

УДК 612.014.469:615.27

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЙ И ЛИПИДРЕГУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

Полозова Э.И., Радайкина О.Г., Власова Т.И., Лещанкина Н.Ю.,
Васильев В.В., Власова Н.А.

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

В работе представлены результаты экспериментального исследования влияния эмоксипина на изменения качественного и количественного состава липидов тканевых структур сердца, интенсивность процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантный потенциал, активность фосфолипазы A_2 , морфофункциональное состояние сердечной мышцы. Показан кардиопротекторный липидрегулирующий эффект эмоксипина, который реализуется не только за счет уменьшения интенсивности процессов перекисного окисления липидов и повышения ферментного антиоксидантного потенциала тканевых структур миокарда, но и за счет депрессии активности фосфолипазы A_2 . Эффективность эмоксипина в восстановлении функциональных изменений в сердце коррелирует с его способностью корригировать качественные и количественные изменения липидного спектра. На фоне использования препарата отмечается снижение уровня свободных жирных кислот, лизофосфолипидов, повышение содержания суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина.

Ключевые слова: миокард, эмоксипин, перекисное окисление липидов, фосфолипаза A_2

THE IMPACT OF EMOXIPIN ON THE CORRECTION OF LIPID HOMEOSTASIS WITH CARDIAC DISTRESS SYNDROME

Polozova E.I., Radaykina O.G., Vlasova T.I., Leschankina N.Y., Vasilev V.V., Vlasova N.A.

Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

The paper presents the results of an experimental study of the influence emoxipine on qualitative and quantitative changes in lipid composition of tissue structures of the heart, the intensity of lipid peroxidation, antioxidant capacity, phospholipase A_2 activity, morphology and function of the heart muscle. Shown cardioprotective effect lipidreguliruyuschy emoxipine, which is implemented not only by reducing the intensity of lipid peroxidation and increase enzyme antioxidant potential myocardial tissue structures, but also due to depressed activity of phospholipase A_2 . Emoxipine effectiveness in restoring functional changes in the heart correlates with its ability to correct qualitative and quantitative changes in lipid profile. On the background of drug use reported decrease in the free fatty acids, lysophospholipids, elevated levels of total phospholipids, phosphatidylcholine.

Keywords: myocardium, emoxipin, lipid peroxidation, phospholipase A_2

Эндоотоксикоз является процессом, при котором нарушения тканевого обмена развиваются не только с самых ранних сроков, но и в дальнейшем начинают играть самостоятельную, подчас ведущую роль в патологии и морфогенезе вторичного повреждения внутренних органов [1, 4, 5, 6, 7].

При эндоотоксикозе, сама концепция которого подразумевает полиорганность развивающейся патологии, миокард становится мишенью вторичного повреждения, вызванного эндогенными токсическими соединениями с комплексом морфофункциональных изменений [2, 3].

В то же время участие тканевых нарушений белкового и липидного метаболизма в развитии поражения сердца до настоящего времени остаются малоизученными. Исследование в этом направлении может привести к расширению современных представлений об эндоотоксикозе, его органах-мишенях, подходах к диагностике и патогенетической коррекции возникших нарушений.

Цель работы – изучить кардиопротекторный липидрегулирующий эффект эмоксипина на изменения качественного и количественного состава липидов тканевых

структур сердца, интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантный потенциал, активность фосфолипазы A_2 , морфофункциональное состояние сердечной мышцы.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование было проведено на 24 взрослых беспородных половозрелых собаках обоего пола массой от 5,7 до 14 кг, разделенных на две группы.

Первая группа – контрольная ($n = 12$). При остром экспериментальном перитоните исследовали морфофункциональное состояние, качественный и количественный состав липидов, интенсивность ПОЛ, фосфолипазную активность тканевых структур миокарда, выраженность эндогенной интоксикации.

Вторая группа – опытная ($n = 12$). Исследовали влияние эмоксипина на вышеуказанные компоненты гомеостаза при остром экспериментальном перитоните.

Моделирование перитонита. Под общим обезболиванием (тиопентал-натрия 0,04 г/кг массы) животным в брюшную полость шприцем вводили 20% каловую взвесь из расчета 0,5 мл/кг массы тела животного (Власов А.П., 1991). Через сутки после этой манипуляции животным выполняли срединную лапаротомию, оценивали возникшие патологические изменения в брюшной полости и санировали ее. В контрольные сроки (1, 3, 5 суток) животным

производили релaparотомию, биопсию ткани миокарда, осуществляли забор крови. Исследования проводились в соответствии с нравственными требованиями к работе с экспериментальными животными («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г.), Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики»), одобрены локальным этическим комитетом.

В послеоперационном периоде экспериментальным животным проводили дезинтоксикационную (внутривенное введение 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мг/кг массы животного) и антибактериальную (внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела) терапию.

В опытной группе животным в комплексную терапию включали эмоксипин, обладающий антиоксидантным эффектом. Ежедневно внутривенно вводился 1% раствор эмоксипина из расчета 10 мг/кг.

Липиды из биоптатов миокарда экстрагировали хлороформметаноловой смесью (Хиггинс Дж.А., 1990), фракционировали методом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинах. Полярные фосфолипиды разделяли на пластинах фирмы Merck на стеклянной основе, нейтральные липиды фракционировали на силикагелевых пластинах для обращенно-фазной тонкослойной хроматографии (Хиггинс Дж.А., 1990; Vaskovsky V.E. et al., 1975). Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software). Содержание малонового диальдегида (МДА) оценивали в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Для определения антиоксидантной активности липидов предварительно проводили индукцию липоперекисления раствором сульфата железа в концентрации 5 мкмоль в течение часа. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана (Гуревич В.С. и др., 1990; Досон Р. и др., 1991). Регистрацию каталитической деятельности фосфолипазы А₂ (ФЛА₂) проводили титриметрическим методом по мере образования свободных жирных кислот (Трофимов В.А., 1999). ЭКГ регистрировали в стандартных отведениях на электрокардиографе ЭК ЭТ-01-«Р-Д». Концентрацию общего белка определяли по способу Бредфорд. Оценивали уровень молекул средней массы (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994). Определяли общую и эффективную концентрацию альбумина (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994). Проводили световую микроскопию при окраске препаратов гематоксилин-эозином.

Полученные цифровые экспериментальные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия t-Стьюдента, корреляционная зависимость оценена с помощью критерия r. Вычисления и построение диаграмм, отражающих динамику изученных показателей, совершали с поддержкой программы Microsoft Excel XP. Применен текстовый процессор Microsoft Word XP.

Результаты исследования и их обсуждение

При моделировании острого перитонита в организме экспериментальных животных

развивался синдром эндогенной интоксикации (ЭИ). Отмечено повышение уровня как гидрофильных, так и гидрофобных токсических продуктов. Так, уровень молекул средней массы повышался более чем в 2 раза, индекс токсичности плазмы по альбумину возрастал в 2–4 раза, резерв связывания альбумина во все исследуемые сроки наблюдения был ниже исходного значения (нормы) на 50,1% ($p < 0,05$).

Оказалось, что при традиционной терапии уровень ЭИ уменьшался. Однако даже в конечный этап послеоперационного наблюдения исследуемые показатели ЭИ достоверно отличались от исходных значений.

Развитие при перитоните синдрома ЭИ тесно коррелировало с интенсификацией процессов ПОЛ, активность которых более ярко представлена на организменном уровне. После моделирования перитонита в плазме крови по отношению к исходному отмечалось увеличение уровня диеновых конъюгатов на 57,3% ($p < 0,05$), триеновых конъюгатов на 39,2% ($p < 0,05$), МДА на 69,5% ($p < 0,05$), индуцированного железом МДА (Fe-МДА) на 114,3% ($p < 0,05$), снижение активности СОД на 71,1% ($p < 0,05$). Возрастала активность ФЛА₂ более чем в 10 раз ($p < 0,05$). Тем самым подтверждался факт зависимости степени выраженности ЭИ от накопления первичных и вторичных молекулярных продуктов липоперекисления и активации ФЛА₂.

На органном уровне (в ткани сердца) выраженность процессов ПОЛ отмечена в меньшей степени. При этом активность ФЛА₂ повышалась на 25,8% ($p < 0,05$), а СОД – снижалась на 42,5% ($p < 0,05$).

Опыты показали, что в тканевых структурах миокарда при эндотоксикозе развиваются выраженные расстройства липидного обмена (табл. 1). Так, уровень эфиров холестерина уменьшался на 23,4% ($p < 0,05$), а суммарных фосфолипидов – на 17,9% ($p < 0,05$), в спектре которых выявляются следующие изменения: уменьшение уровня сфингомиелина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита на 15,9, 26,8 и 17,6% ($p < 0,05$) соответственно, что указывает на изменение состояния липидного бислоя мембран кардиомиоцитов, в частности, его жидкостных свойств.

На этом фоне происходит увеличение уровня моноацилглицерола на 9,5% ($p < 0,05$), диацилглицерола – на 4,1% ($p < 0,05$), свободных жирных кислот на 10,7% ($p < 0,05$), лизофосфолипидов – на 282,1% ($p < 0,05$), что указывает на развитие мембранодестабилизирующих процессов и инициацию ПОЛ.

Следовательно, при перитоните развивается выраженная ЭИ, наступает интенсификация процессов ПОЛ и активизация

ФЛА₂, нарушается состав липидного бислоя кардиомиоцитов, что в конечном итоге ведет к функциональным расстройствам со стороны сердца. Наибольшая степень выраженности указанных нарушений регистрировалась в первые 3 суток эксперимента. Важно отметить и то, что традиционная терапия не обладает способностью быстро корригировать развившиеся нарушения гомеостаза.

В группе опытов, в которых в комплексной терапии перитонита использован эмоксипин, выявлен ряд положительных эффектов. Применение препарата позволи-

ло снизить степень выраженности ЭИ, что проявлялось в постепенном снижении содержания молекул средней массы, индекса токсичности плазмы и других маркеров эндотоксикоза. Наиболее заметным указанный эффект был к конечному сроку наблюдения.

Редукция свободно-радикальных реакций под влиянием эмоксипина происходила уже с третьих суток лечения и достигала максимума к конечному сроку наблюдения. Оказалось, что указанный эффект ярче был выражен на организменном уровне, чем на органном (табл. 1).

Таблица 1

Влияние эмоксипина на липидный спектр (%) тканевых структур миокарда при эндогенной интоксикации (M ± m)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения		
			1 сутки	3 сутки	5 сутки
Суммарные фосфолипиды	28,41 ± 1,14	I	21,18 ± 1,56	20,44 ± 1,23*	21,87 ± 1,62
		II	24,78 ± 2,30*	26,27 ± 2,53*	26,64 ± 1,84*
Моноацилглицеролы	2,74 ± 0,28	I	4,41 ± 0,84*	4,89 ± 0,81*	4,63 ± 0,42*
		II	3,38 ± 0,56	3,19 ± 0,61	2,78 ± 0,26
Холестерол	26,51 ± 3,68	I	27,36 ± 3,16	25,06 ± 2,26	26,31 ± 2,65
		II	25,69 ± 2,43	23,49 ± 2,45	25,60 ± 1,99
Эфиры холестерина	14,33 ± 0,49	I	7,77 ± 0,89*	7,02 ± 0,67*	7,32 ± 0,51
		II	11,01 ± 2,01	10,62 ± 1,25*	11,87 ± 1,37
Диацилглицеролы	5,31 ± 0,43	I	5,95 ± 0,30*	5,53 ± 0,56	6,25 ± 0,71
		II	5,50 ± 0,73	4,80 ± 0,78	5,10 ± 0,47
Свободные жирные кислоты	3,94 ± 0,44	I	4,88 ± 0,36*	7,86 ± 0,24*	9,57 ± 0,91*
		II	4,31 ± 0,74	5,06 ± 0,45*	5,51 ± 0,69*
Триацилглицеролы	20,11 ± 1,95	I	22,24 ± 2,04	23,32 ± 2,88	17,86 ± 2,13
		II	19,85 ± 2,10	20,18 ± 2,53	19,57 ± 1,84
Сфингомиелин	6,34 ± 0,32	I	4,45 ± 0,37*	4,62 ± 0,27*	4,87 ± 0,60*
		II	5,33 ± 0,59	5,87 ± 0,41	6,05 ± 0,65
Лизофосфолипиды	0,39 ± 0,07	I	2,17 ± 0,35*	1,90 ± 0,29*	1,63 ± 0,17*
		II	1,57 ± 0,17*	1,31 ± 0,16*	1,16 ± 0,22*
Фосфатидилхолин	38,18 ± 1,97	I	28,36 ± 1,65*	27,21 ± 2,10*	29,10 ± 2,01*
		II	32,97 ± 3,13	33,99 ± 2,25	35,54 ± 2,30
Фосфатидилсерин	13,71 ± 1,45	I	7,74 ± 0,86*	6,87 ± 1,49*	4,91 ± 1,21*
		II	9,43 ± 1,02*	10,05 ± 1,25	10,64 ± 1,38
Фосфатидилинозит	6,41 ± 0,48	I	7,05 ± 0,61	7,61 ± 0,51*	7,20 ± 0,31
		II	5,92 ± 0,39	6,84 ± 0,68	6,28 ± 0,41
Фосфатидилэтанол-амин	35,93 ± 1,84	I	39,37 ± 2,50	42,44 ± 2,10*	38,92 ± 2,57
		II	36,80 ± 3,63	36,51 ± 2,55	34,61 ± 2,42

Примечания: I – контрольная группа; II – опытная группа; * – достоверность по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность изменений по отношению к контрольным данным при $p < 0,05$.

Так, в плазме крови содержание МДА уменьшалось уже через сутки после начала лечения, а в конечный этап наблюдения оно существенно не отличалось от исходного уровня. По сравнению с показателями контрольной группы отмечено су-

щественное его снижение в исследованные этапы наблюдения соответственно на 6,0, 12,7 и 22,5% ($p < 0,05$). Активность ФЛА₂ в плазме крови сохранялась повышенной во все сроки наблюдения. Тем не менее она была существенно меньше контрольных

результатов. Активность СОД начинала существенно возрастать на третьи сутки лечения и приближалась к нормальным значениям к конечному сроку наблюдения.

Включение в комплексную терапию острого перитонита эмоксипина значительно уменьшало воспалительную реакцию миокарда и тем самым предупреждало развитие грубых деструктивных изменений. Уже через сутки контрактурные изменения носили очаговый характер, а к 5 суткам площадь их значительно сокращалась или не выявлялась. Отек и инфильтрация нейтрофилами межтканевой ткани уменьшались. К конечному сроку наблюдения доминировали репаративные процессы.

Благотворно влиял эмоксипин на липидный гомеостаз в ткани сердца. К конечному этапу наблюдения состав нейтральных липидов и фосфолипидов существенно не от-

личался от соответствующих показателей исхода. Наиболее демонстративным оказался эффект препарата на ряд липидных фракций. Так, на фоне использования препарата содержание суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина повышалось соответственно на 17,0; 16,3% ($p < 0,05$), уровень свободных жирных кислот, лизофосфолипидов падал соответственно на 11,7; 27,7% ($p < 0,05$) (табл. 1).

В тканях сердца эмоксипин заметно снижал интенсивность радикальных реакций липопереокисления и уменьшал активность ФЛА₂. Содержание ТБК-активных продуктов уменьшалось через сутки после начала лечения, а к конечному сроку было ниже контроля на 21,4% ($p < 0,05$). Активность ФЛА₂ после первого введения препарата достоверно снижалась на 10,0% (табл. 2).

Таблица 2

Влияние эмоксипина на интенсивность процессов ПОЛ в ткани сердца при эндогенной интоксикации (M ± m)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения		
			1 сутки	3 сутки	5 сутки
Диеновые конъюгаты (усл.ед./мг липидов)	195,75 ± 19,68	I	338,07 ± 20,50*	367,43 ± 25,44*	467,65 ± 21,66*
		II	275,12 ± 24,03*	301,64 ± 23,66*	383,90 ± 21,09*
Триеновые конъюгаты (усл.ед./мг липидов)	122,38 ± 14,59	I	293,85 ± 38,17*	261,57 ± 37,35	307,02 ± 22,62*
		II	266,17 ± 16,66*	197,65 ± 36,31*	239,04 ± 22,78*
МДА (нМоль/г белка)	3,63 ± 0,22	I	5,37 ± 0,27*	4,76 ± 0,31*	3,92 ± 0,26
		II	4,17 ± 0,25*	4,20 ± 0,29	3,08 ± 0,28
Fe-МДА (нМоль/г белка)	3,77 ± 0,47	I	6,80 ± 0,54*	6,18 ± 0,45*	5,42 ± 0,41*
		II	6,04 ± 0,29*	5,49 ± 0,31*	5,06 ± 0,37*
Активность ФЛА ₂ (мкмоль/с/г белка)	1,78 ± 0,12	I	2,29 ± 0,18*	1,66 ± 0,23	1,86 ± 0,27
		II	1,87 ± 0,14	1,67 ± 0,20	1,65 ± 0,24
СОД (усл.ед.)	12,63 ± 0,32	I	7,77 ± 0,33*	7,35 ± 0,38*	9,11 ± 0,39*
		II	9,05 ± 0,47*	8,62 ± 0,41*	10,97 ± 0,34*

Примечания: I – контрольная группа; II – опытная группа; * – достоверность по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность изменений по отношению к контрольным данным при $p < 0,05$.

Следовательно, представленный материал данной серии экспериментальных исследований показывает, что применение эмоксипина при лечении острого перитонита способствует уменьшению ЭИ, снижению интенсивности ПОЛ и подавлению активности ФЛА₂. Важно отметить, что препарат нормализует липидный гомеостаз. В то же время выявляется разница воздействия препарата в различных тканях. В плазме крови ряд эффектов начинается проследиваться в первые сутки применения, а полноценное действие проявляется с 3 суток применения. На органном уровне существенное воздействие эмоксипина ре-

гистрируется с первых суток, а в последующем их эффективность не столь выражена (табл. 2).

В свете представленных результатов можно отметить, что при эндогенной интоксикации в сердце возникают морфофункциональные изменения, что подтверждается литературными данными. Установлено, что указанные расстройства сопровождаются существенными отклонениями состава липидного бислоя мембран кардиомиоцитов, выраженность которых коррелирует с интенсивностью ПОЛ и активностью фосфолипазы А₂ тканевых структур органа ($r = 0,712-0,987$).

Выводы

1. При эндотоксикозе перитонеального генеза в тканевых структурах сердца возникают выраженные липидные перестройки, характеризующиеся модификацией качественного и количественного состава липидов, которые сопровождаются морфологическими и функциональными нарушениями в ткани сердца, интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, повышением активности фосфолипазы A_2 и снижением антиоксидантной защиты.

2. Применение при эндогенной интоксикации эмоксипина, обладающего антиоксидантным действием, приводит к уменьшению морфофункциональных изменений в сердце.

3. Эффективность эмоксипина в восстановлении функциональных изменений в сердце коррелирует с его способностью корректировать качественные и количественные изменения липидного спектра. На фоне использования препарата отмечается снижение уровня свободных жирных кислот, лизофосфолипидов, повышение содержания суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина.

4. Кардиопротекторный липидрегулирующий эффект эмоксипина реализуется не только за счет уменьшения интенсивности процессов перекисного окисления липидов и повышения ферментного антиоксидантного потенциала тканевых структур миокарда, но и за счет депрессии активности фосфолипазы A_2 . При этом существенное влияние на фосфолипазную активность эмоксипина происходит после первого введения.

Список литературы

1. Мишнёв О.Д., Щеголев А.И., Лысова Н.Л. Печень и почки при эндотоксемии. – М.: РГМУ, 2003. – 210 с.
2. Непомнящих Л.М., Лушников Е.Л., Семенов Д.Е. Паренхиматозно-стромальные отношения в миокарде: регенераторно-пластическая недостаточность кардиомиоцитов и развитие диффузного кардиосклероза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – № 7. – С. 103–109.
3. Непомнящих Л.М., Циммерман В.Г. Преднекротические контрактурные повреждения кардиомиоцитов: фотохимическое флюорохромирование и люминесцентная микро-

скопия миокарда // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – № 9. – С. 343–349.

4. Новочадов В.В. Патология липидного обмена при эндотоксикозе: дис. ... д-ра. мед. наук. – Волгоград, 2001. – 255 с.

5. Новочадов В.В., Писарев В.Б. Эндотоксикоз: Моделирование и органопатология: монография. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. – 240 с.

6. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека: дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 1993. – 324 с.

7. Hoebe K.H., Monshouwer M., Witkamp R.F. Cocultures of porcine hepatocytes and Kupffer cells as an improved in vitro model for the study of hepatotoxic compounds // Vet. Q. – 2000. – Vol. 22, № 1. – P. 21–25.

References

1. Mishnjov O.D., Shhegolev A.I., Lysova N.L. *Pechen' i pochki pri jendotoksemii*. M.: RGMU, 2003. 210 p.
2. Nepomnjashih L.M., Lushnikova E.L., Semenov D.E. *Parenhimatozno-stromal'nye otnoshenija v miokarde: regeneratorno-plasticheskaja nedostatochnost' kardiomiocitov i razvitie diffuznogo kardioskleroza* // B'ulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2001. no. 7. pp. 103–109.
3. Nepomnjashih L.M., Cimmerman V.G. *Prednekroticheskie kontrakturnye povrezhdenija kardiomiocitov: fotohimicheskoe fljuorohromirovanie i ljuminescentnaja mikroskopija miokarda* // B'ulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2001. no. 9. pp. 343–349.
4. Novochadov V.V. *Patologija lipidnogo obmena pri jendotoksikoze*: Dis. ...d-ra. med. nauk. Volgograd. 2001. 255 p.
5. Novochadov V.V., Pisarev V.B. *Jendotoksikoz: Modelirovanie i organopatologija: monografija*. Volgograd: Izd-vo VolGMU. 2005. 240 p.
6. Jakovlev M.Ju. *Sistemnaja jendotoksinemija v fiziologii i patologii cheloveka*: Dis. ...d-ra. med. nauk. Moskva. 1993. 324 p.
7. Hoebe K.H., Monshouwer M., Witkamp R.F. *Cocultures of porcine hepatocytes and Kupffer cells as an improved in vitro model for the study of hepatotoxic compounds* // Vet. Q. 2000. Vol. 22, no. 1. pp. 21–25.

Рецензенты:

Смолькина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 18.02.2014.