Характеристика приживления и гистоструктуры васкуляризованных кожно-фасциальных лоскутов в условиях применения микроинъекций лиофилизата мозговой ткани

Н.А. Щудло, Т.Н. Варсегова, М.М. Щудло

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия

Healing and histostructure of vascularized fasciocutaneous flaps under the conditions of brain tissue lyophilizate microinjections

N.A. Shchudlo, T.N. Varsegova, M.M. Shchudlo

Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia

Цель. Выявление возможного влияния субдермальных инъекций церебролизина на показатели приживления и гистоморфометрические характеристики биологической модели продлённого кожно-фасциального лоскута с осевым кровоснабжением. **Материалы и методы.** У 29 крыс на основе поверхностной нижней эпигастральной артерии (SIEA) сформирован лоскут, продлённый в краниальную сторону по шаблону площадью 18 см², и после 90-минутного клипирования бедренной артерии у места отхождения SIEA реплантирован. После операции выполнены субдермальные микроинъекции церебролизина (по 0,1 мл) – четыре в межангиосомной зоне (группа Cer 1) и в количестве шести с равномерным распределением по площади лоскута (группа Cer 2). Группы сравнения (Comp 1 и 2) – аналогичные инъекции физиологического раствора. Негативный контроль – лоскуты без инъекций. Условная норма – контралатеральные участки кожи. Через 12 дней после операции животные эвтаназированы. Методы: компьютерная планиметрия, гистоморфометрия, иммуногистохимия. **Результаты.** В группах Cer 1 и 2 по сравнению с негативным контролем и плацебо достоверно уменьшены относительные площади дефектов эпидермиса, связанные с частичным некрозом лоскута либо замедленным раневым заживлением (2,15 % и 0,23 % против 13,72 % и 11,33 % соответственно). В Cer 1 отмечена гиповаскуляризация гиподермы, истончение эпидермиса и дермы. В Cer 2 по сравнению с контролем и Cer 1 выявлены наибольшие толщина и капилляризация дермы и гиподермы, а также толщина эпидермиса и численная плотность придатков кожи. Обсуждение. Выраженное уменьшение полиморфноклеточной инфильтрации дермы и гиподермы в опытных группах свидетельствует, что стимулированный субдермальными микроинъекциями церебролизина ангиогенез в дерме протекал на фоне торможения воспалительных реакций и был обусловлен прямым действием на эндотелиальные клетки. **Вывод.** Для оптимизации приживления кожно-фасциальных лоскутов с осевым кровоснабжением в случаях, когда их площадь превышает территорию кровоснабжающей артерии, целесообразно применение микроинъекций церебролизина, равномерно распределённых по всей площади лоскута, включая его ангиосомную и межангиосомную зоны.

Ключевые слова: васкуляризованный кожно-фасциальный лоскут, церебролизин, ангиогенез

Purpose To reveal a possible effect of subdermal injections of cerebrolysin on the parameters of healing and histomorphometric characteristics of the biological model of an extended fasciocutaneous flap with axial blood supply. **Materials and methods** A flap based on the superficial inferior epigastric artery (SIEA) and extended to the cranial side according to a template with an area of 18 cm² was formed in 29 rats. After 90 minutes of femoral artery clipping, it was re-planted at the site of SIEA origination. After the operation, microinjections of cerebrolysin (0.1 ml) were performed subdermally. Four of them were injected in the mezhangiosomal zone in group Cer 1, and six were uniformly distributed over the area of the flap in group Cer 2. Comparison groups (Comp 1 and Comp 2) had injections of saline in similar number and zones. Negative control group had flaps without injections. Conditional normal sites were contralateral areas of the skin. Twelve days after the operation, the animals are euthanized. The methods of the study were computer planimetry, histomorphometry, and immunohistochemistry. **Results** In groups Cer 1 and Cer2, when compared with the negative control and placebo, relative areas of the epidermal defects associated with partial flap necrosis or delayed wound healing (2.15 % and 0.23 % vs. 13.72 % and 11.33 %, respectively) were reliably reduced. In Cer 1, hypovascularization of the hypodermis, thinning of the epidermis and dermis were noted. In Cer 2, compared with the control and Cer 1, the largest thickness and capillarity of the dermis and hypodermis were revealed, as well as the thickness of the epidermis and the numerical density of the skin appendages. **Discussion** The pronounced decrease in polymorphic cell infiltration of the dermis and hypodermis in the experimental groups indicates that the angiogenesis in the dermis stimulated by subdermal microinjections of cerebrolysin occurred by inhibition of inflammatory reactions and was caused by the direct action on endothelial cells. **Conclusion** To optimize the healing of fasciocutaneous flaps with axial blood supply in cases where their area exceeds the territory of the blood supplying artery, it is advisable to use microinjections of cerebrolysin uniformly distributed over the entire area of the flap, including its angiosomal and interangiosomal zones.

Keywords: vascularized fasciocutaneous flap, cerebrolysin, angiogenesis

ВВЕДЕНИЕ

Частичный некроз кожных лоскутов относится к числу существенных проблем реконструктивной хирургии [1]. В случаях применения лоскутов с осевым кровоснабжением основная причина этого осложнения – дефицит кислорода и нутриентов в удалённых от сосудистой ножки участках [2]. Отсутствие эффективной терапии приводит к ухудшению функциональных и эстетических результатов и необходимости повторных опера-

ций. Наиболее привлекательной стратегией решения этой проблемы является терапевтический ангиогенез, который может быть индуцирован применением молекулярных регуляторов – факторов роста, контролирующих деление, рост, дифференцировку и метаболизм клеток; наиболее эффективным среди них считается фактор роста сосудистого эндотелия VEGF [3]. В клинике для лечения критической ишемии конечностей применяется

генный препарат VEGF [4], имеющий высокую коммерческую стоимость. Более доступный пептидергический препарат церебролизин (лиофилизат головного мозга свиней) реагирует с антителами к нескольким нейротрофическим факторам, а также инсулиноподобному фактору (IGF) первого и второго типов [5]. Церебролизин снижает вызванный оксидативным стрессом апоптоз в различных тканях [6], IGF-1 усиливает ангиогенез и уменьшает реперфузионные повреждения [7]. Логично предположить, что применение такого препарата позво-

лит оптимизировать приживание васкуляризованных кожно-фасциальных лоскутов, в том числе в тех случаях, когда их площадь превышает территорию кровоснабжающей артерии.

Цель исследования – выявление возможного влияния субдермальных инъекций церебролизина на показатели приживания и гистоморфометрические характеристики биологической модели продлённого кожно-фасциального лоскута с осевым кровоснабжением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 29 крысах-самцах линии Вистар (вес от 380 до 560 г, возраст 8–12 месяцев) с соблюдением требований Приказа МЗ РФ № 267 от 19.06.2003. Под общим обезболиванием в условиях операционной по шаблону 3 × 6 см проведено формирование и репозиция кожно-фасциального лоскута с осевым типом кровоснабжения на основе а. epigastrica inferior superficialis (SIEA). Скальпелем проведены разрезы: медиальный – на 0,5 см латеральнее белой линии живота, краниальный – по нижнему краю рёберной дуги, каудальный – параллельно краниальному, отступая на 6 см, и латеральный – параллельно медиальному в 3-х см от него. Питающую ножку (SIEA, сопровождающие вены и нервы) выделяли с окружающими тканями. Краниальная часть лоскута относилась к ангиосому а. thoracica lateralis и после формирования лоскута не перфузировалась ею (рис. 1, а). Моделирование релевантной клиническим операциям по пересадке и транспозиции лоскутов полуторачасовой ишемии выполнено путём клипирования питающей артерии в течение 90 минут. Крысы были случайно распределены на 5 групп: негативный контроль – без терапевтических воздействий на процесс приживания (n = 10), две опытные группы: Ser 1 – через час после операции выполнены 4 субдермальные микроинъекции по 0,1 мл церебролизина (рис. 1, б) в межангиосомной зоне лоскута (n = 5), Ser 2 – 6 микроинъекций, равномерно распределённых (рис. 1, в) по площади лоскута (n = 5), а также две груп-

пы сравнения (Comp 1 – n = 4 и Comp 2 – n = 5) с аналогичными инъекциями физиологического раствора. Через 12 дней после операции крыс эвтаназировали. В масштабированных полноцветных цифровых изображениях кожной поверхности лоскутов методом компьютерной планиметрии определена степень их контракции (% от площади шаблона). Состояние лоскутов оценивали визуально и стереологически – по результатам расчёта доли (%) дефектов эпидермиса в площади лоскута методом точко-счётной планиметрии.

Для гистологического исследования иссекали стандартные фрагменты лоскутов опытных и контрольной групп. Условная норма (позитивный контроль) – образцы контралатеральных участков кожи. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали по ван Гизону и гематоксилином-эозином, часть помещали на стёкла с адгезивным покрытием (поли-L-лизин), определяли экспрессию белков ki-67 (маркёра пролиферации) и vWF (маркёра эндотелиоцитов) по протоколу фирмы-производителя с использованием систем визуализации Novolink Polymer (Novocastra, Великобритания). Препараты изучали с помощью стереомикроскопа «AxioScope.A1» с цифровой камерой «AxioCam» (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия). Гистоморфометрия выполнена в компьютерной программе «ВидеоТест Мастер-Морфология, 4.0», статобработка – в программе Attestat 9.3.1 (разработчик – И.П. Гайдышев) с применением критериев Манна-Уитни и интервального критерия рандомизации.

Рис. 1. Схема эксперимента: а – клипирование артерии, питающей продлённый лоскут с осевым кровоснабжением, А – ангиосомная, М – межангиосомная части лоскута. Топография субдермальных микроинъекций: б – в группах Ser 1 и Comp 1, в – группах Ser 2 и Comp 2

РЕЗУЛЬТАТЫ

Примеры исходов реплантации продлённого SIEA-лоскута крыс после полуторачасовой ишемии-реперфузии представлены на рисунке 2.

К 12 суткам после операции полное приживание лоскута и раневое заживление отмечено только у одного животного из 10 в контрольной группе и у трёх из 10 в опытных группах (табл. 1). Частотное распределение

дефектов заживления и приживания в контрольной группе и группах сравнения с введением физиологического раствора было сопоставимым. В опытных группах некроз межангиосомной зоны не наблюдался ни у одного животного, что статистически значимо отличается от групп без фармакологических воздействий ($p < 0,001$ по критерию Барнарда).

Рис. 2. Варианты исходов реплантации продлённого SIEA-лоскута крыс после полуторачасовой ишемии-реперфузии через 12 суток после операции: а – некроз межангиосомной зоны и краевой некроз; б – краевой некроз лоскута и неполное раневое заживление, в – неполное раневое заживление, г – полное приживление и раневое заживление с восстановлением шерстного покрова лоскута

Таблица 1

Исходы реплантации продлённого лоскута с осевым кровоснабжением через 12 суток после операции

Критерий/группа	Полное приживление и раневое заживление	Дефекты заживления и приживления		
		Неполное раневое заживление	+ Краевой некроз	+ Некроз межангиосомной зоны
Control (n = 10)	1	3	5	1
Comp 1 + Comp 2 (n = 9)	0	3	5	2
Cer 1 + Cer 2 (n = 10)	3	2	5	0

Относительная площадь дефектов эпидермиса в контрольной группе составила $13,72 \pm 9,17 \%$, в группах с физиологическим раствором – $11,33 \pm 3,68 \%$, в Cer 1 – $2,15 \pm 0,85 \%$, в Cer 2 – $0,23 \pm 0,17 \%$; разница опытных групп между собой, а также от контроля и плацебо статистически значима ($p < 0,05$).

При исследовании гистологических препаратов установлено, что по сравнению с контролем в опытных группах существенно снижена полиморфноклеточная инфильтрация дермы и гиподермы. У животных группы Cer 1 аналогично контролю атрофированы *ranniculus carnosum* и подкожная жировая клетчатка, в некоторых участках выражено также замещение жировой ткани созревающей грануляционной (рис. 3, а). Среди сохранившихся адипоцитов встречаются участки умеренной полиморфноклеточной инфильтрации, в которых повышено содержание тучных клеток (рис. 3, б). Проводниковая часть нервных стволиков в состоянии валлеровской дегенерации (рис. 3, в). Эпидермис на большем протяжении лоскута истончен за счёт уменьшения количества слоёв и вертикального диаметра шиповатых клеток (рис. 3, г). Группа Cer 2 отличается лучшей сохранностью *ranniculus carnosum*, подкожной жировой клетчатки, волосяных фолликулов и сальных желёз (рис. 4, а). В подкожной жировой клетчатке ангиосомной зоны встречаются очаги ангиогенеза (рис. 4, б). Некоторые нервные стволики наряду с дегенерирующими волокнами содержат сохранённые

и регенерирующие осевые цилиндры (рис. 4, в). Слои эпидермиса хорошо выражены (рис. 4, г).

При гистоморфометрическом исследовании (табл. 2) установлено, что в контрольной группе и в Cer 1 толщина эпидермиса уменьшена на 27,3 и 36,4 % ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с контралатеральными участками кожи, а в группе Cer 2 параметр сопоставим с ними. Толщина дермы значимо увеличена только в группе Cer 2: в межангиосомной зоне на 13,4 %, а в ангиосомной – на 19 %. Все лоскуты отличаются от контралатеральных участков кожи истончением гиподермы: в контроле – на 42,7 %, в группе Cer 1 на 47,2 % в межангиосомной и на 35,6 % в ангиосомной зонах, но в группе Cer 2 только на 10,5 % и на 17,9 % соответственно. Количество сосочков дермы в лоскутах уменьшено по сравнению с контралатеральной кожей на 54,8 % в контроле, в Cer 1 показатель не отличался от контралатеральной кожи в межангиосомной зоне, но был уменьшен на 25,1 % в ангиосомной зоне, в Cer 2 он был сопоставим с контралатеральной кожей. Клеточность дермы лоскутов по сравнению с контралатеральными участками кожи была увеличена на 64,2 % в контрольной группе и сопоставима с ними в опытных группах. Численная плотность придатков кожи в контрольной группе уменьшена на 124,7 %, в группе Cer 1 – на 126,2 % в межангиосомной зоне и на 103,3 % в ангиосомной, в группе Cer 2 – на 33,4 % и 57,8 % соответственно.

Рис. 3. Фрагменты парафиновых срезов прижившихся лоскутов в группе Cer 1. Увеличение 180× (а) и 500× (б, в, г). Окраска гематоксилином и эозином

Рис. 4. Фрагменты парафиновых срезов прижившихся лоскутов в группе Ser 2. Увеличение 180× (а) и 500× (б, в, г). Окраска гематоксилином и эозином

Капилляризация дермы и гиподермы в лоскутах контрольной группы сопоставима с кожей контралатеральных участков, в группе Ser 1 капилляризация дермы увеличена на 26,1 %, а капилляризация гиподермы уменьшена на 26,1 % в межангиосомной зоне

и на 41,4 % в ангиосомной, в группе Ser 2 капилляризация дермы увеличена на 112 %, капилляризация гиподермы межангиосомной зоны сопоставима с контралатеральными участками, а в ангиосомной зоне повышена на 11,7 %.

Таблица 2

Гистоморфометрические характеристики кожи лоскутов

Группа / параметр	Контроль	Сер 1		Сер 2		Условная норма
		Зона М	Зона А	Зона М	Зона А	
Толщина (мкм)						
эпидермиса	16,12 ± 0,61	13,99 ± 0,86	13,86 ± 0,78	18,79 ± 1,55	20,21 ± 1,16	22,14 ± 1,90
дермы	543,43 ± 7,38	508,20 ± 73,23	604,72 ± 57,11	593,58 ± 59,25	627,96 ± 47,25	527,08 ± 19,22
гиподермы	200,69 ± 3,40	185,17 ± 31,03	226,17 ± 44,51	314,33 ± 22,85	287,74 ± 23,66	351,03 ± 42,82
Количество сосочков дермы						
(в 1 мм длины среза)	5,89 ± 0,37	12,13 ± 0,81	9,60 ± 1,34	11,28 ± 0,77	12,27 ± 0,48	12,82 ± 0,40
Численная плотность (мм²)						
клеток дермы	2112,25 ± 354,05	1317,14 ± 7,88	1134,95 ± 46,35	1084,13 ± 76,61	1228,61 ± 69,04	1285,57 ± 110,93
придатков кожи	16,69 ± 1,95	16,58 ± 1,01	18,45 ± 1,55	28,12 ± 6,08	23,77 ± 3,64	37,5 ± 5,70
капилляров дермы	34,87 ± 5,13	41,03 ± 7,07	41,03 ± 3,63	69,74 ± 9,54	68,72 ± 14,29	32,53 ± 2,69
капилляров гиподермы	111,33 ± 9,18	84,10 ± 6,61	66,67 ± 5,38	107,69 ± 17,39	127,18 ± 13,70	113,85 ± 9,24

ДИСКУССИЯ

Результаты выполненного исследования свидетельствуют, что обе изученные схемы применения церебролизина по сравнению с негативным контролем и плацебо обусловили достоверное уменьшение относительной площади дефектов эпидермиса, связанных с частичным некрозом лоскута либо замедленным раневым заживлением. Антинекротический и регенеративный эффекты были связаны, главным образом, с протективным эффектом в отношении капилляров папиллярного сплетения, о чём свидетельствуют значительно большие (в 1,6–2,1 раза) численные плотности сосочков дермы, чем в группе без фармакологических воздействий.

Известно, что ангиогенные факторы могут обладать как прямым действием на эндотелиальные клетки, так и косвенным – стимулируя воспаление, которое, в свою очередь, усиливает ангиогенез [8]. Выраженное

уменьшение полиморфноклеточной инфильтрации дермы и гиподермы в опытных группах приводит к выводу о том, что стимулированный субдермальными микроинъекциями церебролизина ангиогенез в дерме протекал на фоне торможения воспалительных реакций. Четыре микроинъекции церебролизина в некроваоснабжаемой (межангиосомной) зоне лоскута обусловили гиповаскуляризацию гиподермы и, как следствие, истончение эпидермиса и дермы. Вторая схема, предусматривающая увеличение дозировки препарата с равномерным распределением шести микроинъекций по площади лоскута, обеспечила протективные и ускоряющие раневое заживление эффекты не только в отношении эпидермиса, но и подкожной жировой клетчатки, а также придатков кожи, что, по-видимому, опосредовано более выраженным ангиогенным и нейрорегенеративным эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для оптимизации приживления кожно-фасциальных лоскутов с осевым кровоснабжением в случаях, когда их площадь превышает территорию кровоснабжающей артерии, целесообразно применение микро-

инъекций церебролизина, равномерно распределённых по всей площади лоскута, включая его ангиосомную и межангиосомную зоны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lie K.H., Barker A.S., Ashton M.W. A classification system for partial and complete DIEP flap necrosis based on a review of 17,096 DIEP flaps in 693 articles including analysis of 152 total flap failures // Plast. Reconstr. Surg. 2013. Vol. 132, No 6. P. 1401-1408. DOI: 10.1097/01.prs.0000434402.06564.bd.

2. Hallock G.G. Physiological studies using laser Doppler flowmetry to compare blood flow to the zones of the free TRAM flap // *Ann. Plast. Surg.* 2001. Vol. 47, No 3. P. 229-233.
3. VEGF application on rat skin flap survival / S.A. Vourtsis, P.K. Spyriounis, G.D. Agrogiannis, M. Ionac, A.E. Papalois // *J. Invest. Surg.* 2012. Vol. 25, No 1. P. 14-19. DOI: 10.3109/08941939.2011.593693.
4. Бродский И.Н., Деев Р.В. Место ангиогенной терапии в программе лечения пациентов с критической ишемией конечностей // *Медицинский альманах. Хирургия.* 2013. Т. 5, № 29. С. 156–157.
5. Álvarez X.A., Figueroa J., Muresanu D. Peptidergic Drugs for the Treatment of Traumatic Brain Injury // *Future Neurology.* 2013. Vol. 8, No 2. P.175-192.
6. Cerebrolysin administration reduces oxidative stress-induced apoptosis in lymphocytes from healthy individuals / P. Formichi, E. Radi, C. Battisti, G. Di Maio, D. Muresanu, A. Federico // *J. Cell Mol. Med.* 2012. Vol. 16, No 11. P. 2840-2843. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01615.x.
7. Allam M.M. Insulin Like Growth Factor -1(IGF-1) Promotes Angiogenesis and Reverses Ischemia Reperfusion Induced Acute Kidney Injury in Rats: Role of VEGF and TGF- β 1 // *Am. J. Biomed. Sci.* 2016. Vol. 8, No 2. P. 160-168. DOI: 10.5099/aj160200160.
8. Knighton D.R., Phillips G.D., Fiegel V.D. Wound healing angiogenesis: indirect stimulation by basic fibroblast growth factor // *J. Trauma.* 1990. Vol. 30, No 12 Suppl. P. S134-S144.

REFERENCES

1. Lie K.H., Barker A.S., Ashton M.W. A classification system for partial and complete DIEP flap necrosis based on a review of 17,096 DIEP flaps in 693 articles including analysis of 152 total flap failures. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2013, vol. 132, no. 6, pp. 1401-1408. DOI: 10.1097/01.prs.0000434402.06564.bd.
2. Hallock G.G. Physiological studies using laser Doppler flowmetry to compare blood flow to the zones of the free TRAM flap. *Ann. Plast. Surg.*, 2001, vol. 47, no. 3, pp. 229-233.
3. Vourtsis S.A., Spyriounis P.K., Agrogiannis G.D., Ionac M., Papalois A.E. VEGF application on rat skin flap survival. *J. Invest. Surg.*, 2012, vol. 25, no. 1, pp. 14-19. DOI: 10.3109/08941939.2011.593693.
4. Brodskii I.N., Deev R.V. Mesto angiogennoi terapii v programme lecheniia patsientov s kriticheskoi ishemiei konechnostei [Angiogenic therapy place in the program of treating patients with critical limb ischemia]. *Meditsinskii Al'manakh. Khirurgiia*, 2013, vol. 5, no. 29, pp. 156-157. (In Russ.)
5. Álvarez X.A., Figueroa J., Muresanu D. Peptidergic Drugs for the Treatment of Traumatic Brain Injury. *Future Neurology*, 2013, vol. 8, no. 2, pp.175-192.
6. Formichi P., Radi E., Battisti C., Di Maio G., Muresanu D., Federico A. Cerebrolysin administration reduces oxidative stress-induced apoptosis in lymphocytes from healthy individuals. *J. Cell Mol. Med.*, 2012, vol. 16, no. 11, pp. 2840-2843. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01615.x.
7. Allam M.M. Insulin Like Growth Factor -1(IGF-1) Promotes Angiogenesis and Reverses Ischemia Reperfusion Induced Acute Kidney Injury in Rats: Role of VEGF and TGF- β 1. *Am. J. Biomed. Sci.*, 2016, vol. 8, no. 2, pp. 160-168. DOI: 10.5099/aj160200160.
8. Knighton D.R., Phillips G.D., Fiegel V.D. Wound healing angiogenesis: indirect stimulation by basic fibroblast growth factor. *J. Trauma*, 1990, vol. 30, no. 12 Suppl, pp. S134-S144.

Рукопись поступила 26.06.2017

Сведения об авторах:

1. Щудло Наталья Анатольевна – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, заведующая клинико-экспериментальной лабораторией реконструктивно-восстановительной микрохирургии и хирургии кисти, д. м. н.; Email: nshchudlo@mail.ru
2. Варсегова Татьяна Николаевна – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, лаборатория морфологии, старший научный сотрудник, к. б. н.; Email: varstn@mail.ru
3. Щудло Михаил Моисеевич – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, клинико-экспериментальная лаборатория реконструктивно-восстановительной микрохирургии и хирургии кисти, ведущий научный сотрудник, д. м. н.; Email: m.m.sch@mail.ru

Information about the authors:

1. Natal'ia A. Shchudlo, M.D., Ph.D., Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia, Head of the Clinical-experimental Laboratory of Reconstructive-restorative Microsurgery and Surgery of the Hand; Email: nshchudlo@mail.ru
2. Tat'iana N. Varsegova, Ph.D. of Biological Sciences, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia, Laboratory of Morphology, senior researcher; Email: varstn@mail.ru
3. Mikhail M. Shchudlo, M.D., Ph.D., Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia, Clinical-experimental Laboratory of Reconstructive-restorative Microsurgery and Surgery of the Hand, leading researcher; Email: m.m.sch@mail.ru