

М.Г. Шурыгин^{1,2}, И.А. Шурыгина^{1,2}, Н.Н. Дремина¹ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ КАК МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ
ТКАНЕЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия² ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН, Иркутск, Россия

В настоящее время изучение механизмов посткондиционирования находится на начальном этапе. Перспективы клинического применения посткондиционирования выглядят достаточно оптимистично. Связано это с тем, что применение различных вариантов прекодиционирования ограничено из-за невозможности в большинстве случаев предугадать время развития ишемического повреждения, а посткондиционирование может быть использовано для уменьшения негативных последствий после наступления продолжительной ишемии.

Ключевые слова: посткондиционирование, ишемия, инфаркт, сигнальные каскады

POSTCONDITIONING AS A METHOD TISSUE SURVIVABILITY ENHANCEMENT
IN ISCHEMIC DAMAGEM.G. Shurygin^{1,2}, I.A. Shurygina^{1,2}, N.N. Dremina¹¹ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia² Irkutsk Scientific Center SB RAS, Irkutsk, Russia

The article presents the present-day data on the phenomenon of ischemic myocardial postconditioning. It has been shown, that this phenomenon consists in protection of the heart from reperfusion damage by the means of short episodes of ischemia/reperfusion performed at the early stage after prolonged ischemia. It is presented that postconditioning effect manifests in limiting the size of infarction and preserving endothelial function in the region exposed to ischemic injury. The article reports on the modern concept of role of various intracellular signal cascades in providing survival of the cell after the episode of ischemia/reperfusion. Much attention is given to changing in the state of pores localized in internal mitochondrial membrane as end links of realization of postconditioning effect. Prospects of clinical use of postconditioning are very optimistic due to the fact that application of different variants of preconditioning is limited because in most cases it is impossible to predict the time of occurrence of ischemic injury, whereas postconditioning may be used after prolonged ischemia.

Key words: postconditioning, ischemia, myocardial infarction, signal cascade

С конца 90-х годов прошлого столетия ишемическая болезнь сердца как причина развития хронической сердечной недостаточности вышла на первое место, потеснив артериальную гипертензию [10], а повторяющиеся эпизоды ишемии приводят к значительным изменениям в структуре и функции сердца [3, 4, 7].

Поэтому разработка методов, позволяющих повысить сохранность структур сердца при ишемическом повреждении, является одной из актуальных задач современной медицины. В этом плане одним из перспективных направлений является использование факторов роста эндотелия (VEGF) и фибробластов (FGF), являющихся основными индукторами ангиогенеза [11–15]. Способность ростовых факторов инициировать рост сосудов позволяет рассматривать их как перспективное средство, улучшающее васкуляризацию миокарда [2, 9].

Феномен ишемического посткондиционирования впервые описан Z.Q. Zhao et al. в 2003 г. [29]. Концепция посткондиционирования основывается на том, что сердце может быть защищено от реперфузионного повреждения посредством коротких эпизодов ишемии-реперфузии, выполненных в раннем реперфузионном периоде после длительной ишемии [5, 8]. При этом в работе, выполненной на собаках, показано, что три кратковременных (30 секунд) эпизода ишемии-ре-

перфузии миокарда, выполненные после длительной ишемии, уменьшают размер зоны инфаркта, ограничивают отёк миокарда, а также улучшают эндотелиальную функцию и снижают накопление полиморфноядерных лейкоцитов в миокарде [29]. На основании этих данных авторы пришли к заключению, что посткондиционирование эффективно в ограничении размера инфаркта и сохранении постишемической эндотелиальной функции. Но посткондиционирование по определению способно благоприятно повлиять только на события, происходящие после состоявшегося ишемического повреждения, вносящего основной вклад в формирование зоны некроза.

Для борьбы с реперфузионным повреждением ишемизированных тканей в разное время были предложены разнообразные терапевтические подходы. Большинство из них основывалось на концепции «модифицированной реперфузии», т.е. создания фармакологическим и нефармакологическим путём таких условий реперфузии, в которых будет устранён или ослаблен хотя бы один из компонентов острого реперфузионного повреждения. В числе таких подходов регионарная гипотермия, реперфузия щелочными растворами, растворами с пониженной концентрацией кальция, регионарная кардиopleгия, а также градуальная или постепенная реперфузия. Последний подход предполагает постепенное увеличение коронарной перфузии от нуля

до нормального значения. В эксперименте постепенная реперфузия приводит к значительному ограничению размера инфаркта (на 30–60 %), однако, в отличие от посткондиционирования, при этом не наблюдается сохранение функционального состояния эндотелия коронарных артерий. Кроме того, при постепенной реперфузии в ишемизированном миокарде происходит увеличение содержания нейтрофильных лейкоцитов, тогда как посткондиционирование, напротив, снижает аккумуляцию нейтрофилов в области ишемического повреждения. Таким образом, в некоторых аспектах посткондиционирование существенно отличается от прочих методов «модифицированной реперфузии», но истинное место посткондиционирования в арсенале средств, защищающих от реперфузионного синдрома, ещё не определено.

Ввиду сравнительно недавнего описания феномена посткондиционирования наши знания о его механизмах ограничены. И всё же к настоящему времени уже сформировался определённый пул работ, посвящённых изучению молекулярных механизмов посткондиционирования [1, 6, 27]. Большая их часть посвящена исследованию роли тех же агентов, участие которых было ранее показано в развитии эффектов прекодиционирования ткани [16]. В частности, есть данные о том, что в кардиопротективном эффекте посткондиционирования участвует эндогенно образующийся в миокарде аденозин. Возможно, прерывание раннего реперфузионного периода несколькими эпизодами ишемии способствует замедлению «вымывания» из миокарда накопленного в ходе продолжительной ишемии аденозина. Об участии аденозина в механизме реализации посткондиционирования свидетельствует и то, что инфаркт лимитирующий эффект посткондиционирования частично устраняется введением блокаторов аденозиновых рецепторов. J. Vinten-Johansen с соавт. (2010) выдвинули гипотезу, согласно которой эндогенный аденозин в ходе посткондиционирования может ослаблять высвобождение оксидантов и цитокинов из активированного эндотелия сосудов и миоцитов, а также ингибировать адгезию нейтрофилов к эндотелию [26].

Кроме этого в экспериментах показана определённая роль в механизмах посткондиционирования активации K^+ATP каналов и эндотелиальной NO синтазы [23].

Заслуживает внимания тот факт, что в реализации протективного эффекта посткондиционирования значительная роль отводится различным внутриклеточным киназным каскадам, обеспечивающим выживание клетки [17]. Так, установлено участие протеинкиназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK 1/2), и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3), функционально сопряжённой с сигнальным фактором Akt [28]. Активация указанных киназных каскадов предположительно обеспечивает выживание клеток при реперфузионном повреждении за счёт ослабления процесса апоптоза, предотвращения внутриклеточного отёка и кальциевой перегрузки.

Наконец, в качестве одного из возможных конечных эффекторов посткондиционирования в настоящее время рассматривается изменение состо-

яния пор, локализованных во внутренней мембране митохондрий [20, 24, 25]. В ходе ишемии указанные митохондриальные поры находятся в закрытом состоянии, однако в первые минуты реперфузии происходит их открытие, что ведёт к резкому повышению проницаемости мембраны, в результате чего в матрикс митохондрий поступают белки, в норме внутрь митохондрий не проникающие. В результате развивается отёк митохондрий, потеря протонного градиента и разобщение реакций окисления и фосфорилирования. Открытие митохондриальных пор считается одним из важнейших механизмов, ведущих к летальному реперфузионному повреждению миокарда за счёт некроза и апоптоза кардиомиоцитов. В работе L. Argaud и соавт. (2008) показано, что посткондиционирование подавляет процесс открытия митохондриальных пор, по-видимому, за счёт активации указанных выше киназных сигнальных путей [18].

Изучение механизмов посткондиционирования находится на начальном этапе. Различные молекулярные события, индуцированные посткондиционированием, в конечном счёте ослабляют реперфузионное повреждение путем ликвидации опасных последствий реперфузии, а именно образования высоких концентраций активных форм кислорода, внутриклеточного отека и перегрузки клетки кальцием.

Перспективы клинического применения посткондиционирования выглядят достаточно оптимистично [19, 21, 22]. Связано это с тем, что применение различных вариантов прекодиционирования ограничено из-за невозможности в большинстве случаев предугадать время развития ишемического повреждения, а посткондиционирование может быть использовано для уменьшения негативных последствий после наступления продолжительной ишемии.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Барсукевич В.Ч., Басалай М.В., Мрочек А.Г., Булгак А.Г., Часнойть А.Р. Участие RISK- и SAFE-путей в механизмах развития кардиопротекторного эффекта позднего ишемического посткондиционирования // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 4. – С. 34–46.
- Barsukevich VC, Basalay MV, Mrochek AG, Bulgak AG, Chasnoyt AR (2012). Participation of RISK- and SAFE-ways in the mechanisms of cardioprotective effect of late ischemic postconditioning [Uchastie RISK- i SAFE-putey v mekhanizmax razvitiya kardioprotektornogo effekta pozdnego ishemicheskogo postkonditsionirovaniya]. *Kardiologiya v Belarusi*, (4), 34–46.
2. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Изменение микроциркуляторного компонента миокарда под воздействием фактора роста эндотелия сосудов в постинфарктный период // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4. – С. 73–75.
- Dremina NN, Shurygin MG, Shurygina IA (2008). Myocardium microcirculation component change influenced by vessels endothelium growth factor during postinfarction period [Izmenenie mikrotsirkulyatornogo komponenta miokarda pod vozdeystviem faktora rosta endoteliya sosudov v postinfarktyny period]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (4), 73–75.

3. Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330–336.

Dremina NN, Shurygina IA, Lushnikova EL, Nepomnyashchikh LM (2009). Effect of endothelial growth factor on postinfarction remodeling of rat myocardium [Vliyanie endotelial'nogo faktora rosta na postinfarktnoe remodelirovanie miokarda krysa]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 148 (3), 441–446.

4. Лебединский В.Ю., Шурыгин М.Г., Дудкин В.В. Внутримиекардиальное давление (природа, способы измерения и регистрации) Методические рекомендации. – Иркутск: Реаниматор, 1991. – 76 с.

Lebedinsky VY, Shurygin MG, Dudkin VV (1991). Intramyocardial pressure (nature, methods of measurement and registration): Guidelines [Vnutrimiekarzial'noe davlenie (priroda, sposoby izmereniya i registratsii) Metodicheskie rekomendatsii], 76.

5. Маслов Л.Н., Мрочек А.Г., Халиулин И.Г., Хануш Л., Пей Ж.М., Жанг И. Адаптивный феномен ишемического посткондиционирования сердца. Перспективы клинического применения // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 1. – С. 10–20.

Maslov LN, Mrochek AG, Khaliulin I, Khanush L, Pey JM, Zhang Y (2013). Adaptive phenomenon of ischemic postconditioning of the heart. Perspectives of clinical use [Adaptivnyy fenomen ishemicheskogo postkonditsionirovaniya serdtsa. Perspektivy klinicheskogo primeneniya]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, (1), 10–20.

6. Маслов Л.Н., Мрочек А.Г., Щепёткин И.А., Хедрик Д.П., Хануш Л., Барзах Е.И., Лишманов А.Ю., Горбунов А.С., Цибульников С.Ю., Байков А.Н. Роль протеинкиназ в формировании адаптивного феномена ишемического посткондиционирования сердца // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 4. – С. 433–452.

Maslov LN, Mrochek AG, Shchepiotkin IA, Khedrik DP, Khanush L, Barzakh EI, Lishmanov AY, Gorbunov AS, Tsybulnikov SY, Baykov AN (2013). Role of protein kinases in development of adaptive phenomenon of heart ischemic postconditioning [Rol' proteinkinaz v formirovani adaptivnogo fenomena ishemicheskogo postkonditsionirovaniya serdtsa]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*, 99 (4), 433–452.

7. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Ларионов П.М., Шурыгин М.Г. Регенерация миокарда: пролиферативный потенциал кардиомиоцитов и индукция кардиомиогенеза при альтеративной и пластической недостаточности сердца // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 5. – С. 3–11.

Nepomnyashchikh LM, Lushnikova EL, Larionov PM, Shurygin MG (2010). Myocardial regeneration: proliferative potential of cardiomyocytes and induction of cardiomyogenesis at alternative and plastic cardiac failure [Regeneratsiya miokarda: proliferativnyy potentsial kardiomiotsitov i induktsiya kardiomiogeneza pri al'terativnoy i plasticheskoy nedostatochnosti serdtsa]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, (5), 3–11.

8. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопротекции: патофизиологические и клинические аспекты // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 4–10.

Shlyakhto EV, Nifontov EM, Galagudza MM (2008). Pre- and postconditioning as methods of cardioprotection: pathophysiological and clinical aspects [Pre- i postkonditsionirovanie kak sposoby kardiotsitoproteksii: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty]. *Serdechnaya nedostatochnost'*, 9 (1), 4–10.

9. Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Мачхин И.Н. Основные активаторы ангиогенеза и их применение в кардиологии (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 6. – С. 199–207.

Shurigin MG, Dremina NN, Shurygina IA, Machkhin IN (2005). Main activators of angiogenesis and their use in cardiology (review) [Osnovnye aktivatory angiogeneza i ikh primenenie v kardiologii (obzor literatury)]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (6), 199–207.

10. Шурыгин М.Г., Малышев В.В., Дремина Н.Н. Закономерности ремоделирования миокарда при постинфарктном кардиосклерозе. – Иркутск, 2007. – 196 с.

Shurygin MG, Malyshev VV, Dremina NN (2007). Laws of myocardial remodeling with postinfarction cardiosclerosis [Zakonomernosti remodelirovaniya miokarda pri postinfarktnom kardioskleroze], 196.

11. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 89–92.

Shurigin MG, Shurygina IA (2010). Fibroblast growth factor as angiogenesis stimulator at myocardial infarction [Faktor rosta fibroblastov kak stimulyator angiogeneza pri infarkte miokarda]. *Bul. SO RAMN*, 30 (6), 89–92.

12. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Влияние основного фибробластического фактора роста на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 6. – С. 58–60.

Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN (2008). Influence of basic fibroblast growth factor on the cytolytic syndrome at experimental myocardial infarction [Vliyanie osnovnogo fibroblasticheskogo faktora rosta na vyrazhennost' tsitoliza pri eksperimental'nom infarkte miokarda]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (6), 58–60.

13. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – Т. 59, № 1. – С. 68–71.

Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN (2008). Influence of vessels endothelium growth factor on the cytolysis intensity at experimental cardiac infarction [Vliyanie faktora rosta endoteliya sosudov na vyrazhennost' tsitoliza pri eksperimental'nom infarkte miokarda]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, 59 (1), 68–71.

14. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Динамика факторов роста эндотелия сосудов и фибробластического фактора роста при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 6. – С. 169–174.

Shurigin MG, Shurygina IA, Dremina NN (2007). Dynamics of vasoendothelial growth factor and fibro-blast growth factor in experimental cardiac infarction [Dinamika faktorov rosta endotelii i fibroblasticheskogo faktora rosta pri eksperimental'nom infarkte miokarda]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (6), 169-174.

15. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Ангиогенез как адаптивный механизм при ишемии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 5 (93). – С. 192–195.

Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN, Kanya OV (2013). Angiogenesis as an adaptive mechanism in ischemia [Angiogenez kak adaptivnyy mekhanizm pri ishemii]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (5), 192-195.

16. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Прекондиционирование как защита от ишемического повреждения миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2-2 (90). – С. 206–210.

Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN, Kanya OV (2013). Preconditioning as protection against ischemic myocardial injury [Prekonditsionirovanie kak zashchita ot ishemicheskogo povrezhdeniya miokarda]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, 2-2 (90), 206-210

17. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин Н.В., Гранина Г.Б. Роль MAP-киназных механизмов в регуляции клеточного роста (обзор литературы) // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 36–40.

Shurygina IA, Shurygin MG, Zelenin NV, Granina LB (2009). Role of MAP-kinase mechanisms in the regulation of cell growth (literature review) [Rol' MAP-kinaznykh mekhanizmov v regulatsii kletchnogo rosta (obzor literatury)]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 89 (6), 36-40.

18. Argaud L, Gateau-Roesch O, Augeul L, Couture-Lepetit E, Loufouat J, Gomez L, Robert D, Ovize M (2008). Increased mitochondrial calcium coexists with decreased reperfusion injury in postconditioned (but not preconditioned) hearts. *J Physiol Heart Circ Physiol*, 294 (1), H386-391.

19. Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G, Baxter GF, Schulz R (2014). Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharmacol Rev*, 66 (4), 1142-1174.

20. Hernández-Reséndiz S, Zazueta C (2014). PHO-ERK1/2 interaction with mitochondria regulates the permeability transition pore in cardioprotective signaling. *Life Sci*, 108 (1), 13-21.

21. Iliodromitis EK, Andreadou I, Iliodromitis K, Dagres N (2014). Ischemic and postischemic conditioning of the myocardium in clinical practice: challenges, expectations and obstacles. *Cardiology*, 129 (2), 117-125.

22. Khan AR, Binabdulhak AA, Alastal Y, Khan S, Faricy-Beredo BM, Luni FK, Lee WM, Khuder S, Tinkel J (2014). Cardioprotective role of ischemic postconditioning in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*, 168 (4), 512-521.

23. McFalls EO, Kelly RF, Hu Q, Mansoor A, Lee J, Kuskowski M, Sikora J, Ward HB, Zhang J (2007). The energetic state within hibernating myocardium is normal during dobutamine despite inhibition of ATP-dependent potassium channel opening with glibenclamide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293 (5), H2945-2951.

24. Murphy E, Steenbergen C (2008). Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rev*, 88 (2), 581-609.

25. Najafi M, Farajnia S, Mohammadi M, Badalza-deh R, Ahmadi Asl N, Baradaran B, Amani M (2014). Inhibition of mitochondrial permeability transition pore restores the cardioprotection by postconditioning in diabetic hearts. *J Diabetes Metab Disord*, 13 (1), 106.

26. Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Zatta AJ, Kin H, Halkos ME, Kerendi F (2005). Postconditioning – a new link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*, 100 (4), 295-310.

27. Wu N, Li W, Shu W, Lv Y, Jia D (2014). Inhibition of Rho-kinase by fasudil restores the cardioprotection of ischemic postconditioning in hypercholesterolemic rat heart. *Mol Med Rep*, 10 (5), 2517-2524.

28. Zang WJ, Sun L, Yu XJ (2007). Cardioprotection of ischemic postconditioning and pharmacological post-treatment with adenosine or acetylcholine. *Sheng Li Xue Bao*, 59 (5), 593-600.

29. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, Vinten-Johansen J (2003). Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285 (2), H579-588.

Сведения об авторах

Information about the authors

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: (3952) 29-03-69; e-mail: mshurygin@gmail.com)

Shurygin Michael Gennadyevich – Doctor of Medical Sciences, Chief of the Scientific and Laboratory Department of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii str., 1; tel.: +7 (3952) 29-03-69; e-mail: mshurygin@gmail.com)

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (e-mail: irinashurygina@gmail.com)

Shurygina Irina Aleksandrovna – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (e-mail: irinashurygina@gmail.com)

Дремина Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии тканей и функциональной морфологии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (e-mail: drema76@mail.ru)

Dremina Natalia Nickolayevna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer of the Laboratory of Pathophysiology of Tissues and Functional Morphology at Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (e-mail: drema76@mail.ru)