

Экспериментальная модель хронического очагового остеомиелита для исследований *in vivo*

В.Н. Митрофанов, О.П. Живцов, Н.Ю. Орлинская, Д.В. Давыденко

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Введение. С появлением новых лечебно-диагностических алгоритмов курации пациентов с остеомиелитом нарастает потребность в сравнении методик хирургической санации и пластики дефектов костной ткани в условиях инфекционного процесса с целью создания экспериментальной стандартизованной модели этого заболевания, максимально приближенной к клинической картине остеомиелита у человека. Цель нашего исследования – разработка экспериментальной модели стандартизованной хронической гнойной костной полости, подходящей для комплексной оценки эффективности хирургической санации гнойной раны и остеопластических свойств костезамещающих материалов.

Материалы и методы. Был сформирован стандартизованный дефект большой берцовой кости у 24 особей кроликов. В качестве инфекционного возбудителя применялся штамм *Staphylococcus aureus*. Проводили динамическую оценку основных показателей общих анализов крови животных. При помощи методов рентгенографии, компьютерной томографии и гистологических исследований оценивали формирование хронического остеомиелита.

Результаты. Было показано, что разработанная модель обеспечивала формирование гнойной раны, выявлен дефект с признаками хронического гнойно-воспалительного процесса.

Заключение. Предлагаемая модель хронического остеомиелита является воспроизводимой. Указанная универсальность и наличие идентичных по размерам и месту положения костных дефектов делают модель пригодной для исследования широкого спектра свойств новых остеопластических материалов.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, эксперимент, экспериментальные животные

Для корреспонденции: Олег Петрович Живцов. E-mail: zhivtsovoleg@gmail.com

Для цитирования: Митрофанов В.Н., Живцов О.П., Орлинская Н.Ю., Давыденко Д.В. Экспериментальная модель хронического очагового остеомиелита для исследований *in vivo*. Клини. эксп. морфология. 2021;10(1):71–77. DOI:10.31088/CEM2021.10.1.71-77.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России (№ АААА-А18-118052190094-8).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 04.08.2020. Получена после рецензирования 17.09.2020. Принята в печать 26.10.2020.

Experimental model of chronic focal osteomyelitis for *in vivo* studies

V.N. Mitrofanov, O.P. Zhivtsov, N.Yu. Orlinskaya, D.V. Davydenko

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

Introduction. The article describes an experimental model of chronic suppurative osteomyelitis in a rabbit. As new therapeutic and diagnostic algorithms for the supervision of patients with osteomyelitis appear, there is an growing need to compare the methods of surgical debridement and plasty of bone defects in an infectious process, in order to create experimental standardized pathological conditions as close to the clinical course of the disease in humans as possible. The aim of the study was to develop an experimental model of a standardized chronic purulent bone cavity, suitable for a comprehensive assessment of surgical debridement effectiveness and osteoplastic properties of bone substitute materials.

Materials and methods. A standardized defect of the tibia in 24 rabbits was formed. The *Staphylococcus aureus* strain was used as an infectious agent. A dynamic assessment of the main indicators of blood counts in animals was carried out. The formation of chronic osteomyelitis was evaluated using radiography, computed tomography methods and histological studies.

Results. It was shown that purulent bone wound developed in experimental animals with the technique created, and a defect with signs of a chronic purulent-inflammatory process was demonstrated.

Conclusion. The proposed model of chronic osteomyelitis is reproducible. Operational flexibility and identical in size and location bone defects allow to use this model in new osteoplastic material research.

Keywords: chronic osteomyelitis, experiment, experimental animals

Corresponding author: Oleg P. Zhivtsov. E-mail: zhivtsovoleg@gmail.com

For citation: Mitrofanov V.N., Zhivtsov O.P., Orlinskaya N.Yu., Davydenko D.V. Experimental model of chronic focal osteomyelitis for *in vivo* studies. Clin. exp. morphology. 2021;10(1):71–77. DOI:10.31088/CEM2021.10.1.71-77 (In Russ.).

Funding. The work was carried out within the framework of State Assignment to Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (No. AAAA-A18-118052190094-8).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 04.08.2020. **Received in revised form** 17.09.2020. **Accepted** 26.10.2020.

Введение

Несмотря на достижения современной науки, технического прогресса, остеомиелит продолжает оставаться нерешенной до конца проблемой. По-прежнему основным и самым эффективным способом его лечения является хирургический, включающий радикальное удаление всех нежизнеспособных тканей. В настоящее время нет устраивающего всех хирургов остеопластического материала, обладающего стойкими остеокондуктивными и остеоиндуктивными эффектами. Постоянно предлагаются новые научно-технические решения, которые необходимо изучать. Эксперимент *in vivo* сочетает возможности клинической, рентгенологической, лабораторной и статистической оценки результатов [1–5], поэтому воспроизводимые экспериментальные модели хронического остеомиелита с привлечением доступных лабораторных животных необходимы в современных условиях. В настоящей публикации описаны результаты создания воспроизводимой экспериментальной модели, позволяющей изучать анатомические, функциональные взаимоотношения костного дефекта и окружающих тканей, оценивать эффективность методов лечения [6].

Разнообразие представленных в литературе способов экспериментального воспроизведения гнойной патологии с дефектами костных структур на животных демонстрирует неоднозначный подход к проведению экспериментальных исследований. Часто отмечается индивидуализированный дизайн моделирования заболевания, ограничивающий объективный анализ полученных результатов.

Всемирно известные научные группы продолжают создавать разные экспериментальные модели для проведения разнообразных исследований, в том числе модели хронического остеомиелита на крысах [7], и они продемонстрировали эффективность. Однако моделирование на мелких животных имеет ряд недостатков. Технология одной из разработок включает нанесение незначительных по размеру дефектов, что позволяет исследовать антибактериальные свойства фармакологических препаратов. Некоторые исследователи, стремясь создать ортопедически значимый дефект, вынуждены применять методики остеосинтеза уже на этапе нанесения дефекта, что усложняет воспроизведение модели. Описаны модели с несколькими фрезевыми дефектами одной кости [8]. Такая методика является воспроизводимой

и обоснованной. Тем не менее для применения подобных технологий необходимы расчеты высокой степени для идентичности течения патологического процесса у экспериментальных животных различных видов. Наблюдение за животным с неоднократно нанесенным костным дефектом требует повышенного внимания вследствие специфики операционной травмы, повышения рисков осложнений. В некоторых публикациях описаны достоверные результаты исследований на кроликах с локализацией гнойного очага на бедре [9]. Значительные размеры дефекта способствуют детальному исследованию остеопластических свойств разных препаратов. Подобные модели могут быть воспроизведены с высокой точностью, но анатомические особенности кроликов и распространение гнойных затеков в проксимальном направлении усложняют дренирование гнойного содержимого на этапе наблюдения за хронизацией заболевания. Возможен высокий риск генерализации гнойного воспалительного процесса [10, 11].

В связи с высокой актуальностью изучаемой нами гнойно-воспалительной патологии опорно-двигательного аппарата, отсутствием подходящей экспериментальной модели, необходимой для проведения последующего сравнительного анализа предполагаемых хирургических методик лечения, была поставлена цель разработать экспериментальную модель стандартизованной хронической гнойной костной полости, подходящую для комплексной оценки эффективности хирургической санации гнойной раны и остеопластических свойств костезамещающих материалов.

Материалы и методы

Модель отработывалась на 24 кроликах породы «серый великан» 6–8-месячного возраста весом от 1800 до 2100 граммов в отделении экспериментальной хирургии с виварием ПИМУ согласно требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 2014). Все манипуляции проводили в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ПИМУ от 10.03.2015 (протокол № 4). Выведение животных из эксперимента осуществляли воздушной эмболией под наркозом.

В качестве инфекционного возбудителя применялся штамм *Staphylococcus aureus*. Для подготовки операционного поля удаляли волосяной покров в области оперативного вмешательства, трехкратно дезинфицировали растворами антисептиков, отгораживали стерильным бельем. Все болезненные процедуры и операции проводили под обезболиванием (золетил 50 10 мг/кг + ксила 50 мг/кг).

Хирургический доступ осуществляли по передней поверхности проксимальной метаэпифизарной области большеберцовой кости продольным разрезом с послойным рассечением кожи, подкожной клетчатки, фасции длиной 3,0 см. Края раны разводили острыми крючками. Распатором Фарабефа скелетировали большую берцовую кость на площади 2×1 см. Фрезой диаметром 4,0 мм вдоль оси кости формировали дефект надкостницы, кортикального слоя и губчатого вещества размерами $8,0 \times 4,0$ мм глубиной 4,0 мм (рис. 1). Размеры дефекта контролировали при помощи штангенциркуля ШЦ-1 с глубиномером.

Дефект инфицировали взвесью суточной культуры стафилококка в стерильном физиологическом растворе в дозе 40–45 млн колониеобразующих единиц (КОЕ) и 0,2 г стерильного кварцевого песка на 1 кг массы тела животного.

В костной полости кварцевый песок выполнял роль «секвестров» с большой площадью поверхности, что способствовало формированию биопленки как субстрата для развития хронического гнойного процесса. Завершали операцию наложением послойного узлового шва раны.

Для получения хронической гнойной свищевой раны через 72 часа после операции снимали 3–4 шва в проксимальной части раны и разводили ее края на протяжении 1 см.

Пассивное дренирование очага хронического воспаления рассматривали как надежную профилактику ге-

нерализации процесса, что исключало риск летального исхода у животных. С целью хронизации гнойного воспаления одновременно с формированием свища реинфицировали костную полость культурой *Staphylococcus aureus* в дозе 15–20 млн КОЕ на 1 кг массы тела кролика. Такие «подсевы» применяли трехкратно с интервалом 72 часа. Оставшиеся швы кожной раны снимали через 10 суток после оперативного вмешательства. Трехкратное реинфицирование обеспечивало формирование хронической свищевой раны (рис. 2). Динамический контроль за состоянием раны и животного, развитием воспалительного процесса осуществляли в ходе ежедневного клинического наблюдения и анализа крови на анализаторе (автоанализатор DREW-3, DrewScientific, Великобритания). Бактериологическое исследование раневого отделяемого из свища проводили на 14-е сутки после операции. У всех животных выявлена смешанная флора: *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Всем оперированным особям тотчас после операции и через 30 суток выполнялись рентгенография и компьютерная томография (КТ) области вмешательства. После прекращения действия наркоза экспериментальные животные не опирались на оперированную конечность, поджимали ее.

Экспериментальный материал фиксировали в растворе нейтрального 10% формалина. Костную ткань подвергали декальцинации в бескислотном растворе. Стандартную гистологическую проводку осуществляли на аппарате Excelsior ES (Thermo Scientific, США). После проводки изготавляли парафиновые блоки с использованием заливочной станции HistoStar (Thermo Scientific, США). Срезы толщиной 4–6 мкм получали на микротоме Microm HM 325 (Thermo Scientific, США). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином при помощи станции для окраски Gemini AS (Thermo Scientific, США).

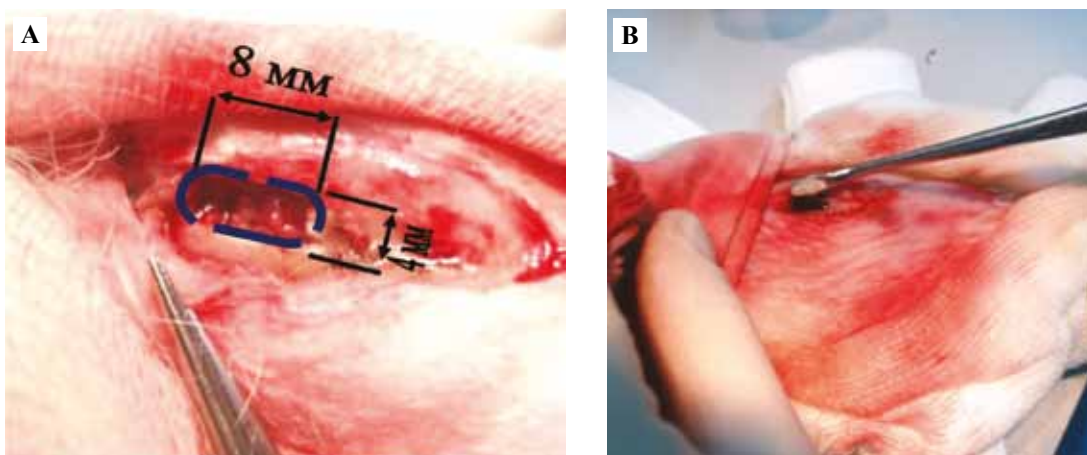


Рис. 1. Сформированный стандартизованный дефект большой берцовой кости.

А – форма дефекта и размеры, В – интраоперационное внесение инфицирующей смеси

Fig. 1. Defect of the tibia.

A – defect's shape and dimensions, B – intraoperative administration of the infectious agent

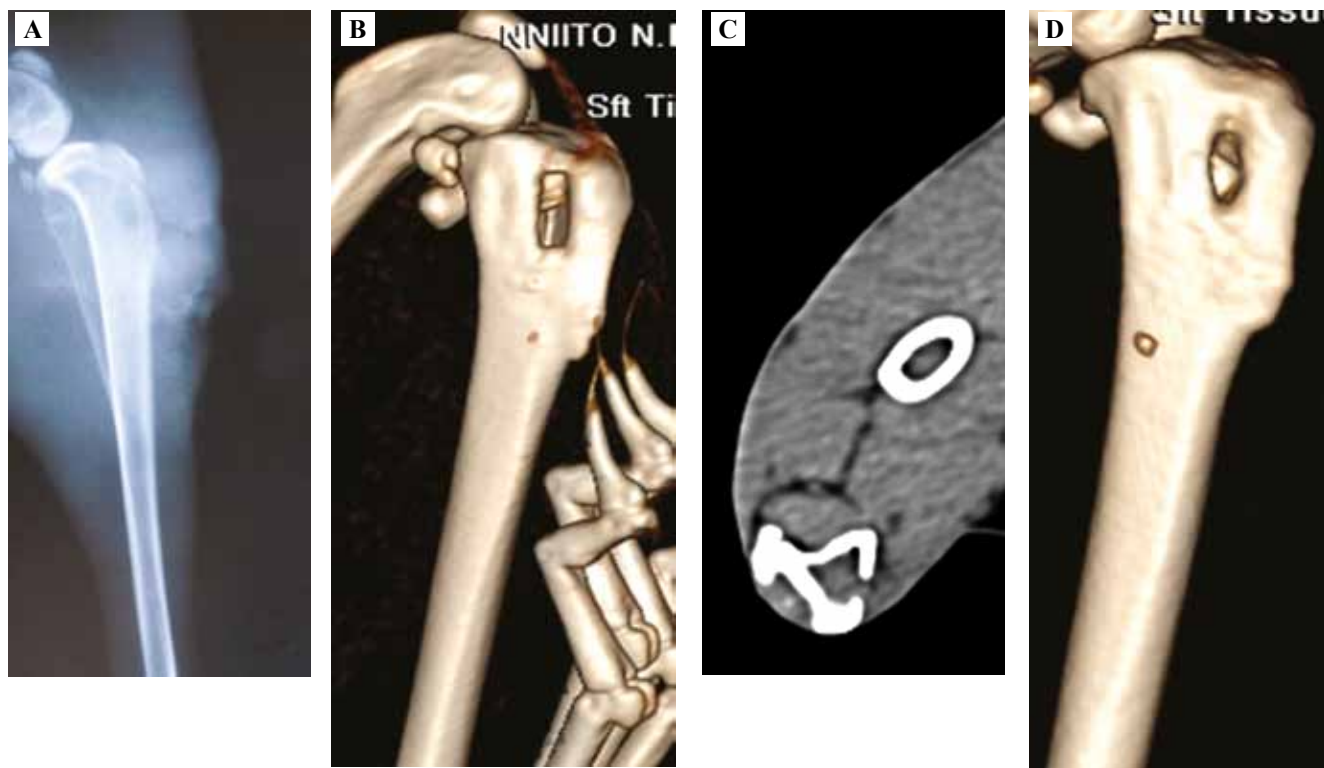


Рис. 2. Визуализация дефекта большеберцовой кости.

А – рентгенография области верхней трети левой голени кролика с нанесенным дефектом, В – интраоперационная КТ картина оперированного сегмента, С – аксиальный срез большеберцовой кости через центр дефекта, D – трехмерная КТ реконструкция области оперированного сегмента с нанесенным дефектом через 30 суток после операции

Fig. 2. Visualisation of the tibia defect.

A – X-ray of the left tibia with applied defect, B – intraoperative CT scan, C – axial section of the tibia through the center of the defect, D – 3-dimensional CT reconstruction of the defect area 30 days after the surgery

Результаты и обсуждение

Отмечались гиперемия, локальное повышение температуры, при пальпации флюктуация, кролики отдергивали лапу, что расценивалось как признак боли. Формирование свища приводило к исчезновению флюктуации, отмечалось густое гнойное отделяемое в объеме 1–2 мл в сутки. Нарушение функции смежных суставов не определялось.

Через 8–10 дней после оперативного вмешательства наблюдали полное восстановление опороспособности конечности. Гнойно-некротическая рана характеризовалась наличием свищевого хода, дном которого являлась костная ткань. Отмечалось образование участков некрозов мягких тканей и грануляций, легко кровоточащих при зондировании раны. Раневое отделяемое содержало песчинки. Клиническими признаками хронического гнойного воспаления экспериментальной модели традиционно считаются 1) наличие очагов влажного или сухого некроза мягких тканей (кожа, клетчатка, фасция, мышца), 2) медленное, мозаичное выполнение раны вялыми, бледными, легко кровоточащими грануляциями, 3) существование свищевой гнойной раны на всем сроке наблюдения после оперативного вмешательства.

Интраоперационная рентгенография выявила дефект костной ткани в метаэпифизарной области с рентгенологическим просветлением и чередующимися очагами затемнения. Участки затемнения обуславливались наличием инородных тел – кварцевого песка. Через 30 суток после операции эти признаки сохранялись.

Результаты интраоперационного КТ исследования – прямоугольный дефект большой берцовой кости со сторонами 8×4 мм. Расположен вдоль оси конечности, имеет четкие контуры.

Через 30 суток на компьютерных томограммах дефект костной ткани имел неправильную форму, неровные края, свободно лежащие мелкие рентгеноконтрастные объекты в полости, признаки периостальной реакции, окружающей очаг (рис. 2).

Через 30 суток животных выводили из эксперимента. Сегмент кости, содержащий гнойную костную полость, подвергали гистологическому исследованию.

В ходе гистологического исследования был выявлен дефект с признаками хронического гнойно-воспалительного процесса. Со стороны периоста определялись очаги гнойно-некротического воспаления с большим количеством нейтрофильных и сегментоядерных лейкоцитов, фибрина и микробных колоний (рис. 3).

Гнойный воспалительный процесс с наличием участков рассасывания костных фрагментов и формированием абсцессов визуализировался и со стороны костномозговой полости в областях, смежных с дефектом (рис. 4).

Вокруг отграничивающихся участков воспаления были обнаружены разрозненные безостеоцитные костные балки (рис. 5). Очаги гнойного расплавления выявлены и со стороны периоста. Гнойный процесс захватывал кортикальную костную пластинку, о чем свидетельствовали участки ее рассасывания, что расценивалось нами как формирование свищевого хода (рис. 6).

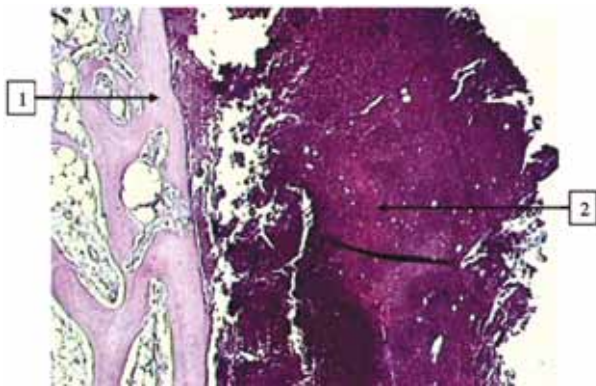


Рис. 3. Гнойно-некротический очаг краевой области дефекта через 30 суток после его создания. 1 – губчатая костная ткань края дефекта, 2 – очаг гнойного воспаления. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

Fig. 3. Purulent necrotic focus in the defect margin 30 days after the surgery. 1 – cancellous bone tissue in the defect margin; 2 – focal purulent inflammation. H&E stain, $\times 50$

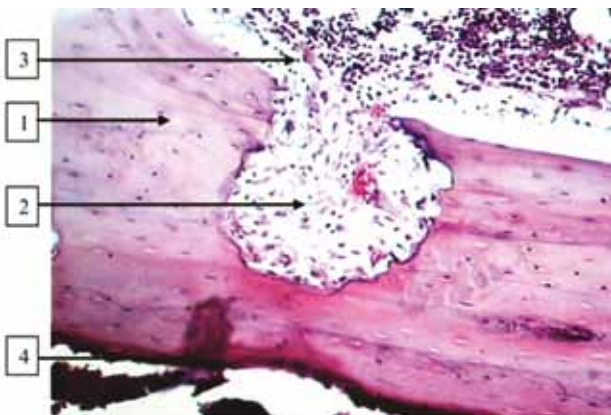


Рис. 4. Гистологическая картина формирования абсцесса. 1 – кортикальная костная пластинка, прилегающая к дефекту, 2 – очаг рассасывания костной ткани, 3 – гнойно-воспалительный инфильтрат в костномозговом канале, 4 – периост. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 4. Abscess formation. 1 – cortical bone plate adjacent to the defect, 2 – focus of bone tissue resorption, 3 – purulent inflammatory infiltrate in the bone marrow canal, 4 – periosteum. H&E stain, $\times 200$

Таким образом, разработанная модель обеспечивала формирование хронической гнойной раны, локализованной в области дефекта кости.

Морфологическая картина соответствовала макроскопической, полученной при КТ на 30-е сутки эксперимента, подтверждающей наличие очага низкой рентгенологической плотности и периостальной воспалительной реакции.

Наряду с применением клинко-рентгенологических методов и выполнением гистологического исследования, подтверждающими формирование хронической гнойной костной полости у экспериментальных животных, проводилась динамическая

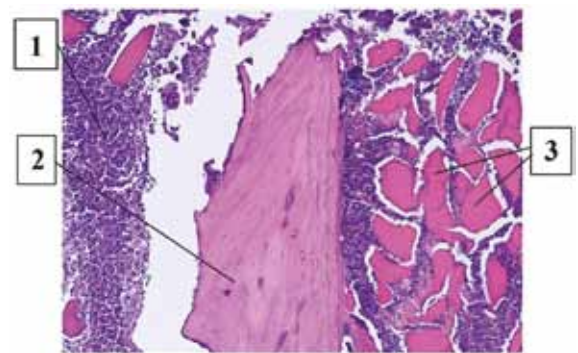


Рис. 5. Область очага хронического воспаления.

1 – очаг гнойного воспаления, 2 – костный секвестр, 3 – безостеоцитные костные фрагменты. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 5. The area of chronic inflammation. 1 – focus of purulent inflammation, 2 – bone sequestration, 3 – osteocytic bone fragments. H&E stain, $\times 200$

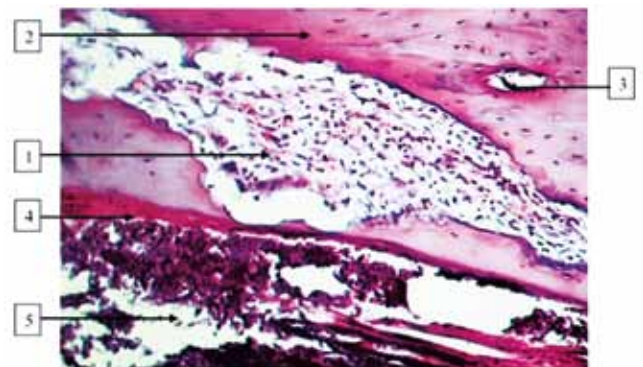


Рис. 6. Участок рассасывания кортикальной костной ткани – формирование свищевого хода. 1 – грануляционная ткань в формирующемся свищевом ходе, 2 – компактная костная ткань, 3 – гаверсов канал, 4 – эндост, 5 – очаг гнойного воспалительного процесса в костномозговом канале. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 6. The resorption site of the cortical bone tissue – the fistula formation. 1 – granulation tissue in the forming fistula, 2 – compact bone tissue, 3 – Havers channel, 4 – endosteum, 5 – a focus of a purulent inflammation in the bone marrow canal. H&E stain, $\times 200$

оценка основных показателей общих анализов крови у 27 животных через 7, 14, 30 суток от первого внесения инфицирующей смеси в созданный дефект костной ткани. Через 7 суток от начала эксперимента число лейкоцитов возрастало на $18,6 \pm 3,1\%$, тромбоцитов на $14,8 \pm 1,7\%$. Гемоглобин снижался на $15,3 \pm 2,4\%$. Через 14 суток число лейкоцитов превышало исходные показатели на $10,4 \pm 2,1\%$, тромбоцитов на $14,3 \pm 2,3\%$, а концентрация гемоглобина уменьшилась на $10,3 \pm 0,5\%$. Через 30 суток ничего из измеряемых показателей к исходным значениям не возвращалось.

Динамика лабораторных показателей соответствует развитию хронического процесса под влиянием травмы кости, инфекционного фактора и инородных тел. Такие изменения могут служить первыми лабораторными признаками хронизации раневого процесса у экспериментальных животных.

Заключение

В результате проведенного исследования было показано, что разработанная модель обеспечивала формирование гнойной раны, был выявлен дефект с признаками хронического гнойно-воспалительного процесса. Предлагаемая модель хронического остеомиелита является воспроизводимой и основана на стандартизированном нарушении нормальной анатомии опорной структуры, внесении инфицированных инородных тел, повторных инфицированиях костной полости, пассивном дренаже гнойного очага. В течение исследования за животными можно наблюдать в динамике с учетом лабораторных показателей, проводить рентгенологические обследования и гистологическое исследование по завершении эксперимента. Указанная универсальность и наличие идентичных по размерам и месту положения костных дефектов делает модель пригодной для исследования широкого спектра свойств новых остеопластических материалов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – В.Н. Митрофанов, О.П. Живцов.

Сбор и обработка материала – В.Н. Митрофанов, О.П. Живцов, Н.Ю. Орлинская, Д.В. Давыденко.

Написание текста – В.Н. Митрофанов, О.П. Живцов, Н.Ю. Орлинская, Д.В. Давыденко.

Редактирование – В.Н. Митрофанов, О.П. Живцов, Н.Ю. Орлинская, Д.В. Давыденко.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – V.N. Mitrofanov, O.P. Zhivtsov.

Collected the data and performed the analysis – V.N. Mitrofanov, O.P. Zhivtsov, N.Yu. Orlinskaya, D.V. Davydenko.

Wrote the paper – V.N. Mitrofanov, O.P. Zhivtsov, N.Yu. Orlinskaya, D.V. Davydenko.

Edited the manuscript – V.N. Mitrofanov, O.P. Zhivtsov, N.Yu. Orlinskaya, D.V. Davydenko.

Литература/References

1. Cassat JE, Skaar EP. Recent advances in experimental models of osteomyelitis. *Exp Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(12):1263–5. DOI:10.1586/14787210.2013.858600.
2. Cui T, Li J, Zhen P, Gao Q, Fan X, Li C. Masquelet induced membrane technique for treatment of rat chronic osteomyelitis. *Exp Ther Med*. 2018;16(4):3060–4. DOI:10.3892/etm.2018.6573.
3. Dym H, Zeidan J. Microbiology of acute and chronic osteomyelitis and antibiotic treatment. *Dent Clin North Am*. 2017;61(2):271–82. DOI:10.1016/j.cden.2016.12.001.
4. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. 2004;364(9431):369–79. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16727-5.
5. Worlock P, Slack R, Harvey L, Mawhinney R. An experimental model of post-traumatic osteomyelitis in rabbits. *Br J Exp Pathol*. 1988;69(2):235–44.
6. Lazzarini L, Overgaard KA, Conti E, Shirliff ME. Experimental osteomyelitis: what have we learned from animal studies about the systemic treatment of osteomyelitis? *J Chemother*. 2006;18(5):451–60. DOI:10.1179/joc.2006.18.5.451.
7. Мигулева И.Ю., Савотченко А.М., Петухова М.Н., Панининов А.С., Клюквин И.Ю., Кислицына О.С. и др. Две новые модели экспериментального дефекта кости на голени крысы для исследования регенерации костной ткани после пластики различными материалами. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2015;18(2):34–45.
Miguleva IYu, Savotchenko AM, Petukhova MN, Papaninov AS, Kliukvin IYu, Kislitsyna OS et al. Two original rat tibial bone defect models for the purpose of bone formation and healing process investigations after any graft or bone substitute material implanted. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2015;18(2):34–45.
8. Ладонин С.В., Сонис А.Г., Алексеев Д.Г., Белозерцева Е.А., Вовк Е.А. Моделирование хронического остеомиелита. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011;4(2):344–348.
Ladonin SV, Sonis AG, Alekseev DG, Belozertseva EA, Vovk EA. Modeling of chronic osteomyelitis. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2011;4(2):344–348.
9. Azuara G, García-García J, Ibarra B, Parra-Ruiz FJ, Asúnsolo A, Ortega MA et al. Experimental study of the application of a new bone cement loaded with broad spectrum antibiotics for the treatment of bone infection. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2019;63(2):95–103. DOI:10.1016/j.recot.2018.10.002.
10. Nandi SK, Bandyopadhyay S, Das P, Samanta I, Mukherjee P, Roy S et al. Understanding osteomyelitis and its treatment through local drug delivery system. *Biotechnol Adv*. 2016;34(8):1305–17. DOI:10.1016/j.biotechadv.2016.09.005.
11. Neyisci C, Erdem Y, Bilekli AB, Demiralp B, Kose O, Bek D et al. Treatment of implant-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis with vancomycin-loaded VK100 silicone cement: An experimental study in rats. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018;26(1):2309499017754093. DOI:10.1177/2309499017754093.

Информация об авторах

Вячеслав Николаевич Митрофанов – кандидат медицинских наук, травматолог-ортопед, заведующий отделением гнойной хирургии (остеологии) университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета.

Олег Петрович Живцов – кандидат медицинских наук, травматолог-ортопед отделения гнойной хирургии (остеологии) университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета.

Наталья Юрьевна Орлинская – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник группы патологической анатомии университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета.

Дина Владимировна Давыденко – кандидат биологических наук, научный сотрудник отделения патологической анатомии университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета.

Author information

Vyacheslav N. Mitrofanov – Cand. Sci. (Med.), Orthopedic Traumatologist, Head of the Purulent Surgery Department, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University.

<http://orcid.org/0000-0003-2046-3865>

Oleg P. Zhivtsov – Cand. Sci. (Med.), Orthopedic Traumatologist, Purulent Surgery Department, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University.

<http://orcid.org/0000-0002-2809-1683>

Natalia Yu. Orlynskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Pathology Research Group, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University.

<http://orcid.org/0000-0003-2896-2968>

Dina V. Davydenko – Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Pathology Department, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University.

<http://orcid.org/0000-0002-8339-1291>