

Научная статья

УДК 616.594.14:615.2

doi:10.18499/2225-7357-2024-13-3-29-34

3.3.2 – патологическая анатомия



Морфофункциональные особенности ранней ответной реакции волосяных фолликулов при алопеции, индуцированной циклофосфамидом, в эксперименте

О. В. Гусева[✉], Т. В. Николаева, В. С. Полякова, Н. В. Шарапова

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Аннотация. Цель исследования – установить влияние 3- β -метокси- Δ^{18} -олеанена (милиацина) на структурно-функциональную реорганизацию волосяных фолликулов на этапе ранней ответной реакции в модели циклофосфамид-индуцированной алопеции. **Материал и методы.** Исследование проведено на 30 самцах мышей линии C57BL/6, у которых индуцирована стадия анагена путем депиляции стержней волос с кожи спины. Животные были разделены на пять групп: I и II – контрольные, III, IV и V группы – опытные. I группе проводили только депиляция. IV группе ежедневно наносили топически на кожу в области депиляции 3- β -метокси- Δ^{18} -олеанен (милиацин), разведенный в полиоксиэтилированном (20) сорбитаноолеате; V группе – только полиоксиэтилированный (20) сорбитаноолеат. На 9-е сутки после депиляции животным опытных групп однократно внутривенно вводили раствор циклофосфамида в дозе 125 мг/кг, II контрольной группе – такой же по объему 0,9% раствор хлорида натрия. Всех животных выводили из эксперимента на 15-е сутки. Кожу спины в зоне депиляции исследовали с помощью методов световой микроскопии и морфометрии. Результаты обрабатывались статистически. **Результаты.** На 15-е сутки после индукции анагена в коже мышей контрольных групп все волосяные фолликулы были синхронизированы в стадии анагена VI. В коже мышей III и V групп выявлены исключительно дистрофические формы волосяных фолликулов. В коже животных IV группы преобладали волосяные фолликулы в стадиях раннего и среднего анагена без признаков дистрофии; на долю волосяных фолликулов в стадии позднего дистрофического катагена приходилось лишь 9,2 \pm 3,27% от общего количества волосяных фолликулов. **Заключение.** Топическое использование состава с 3- β -метокси- Δ^{18} -олеаненом (милиацином) приводит к ускоренному переходу химически поврежденных волосяных фолликулов из стадии анагена VI в дистрофический катаген и укорочению стадии телогена, итогом чего явилось вступление подавляющего большинства волосяных фолликулов мышей этой группы в следующий новый цикл развития волосяного фолликула (стадии анагена I, II, III).

Ключевые слова: алопеция; стадии волосяного фолликула; 3- β -метокси- Δ^{18} -олеанен; милиацин; цитостатик; циклофосфамид; эксперимент; мыши C57BL/6

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гусева О.В., Николаева Т.В., Полякова В.С., Шарапова Н.В. Морфофункциональные особенности ранней ответной реакции волосяных фолликулов при алопеции, индуцированной циклофосфамидом, в эксперименте // Журнал анатомии и гистопатологии. 2024. Т. 13, №3. С. 29–34. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-3-29-34>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

An Experimental Study of Morphofunctional Features of Hair Follicles Early Response in Cyclophosphamide-Induced Alopecia

O. V. Guseva[✉], T. V. Nikolaeva, V. S. Polyakova, N. V. Sharapova

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Abstract. The aim of the study was to determine the effect of 3- β -methoxy- Δ^{18} -oleanene (miliacin) on the structural and functional reorganization of hair follicles at the early response stage in the simulated cyclophosphamide-induced alopecia. **Material and methods.** The study involved 30 male C57BL/6 mice with the anagen stage induced by depilation of hair shafts from the skin of the back. The animals were divided into five groups: I and II – control groups, III, IV and V groups – experimental ones. The animals of group I were exposed to depilation only. The animals of group IV was daily exposed to topical skin applications of 3- β -methoxy- Δ^{18} -oleanene (miliacin) diluted in polyoxyethylated (20) sorbitan oleate in the area of depilation. The animals of group V were only exposed to polyoxyethylated (20) sorbitan oleate. In 9 days after depilation, the animals of the

experimental groups received a single injection of cyclophosphamide solution, dosage 125 mg/kg, intraperitoneally; the animals of the control group II received the same volume of 0.9% sodium chloride solution. All animals were withdrawn from the experiment on day 15. The skin of the back in the depilation zone was studied using light microscopy, morphometry and statistics. **Results.** In 15 days after anagen induction, all hair follicles were synchronized at the anagen VI stage in the skin of mice in the control groups. Exclusively dystrophic forms of hair follicles were detected in the skin of mice of groups III and V. In the skin of animals of group IV, hair follicles predominated in the early and middle anagen stages without signs of dystrophy; the portion of hair follicles in the late dystrophic catagen stage accounted for only $9.2 \pm 3.27\%$ of the total number of hair follicles. **Conclusion.** Topical use of a composition with 3- β -methoxy- Δ^{18} -oleanene (miliacin) leads to an accelerated transition of chemically damaged hair follicles from the anagen VI stage to the dystrophic catagen and a shortening of the telogen stage, which resulted in the entry of the overwhelming majority of hair follicles of mice in this group into the next new cycle of hair follicle development (anagen stages I, II, III).

Keywords: alopecia; hair follicle stages; 3- β -methoxy- Δ^{18} -oleanene; miliacin; cytostatic; cyclophosphamide; experiment; C57BL/6 mice

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Guseva O.V., Nikolaeva T.V., Polyakova V.S., Sharapova N.V. An experimental study of morphofunctional features of hair follicles early response in cyclophosphamide-induced alopecia. *Journal of Anatomy and Histopathology. 2024. V. 13, №3. P. 29–34.* <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-3-29-34>

Введение

Волосной фолликул подвергается циклическим изменениям от стадии роста (анаген) до стадии покоя (телоген). В процессе циклических изменений происходит быстрое ремоделирование как эпителиальных, так и дермальных компонентов [1]. Волосные фолликулы в стадии анагена, характеризуясь интенсивным клеточным делением зоны матрикса, чрезвычайно чувствительны к химическому повреждению, в том числе цитостатическими препаратами, используемыми в онкологической практике [4, 6, 8]. Алопеция, индуцированная цитостатиками, одно из наиболее частых побочных явлений, приводящее к значительному снижению качества жизни онкологических пациентов, что делает актуальным поиск препаратов, ускоряющих рост здоровых волос [2, 5]. 3- β -метокси- Δ^{18} -олеанен (милиацин), относимый к пентациклическим тритерпеноидам и выделяемый из семян проса обыкновенного, обладает широким спектром фармакологических и биологических эффектов. Установлено, что экстракт проса увеличивает пролиферативную и метаболическую активность кератиноцитов человека [7]. Таким образом он может влиять на структурно-функциональную реорганизацию химически поврежденных волосных фолликулов [3].

Цель исследования – установить влияние 3- β -метокси- Δ^{18} -олеанена (милиацина) на структурно-функциональную реорганизацию волосных фолликулов на этапе ранней ответной реакции в модели циклофосфамид-индуцированной алопеции.

Материал и методы исследования

Моделирование алопеции, индуцированной цитостатиками, было проведено на 30 самцах мышей инбредной линии C57BL/6 массой тела 17–18 г. Выбор этой линии мышей обусловлен тем, что данные животные являются стандартизированной моделью для изуче-

ния волосного фолликула со строгой синхронизацией цикла их развития и возможностью путем депиляции инициировать синхронный анаген, неотличимый от спонтанного [9].

При проведении эксперимента все манипуляции, связанные с животными, выполнялись с соблюдением требований Директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях; Федерального закона «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 27.12.2018 г. № 498-ФЗ (ред. от 27.12.2019).

Мышей содержали в виварии в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде, 12-часовым чередованием дня и ночи. Перед началом эксперимента животные находились на карантине 14 дней и достигли возраста 6–7 недель. Всем мышам в нулевой день эксперимента была индуцирована стадия анагена. С этой целью под действием эфирного наркоза проводили депиляцию кожи спины мышей коммерческими восковыми полосками паравертебрально, начиная от линии, соединяющей основания лопаток животных. Лабораторные животные были разделены случайным образом на пять групп по 6 особей в каждой: I и II группы – контрольные; III, IV и V группы – опытные. Первой контрольной группе (I) проводили только депиляцию. IV опытной группе ежедневно, начиная с 1-го дня эксперимента, наносили на кожу в области депиляции 3- β -метокси- Δ^{18} -олеанен (милиацин), выделенный из просяного масла [2] и разведенный в полиоксиэтилированном (20) сорбитаноолеате (растворителе) (UNITOP chemicals pvt. ltd.), обеспечивающем трансдермальное проникновение активного соединения. Концентрация милиацина составляла 30 мг/мл. V группе наносили на кожу в области депиляции только полиоксиэтилированный (20) сорбитаноолеат. На 9-е сутки после депиляции, когда волосные

Таблица 1 / Table 1

Удельный вес волосяных фолликулов на разных стадиях цикла развития в коже мышей на 15-е сутки после индукции анагена в модели алопеции, индуцированной циклофосфамидом, (Me [Q1; Q3])
Specific volume of hair follicles in the skin of mice at different stages of the development cycle, in 15 days after anagen induction in the simulated cyclophosphamide-induced alopecia, (Me [Q1; Q3])

Стадии цикла развития волосяного фолликула	Группы исследования после индукции анагена				
	I контрольная	II контрольная	III опытная	IV опытная	V опытная
Дистрофический анаген VI	–	–	38,47 [38,09; 39,47]	–	36,59 [34,15; 40,0]
Средний дистрофический катаген	–	–	17,07 [15,38; 18,42]	–	15,0 [14,63; 17,5]
Поздний дистрофический катаген Анаген I	–	–	42,86 [42,11; 46,15]*	7,32 [5,26; 9,52]*	47,5 [43,9; 51,22]*
Анаген II	–	–	–	14,63 [14,29; 15,79]	–
Анаген III	–	–	–	63,16 [50,0; 66,67]	–
Анаген VI	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	–	14,29 [12,2; 15,79]	–

Примечание: II контрольная группа (в/брюшинное введение физраствора), III опытная группа (в/брюшинное введение циклофосфамида), IV опытная группа (наружно – милиацин в растворителе + в/брюшинное введение циклофосфамида), V опытная группа (наружно – растворитель + в/брюшинное введение циклофосфамида); * – $p_{III-IV} < 0,001$, $p_{IV-V} < 0,001$.

фолликулы кожи мышей вступали в финальную стадию фазы роста, в стадию анагена VI, у животных III, IV, V опытных групп была индуцирована алопеция путем однократного введения раствора циклофосфамида в дозе 125 мг/кг внутривнутрибрюшинно. II контрольной группе внутривнутрибрюшинно однократно вводили такой же по объему 0,9% раствор хлорида натрия. III опытная группа получала только раствор циклофосфамида. Лабораторные животные были выведены из эксперимента на 15-е сутки после депиляции путем декапитации под эфирным наркозом. Материалом для исследования служила кожа спины, взятая в области депиляции. Полученные образцы кожи помещали в забуференный 10% раствор нейтрального формалина и фиксировали при комнатной температуре в течение суток. После стандартной гистологической проводки материал заливали в парафиновые блоки. Продольные срезы волосяных фолликулов получали, используя методику, предложенную U. Noffman, 1994. Полученные гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Материал исследовали с помощью методов световой микроскопии и морфометрии. Для определения стадии цикла и описания структур волосяных фолликулов использовали Международную гистологическую номенклатуру (2009), а также данные, приведенные в работе S. Müller-Röver (2001). Морфометрический анализ изображений фрагментов кожи про-

водили с помощью программного обеспечения ImageJ. В ходе морфометрического исследования проводили подсчет волос на различных стадиях развития волосяного фолликула и с признаками дистрофии, рассчитывали их удельный вес. Признаками дистрофии волосяных фолликулов считались нематриксные гранулы меланина и аномально расширенные каналы волоса [5]. Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием таблиц Excel и программы Statistica 10.0. Нормальность распределения данных определяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me (Q1; Q3). Для сравнения показателей нескольких независимых групп использовали критерий Краскела–Уоллиса, попарные сравнения проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Ранняя ответная реакция волосяных фолликулов на повреждение, вызванное введением циклофосфамида, оценивалась на 15-е сутки после индукции анагена. На этом сроке в коже мышей контрольных групп все волосяные фолликулы были синхронизированы в стадии анагена VI (табл. 1), которая представлена на рис. 1. Об этом свидетельствовало расположение лукович волосяных фоллику-



Рис. 1. Фрагмент кожи спины мыши на стадии анагена VI в группе контроля на 15-е сутки после индукции анагена. Обозначения: а – узкий дермальный сосочек, b – зона меланогенеза, с – стержень волоса с чередующимися пигментированными и депигментированными участками. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. 600.

Fig. 1. A fragment of the skin from the back of a mouse at anagen VI stage in the control group. 15th day after anagen induction. Notes: a - narrow dermal papilla, b - zone of melanogenesis, c - hair shaft with alternating pigmented and depigmented areas. Staining: Mayer's hematoxylin and eosin. Magnification 600.

лов глубоко в подкожной жировой клетчатке, которые достигали подкожной мышцы. Узкий дермальный сосочек веретенообразной формы был полностью охвачен фолликулярными кератиноцитами, его объем составлял меньше трети луковицы волосяного фолликула. Меланогенная зона окружала с дистального полюса часть дермального сосочка.

Отличительной особенностью морфологической картины волосяных фолликулов кожи мышей III опытной группы, которым был введен циклофосамид, явилось наличие признаков дистрофии, указывающих на химическое повреждение волосяных фолликулов. Большинство их волосяных фолликулов находилось в стадии позднего дистрофического катагена, меньшее количество – в стадии среднего дистрофического катагена (табл. 1). Содержание волосяных фолликулов в стадии дистрофического анагена VI в коже животных этой группы более чем в 2 раза превышало содержание фолликулов в стадии среднего дистрофического катагена. Фолликулы в стадии дистрофического анагена VI достигали подкожной мышцы, имели следующие признаки дистрофии: эктопию гранул меланина в большей степени во внутреннее и наружное корневые влагалища и соединительнотканную оболочку дистрофических волосяных фолликулов, что указывало на тяжелую степень дистрофии волосяных фолликулов. Наблюдались так же морфологические признаки нарушения меланогенеза в виде отсутствия регулярной пигментации, колбообразно рас-



Рис. 2. Фрагмент кожи спины мыши на стадии дистрофического анагена VI в III опытной группе на 15-е сутки после индукции анагена. Обозначения: а – расширенный канал волоса, b – деформированный стержень волоса, с – отсутствие характерного полосовидного рисунка во фрагментах стержня волоса. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. 300.

Fig. 2. A fragment of the skin from the back of a mouse at dystrophic anagen stage VI in the animals of experimental group III in 15 days after anagen induction. Notes: a - expanded hair canal, b - deformed hair shaft, c - absence of a typical stripe-like pattern in fragments of the hair shaft. Staining: Mayer's hematoxylin and eosin. Magnification 300.

ширенные каналы волос, деформированные, фрагментированные стержни волос и массы кератина в канале волоса и волосяных воронках (рис. 2).

В стадию среднего дистрофического катагена наблюдались эктопированные гранулы меланина в наружном и внутреннем корневых влагалищах и проксимальной части соединительнотканной сумки волосяного фолликула, конгломераты меланина, искаженные формы волосяных фолликулов, расширенные каналы волоса, нарушение пигментации стержней волос. О стадии позднего дистрофического катагена свидетельствовало обнаружение луковиц волосяных фолликулов на границе между дермой и подкожной жировой клетчаткой, при этом дермальный сосочек имел шаровидную форму, с его проксимального полюса была видна спавшаяся соединительнотканная оболочка волосяного фолликула, эпителиальная прядь располагалась дистальнее дермального сосочка. В каналах волос были обнаружены фрагменты стержней волос с нарушением структуры и характера пигментации, скопление кератотических масс. Гранулы меланина были сконцентрированы в виде очаговых скоплений в соединительнотканной сумке волосяного фолликула.

Содержание волосяных фолликулов кожи мышей на различных стадиях в V опытной группе были сопоставимы с таковыми в коже мышей III опытной группы (табл. 1). Об этом свидетельствовало выявленное в этой группе преобладание волосяных фолликулов

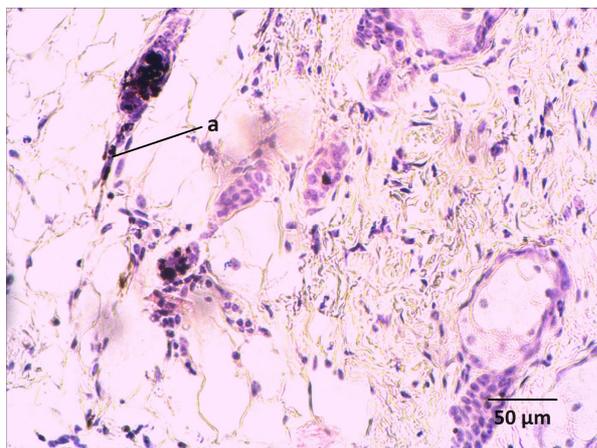


Рис. 3. Фрагмент кожи спины мыши на стадии позднего дистрофического катагена в V опытной группе на 15-е сутки после индукции анагена. Обозначения: а – скопление гранул меланина в виде шлейфа из спавшейся соединительно-тканной оболочки волосяного фолликула, проксимальнее дермального сосочка. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. 300.

Fig. 3. A fragment of the skin of the back of a mouse at late dystrophic catagen stage in the animals of experimental group V in 15 days after anagen induction. Notes: a - accumulation of melanin granules in the form of a train from the collapsed connective tissue membrane of the hair follicle, proximal to the dermal papilla. Staining: Mayer's hematoxylin and eosin. Magnification 300.

в стадии позднего дистрофического катагена (рис. 3), содержание волосяных фолликулов в стадии дистрофического анагена VI было ниже и самый низкий удельный вес приходился на стадию среднего дистрофического катагена.

В IV и V опытных группах обнаруживались волосяные фолликулы в стадии позднего дистрофического катагена. Однако данные количественной морфометрии кожи мышей этих групп выявили существенные различия (табл. 1). Так, если в коже мышей V опытной группы среди волосяных фолликулов преобладающей была стадия позднего дистрофического катагена, то в коже мышей IV опытной группы, получавшей топически 3-β-метокси-Δ¹⁸-олеанен (милиацин), удельный вес волосяных фолликулов, находящихся в этой стадии был ниже. Морфологические признаки остальных волосяных фолликулов в коже мышей IV опытной группы соответствовали стадии анагена (I, II, III) с преобладанием анагена II (рис. 4). Таким образом, в то время как волосяные фолликулы кожи мышей контрольных групп на 15-е сутки от начала эксперимента достигали стадии анагена V, а в коже мышей V опытной группы преобладали волосяные фолликулы в стадии позднего дистрофического катагена, среди волосяных фолликулов кожи мышей, получавших топически 3-β-метокси-Δ¹⁸-олеанен (милиацин), произошло ускорение цикла структурно-функциональной регенерации поврежденных волосяных фолликулов, которые, минуя ук-

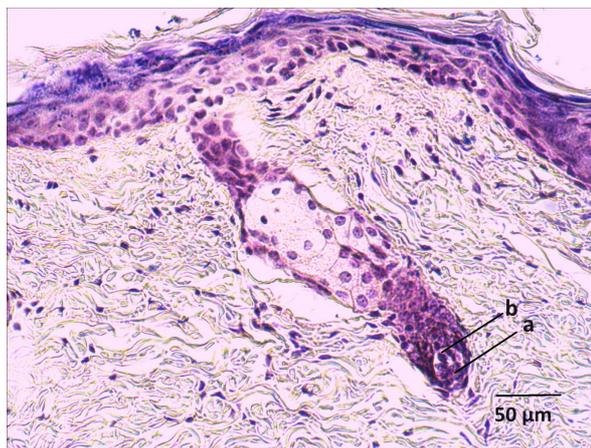


Рис. 4. Фрагмент кожи спины мыши на стадии анагена II в IV опытной группе, получавшей топически милиацин, на 15-е сутки после индукции анагена. Обозначения: а – дермальный сосочек, b – кератиноциты развивающегося волосяного фолликула. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. 300.

Fig. 4. A fragment of the skin of the back of a mouse at anagen stage II in the animals of experimental group IV, which received topical miliacin, in 15 days after anagen induction. Notes: a - dermal papilla, b - keratinocytes of the developing matrix of the hair follicle. Staining: Mayer's hematoxylin and eosin. Magnification 300.

роченные стадии дистрофического катагена и телогена, вступали в новую стадию анагена. Это также свидетельствует о том, что применение 3-β-метокси-Δ¹⁸-олеанен (милиацина) способствует формированию пути дистрофического катагена.

В коже мышей IV опытной группы отличительными морфологическими характеристиками волосяных фолликулов в стадии анагена II являлись: расположение их в дерме, рыхлый дермальный сосочек, окруженный пролифирирующими кератиноцитами в виде полумесяца, при этом более половины объема дермального сосочка было охвачено кератиноцитами развивающегося волосяного фолликула.

Луковицы волосяных фолликулов в стадии анагена I располагались в дерме, дистальнее компактных дермальных сосочков определялась удлиняющаяся и расширяющаяся эпителиальная прядь из пролифирирующих кератиноцитов волосяного фолликула.

В стадии анагена III в коже мышей IV опытной группы было отмечено расположение луковиц волосяных фолликулов в верхней трети подкожной жировой клетчатки, расширение проксимальной части волосяного фолликула, наблюдались дермальные сосочки рыхлой консистенции. Характерным признаком этой стадии явилось формирование внутреннего корневого влагалища, представленного конусом кератиноцитов и началом меланогенеза, при котором гранулы меланина

становились видны в развивающемся внутреннем корневом влагалище волосяного фолликула.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод, что топическое использование состава с 3-β-метокси-Δ¹⁸-олеаненом (милиацином) приводит к ускоренному переходу химически поврежденных волосяных фолликулов из стадии анагена VI в дистрофический катаген и к укорочению стадии телогена, о чем свидетельствует выявленное нами вступление подавляющего большинства волосяных фолликулов мышей этой опытной группы в следующий новый цикл развития волосяного фолликула (стадии анагена I, II, III).

Список источников / References

1. Горячкина В.Л., Иванова М.Ю., Цомартова Д.А., Карташкина Н.Л., Кузнецов С.Л., и др. Физиология волосяных фолликулов. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;18(3):51–4. Goryachkina VL, Ivanova MYu, Tsomartova DA, Kartashkina NL, Kuznetsov SL, et al. Modern Concepts on the Histophysiology of Hair Follicles. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2015; 18(3):51–4 (In Russ.).
2. Олифсон Л.Е., Осадчая Н.Д., Нузов Б.Г. и др. Химическая природа и биологическая активность милиацина. Вопросы питания. 1991;2:57–9. Olifson LE, Osadchaya ND, Nuzov BG, et al. Nature and Biological Activity of Miliacine. *Problems of Nutrition*. 1991;2:57–9 (In Russ.).
3. Boudon S, Kurka P, Gnacke C, et al. The patent Canada N^oEP-3453381-B1; 2017.
4. Dunnill CJ, Al-Tameemi W, Collett A, Haslam IS, Georgopoulos NT. A Clinical and Biological Guide for Understanding Chemotherapy-Induced Alopecia and Its Prevention. *The Oncologist*. 2017 Sep 26;23(1):84–96. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0263
5. Hendrix S, Bori Handjiski, Eva M.J. Peters, Paus R. A Guide to Assessing Damage Response Pathways of the Hair Follicle: Lessons From Cyclophosphamide-Induced Alopecia in Mice. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005 Jul 1;125(1):42–51. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23787.x
6. Jodkauskaitė L, Coulombe PA, Schäfer M, Dinkova-Kostova AT, Paus R, Haslam IS. Oxidative stress management in the hair follicle: Could targeting NRF2 counter age-related hair disorders and beyond? *BioEssays*. 2017 Jul 7;39(8):1700029. doi: 10.1002/bies.201700029
7. Lamay F, Lamour I, Gaillard E. The patent N^o US-9180135-B2; 2013.
8. Malkinson FD, Keane JA. Radiobiology of the Skin: Review of Some Effects on Epidermis and Hair. *The Journal of investigative dermatology*. 1981 Jul 1;77(1):133–8. doi: 10.1111/1523-1747.ep12479347
9. Paus R, Handjiski B, Eichmüller S, Czarnetzki BM. Chemotherapy-induced alopecia in mice. Induction by cyclophosphamide, inhibition by cyclosporine A, and modulation by dexamethasone. *PubMed*. 1994 Apr 1;144(4):719–34.

Информация об авторах

✉ Гусева Оксана Владимировна – ассистент кафедры дерматовенерологии Оренбургского государственного медицинского университета; ул. Советская, 6, Оренбург, 460000, Россия; oksana_56reg1994@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7044-561X>
 SPIN 9521-0537
 Николаева Татьяна Владимировна – д-р. мед. наук, доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии Оренбургского государственного медицинского университета; k_dermovev@orgma.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2514-6332>
 SPIN 4988-9129
 Полякова Валентина Сергеевна – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии оперативной хирургии и топографической анатомии Оренбургского государственного медицинского университета; k_patanat@orgma.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4100-3630>
 SPIN 9971-6771
 Шарапова Наталия Васильевна – канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры химии Оренбургского государственного медицинского университета; Natalya.sharapova2010@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0000-8957-7284>
 SPIN 9820-2031

Information about the authors

✉ Oksana V. Guseva – Assistant of the Department of Dermatovenereology of Orenburg State Medical University; ul. Sovetskaya, 6, Orenburg, 460000, Russia
oksana_56reg1994@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7044-561X>
 SPIN 9521-0537
 Tat'yana V. Nikolaeva – Doct. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology of Orenburg State Medical University;
k_dermovev@orgma.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2514-6332>
 SPIN 4988-9129
 Valentina S. Polyakova – Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy of Orenburg State Medical University;
k_patanat@orgma.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4100-3630>
 SPIN 9971-6771
 Nataliya V. Sharapova – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Chemistry of Orenburg State Medical University;
Natalya.sharapova2010@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0000-8957-7284>
 SPIN 9820-2031

Статья поступила в редакцию 12.04.2024; одобрена после рецензирования 23.08.2024; принята к публикации 16.09.2024.
 Submitted 12.04.2024; Revised 23.08.2024; Accepted 16.09.2024.