

СИСТЕМНЫЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ФИБРИН-МОНОМЕРА И ИХ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ДОЗИРОВАННОЙ ТРАВМЕ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул

³ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург

⁴Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул

Вдовин В.М.¹, Момот А.П.², Шахматов И.И.¹, Орехов Д.А.⁴, Красюкова В.О.¹, Бобров И.П.¹, Лычёва Н.А.³

В статье представлены уточняющие результаты ранее открытых гемостатических эффектов разных доз фибрин-мономера в эксперименте «in vivo» при дозированной травме печени.

Цель исследования. Изучить системные гемостатические эффекты фибрин-мономера при паренхиматозном кровотечении и их морфологические проявления в месте травмы.

Материалы и методы. В эксперименте на кроликах-самцах породы «Шиншилла» наряду с плацебо изучали гемостатические эффекты раствора фибрин-мономера (ФМ) в дозах 0,25 и 2,5 мг/кг при внутривенном (в/в) введении. Через 1 час после введения препаратов наносили стандартную травму печени и оценивали объем и темп кровопотери. Исследование системы гемостаза включало в себя определение числа тромбоцитов, концентрации фибриногена, уровня D-димера в плазме крови, показателей калиброванной тромбوغрафии. Состояние раневой поверхности печени оценивали макро- и микроскопически. *Результаты и выводы.* Предварительное введение ФМ в дозах 0,25 и 2,5 мг/кг приводило к уменьшению кровопотери после дозированной травмы в 6,3 и 7,8 раза соответственно, в сравнении с плацебо без изменения уровня генерации тромбина в плазме крови. ФМ в высокой дозе (2,5 мг/кг) минимизировал кровопотерю, вероятно, за счет активации коагуляционных свойств крови и тромбообразования, что иллюстрировалось 7-кратным ростом уровня D-димера. Вне зависимости от дозы вводимого ФМ, в месте повреждения ткани печени наблюдались массивные тромботические наложения, состоящие из толстых ветвящихся нитей фибрина. Полученные данные свидетельствуют о наличии у низкодозированного ФМ (0,25 мг/кг) уникальных гемостатических свойств в месте повреждения ткани, что открывает возможность к созданию нового поколения гемостатических препаратов системного действия.

Ключевые слова: система гемостаза, фибрин-мономер, травма печени, модель кровопотери, системный гемостатический эффект, морфология.

The article presents clarifying results of previously discovered hemostatic effects of different doses of fibrin-monomer in the experiment “in vivo” in dosed liver injury.

Research objective. To study systemic hemostatic effects of fibrin-monomer in parenchymatous bleeding and their morphological manifestations in the area of injury.

Materials and methods. In the experiment on male Chinchilla breed rabbits, along with placebo, hemostatic effects of fibrin-monomer (FM) solution at doses of 0.25 and 2.5 mg/kg with intravenous (i.v.) administration were studied. 1 hour after the administration of drugs, a standard liver injury was applied and the volume and rate of blood loss was estimated. The study of the hemostasis system included determination of number of platelets, fibrinogen concentration, D-dimer level in blood plasma, calibrated thrombography indicators. The condition of the wound surface of the liver was assessed macro- and microscopically.

Results and conclusions. Preliminary administration of FM at doses of 0.25 and 2.5 mg/kg led to a decrease in blood loss after the dosed injury by 6.3 and 7.8 times, respectively, compared to placebo without changing the level of thrombin generation in blood plasma. FM at a high dose (2.5 mg/kg) minimized blood loss, probably by activating the coagulation properties of blood and thrombogenesis, as illustrated by a 7-fold increase in D-dimer level. Regardless of the administered dose of FM, massive thrombotic overlays consisting of thick branching fibrin threads were observed at the site of liver tissue damage. The obtained data indicate the presence of unique hemostatic properties at the site of tissue damage in low dose FM (0.25 mg/kg), which opens the potential to create a new generation of hemostatic drugs of systemic action.

Key words: hemostasis system, fibrin-monomer, liver injury, blood loss model, systemic hemostatic effect, morphology.

Система гемостаза представляет собой сложную самоорганизованную систему поддержания коллоидного состояния крови для целей адекватного кровоснабжения органов. В современной клинической практике весьма часто встречаются нарушения гемостаза, связанные с обширными кровотечениями при неотложных состояниях, хирургических вмешательствах, акушерских патологиях, что объясняет высокий интерес ученых и врачей различных специальностей к этой проблеме [1].

Как известно, в настоящее время существует целый ряд лекарственных препаратов с доказанной эффективностью и объяснимым системным гемостатическим действием [2]. При этом применение большей части из них сопряжено с повышением тромбогенного потенциала, что, однако, помимо терапевтического эффекта, не исключает риск развития артериальных и/или венозных тромбозов [3]. Данное обстоятельство представляется побудительным мотивом к поиску эффективных кровоостанавливающих препаратов, обладающих системным действием. Одним из перспективных для разработки новых гемостатических средств может стать фибрин-мономер (ФМ) (синоним – дезА-

АВВ-фибриноген). В классическом представлении основная функция фибрин-мономера, как продукта протеолиза фибриногена тромбином, заключается в аутополимеризации и формировании основы тромба [4, 5]. Ранее, в экспериментах «in vivo», нами было продемонстрировано, что ФМ, взятый в физиологической дозе [6], обладает выраженным гемостатическим действием при его внутривенном введении за час до нанесения травмы печени [7]. Однако механизмы, в результате которых данный эффект реализуется, до настоящего времени остаются неясными, что и послужило основой для выполнения данного исследования.

Цель исследования состояла в изучении системных гемостатических эффектов фибрин-мономера при паренхиматозном кровотечении и их морфологических проявлений в месте травмы.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 39 здоровых кроликах-самцах породы «Шиншилла» массой 3,0–4,5 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. Методом блочной рандомизации были сформированы 3 экспериментальные группы (рисунок 1).

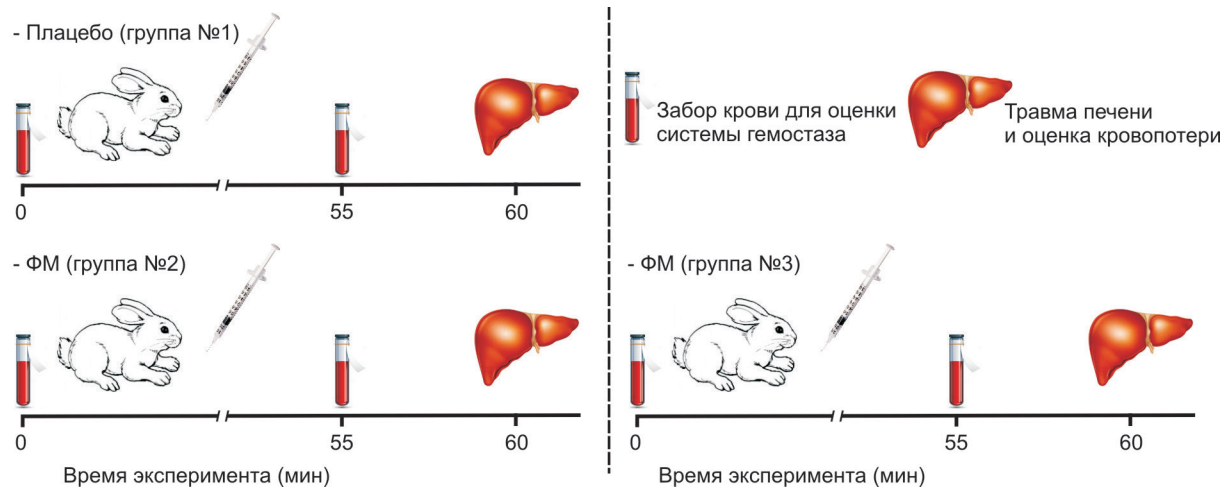


Рисунок 1 – Дизайн исследований гемостатического эффекта фибрин-мономера в эксперименте с дозированной травмой печени.

Животным группы № 1 (n=11) в краевую вену уха вводили раствор плацебо (4,0 М раствор мочевины, соответствующий ее концентрации в растворе ФМ) в объеме 0,5 мл; животным группы № 2 (n=15) вводили раствор ФМ в дозе 0,25 мг/кг; соответственно, животным группы № 3 (n=13) – раствор ФМ в дозе 2,5 мг/кг. Через один час после введения препаратов под общей анестезией (препаратом «Телазол» (фирма Zoetis Inc)) проводили лапаротомию и наносили дозированную травму печени в соответствии с утвержденной методикой [8]. После нанесения травмы при помощи марлевых салфеток оценивали характер кровотечения по объему

кровопотери в % от расчетного объема циркулирующей крови (% ОЦК) с учетом массы тела животного, а также по темпу кровопотери в единицу времени (мл/с) [9]. Для исследования системы гемостаза кровь животных получали после надреза острой бритвой краевой вены уха (самотеком) дважды – перед введением препаратов (исходно) и перед нанесением травмы печени (рисунок 1). Кровь для подсчета числа тромбоцитов стабилизировали калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты, для изучения других параметров – 0,11 М (3,8%) раствором цитрата натрия (соотношение крови и стабилизатора 9:1).

Оценка параметров гемокоагуляции предусматривала подсчет числа тромбоцитов в венозной крови с использованием гематологического анализатора Drew3 (фирма Drew Scientific Inc.), определение концентрации фибриногена на коагулометре Thrombostat 2 (фирма Behnk Elektronik, с применением набора реагентов «Тех-Фибриноген-тест» фирмы «Технология-Стандарт»), уровня D-димера в плазме крови (тест-система NyscoCard® D-Dimer фирмы Axis-Shield PoC AS при применении анализатора-рефлектометра NyscoCard Reader II) и тест генерации тромбина по Hemker с использованием планшетного флуориметра Fluoroskan Ascent (фирма ThermoFisher SCIENTIFIC) с программным обеспечением Thrombinscope 3.0.0.26.

Для гистологического исследования забирали кусочки ткани печени, включая раневую и не поврежденную поверхности. Материал помещали в гистологические кассеты, маркировали и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина по Лили. Проводку материала осуществляли по изопропиловому спирту с помощью автомата проводки карусельного типа TISSUE-TEK VIPTM6 (фирма Sakkura), заливали материал в парафин (фирма BiOvitrum) при помощи станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (фирма Sakkura). Гистологические срезы толщиной 4-5 мкм получали с использованием полуавтоматического роторного микротомы Accu-Cut SRM (фирма Sakkura), окрашивали препараты в автомате для автоматической окраски микропрепаратов TISSUE-TEK Prisma (Sakkura, Япония) (окраска гематоксилином и эозином), заключали препараты под пленку в автомате для автоматическо-

го заключения микропрепаратов TISSUE-TEK Film (фирма Sakkura). Морфометрические измерения проводили с помощью лицензионного пакета морфометрических программ Видео-Тест – Морфология 5.2.

Распределение полученных признаков оценивали по критерию Шапиро-Уилка, различия между группами в зависимости от распределения – по t-критерию Стьюдента, U-критерию Манна-Уитни; для оценки дисперсий выборок использовали F-критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$. Обработка результатов проводилась программой Statistica 10.0. Данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q25÷Q75]).

Все исследования на животных, одобренные локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, проводили в соответствии с Директивой 86/609/ЕЕС, Хельсинкской декларацией и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» [10].

Результаты и обсуждение

Результаты экспериментов показали, что объем кровопотери в группах животных № 2 и № 3 после в/в введения ФМ был в 6,3 раза (1,6 [1,0÷3,0] % ОЦК; $p=0,001$) и 7,8 раза (1,3 [0,6÷1,6] % ОЦК; $p=0,0005$) меньше по медиане соответственно по сравнению с группой плацебо (группа № 1) (10,1 [4,1÷13,5] % ОЦК) (рисунок 2).

Можно также отметить, что темп кровопотери после нанесения дозированной травмы печени в группе № 3 (5,2 [3,5÷9,1] мг/с; $p=0,03$) был меньше в 4,9 раза, чем в группе плацебо (25,7 [5,5÷36,5] мг/с) (рисунок 2).

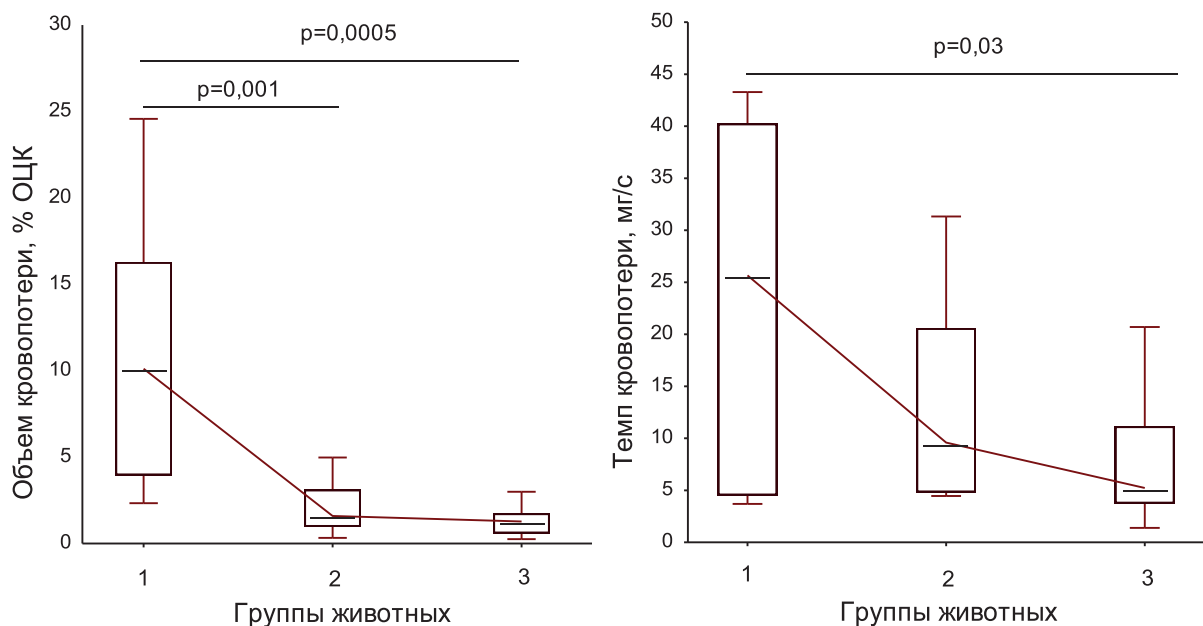


Рисунок 2 – Сравнительный анализ параметров кровопотери у экспериментальных животных после дозированной травмы печени.

При исследовании показателей гемостаза у животных нами не было выявлено сколько-нибудь значимого снижения числа тромбоцитов и концентрации фибриногена (до и после инъекции) во всех сравниваемых группах (таблица 1). Наряду с этим установлена связь меж-

ду дозой вводимого ФМ и уровнем D-димера в плазме крови методом дисперсионного анализа ($F=6,37$; $p<0,001$). Из таблицы 2 видно, что повышение уровня данного маркера в 7,0 раза ($p=0,002$) наблюдалось после применения ФМ в дозе 2,5 мг/кг.

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у животных с плацебо и получивших фибрин-мономер в разных дозах

Показатели	Группа № 1		Группа № 2		Группа № 3	
	до ⁽⁰⁾	после ⁽¹⁾	до ⁽²⁾	после ⁽³⁾	до ⁽⁴⁾	после ⁽⁵⁾
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	617,0 [456,0÷760,5]	524,0 [480,5÷686,5] $p_{0-1}>0,05$	526,0 [464,3÷602,8]	524,0 [452,0÷600,5] $p_{2-3}>0,05$	551,5 [437,3÷600,5]	479,0 [403,5÷568,3] $p_{4-5}>0,05$
Фибриноген, г/л	3,30 [2,80÷4,40]	3,70 [2,80÷4,50] $p_{0-1}>0,05$	3,75 [2,80÷4,45]	3,40 [2,80÷4,80] $p_{2-3}>0,05$	3,25 [2,59÷3,93]	3,20 [2,60÷3,35] $p_{4-5}>0,05$
D-димер, нг/мл	100,0 [100,0÷100,0]	100,0 [100,0÷175,0] $p_{0-1}>0,05$	100,0 [100,0÷175,0]	100,0 [100,0÷200,0] $p_{2-3}>0,05$	100,0 [100,0÷200,0]	700,0 [500,0÷800,0] ($\Delta + 7,0$ раз) $p_{4-5}=0,002$

Примечания: результаты представлены в виде Me [25÷75], где Me – медиана в выборочной совокупности; [25÷75] – 25-й и 75-й перцентиль; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей; n – количество особей в группе; «до» – показатели до введения ФМ или плацебо, «после» – показатели через час после введения ФМ или плаце-

бо; Δ – статистически значимая разница изучаемого показателя до и после введения ФМ или плацебо.

Системное действие ФМ в разных дозах оказывало гемостатический эффект без значимого увеличения генерации тромбина плазмы крови экспериментальных животных в тесте калиброванной тромбографии по Hemker (таблица 2).

Таблица 2

Показатели теста генерации тромбина (калиброванной тромбографии по Hemker) у животных с плацебо и получивших фибрин-мономер в разных дозах

Показатели	Группа № 1		Группа № 2		Группа № 3	
	до ⁽⁰⁾	после ⁽¹⁾	до ⁽²⁾	после ⁽³⁾	до ⁽⁴⁾	после ⁽⁵⁾
Lag time, мин	2,0 [2,0÷2,7]	2,0 [1,8÷2,7] $p_{0-1}>0,05$	2,3 [2,0÷2,4]	2,0 [2,0÷2,7] $p_{2-3}>0,05$	1,9 [1,7÷2,3]	1,9 [1,8÷2,5] $p_{4-5}>0,05$
ETP, нмоль×мин	373,9 [338,7÷500,4]	484,8 [360,6÷622,5] $p_{0-1}>0,05$	421,8 [406,4÷461,5]	423,4 [380,5÷451,9] $p_{2-3}>0,05$	394,7 [368,5÷461,9]	415,3 [382,8÷467,3] $p_{4-5}>0,05$
Peak thrombin, нмоль/л	76,2 [40,7÷90,9]	81,7 [34,3÷138,8] $p_{0-1}>0,05$	78,3 [55,2÷103,9]	73,1 [58,5÷91,2] $p_{2-3}>0,05$	64,3 [51,0÷95,8]	80,7 [51,7÷93,0] $p_{4-5}>0,05$
ttPeak, мин	5,8 [5,0÷7,3]	5,4 [4,6÷6,3] $p_{0-1}>0,05$	4,9 [4,5÷6,3]	5,8 [4,6÷7,3] $p_{2-3}>0,05$	5,1 [4,0÷5,8]	5,2 [4,1÷5,7] $p_{4-5}>0,05$

Примечание: результаты представлены аналогично таблице 1.

При макроскопическом изучении места повреждения печени у животных группы № 1 определялись тонкие, гладкие, блестящие, розоватого цвета тромботические наложения (ри-

сунок 3). При микроскопическом исследовании тромботические массы состояли из большого количества неизмененных эритроцитов и тон-

ких нежных нитей фибрина. Толщина тромботических масс в среднем составила $79,5 \pm 8,3$ мкм.

У животных группы № 2 отмечали совершенно иную морфологическую картину на месте повреждения печени по сравнению с группой № 1 (рисунок 4). Макроскопически на месте повреждения печени выявляли массивные, толстые, бугристые, бурого цвета тромботические наложения. При микроскопии тромботические массы состояли из большого количества неизмененных и гемолизированных эритроцитов, а также толстых ветвящихся грубых нитей фибрина. Тромботические наложения в среднем составили $324,4 \pm 22,8$ мкм, превышая размеры таковых в группе № 1 в 4 раза ($p=0,0000001$).

У животных группы № 3 морфологическая картина места повреждения печени имела аналогичный характер изменений, что и у животных группы № 2 (рисунок 5). Макроскопически на месте повреждения также определялись массивные, бугристые, буроватого цвета тромботические наложения. При микроскопическом исследовании тромботические массы состояли из большого количества гемолизированных эритроцитов и толстых, грубых нитей фибрина. Тромботические наложения в среднем составили $319,5 \pm 8,8$ мкм, превышая размеры таковых в группе № 1 в 4 раза ($p=0,0000001$). При этом следует отметить, что толщина тромботических наложений в группах № 2 и № 3 не различалась ($p=0,8$).

Таким образом, полученные результаты экспериментов «in vivo» при системном введении ФМ в разных дозах (0,25 и 2,5 мг/кг) за час до травмы паренхиматозного органа продемонстрировали значительное уменьшение объема посттравматической кровопотери. При этом прослеживалось дозозависимое гемостатическое действие как по показателю объема потерянной крови, так и по темпу кровопотери. Отметим, что высокая применяемая доза ФМ (2,5 мг/кг) приводила к внутрисосудистому тромбообразованию, что проявлялось семикратным увеличением уровня D-димера в плазме крови. Механизм данного протромботического эффекта высокой дозы ФМ может быть вполне объясним ввиду того, что растворимые продукты действия тромбина на фибриноген (дезААВВ-фибриноген) в достаточных концентрациях в плазме крови представляют собой классическую основу для фибринообразования и формирования тромба. И с этим может быть связана их способность к уменьшению кровопотери при дозированной травме печени в данном случае. Однако факт снижения объема потерянной крови при применении в 10–20 раз меньшей дозы ФМ (0,25 мг/кг), не сопровождаемый потреблением тромбоцитов и увеличением уровня D-димера, может рассматриваться как феномен, который еще предстоит изучить.

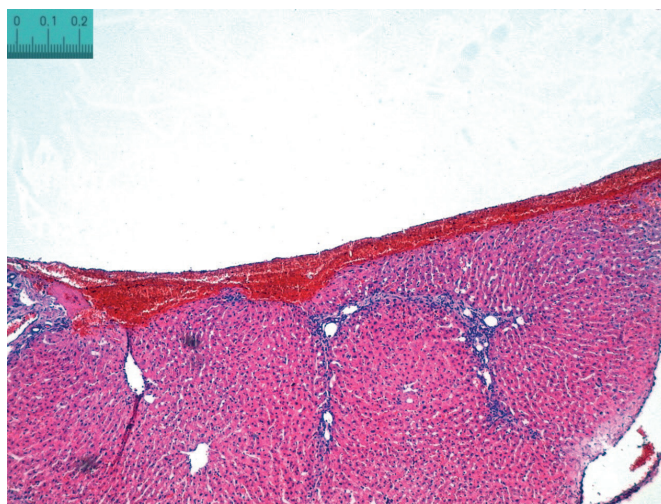


Рисунок 3 – Тонкие тромботические наложения, состоящие из эритроцитов и тонких нитей фибрина в группе № 1. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 40$.

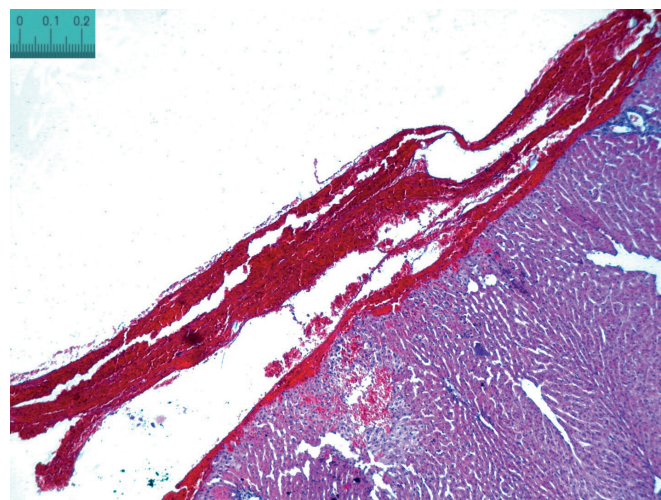


Рисунок 4 – Массивные тромботические наложения, состоящие из неизмененных и гемолизированных эритроцитов и толстых ветвящихся нитей фибрина в группе № 2. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 40$.

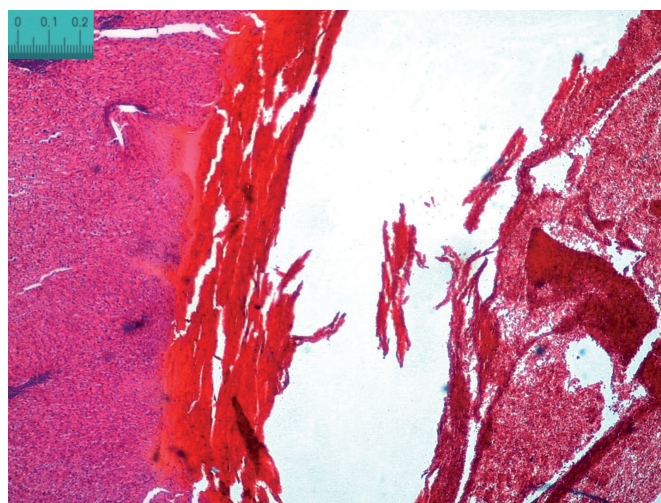


Рисунок 5 – Массивные тромботические наложения, состоящие из гемолизированных эритроцитов и толстых нитей фибрина в группе № 3. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 40$.

Примечательно также, что обе используемые дозы ФМ не способствовали изменению уровня эндогенного тромбинового потенциала плазмы крови у животных, что наталкивает на мысль о возможном наличии иных механизмов фибринообразования в месте повреждения. При этом следует сказать, что на включение фибрина в механизм остановки паренхиматозного кровотечения указывает морфологическая картина раневой поверхности. Так, наличие массивных тромботических наслоений, содержащих толстые нити фибрина и гемолизированные эритроциты, в месте травмы печени у животных, получавших ФМ, во-первых, подтверждает фибриновый механизм, а во-вторых, ставит вопрос перед исследователями – какие механизмы лежат в основе инициирования ФМ образования фибрина в зоне микроциркуляции без изменения генерации плазменного тромбина.

Можно принять также во внимание, что после в/в введения ФМ в дозе 0,25 мг/кг его расчетная концентрация в плазме крови составляет около 0,007 г/л, в то время как концентрация собственного фибриногена у экспериментальных животных варьирует в диапазоне от 3,40 до 3,75 г/л по медиане (таблица 1). Сопоставляя уровни этих белков (1:470–1:530) в плазме крови, можно утверждать, что введенный ФМ (в дозе 0,25 мг/кг) не способен самостоятельно формировать фибриновые сгустки и индуцированный им гемостатический эффект имеет отличную от классических представлений природу.

Выводы

1. Системное введение фибрин-мономера в малой дозе (0,25 мг/кг) за час до нанесения травмы проявляется выраженным гемостатическим эффектом.

2. Гемостатический эффект малой дозы фибрин-мономера реализуется без признаков системного тромбино- и тромбообразования.

3. Морфологическая картина травмированной поверхности после остановки кровотечения свидетельствует о фибриновом гемостатическом механизме, природа которого пока не изучена.

4. Наблюдаемый в эксперименте системный гемостатический эффект фибрин-мономера может служить предпосылкой для создания нового поколения гемостатических препаратов в будущем.

Работа поддержана грантом РФФИ на реализацию научного проекта № 18-415-220001 конкурса p_a – Конкурс проектов 2018 года фундаментальных научных исследований, ООО фирмой «Технология-Стандарт» (г. Барнаул) и ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Барнаул).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EA, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016; 12 (20): 100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x.
2. Levi M. Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. *Crit Care*. 2016; 20: 249. DOI: 10.1186/s13054-016-1413-3.
3. Damage Control Resuscitation at Level IIb/ III Treatment Facilities. *Joint Theater Trauma System Clinical Practice Guideline*. 2013.
4. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: ФЭН; 2000: 368.
5. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство; 2010: 832.
6. Park KJ, Kwon EH, Kim HJ, Kim SH. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in disseminated intravascular coagulation. *Korean J. Lab. Med.* 2011; 31 (3): 143–7. DOI: 10.3343/kjlm.2011.31.3.143, PMID: 21779185.
7. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстокоров И.Г., Шевченко В.О., Красюкова В.О., Шахматов И.И., Лычёва Н.А., Белозерская Г.Г. Время-зависимые системные гемостатические эффекты фибрин-мономера при дозированной травме печени. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 2(100): 257–263. DOI: 10.17816/KMJ2019-257.
8. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Под ред. Р.Ю. Хабриева. М.: Издательство Медицина; 2005: 832.
9. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К; 2012: 944.
10. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Strasbourg: Council of Europe, 1986: 11.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Вдовин Вячеслав Михайлович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566947.
E-mail: erytrab@gmail.com

Информация об авторах

Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/2.
Тел.: (3852) 689800.
E-mail: xyzan@yandex.ru

Шахматов Игорь Ильич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566928.
E-mail: iish59@yandex.ru

Орехов Дмитрий Андреевич, хирург КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул.
656055, г. Барнаул, ул. Малахова, 46.
Тел.: (3852) 508920.
E-mail: orekhoffs@mail.ru

Красюкова Вероника Олеговна, ассистент кафедры патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566947.
E-mail: 922kvo@mail.ru

Бобров Игорь Петрович, д.м.н., профессор, заведующий морфологической лабораторией Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566945.
E-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Лычёва Наталья Александровна, к.б.н., доцент, менеджер по доклиническим исследованиям ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург.
191119, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 112.
Тел.: (812) 7108225.
E-mail: natalia.lycheva@yandex.ru