

УДК 616-001.5-002.3:616-092

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TGFB1 (ARG25PRO) И ГЕНА EGFR (A2073T) У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

¹Мироманов А.М., ¹Гусев К.А., ²Усков С.А.

¹ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, e-mail: kafravm-chita@mail.ru;

²Министерство здравоохранения Забайкальского края, Чита

Представлены результаты исследования встречаемости генотипов полиморфного маркера гена трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGFβ1 Arg25Pro) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR A2073T) у больных с переломами длинных костей конечностей в Забайкальском крае. Первую группу составили 62 пациента с неосложненным течением переломов (группа клинического сравнения). Вторую группу ($n = 46$) – больные с замедленной консолидацией (в раннем послеоперационном периоде осложненный не зарегистрировано, однако в позднем периоде зафиксировано нарушение консолидации переломов по типу замедленной консолидации). Контрольную группу составили 100 практически здоровых доноров в возрасте от 20 до 40 лет. Установлено, что распространенность генотипов полиморфных молекул гена TGFβ1 Arg25Pro и рецептора EGFR в гене A2073T у пациентов с неосложненным течением переломов не отличается от здоровых лиц. Генотип Pro/Pro полиморфизма гена TGFβ1 (Arg25Pro) и генотип T/T полиморфизма рецептора EGFR в гене A2073T ассоциированы с развитием замедленной консолидации переломов.

Ключевые слова: полиморфизм, цитокины, переломы, замедленная консолидация

TGFB1 (ARG25PRO) GENE POLYMORPHISM AND EGFR (A2073T) GENE IN PATIENTS WITH IMPAIRED FRACTURE CONSOLIDATION IN ZABAİKALIAN EDGE

¹Miromanov A.M., ¹Gusev K.A., ²Uskov S.A.

¹Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: kafravm-chita@mail.ru;

²Ministry of Health Zabaikalian Edge, Chita

The results of the study genotypes of polymorphic marker gene transforming growth factor beta 1 (TGFβ1 Arg25Pro) and epidermal growth factor receptor (EGFR A2073T) in patients with fractures of the long bones in Zabaikalian Edge. The first group consisted of 62 patients with uncomplicated fracture (clinical group comparisons). The second group ($n = 46$) – patients with delayed consolidation (in the early postoperative complications were recorded, but in the late period of the violation detected by the type of fracture consolidation delayed consolidation). The control group consisted of 100 healthy donors aged 20 to 40 years. The prevalence of genotypes of polymorphic gene molecules TGFβ1 Arg25Pro and EGFR receptor gene A2073T in patients with uncomplicated fractures did not differ from healthy individuals. Genotype Pro/Pro polymorphism of TGFβ1 (Arg25Pro) and genotype T/T polymorphism of EGFR gene A2073T associated with the development of delayed consolidation of fractures.

Keywords: polymorphism, cytokines, fractures, delayed consolidation

Актуальность изучения механизмов нарушений консолидации при переломах длинных костей конечностей определяется значительной частотой возникновения данных осложнений, трудностью их лечения и высоким уровнем инвалидности [4, 7]. В последние десятилетия течение многих заболеваний и осложнений, в том числе и нарушений консолидации, значительно изменилось и приобрело скрытый характер, что представляет значительные сложности, как в диагностике, так и в лечении [3].

Доказано, что к одним из основных факторов, определяющих особенности исхода при переломах, относится иммунная система, нарушение которой может приводить к развитию различных осложнений [3, 8]. Иммунные клетки секретируют многочисленные растворимые медиаторы (цито-

кины), играющие важнейшую роль в различных физиологических и патологических процессах организма. Одними из таких клеточных медиаторов, играющих важную роль в регуляции обменных и восстановительных процессов, являются ростовые факторы – трансформирующий фактор роста β₁ (TGF β₁) и эпидермальный фактор роста (EGF) [1].

TGFβ₁ – это мультипотентный цитокин, являющийся важным модулятором клеточного роста, воспаления, пролиферации и дифференцировки, внеклеточного матричного депонирования и апоптоза [9]. TGFβ₁ активирует фибробласты, способствует процессам репарации ран и непосредственно стимулирует ангиогенез [2].

EGF стимулирует пролиферацию фибробластов и влияет на продукцию ими

простагландинов, протеогликанов, коллагена, ростовых факторов и ряда цитокинов, включая колониестимулирующие факторы, интерлейкины и интерферон, что в конечном итоге способствует ускорению регенерации раневого процесса [12, 16]. EGF осуществляет свое действие с участием мембранного рецептора – EGFR, который принадлежит к семейству рецепторов ErbB. Рецепторы данного семейства состоят из внеклеточного лиганд-связывающего домена, гидрофобного трансмембранного домена и внутриклеточного домена, обладающего тирозинкиназной активностью и играющего ключевую роль при запуске внутриклеточных путей передачи сигнала [14]. Хотя рецептор EGF был открыт более 30 лет назад, механизм его активации до сих пор не ясен и интенсивно исследуется [10, 11, 13].

Согласно исследованиям последних лет определенная роль в развитии осложнений отводится наследственным факторам. Генетически запрограммированный повышенный или пониженный синтез цитокинов сказывается на способности иммунной системы человека реагировать на разные виды патогенов и на развитии целого ряда иммунопатологических процессов [1]. Однако, несмотря на широкомасштабные исследования генетического полиморфизма регуляторных и адгезивных молекул при различных заболеваниях, почти не коснулись проблем травматологии, в которой патогенез осложнений при травме имеет свои особенности [5].

В связи с вышесказанным изучение генетического полиморфизма цитокинов,

принимающих участие в механизмах регуляции межклеточных взаимодействий у больных при травме, а также поиски генетических маркеров развития осложнений представляется перспективным как в теоретическом, так и практическом отношении.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости генотипов полиморфного маркера гена трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGFβ₁ Arg25Pro) и рецептора в гене эпидермального фактора роста (EGFR A2073T) у пациентов с неосложненным течением переломов длинных костей конечностей и развитием замедленной консолидации.

Материалы и методы исследования

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2011 – поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведено обследование 108 пациентов в возрасте от 20 до 40 лет с переломами длинных костей конечностей. Первую группу составили 62 пациента (мужчины – 82,3%, женщины – 17,7%) с неосложненным течением переломов (группа клинического сравнения). Вторую группу составили 46 больных (мужчины – 82,6%, женщины – 17,4%). У пациентов данной группы в раннем послеоперационном периоде каких-либо осложнений не зарегистрировано, однако в позднем периоде зафиксировано нарушение консолидации переломов по типу замедленной консолидации. Полученные данные сравнивались с результатами исследований, проведенных у 100 практически здоровых доноров в возрасте от 20 до 40 лет. В работе с закрытыми и открытыми переломами использовалась классификация М.Е. Мюллера и соавт. (1996), (табл. 1) [15].

Таблица 1

Распределение больных по характеру и локализации переломов %

Тип перелома / Группа	IO2, MT2,NT1	IO3, MT2,NT1	IO4, MT3,NT1	32A2	33C2	41C2	42A2	42C1	43A1	Итого
I	17,74	12,9	3,23	12,9	4,83	3,2	21	12,9	11,3	100
II	19,6	13	2,2	13	4,3	2,2	23,9	10,9	10,9	100

Всем пациентам с закрытыми переломами проводилась открытая репозиция отломков с последующим металлостеосинтезом пластинами или штифтами. Больным с открытыми переломами при поступлении выполнялась первичная хирургическая обработка и наложение аппаратов наружной фиксации. В дальнейшем применялась традиционная консервативная терапия (антибактериальные средства, дезагреганты, местное медикаментозное лечение и др.). Сформированные группы являлись относительно однородными как по возрасту, полу, характеру и локализации переломов, так и по проводимому лечению. Из

групп исключались пациенты с какой-либо сопутствующей патологией.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования выбрана точечная мутация TGFβ₁ в позиции 25 (Arg > Pro) и мутация рецептора EGFR в позиции 2073 (A > T). Амплификацию фрагмента исследуемых генов проводили в термоцикле (модель Pe «Бис» – M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех» – «SNP» (Москва). Ви-

зуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем ультрафиолетовом свете [5].

Полученные данные обработаны с помощью программы «BIOSTAT». Статистический анализ полученных данных проведен с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки ассоциаций аллелей с генотипом рассчитывали относительный риск (ОР) [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение распространенности генотипов полиморфного локуса Arg25Pro гена TGF β_1 и локуса A2073T гена EGFR у больных с неосложненным течением переломов, развитием замедленной консолидации и контрольной группы соответствовало ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга.

По данным распределения распространенности аллелей и генотипов гена TGF β_1

Arg25Pro у больных с развитием замедленной консолидации переломов получены достоверные различия как с группой здоровых лиц, так и с группой клинического сравнения (табл. 2, 3).

При этом отмечено, что частота носительства генотипа –25Arg/Arg, –25Arg/Pro и –25Pro/Pro гена TGF β_1 , а также аллеля –25Arg– и аллеля –25Pro у больных с неосложненным течением переломов длинных костей конечностей не отличалась от группы контроля ($p = 0,62$, $p = 0,6$ соответственно). Напротив, в группе с развитием замедленной консолидации в позднем периоде травмы регистрировалось достоверно частое обнаружение генотипа –25Pro/Pro и редкое – генотипа –25Arg/Arg гена TGF β_1 , не только в сравнении с группой здоровых резидентов, но и с больными с неосложненным течением переломов ($p = 0,0001$) (табл. 2, 3).

Таблица 2

Частота генотипов гена TGF β_1 -25Arg > Pro и его аллельных вариантов среди здоровых резидентов и пациентов с неосложненным и осложненным (замедленная консолидация) течением переломов длинных костей конечностей (χ^2 , $df = 1$)

	Контроль, $n = 100$	Неосложненное течение, $n = 62$	Замедленная консолидация, $n = 46$
Аллель Arg OR [95% CI]	0,74	0,77 1,15 [0,68–1,94]	0,38 0,22 [0,13–0,37]
Аллель Pro OR [95% CI] χ^2 p	0,26	0,23 0,87 [0,52–1,46] 0,28 0,6	0,62 4,64 [2,74–7,85] 34,82 0,0001
Генотип ArgArg OR [95% CI]	0,6	0,58 0,92 [0,48–1,76]	0,28 0,26 [0,12–0,56]
Генотип ArgPro OR [95% CI]	0,28	0,37 1,52 [0,77–2,98]	0,2 0,63 [0,27–1,46]
Генотип ProPro OR [95% CI] χ^2 p	0,12	0,05 0,37 [0,1–1,38] 0,24 0,62	0,52 8,0 [3,47–18,45] 27,85 0,0001

Примечание. Статистическая значимость различий с контролем.

Таблица 3

Частота аллельных вариантов гена TGF β_1 -25Arg > Pro и его генотипов среди пациентов с неосложненным течением переломов длинных костей конечностей и развитием замедленной консолидации (χ^2 , $df = 1$)

	Неосложненное течение ($n = 62$)	Замедленная консолидация ($n = 46$)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель Arg	0,77	0,38	32,79	0,0001	0,19 [0,1–0,34]
Аллель Pro	0,23	0,62			5,33 [2,95–9,64]
Генотип ArgArg	0,58	0,28	23,73	0,0001	0,28 [0,13–0,64]
Генотип ArgPro	0,37	0,2			0,41 [0,17–1,01]
Генотип ProPro	0,05	0,52			21,45 [5,87–78,43]

Примечание. p – статистическая значимость различий между группами.

Расчет относительного риска выявил положительную ассоциацию аллеля -25Pro гена TGFβ₁ с развитием замедленной консолидации переломов длинных костей (5,33 ДИ [2,95–9,64]). Генотип -25Pro/Pro гена TGFβ₁ также ассоциирован с развитием замедленной консолидации (ОР 21,45 при

доверительном интервале – ДИ от 5,87 до 78,43), (табл. 3).

Распределение генотипов EGFR-2073A > T и частоты его аллельных вариантов у здоровых лиц и у пациентов с переломами длинных костей представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Частота генотипов гена EGFR-2073A > T и его аллельных вариантов среди здоровых резидентов и пациентов с неосложненным и осложненным (замедленная консолидация) течением переломов длинных костей конечностей (χ^2 , $df = 1$)

	Контроль, n = 100	Неосложненное течение, n = 62	Замедленная консолидация, n = 46
Аллель А OR [95% CI]	0,605	0,605 1,0 [0,63–1,58]	0,315 0,3 [0,18–0,51]
Аллель Т OR [95% CI]	0,395	0,395 1,0 [0,63–1,58]	0,685 3,33 [1,97–5,62]
χ^2 p		0,00 1	21,18 0,0001
Генотип АА OR [95% CI]	0,29	0,306 1,08 [0,54–2,16]	0,13 0,37 [0,14–0,96]
Генотип АТ OR [95% CI]	0,63	0,597 0,87 [0,45–1,66]	0,37 0,34 [0,17–0,71]
Генотип ТТ OR [95% CI]	0,08	0,097 1,23 [0,41–3,74]	0,5 11,5 [4,56–29,01]
χ^2 p		0,00 1	23,45 0,0001

Пр и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий с контролем.

Таблица 5

Частота аллельных вариантов гена EGFR-2073A > T и его генотипов среди пациентов с неосложненным течением переломов длинных костей конечностей и развитием замедленной консолидации и (χ^2 , $df = 1$)

	Неосложненное течение (n = 62)	Замедленная консолидация (n = 46)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель А	0,605	0,315	17,74	0,0001	0,3 [0,17–0,53]
Аллель Т	0,395	0,685			3,33 [1,88–5,87]
Генотип АА	0,306	0,13	17,77	0,0001	0,34 [0,12–0,94]
Генотип АТ	0,597	0,37			0,4 [0,18–0,87]
Генотип ТТ	0,097	0,5			9,33 [3,36–25,92]

Пр и м е ч а н и е. p – статистическая значимость различий между группами.

Распространенность генотипов -2073A/A, -2073A/T и -2073T/T гена EGFR оказалась одинаково частой у здоровых лиц и у больных группы клинического сравнения. В то же время генотип -2073T/T гена EGFR в 6,3 раза чаще регистрировался у пациентов с нарушением консолидации по типу замедленной консолидации по сравнению со здоровыми лицами (p = 0,0001) и в 5,2 раза чаще, чем у пациентов с неосложненным течением переломов (p = 0,0001). Расчет относительного риска также выявил положительную ассоциацию генотипа -2073T/T гена EGFR

с развитием замедленной консолидации переломов длинных костей, как с группой контроля, так и группой клинического сравнения (ОР = 11,5, ДИ [4,56–29,01 и ОР = 9,33, ДИ [3,36–25,92] соответственно).

При сравнении частоты аллельных вариантов гена EGFR-2073A > T выявлено, что при замедленной консолидации переломов аллель -2073T встречается с частотой 0,685, что достоверно чаще, чем у здоровых индивидуумов и пациентов с отсутствием осложнений при переломах (p = 0,0001), а расчет относительного риска выявил

положительную ассоциацию данного аллеля с развитием замедленной консолидации (OR = 3,33, ДИ [1,88–5,87]) (табл. 4, 5)

Таким образом, определение полиморфизма генов молекул ростовых факторов ($TGF\beta_1-25Arg > Pro$, $EGFR-2073A > T$) у пациентов с переломами длинных костей конечностей дает возможность осуществлять индивидуальный прогноз течения репаративных процессов, что в конечном итоге позволит проводить необходимые персонализированные профилактические мероприятия и значительно увеличить качество жизни пациента.

Выводы

1. Распространенность генотипов полиморфных молекул гена $TGF\beta_1-25Arg > Pro$, $EGFR-2073A > T$ и их аллельных вариантов у пациентов с неосложненным течением переломов не отличается от здоровых лиц.

2. Генотип $-25Pro/Pro$ полиморфизма гена $TGF\beta_1$ и генотип $-2073T/T$ полиморфизма гена $EGFR$ ассоциированы с развитием замедленной консолидации переломов.

Список литературы

1. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
2. Маленькая молекула и большая болезнь / А.С. Рудой и [др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – № 3(27). – С. 166–172.
3. Миromanov А.М. Переломы длинных костей конечностей: прогностические критерии развития осложнений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.15, 14.03.03. – Курган, 2013. – 41 с.
4. Павлов, Д.В. Интрамедуллярный остеосинтез при лечении несросшихся переломов и ложных суставов большеберцовой кости / Д.В. Павлов, А.Е. Новиков // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 2. – С. 106–111.
5. Полиморфизм гена $TNF-\alpha$ (G-308A) у больных с гнойно-воспалительными осложнениями при переломах длинных костей конечностей в Забайкальском крае [Электронный ресурс] / А.М. Миromanov и [др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 41–45. – Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2>.
6. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокomпозиционного материала Коллапан в комплексном лечении больных с длительно несрастающими переломами и ложными суставами длинных костей конечностей / Г.А. Кесян, [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии. – 2011. – № 2. – С. 26–32.
8. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии / Б.И. Кузник и [др.]. – Новосибирск: Наука, 2008. – 311 с.
9. Annes J.P. Making sense of latent TGF-beta activation // J.P. Annes, J.S. Munger, D.B. Rifkin // *J. Cell. Sci.* – 2003. – Vol. 116. – P. 217–224.
10. Balanis N. Mutual cross-talk between fibronectin integrins and the EGF receptor: Molecular basis and biological significance / N. Balanis, C.R. Carlin // *Cell Logist.* – 2012. – Vol. 2 (1). – P. 46–51.
11. Endres N.F. Regulation of the catalytic activity of the EGF receptor / N.F. Endres, K. Engel, R. Das et al. // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 2011. – Vol. 21 (6). – P. 777–784.
12. Feng J. Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) and necrotizing enterocolitis / J. Feng, O.N. El-Assal, G.E. Besner // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2005. – Vol. 14 (3). – P. 167–174.
13. Lahti J.L. Engineered epidermal growth factor mutants with faster binding on-rates correlate with enhanced receptor activation / J.L. Lahti, B.H. Lui, S.E. Beck et al. // *FEBS Lett.* – 2011. – Vol. 585 (8). – P. 1135–1139.
14. Leahy D.J. Structure and function of the epidermal growth factor (EGF/ErbB) family of receptors // *Advances in Protein Chemistry.* – 2004. – Vol. 68. – P. 1–27.

15. Muller M.E. The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones / M.E. Muller, S. Nazarian, P. Koch, J. Schtzker // Springer-Verlag Heidelberg – New York, 1996. – 32 p.
16. Radulescu A. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor overexpression in transgenic mice increases resistance to necrotizing enterocolitis / A. Radulescu, H.Y. Zhang, X. Yu et al. // *J. Pediatr. Surg.* – 2010. – Vol. 45 (10). – P. 1933–1939.

References

1. Ketlinsky, S.A. Cytokines / S.A. Ketlinsky, A.S. Simbirsev. *SPb.: Folio*, 2008. 552 p.
2. Small and large molecule disease / A.S. Rudoy [et al.] // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2009. no. 3 (27), pp. 166–172.
3. Miromanov, A.M. Fractures of the long bones of the extremities: prognostic criteria for complications / Synopsis dis. ... Dr. med. Sciences: 14.01.15, 14.03.03 / Miromanov Alexander. *Kurgan*, 2013. 41 p.
4. Pavlov, D.V. Intramedullary osteosynthesis in the treatment of non-united fractures and pseudoarthrosis of the tibia / D.V. Pavlov, A.E. Novikov // *Traumatology and orthopedics Russia*, 2009. no. 2, pp. 106–111.
5. $TNF-\alpha$ (G-308A) gene polymorphism in patients with pyoinflammatory complications at fractures of long bones of extremities in Zabaikalian edge [electronic resource] / A.M. Miromanov [et al.] // *Zabaikalian Medical Bulletin*, 2013. no. 1, pp. 41–45. Mode of access: <http://chitgma.ru/zmv2>.
6. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. *M.: Mediasphere*, 2002. 312 p.
7. Combined use of platelet-rich autoplasm and biocomposite material Kollapan in complex treatment of patients with long-term fracture nonunion, false and false joints of long bones of extremities / G.A. Kesyan [et al.] // *Journal of Traumatology and Orthopedics*, 2011. no. 2, pp. 26–32.
8. The theoretical and clinical aspects of biocontrol therapy in surgery and traumatology / B.I. Kuznik [et al.]. *Novosibirsk: Nauka*, 2008. 311 p.
9. Annes J.P. Making sense of latent TGF-beta activation // J.P. Annes, J.S. Munger, D.B. Rifkin // *J. Cell. Sci.*, 2003. no. 116, pp. 217–224.
10. Balanis N. Mutual cross-talk between fibronectin integrins and the EGF receptor: Molecular basis and biological significance / N. Balanis, C.R. Carlin // *Cell Logist.* 2012. no. 2 (1), pp. 46–51.
11. Endres N.F. Regulation of the catalytic activity of the EGF receptor / N.F. Endres, K. Engel, R. Das et al. // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2011. no. 21 (6), pp. 777–784.
12. Feng J. Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) and necrotizing enterocolitis / J. Feng, O.N. El-Assal, G.E. Besner // *Semin. Pediatr. Surg.* 2005. no. 14 (3), pp. 167–174.
13. Lahti J.L. Engineered epidermal growth factor mutants with faster binding on-rates correlate with enhanced receptor activation / J.L. Lahti, B.H. Lui, S.E. Beck et al. // *FEBS Lett.* 2011. no. 585 (8), pp. 1135–1139.
14. Leahy D.J. Structure and function of the epidermal growth factor (EGF/ErbB) family of receptors // *Advances in Protein Chemistry*, 2004. no. 68, pp. 1–27.
15. Muller M.E. The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones / M.E. Muller, S. Nazarian, P. Koch, J. Schtzker // *Springer-Verlag Heidelberg*. New York, 1996. 32 p.
16. Radulescu A. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor overexpression in transgenic mice increases resistance to necrotizing enterocolitis / A. Radulescu, H.Y. Zhang, X. Yu et al. // *J. Pediatr. Surg.* 2010. no. 45 (10), pp. 1933–1939.

Рецензенты:

Цыбиков Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита;

Намоконов Е.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и специализированной хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита.

Работа поступила в редакцию 10.12.2014.