molokova — MD, Dr.Sci.(Med.), Associate Professor, Professor of the Pathological Anatomy and Forensic Medicine Department, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3736-3089>