

Шурыгина И.А.¹, Шурыгин М.Г.^{1,3}, Родионова Л.В.¹, Чепурных Е.Е.^{1,2}, Аюшинова Н.И.¹

ЭКСПРЕССИЯ КОЛЛАГЕНОВ В ЗОНЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ РАЗВИТИИ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
(664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

³ АО «Фармасинтез»
(664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, 23, Россия)

Послеоперационная спаечная болезнь является серьезной проблемой в хирургии, однако на настоящий момент молекулярные механизмы развития спаечного процесса остаются недостаточно изученными. Цель исследования: изучить динамику экспрессии генов, кодирующих синтез коллагена, при повреждении серозной оболочки на примере брюшины в условиях асептического воспаления.

В эксперименте моделировали асептический воспалительный процесс в брюшной полости, изучали микро- и макроскопическую картину зоны повреждения, осуществляли иммунофлуоресцентное окрашивание на коллаген I типа. Установлено, что процесс спайкообразования при повреждении брюшины в асептических условиях достигает максимума к 30-м суткам наблюдения. В этот же срок отмечается и максимум синтеза коллагена в фибробластах в зоне репарации, что отмечено при иммунофлуоресцентном исследовании. Впервые выявлено активное вовлечение коллагена типа V альфа-3 в процесс спайкообразования: отмечено как раннее (с 1-х суток), так и максимально интенсивное (кратность повышения до 166,96 раза по сравнению с интактными животными) его повышение. Возможно, выявленная нами гиперэкспрессия коллагена V альфа-3 является важным звеном в патогенезе спайкообразования в брюшной полости.

Ключевые слова: спаечная болезнь, коллаген, коллаген Va3, моделирование

EXPRESSION OF COLLAGENS IN THE DAMAGE AREA AT ABDOMINAL ADHESIONS

Shurygina I.A.¹, Shurygin M.G.^{1,3}, Rodionova L.V.¹, Chepurnykh E.E.^{1,2}, Ayushinova N.I.¹

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University
(ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

³ Pharmasyntez, J.S.C.
(ul. Krasnogvardeyskaya 23, Irkutsk 664007, Russian Federation)

Background. Postoperative adhesions are a serious problem in surgery. However, at the present time molecular mechanisms of the adhesion process are insufficiently studied.

Aim. To study the dynamics of expression of genes encoding the synthesis of collagen in case of damage to the serosa on the example of the peritoneum in conditions of aseptic inflammation.

Materials and methods. Aseptic inflammatory process in the abdominal cavity was modeled (Wistar rats, n = 40). A micro- and macroscopic picture of the damage area was studied. Immunofluorescent staining for Type I collagen (Col 1A1) was performed. The expression of genes encoding collagen of different types was evaluated using the RT²-Profiler PCR kit Array Rat Wound Healing.

Results. It has been established that the adhesion process with peritoneal damage in aseptic conditions reaches its maximum by the 30th day of observation. The same period coincides with the maximum of collagen synthesis in fibroblasts in the repair area, revealed by immunofluorescence study. The interrelation of synthesis of type I and III collagens went as expected – the onset of expression of type III collagen (from day 3) is ahead of the expression of collagen type I (from day 7). Peak gene expression of collagens type I, Alpha-1 and -2; type III Alpha-1, type IV Alpha-1 and -3, type V Alpha-1, -2 and -3; type XIV Alpha-1 (Col14a1) falls on the 14th day. For the first time, active involvement of type V alpha-3 collagen in the adhesion process was noted - we detected both early (from day 1) and maximum intensive (up to 166.96 times increase in comparison with intact animals).

Conclusion. Perhaps, the hyperexpression of collagen V alpha-3 that we revealed is an important link in the pathogenesis of adhesion in the abdominal cavity.

Key words: peritoneal adhesions, collagen, collagen Va3, modelling

ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационная спаечная болезнь является серьезной проблемой в хирургии. Причиной, обуславливающей развитие спаечного процесса, признают травму, бактериальную инфекцию, кровотечение, инородные тела в брюшной полости. Однако молекулярные механизмы развития спаечного процесса на настоящий момент остаются недостаточно изученными [2, 8].

Хорошо известно, что основу соединительной ткани составляют коллагеновые волокна [6]. В настоящее время различают 28 типов коллагена, которые кодируются более чем 40 генами. Они отличаются молекулярной организацией, органной и тканевой принадлежностью. Более 90 % всего коллагена высших организмов приходится на коллагены I, II, III и IV типов [5].

Основу соединительной ткани составляет коллаген I и III типов. По данным иммуноморфологиче-

ского анализа, коллаген III типа составляет основу коллагеновых волокон соединительной ткани и незрелых волокон грануляционной ткани, в то время как грубые и зрелые волокна состоят в основном из коллагена I типа. В процессе биосинтеза коллагена при образовании рубца вначале преобладает коллаген III типа. Предполагается, что этот коллаген синтезируют не полностью дифференцированные фибробласты, и что он, за счёт своей структурной стабильности, обеспечивает более благоприятные биомеханические параметры формируемого рубца в период недостаточной зрелости волокон коллагена I типа. Суммарное накопление коллагена в ткани рубца является главным фактором, определяющим механические свойства рубца. Типы I, III, IV и VIII секретируются миофибробластами [9]. Остальные типы коллагена являются менее изученными.

Получение новых знаний по проблеме регуляции образования коллагена позволит искать механизмы патогенеза развития спаечного процесса и методы для целенаправленной коррекции нарушений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить динамику экспрессии генов, кодирующих синтез коллагена, при повреждении серозной оболочки на примере брюшины в условиях асептического воспаления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Асептический воспалительный процесс в брюшной полости моделировали путём вскрытия серозно-мышечного слоя слепой кишки длиной 1 см с последующим ушиванием раны швом типа Шмидена и скарификации париетальной брюшины правого бокового канала, размером 1,5×1,5 см [1, 3]. Для моделирования процесса использовали 40 самцов крыс линии Wistar весом 220–250 г в возрасте 9 мес. Моделирование проведено при использовании кетаминowego наркоза (кетамин 50 мг/кг, дроперидол 2,5 мг/кг и атропин 0,4 мг/кг). Эксперименты выполнялись в соответствии с нормами гуманного обращения с животными, регламентированными «Guidelines of the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal

Care, international», согласно протоколу, одобренному этическим комитетом ИНЦХТ.

Выведение из эксперимента осуществлялось под кетаминowym наркозом в 8 временных точках в сроки от 2 часов до 30 суток. Визуальная оценка выраженности спаечного процесса проводилась в соответствии с разработанным протоколом (табл. 1) [3, 4].

Фиксацию материала проводили в растворе FineFix (Milestone, Италия). После фиксации осуществляли проводку и заливку в парафиновые блоки, изготавливали серийные срезы толщиной 3 мкм, использовали окраски гематоксилин-эозином и по методу Ван Гизону на выявление коллагеновых волокон. Проводили иммунофлюоресцентное окрашивание препаратов. В качестве первичных антител применяли антитела к коллагену I типа Col1A1 (D-13) goat polyclonal IgG (Santa Cruz, Cat. N Sc-25974, Lot # B0310), рабочее разведение 1:300. В качестве вторичных использовали антитела Alexa fluor 488 donkey anti-goat IgG (H+L) (Invitrogen, Cat. N A-1105 Lot 870969), рабочее разведение 1:300. Ядра окрашивали DAPI (Biotium, Cat. N 40011, Lot 8D 0605), рабочее разведение 1:50.

Для исследования экспрессии коллагенов забирался материал из зоны повреждения в области слепой кишки и помещался в раствор RNeasy Lysis Buffer (Qiagen, Cat. #7020). После экспозиции при +4 °C в течение 12 часов материал помещался на хранение в морозильную камеру при –20 °C. Контролем служили исследования серозно-мышечного слоя слепой кишки у интактных животных (n = 5).

Для выделения общей РНК использован набор RNeasy Mini Kit (Qiagen GmbH, Германия, кат. No. 74104). Для ДНКазной очистки РНК – RNeasy DNase Set, (Qiagen GmbH, Германия, Cat. No. 79254, Lot No. 139294845). По окончании инкубации проведена очистка образцов с помощью набора RNeasy Mini Kit (Qiagen GmbH, Германия, кат. No. 74104). Для получения cDNA использовали набор cDNA – RT² First Strand Kit, (Qiagen GmbH, Германия, Cat. No. 330401, Lot. No. DC08-8). Проведена оценка экспрессии генов, кодирующих коллагены, с помощью набора для ПЦР RT² – Profiler™ PCR Array Rat Wound Healing (Qiagen GmbH, Германия, Кат. No. 330503).

Таблица 1

Макроскопическая шкала оценки выраженности спаечного процесса в брюшной полости

Table 1

Macroscopic scale of evaluation of the adhesion process in the abdominal cavity

Баллы	Количество сращений	Строение спаек	Распространенность сращений	Деформация кишечной трубки
0	Нет сращений	Нет	Нет	Нет
1	Одиночная спайка между органами или между органами и брюшной стенкой	Пленчатые	1 анатомическая область (в нашем случае слепая кишка)	Легкая деформация без сужения просвета
2	2 спайки между органами или с брюшной стенкой	Рыхлые, аваскуляризованные	1 этаж брюшной полости (слепая кишка + другие органы)	Умеренная деформация без сужения просвета
3	Более 2 спаек между органами или с брюшной стенкой	Плотные, аваскуляризованные	2 этажа брюшной полости	Деформация, сужение до 1/2 просвета
4	Конгломерат спаек	Плотные, васкуляризованные	Более 2 этажей	Выраженная деформация, сужение более 1/2 просвета

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием оригинальной on-line программы анализа массивов данных, полученных на наборах RT²_Profiler PCR ARRAY фирмы SA Bioscience (<http://www.qiagen.com>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При моделировании повреждения брюшины в асептических условиях через 6 часов отмечены гиперемия брюшины, фибриновые наложения. При микроскопическом исследовании наблюдался отёк подслизистого слоя, геморрагии, умеренная нейтрофильная инфильтрация подслизистого слоя, отмечались участки, не покрытые мезотелием, утолщение и нейтрофильная инфильтрация брюшины в местах, прилегающих к зоне повреждения, выраженная нейтрофильная инфильтрация в зоне шва кишечника.

Через 24 часа после травмы у животных сохранялась умеренная гиперемия брюшины, фибриновые наложения на брюшине. В 80 % случаев отмечалось формирование спаек «кишка – сальник», «кишка – брюшная стенка», «кишка – кишка». В месте формирования спаек и в зоне шва кишечника наблюдалась выраженная нейтрофильная инфильтрация брюшины. Через 3 суток после травмы сохранялась лёгкая гиперемия брюшины, фибриновые наложения. В 80 % случаев отмечалось формирование спаек, при микроскопическом исследовании в месте формирования спаек отмечено разрастание молодой грануляционной ткани, характерна большая площадь сращений, плотность соединительной ткани, выраженное воспаление вокруг шва.

На 7-е сутки у всех животных отмечено формирование спаек, причём в 80 % формировались конгломераты спаек и грубые спайки типа «кишка – кишка». В 100 % наблюдений спайки были множественными – фиксировалось 3–4 спайки у одного животного. В 40 % случаев спайки привели к выраженной деформации и сужению кишечной трубки, а также вздутию вышележащих отделов, что расценено как предпосылка к развитию острой кишечной непроходимости. При микроскопическом исследовании выявлены плотные спайки большой протяжённости без выраженной васкуляризации, выявлено формирование капсулы вокруг шва.

На 14-е сутки спаечный процесс зарегистрирован у всех животных, выявлены множественные спайки типа «кишка – кишка», «кишка – сальник», «кишка – брюшная стенка». В 60 % случаев спайки привели к выраженной деформации и сужению кишечной трубки, а также вздутию вышележащих отделов кишечника. При микроскопическом исследовании выявлены плотные васкуляризованные спайки, разрастание соединительной ткани вокруг шва.

К 30-м суткам выраженность спаечного процесса в брюшной полости у животных достигала максимума. Во всех случаях формировались множественные спайки, в том числе наиболее прогностически неблагоприятные, типа «кишечник – кишечник». В 60 % наблюдений спайки привели к выраженной деформации и сужению кишечной трубки, вздутию вышележащих отделов кишечника. При микроскопи-

ческом исследовании выявлялись широкие спайки с высокой плотностью коллагеновых волокон, богато васкуляризованные.

При использовании балльной оценки выраженности спаечного процесса выявлено, что в сроки от 2 часов до 1 суток выраженность спаечного процесса была умеренной, при дальнейшем наблюдении интенсивность спаечного процесса нарастала, достигая максимума к 30-м суткам (рис. 1).

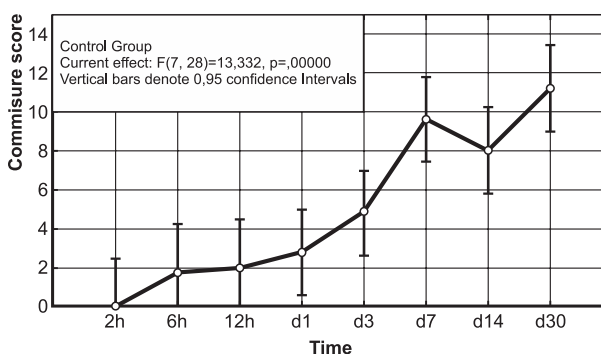


Рис. 1. Выраженность спаечного процесса в брюшной полости.

Fig. 1. Severity of adhesive process in the abdominal cavity.

Нами изучена экспрессия проколлагена I типа Col1A1 в фибробластах в зоне повреждения при репаративном процессе при повреждении брюшины. Как известно, Col1A1 кодирует главный компонент коллагена I типа – про-альфа1(I) цепь, из которого в последующем внеклеточно образуется коллаген I типа – основной компонент соединительной ткани. Поэтому уровень Col1A1 позволяет динамично оценить синтетическую активность фибробластов в изучаемый момент.

При иммунофлуоресцентном исследовании установлено, у животных положительная окраска на Col1A1 впервые зарегистрирована на 14-е сутки – ярко окрашивались единичные клетки в области формирования спайки. К 30-м суткам количество таких клеток в области спайки нарастало, обнаруживалось огромное количество таких клеток с яркой специфической окраской.

Проведена оценка экспрессии генов, кодирующих коллагены, в зоне повреждения серозно-мышечного слоя слепой кишки. Результаты представлены по отношению к экспрессии генов у интактных животных.

Нами изучена экспрессия генов коллагенов I типа, Альфа-1 (Col1a1), I типа, Альфа-2 (Col1a2); III типа, Альфа-1 (Col3a1), IV типа, Альфа-1 (Col4a1); IV типа, Альфа-3 (Col4a3); V типа, Альфа-1 (Col5a1); V типа, Альфа-2 (Col5a2); V типа, Альфа-3 (Col5a3); XIV типа, Альфа-1 (Col14a1).

Установлено, что в зоне образования спайки раньше других повышалась экспрессия коллагена V типа, Альфа-3 – уже через сутки после травмы брюшины экспрессия в 3,51 раза превышала уровень интактных животных. Экспрессия генов коллагена III типа, известного как «ранний» коллаген при раневом процессе, отмечена только на 3-и сутки (повышение в 2,06 раза по сравнению с контролем). К 7-м суткам

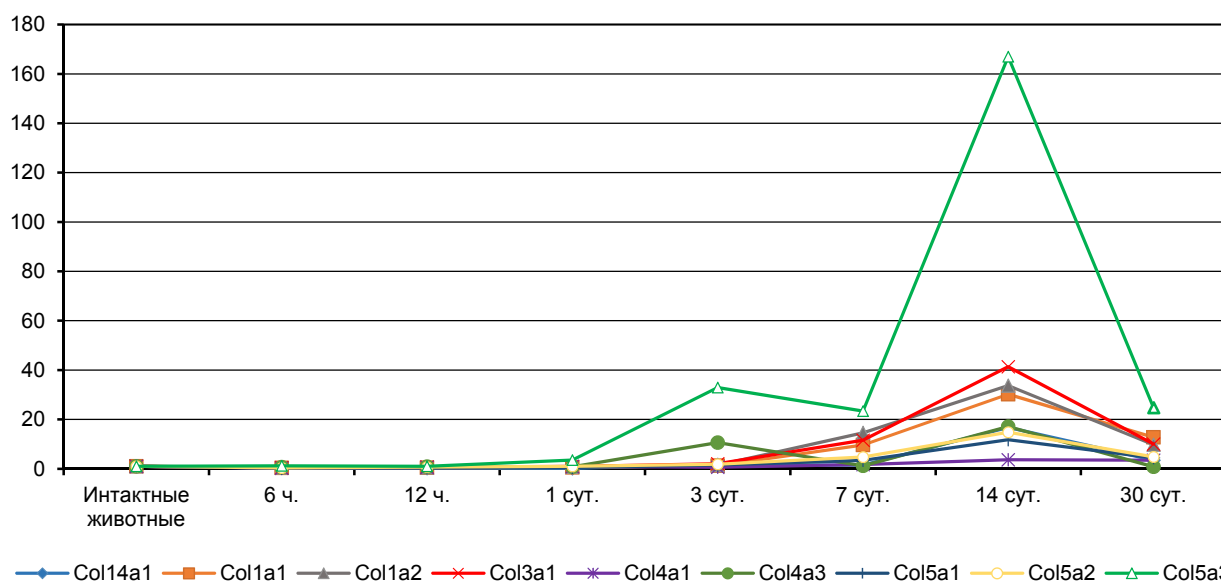


Рис. 2. Экспрессия генов, кодирующих коллаген, в зоне повреждения. Col1a1 – коллаген I типа, Альфа-1; Col1a2 – коллаген I типа, Альфа-2; Col3a1 – коллаген III типа, Альфа-1; Col4a1 – коллаген IV типа, Альфа-1; Col4a3 – коллаген IV типа, Альфа-3; Col5a1 – коллаген V типа, Альфа-1; Col5a2 – коллаген V типа, Альфа-2; Col5a3 – коллаген V типа, Альфа-3; Col14a1 – коллаген XIV типа, Альфа-1.

Fig. 2. Expression of genes encoding collagen in the area of damage. Col1a1 – type I Alpha-1 collagen; Col1a2 – type I Alpha-2 collagen; Col3a1 – type III Alfa-1 collagen; Col4a1 – type IV Alpha-1 collagen; Col4a3 – type IV Alfa-3 collagen; Col5a1 – type V Alfa-1 collagen; Col5a2 – type V Alfa-2 collagen; Col5a3 – type V Alfa-3 collagen; Col14a1 – type XIV Alpha-1 collagen.

отмечена активация экспрессии всех изученных типов коллагена, кроме XIV типа.

Гиперэкспрессия всех изученных генов, отвечающих за синтез коллагена, приходилась на 14-е сутки. При этом максимальная активация по сравнению с интактными животными была зафиксирована для коллагена V типа Альфа-3 (166,96 раза), III типа, Альфа-1 (41,36 раза), I типа, подтипов Альфа-1 и Альфа-2 (30,30 и 33,67 раза соответственно). К 30-м суткам активность экспрессии всех типов коллагенов снижалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами установлено, что процесс спайкообразования при повреждении брюшины в асептических условиях достигает максимума к 30-м суткам наблюдения. Этот же срок совпадает с максимумом синтеза коллагена в фибробластах в зоне репарации, выявленном при иммунофлюоресцентном исследовании. При этом снижение экспрессии генов коллагенов практически до «фоновых» значений в зоне повреждения говорит об отсутствии потенциала для дальнейшего нарастания синтеза коллагена и завершении процесса спайкообразования в брюшной полости. Взаимосоотношение синтеза хорошо изученных коллагенов I и III типа совпало с ожидаемым – начало экспрессии коллагена III типа опережает экспрессию I типа коллагена.

Обращает на себя внимание впервые выявленное активное вовлечение коллагена V типа альфа-3 в процесс спайкообразования – отмечено как раннее (с 1-х суток), так и максимально интенсивное (кратность повышения до 166,96 раза по сравнению с интактными животными) его повышение. До настояще-

го времени данный тип коллагена плохо изучен. При репарации кожно-мышечной раны выявлена лишь кратковременная экспрессия про- α 3 (V) коллагена, причём её уровень был намного ниже, чем для других генов коллагена в области травмы [10]. Известно, что другие подтипы коллагена V (Альфа-1 и Альфа-2) способны включаться в волокна коллагена I типа и регулировать диаметр фибрилл коллагенового I типа [7]. Возможно, выявленная нами гиперэкспрессия коллагена V типа альфа-3 – важное звено в патогенезе спайкообразования в брюшной полости.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Чепурных Е.Е., Шурыгин М.Г., Григорьев Е.Г. Спаечная болезнь брюшной полости – междисциплинарная проблема // Врач. – 2017. – № 5. – С. 8–10.
Ayushinova NI, Shurygina IA, Chepurnykh EE, Shurygin MG, Grigoriev EG. (2017). Adhesive disease of abdominal cavity – interdisciplinary problem [Spaechnaya bolezn' bryushnoy polosti – mezhdistsiplinarnaya problema]. *Vrach*, (5), 8-10.
2. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Лепехова С.А., Балыкина А.В., Малгатаева Е.Р., Попова А.Д., Янкевич С.А. Экспериментальная модель для разработки способов профилактики спаечного процесса в брюшной полости // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 109, № 2. – С. 51–53.
Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, Lepekhova SA, Balykina AV, Malgatayeva ER, Popova AD, Yankelevich SA. (2012). Experimental model for the development of prevention of adhesions in the abdominal cavity [Eksperimental'naya model' dlya razrabotki sposobov

profilaktiki spaechnogo protsessa v bryushnoy polosti]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*, 109 (2), 51-53.

3. Способ моделирования спаечного процесса в брюшной полости: Патент № 2467401 Рос. Федерация; МПК G09B 23/28 (2006.01) / Аюшинова Н.И., Лепехова С.А., Шурыгина И.А., Рой Т.А., Шурыгин М.Г., Зарицкая Л.В., Гольдберг О.А.; заявитель и патентообладатель Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН (НЦРВХ СО РАМН). – № 2011131678/14; заявл. 27.07.2011; опубл. 20.11.2012. – Бюл. № 32.

Ayushinova NI, Lepekhova SA, Shurygina IA, Roy TA, Shurygin MG, Zaritskaya LV, Goldberg OA. (2012). Method for modeling the adhesion process in the abdominal cavity: Patent N 2467401 of the Russian Federation [Sposob modelirovaniya spaechnogo protsessa v bryushnoy polosti: Patent № 2467401 Ros. Federatsiya].

4. Шурыгина И.А., Аюшинова Н.И., Шурыгин М.Г. Оценка эффективности и безопасности применения Адепта для профилактики спайкообразования в брюшной полости в эксперименте // *Новости хирургии*. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 14–19.

Shurygina IA, Ayushinova NI, Shurygin MG. (2017). Evaluation of the effectiveness and safety of Adept application for the prevention of adhesion in the abdominal cavity in the experiment [Otsenka effektivnosti i bezopasnosti primeneniya Adept dlya profilaktiki spaykoobrazovaniya v bryushnoy polosti v eksperimente]. *Novosti khirurgii*, 25 (1), 14-19.

5. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соеди-

нительной ткани // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2012. – Т. 110, № 3. – С. 8–12.

Shurygina IA, Shurygin MG, Ayushinova NI, Kanya OV. (2012). Fibroblasts and their role in the development of connective tissue [Fibroblasty i ikh rol' v razvitii soedinitel'noy tkani]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*, 110 (3), 8-12.

6. Flavell SJ, Hou TZ, Lax S, Filer AD, Salmon M, Buckley CD. (2008). Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation *Br J Pharmacol*, 153, 241-246.

7. Imamura Y, Scott IC, Greenspan DS. (2000). The pro-alpha3(V) collagen chain. Complete primary structure, expression domains in adult and developing tissues, and comparison to the structures and expression domains of the other types V and XI procollagen chains. *J Biol Chem*, 275 (12), 8749-8759.

8. Katada J, Saito H, Ohashi A. (2005). Significance of cyclooxygenase-2 induced via p38 mitogen-activated protein kinase in mechanical stimulus-induced peritoneal adhesion in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 313 (1), 286-292.

9. Musso O, Rehn M, Saarela J, Théret N, Liétard J, Hintikka, Lotrian D, Campion JP, Pihlajaniemi T, Clément B. (1998). Collagen XVIII is localized in sinusoids and basement membrane zones and expressed by hepatocytes and activated stellate cells in fibrotic human liver. *Hepatology*, 28, 98-107.

10. Sumiyoshi H, Kitamura H, Matsuo N, Tatsukawa S, Ishikawa K, Okamoto O, Fujikura Y, Fujiwara S, Yoshioka H. (2012). Transient expression of mouse pro-α3(V) collagen gene (Col5a3) in wound healing. *Connect Tissue Res*, 53 (4), 313-317. doi: 10.3109/03008207.2011.653061.

Сведения об авторах Information about the authors

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по науке, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-63; e-mail: irinashurygina@gmail.com)

Shurygina Irina Aleksandrovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of RAS, Deputy Director for Science of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-63; e-mail: irinashurygina@gmail.com)

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; директор по науке и инновационной деятельности, АО «Фармасинтез» (664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, 3, оф. 3; e-mail: shurygin@rambler.ru)

Shurygin Mikhail Gennadyevich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Laboratory Department of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Director for Science and Innovations, Pharmasyntez, J.S.C. (664007, Irkutsk, ul. Krasnogvardeyskaya, 3, office 3; e-mail: shurygin@rambler.ru)

Родионова Любовь Викторовна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (тел. (3952) 29-03-50; e-mail: greidmacho@yandex.ru)

Rodionova Lyubov Viktorovna – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (tel. (3952) 29-03-50; e-mail: greidmacho@yandex.ru)

Чепурных Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, учёный секретарь, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (тел. (3952) 29-03-39; e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru)

Chepurnykh Elena Evgenyevna – Candidate of Medical Sciences, Academic Secretary, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University (tel. (3952) 29-03-39; e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru)

Аюшинова Наталья Ильинична – кандидат медицинских наук, хирург отделения гнойной хирургии № 1, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: katnatlove@mail.ru)

Ayushinova Natalia Ilyinichna – Candidate of Medical Sciences, Surgeon at the Unit of Purulent Surgery N 1, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: katnatlove@mail.ru)