

ХИРУРГИЯ SURGERY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.5.13

Динамика матриксных металлопротеиназ при местной холодовой травме

Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Груздева О.С.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького 38а, Россия)

Автор, отвечающий за переписку: Михайличенко Максим Игоревич, e-mail: angelo999@yandex.ru

Резюме

Актуальность местной холодовой травмы в России обусловлена её большим удельным весом в структуре травматизма, сложностями комплексной терапии, неудовлетворительными результатами лечения. В патогенезе местной холодовой травмы ведущая роль принадлежит дисфункции эндотелия, который выделяет огромное количество биологически активных веществ, в том числе и матриксные металлопротеиназы. В литературе постоянно обсуждается их двойственная роль в течение воспаления.

Цель исследования: установить динамику содержания матриксных металлопротеиназ (МПП) второго подсемейства (ММР-2, ММР-9) в сыворотке крови у пациентов с местной холодовой травмой.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 80 пациентов (60 мужчин и 20 женщин) с отморожениями III–IV степени стопы до уровня нижней трети голени в позднем реактивном периоде и периоде гранулирования и эпителизации.

Полученные результаты. В позднем реактивном периоде у пациентов с криповреждением уровень ММР-2 в 3,4 раза выше относительно контроля ($p = 0,011$), на 30-е сутки – значения ММР-2 не отличаются от контрольных показателей ($p = 0,103$). Уровень коллагеназы В (ММР-9) у пострадавших с местной холодовой травмой на 5-е сутки в 14,5 раза выше показателей контроля ($p = 0,002$), на 30-е сутки – в 12,5 раза выше относительно группы контроля ($p = 0,000094$).

Заключение. В ходе анализа и обсуждения полученных данных можно думать о двойственной природе коллагеназ в течение воспаления. В ситуации дистресса коллагеназы препятствуют дисфункции эндотелия путём устранения клеточных структур самого эндотелия для обеспечения адекватного обмена веществ в тканях. Однако не исключено их значение и как маркеров срыва адекватного течения репаративных процессов.

Ключевые слова: местная холодовая травма, дисфункция эндотелия, матриксные металлопротеиназы

Для цитирования: Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Груздева О.С. Динамика матриксных металлопротеиназ при местной холодовой травме. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 79-83. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.13

Dynamics of Matrix Metalloproteinases in Local Cold Injury

Mikhailichenko M.I., Shapovalov K.G., Mudrov V.A., Gruzdeva O.S.

Chita State Medical Academy (Gorky str. 39a, 672000 Chita, Russian Federation)

Corresponding author: Maxim I. Mikhailichenko, e-mail: angelo999@yandex.ru

Abstract

The relevance of cold injury is due to its high specific weight in the structure of injuries, complexities of complex therapy, and unsatisfactory results of treatment. It is known that in the pathogenesis of local cold injury, the leading role belongs to endothelial dysfunction, which secretes a huge amount of biologically active substances, including matrix metalloproteinases.

Aim: to determine the dynamics of the content of matrix metalloproteinases of the second subfamily (MMP-2, MMP-9) in the serum of patients with local cold injury.

Materials and methods. The study included 80 patients (60 men, 20 women) with frostbite of the III–IV degree of the foot to the level of the lower third of the leg in the late reactive period and the period of granulation and epithelization.

Results. In the late reactive period in patients with cryopreservation, the level of MMP-2 was 3.4 times higher relative to the control ($p = 0.011$), on day 30 MMP-2 values did not differ from the control parameters ($p = 0.103$). The level of collagenase B (MMP-9) in patients with local cold injury on day 5 was 14.5 times higher than the control parameters ($p = 0.002$), on day 30 – 12.5 times higher compared to the control group ($p = 0.000094$).

Conclusion. During the analysis of the data obtained, we can think about the dual nature of collagenases during the processes of inflammation. In a situation of distress, collagenases prevent endothelial dysfunction by eliminating the cellular structures of the endothelium to ensure adequate metabolism in tissues. Their importance as markers of failure of adequate flow of reparative processes is not excluded.

Key words: local cold injury, endothelial dysfunction, matrix metalloproteinases

For citation: Mikhailichenko M.I., Shapovalov K.G., Mudrov V.A., Gruzdeva O.S. Dynamics of Matrix Metalloproteinases in Local Cold Injury. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 79-83. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.13

Актуальность местной холодовой травмы (МХТ) в России обусловлена её относительно большим удельным весом в структуре общего травматизма, сложностями комплексной терапии, неудовлетворительными результатами лечения [1, 2]. Частая утрата трудоспособности и высокий уровень инвалидизации требуют дальнейших исследований локальных патогенетических механизмов. Выявление новых маркеров криоповреждения способствует более ранней диагностике глубины поражения тканей, созданию новых подходов к хирургическому лечению глубоких отморожений конечностей и ускоренной реабилитации пострадавших [3, 4].

Последние годы отмечены углублением исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам патогенеза холодовой травмы, ранней диагностики глубины поражения тканей, способов хирургического лечения глубоких отморожений конечностей и реабилитации [1, 4].

Известно, что в патогенезе местной холодовой травмы ведущая роль принадлежит дисфункции эндотелия [2, 4, 5, 6]. Повреждённые холодом и вторичными альтеративными процессами эндотелиоциты, а также привлечённые в очаг воспаления иммунокомпетентные клетки выделяют множество биологически активных веществ, в том числе и матриксные металлопротеиназы (ММП). Данные ферменты относятся к Zn^{2+} и Ca^{2+} зависимым эндопептидазам, участвующим в ремоделировании тканей, путём разрушения её органических компонентов, а также с обменом белков межклеточного матрикса [7, 8]. Секретция ММП происходит под действием цитокинов, выделяемых эндотелиоцитами, макрофагами, тромбоцитами, фибробластами [2, 5, 7]. Особую роль представляют ММП второго подсемейства матриксов. К ним относятся коллагеназы IV типа – желатиназа А (ММП-2) и желатиназа В (ММП-9). Данная группа ММП гидролизует нативный коллаген, меняя его конформацию, что делает невозможным миграцию клеток в ткани для реализации пролиферативных процессов. В связи с этим, исследование динамики уровня ММП у пациентов с МХТ является важным моментом изучения патогенеза криоповреждения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить динамику содержания матриксных металлопротеиназ второго подсемейства (ММП-2, ММП-9) в сыворотке крови у пациентов с местной холодовой травмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 80 пациентов (60 мужчин и 20 женщин) с отморожениями III–IV степени стопы до уровня нижней трети голени в позднем реактивном периоде и периоде гранулирования и эпителизации. Средний возраст пациентов составил 43 ± 7 лет. Измерение уровня ММП-2 и ММП-9 выполнялось на 5-е и 30-е сутки с момента получения травмы у одних и тех же пациентов с помощью мультиплексного анализа сыворотки крови набором реагентов фирмы Biomedical. Все пострадавшие находились на стационарном лечении в краевом центре термической травмы на базе городской больницы № 1 г. Читы с местной холодовой травмой дистальных сегментов стоп в период с 2017 по 2018 г.

Контрольную группу составили относительно здоровые люди в возрасте от 27 ± 10 лет ($n = 28$).

Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие; исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.)

Из исследования были исключены пациенты с тяжёлой соматической патологией: неспецифическими воспалительными процессами различной локализации, облитерирующими заболеваниями сосудов, поражениями нервов конечностей, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, алиментарным истощением, лица с физической алкогольной зависимостью.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0. Полученные данные представлены в виде медианы, средней величины и доверительного интервала. Учитывая численность контрольной группы менее 50 человек, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Оценка статистической значимости различий показателей проводилась за счёт сравнения рассчитанного и критического значений критерия Краскела – Уоллиса с последующим определением уровня значимости p . Учитывая выявление различий при сравнении всех исследуемых групп с помощью критерия Краскела – Уоллиса для более точного описания наблюдаемых тенденций использован критерий Манна – Уитни, позволяющий оценить различия показателей при сравнении групп попарно, с применением поправки Бонферрони при оценке значения p .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных обращает на себя внимание значительное повышение уровня ММП-2 и ММП-9 у пациентов с МХТ относительно группы контроля в ранние сроки криоповреждения. Необходимо отметить, что уровень ММП-2 снизился до значений контрольной группы, а показатели ММП-9 оставались значительно выше нормы в поздние сроки с момента травмы. Этот факт патогенетически обосновывает большое количество поздних осложнений у пациентов с МХТ.

В позднем реактивном периоде у пациентов с криоповреждением уровень ММП-2 в 3,4 раза выше относительно контроля ($p = 0,011$), на 30-е сутки значения ММП-2 не отличаются от контрольных показателей ($p = 0,103$) (табл. 1). Уровень коллагеназы В (ММП-9) у пострадавших с местной холодовой травмой на 5-е сутки в 14,5 раза выше показателей контроля ($p = 0,002$), на 30-е сутки – в 12,5 раза выше относительно группы контроля ($p = 0,000094$) (табл. 1).

Выявленные изменения указывают на резкое повышение содержания коллагеназ второго подсемейства у пациентов с местной холодовой травмой. Обращает на себя внимание тот факт, что статистически значимого снижения ММП-9 не происходит даже в отдалённые сроки с момента травмы. Происходит значительный сбой в ремоделировании клеточного матрикса, репарации ткани и ангиогенезе, хотя не исключается и нетипичное, затяжное течение репаративных процессов.

Ранее проведённые научные исследования у пациентов с деформирующим артрозом (ДОА), направленные на выявления матриксных металлопротеиназ, также

Таблица 1

Содержание коллагеназ в крови пациентов с местной холодовой травмой

Content of collagenases in blood of patients with local cold trauma

Table 1

Группа	MMP-2 (нг/мл)	MMP-9 (нг/мл)
Контроль (n = 28)	2,35 ± 0,48 (75% ДИ 2,10–2,64)	31,96 ± 11,40 (75% ДИ 20,95–38,96)
Пострадавшие с МХТ (5-е сутки) (n = 80)	8,10 ± 2,19 (75% ДИ 7,11–8,98) (p = 0,011)	449,63 ± 129,57 (75% ДИ 369,50–483,17) (p = 0,002)
Пострадавшие с МХТ (30-е сутки) (n = 80)	4,60 ± 1,28 (75% ДИ 3,85–4,81) (p = 0,103; p ₁ = 0,169)	338,62 ± 72,66 (75% ДИ 301,00–385,06) (p = 0,000094; p ₁ = 0,456)

Примечание. p – статистическая значимость разницы показателей относительно контроля; p₁ – статистическая значимость разницы показателей относительно больных с отморожениями в ПРП.

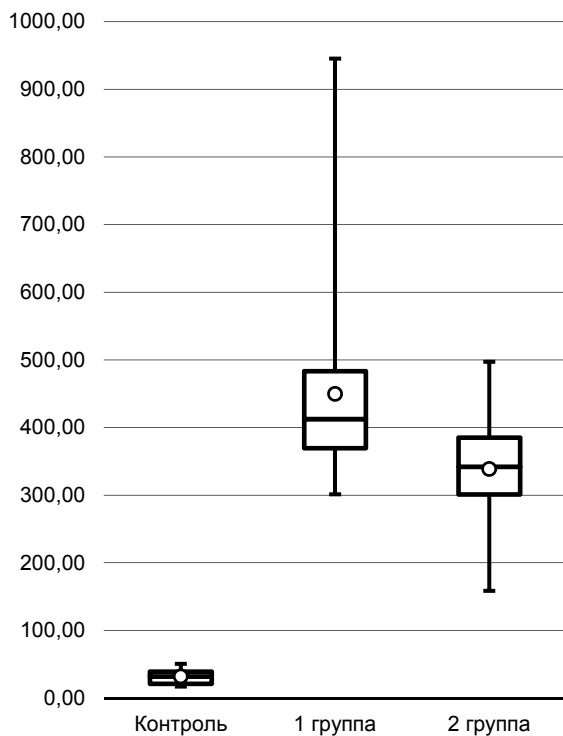


Рис. 1. Значение MMP-9 (нг/мл) в исследуемых группах.

Fig. 1. Value of MMP-9 (ng/ml) in the studied groups.

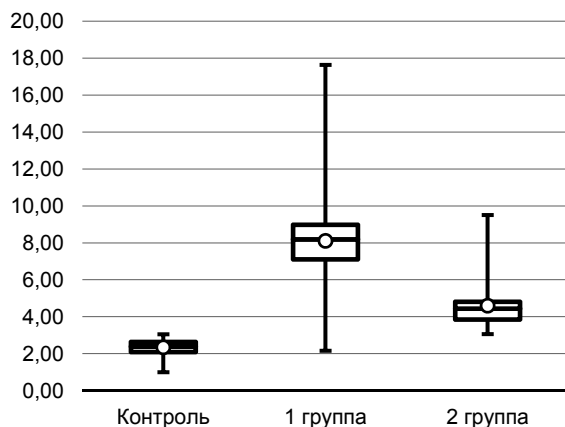


Рис. 2. Значение MMP-2 (нг/мл) в исследуемых группах.

Fig. 2. Value of MMP-2 (ng/ml) in the studied groups.

выявили значительное повышение уровня исследуемых маркеров в сыворотке больных. Учёные пришли к выводу, что коллагеназы – одна из причин затяжного и хронического течения заболевания [9, 10]. Не исключено, что предиктором «хронизации» процессов альтерации у пациентов с МХТ являются именно коллагеназы. Это подтверждает и значительное количество неблагоприятных исходов травмы у пострадавших. По мнению многих авторов, осложнения наблюдаются у большинства больных с местной холодовой травмой [1, 6, 7].

Кроме того, MMP-2 наряду с некоторыми другими MMPs, могут ингибировать ангиогенез. Это связывают с их способностью образовывать антиангиогенные полипептиды путём превращения плазминогена в ангиостатин, который угнетает пролиферацию и усиливает апоптоз клеток эндотелия [10, 11]. Факт угнетения микроциркуляции подтверждён нашими более ранними исследованиями у пациентов с МХТ [4, 6, 7]. Установлено, что MMP-2 имеет значительный ингибиторный эффект в отношении воспаления путём процессинга большинства хемокинов, в частности, провоспалительных интерлейкинов. Возможно, ингибирующее действие MMP-2 связано с нарастающей дисфункцией эндотелия и формированием значительного количества неблагоприятных цепных реакций, формируется своего рода защитная реакция организма на нарастающее перифокальное воспаление [7].

Известно, что уровень IL-1, IL-8, IL-12 и TNFα повышен во все периоды МХТ [5, 6]. Однако в поздние периоды местной холодовой травмы уровень провоспалительных цитокинов снижается, но по-прежнему остаётся статистически значимо выше нормальных значений. При этом уровень MMP-9 остаётся стабильно высоким у пациентов даже в отдалённые периоды криоповреждения. Синтез этой коллагеназы происходит в основном в макрофагах и тромбоцитах, реализующих свои функции в интерстициальном пространстве [10, 12]. При этом одной из особенностей MMP-9 является хемотаксис фибробластов в межклеточное пространство для реализации процессов репарации [13, 14, 15]. С другой стороны, MMP-9 провоцирует десмоплазию коллагена [16, 17]. Ремоделирование коллагена в очаге поражения способствует дискоординации пролиферации и, как следствие, затяжному и неблагоприятному течению раневого процесса.

Также сравнительно недавно Lopez-Rivera E. et al. указали, что некоторые виды MMP располагаются на плазматической мембране эндотелиальных клеток, а оксид азота (NO) способствует их высвобождению с по-

следующим ремоделированием соединительной ткани [10]. Известно, что уровень NO понижен во все периоды местной холодовой травмы [7]. В настоящее время NO позиционируется как важнейший эндотелиальный вазодилататор и признан компенсаторным механизмом патологической вазоконстрикции у пациентов с местной холодовой травмой [4]. Биологические эффекты нитрооксида азота связаны с вазодилатацией, супрессией агрегации тромбоцитов, и провоспалительной активности некоторых клеток [8, 18]. Возможно, в ситуации дистресса коллагеназы препятствуют дисфункции эндотелия путём устранения клеточных структур самого эндотелия для обеспечения адекватного обмена веществ в тканях. Однако не исключено их значение и как маркеров срыва адекватного течения репаративных процессов

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что при глубоких отморожениях конечностей в крови пациентов возрастает уровень матричных металлопротеиназ.
2. Установлено, что у пострадавших с местной холодовой травмой в позднем реактивном периоде (5-е сутки) уровень MMP-2 в 3,4 раза выше, MMP-9 – в 14,5 раза выше относительно контрольной группы.
3. Выявлено, что на 30-е сутки с момента криотравмы концентрация в крови MMP-2 не отличается от значений контроля, а уровень MMP-9 остаётся повышенным.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев В.М., Алексеев Р.З., Федорова С.А. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов в организме больных холодовой травмой. *Якутский медицинский журнал*. 2018; (2): 34-38. doi: 10.25789/YMJ.2018.62.11
2. Целуйко С.С., Заболотских Т.В., Дудариков С.А., Красавина Н.П., Корнеева Л.С. Действие холода на организм. Криопротекторы и средства противоишемической защиты тканей. *Якутский медицинский журнал*. 2018; (2): 48-55. doi: 10.25789/YMJ.2018.62.15
3. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2017; 23(2): 88-102. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102
4. Шаповалов К.Г., Сизоненко В.А., Бурдинский Е.Н. Изменения компонентов сосудистого тонуса и показателей микроциркуляции при отморожении нижних конечностей. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2008; 167(3): 67-68.
5. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Медицинская иммунология*. 2006; 8(5-6): 745-753. doi: 10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753
6. Шаповалов К.Г., Томина Е.А., Михайличенко М.И., Иванов В.А., Витковский Ю.А. Содержание цитокинов в крови больных при местной холодовой травме. *Медицинская иммунология*. 2008; 10(1): 89-92. doi: 10.15789/1563-0625-2008-1-89-92
7. Шаповалов К.Г., Сизоненко В.А., Томина Е.А., Витковский Ю.А. Эндотелиальная секреция вазоактивных молекул при холодовой травме конечностей. *Травматология и ортопедия России*. 2008; (2): 53-56.
8. Xue M, March L, Sambrook PN, Jackson CJ. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*. 2007; 56(9): 2864-28747. doi: 10.1002/art.22844
9. Kingma CF, Hofman II, Daanen HAM. Relation between finger cold-induced vasodilation and rewarming speed after cold

exposure. *Eur J Appl Physiol*. 2019; 119(1): 171-180. doi: 10.1007/s00421-018-4012-y

10. López-Rivera E, Lizarbe TR, Martínez-Moreno M, López-Novoa JM, Rodríguez-Barbero A, Rodrigo J, et al. Matrix metalloproteinase 13 mediates nitric oxide activation of endothelial cell migration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(10): 3685-3690. doi: 10.1073/pnas.0408217102

11. Pino M, Galleguillos C, Torres M, Sovino H, Fuentes A, Boric MA, et al. Association between MMP1 and MMP9 activities and ICAM1 cleavage induced by tumor necrosis factor in stromal cell cultures from eutopic endometria of women with endometriosis. *Reproduction*. 2009; 138(5): 837-847. doi: 10.1530/REP-09-0196

12. Pan Y, Thapa D, Baldissera LJ, Argunhan F, Aubdool AA, Brain SD. Relevance of TRPA1 and TRPM8 channels as vascular sensors of cold in the cutaneous microvasculature. *Pflugers Arch*. 2018; 470(5): 779-786. doi: 10.1007/s00424-017-2085-9

13. Gilabert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Vila V, Réganon E, et al. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems. *Human Reproduction*. 2007; 22(8): 2120-2127. doi: 10.1093/humrep/dem149

14. Miao MS, Xiang LL, Bai M, Cao LH. Frostbite animal model preparation specification (draft). *Zhongguo Zhongyao Za Zhi*. 2018; 43(2): 410-414. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20171027.010

15. Rajendran P, Rengarajan I, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013; 9(10): 1057-1069. doi: 10.7150/ijbs.7502

16. Zhang H, Chang M, Hansen CN, Basso DM, Noble-Haueslein LJ. Role of matrix metalloproteinases and therapeutic benefits of their inhibition in spinal cord injury. *Neurotherapeutics*. 2011; 8(2): 206-220. doi: 10.1007/s13311-011-0038-0

17. Franko OI, Stern PJ. Use and effectiveness of ethyl chloride for hand injections. *J Hand Surg Am*. 2017; 42(3): 175-181.e1. doi: 10.1016/j.jhssa.2016.12.013.

18. Cauchy E, Davis CB, Pasquier M, Meyer EF, Hackett PH. A new proposal for management of severe frostbite in the austere environment. *Wilderness Environ Med*. 2016; 27(1): 92-99. doi: 10.1016/j.wem.2015.11.014

REFERENCES

1. Nikolaev VM, Alekseev RZ, Fedorova SA. Intensity of free radical oxidation of lipids in the body of patients with cold trauma. *Yakut Medical Journal*. 2018; (2): 34-38. doi 10.25789/YMJ.2018.62.11. (In Russ.)
2. Tseluyko SS, Zabolotskikh TV, Dудариков SA, Krasavina NP, Korneeva LS. The effect of cold on the body. Cryoprotectants and means of anti-ischemic protection of fabrics. *Yakut medical journal*. 2018; (2): 48-55. doi: 10.25789/YMJ.2018.62.15. (In Russ.)
3. Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (review). *Arterial'naya gipertenziya*. 2017; 23(2): 88-102. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102. (In Russ.)
4. Shapovalov KG, Sizonenko VA, Burdinskiy EN. Changes in components of the vascular tone and microcirculation indices in frostbites of lower extremities. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2008; 167(3): 67-68. (In Russ.)
5. Vitkovskiy YuA, Kuznik BI, Solpov AV. Pathogenetic significance of lymphocyte-platelet adhesion. *Meditinskaya immunologiya*. 2006; 8(5-6): 745-753. doi: 10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753 (In Russ.)
6. Shapovalov KG, Tomina EA, Mikhailichenko MI, Ivanov VA, Vitkovskiy YuA. Content of cytokines in blood of the patients with local cold injury. *Meditinskaya immunologiya*. 2008; 10(1): 89-92. (In Russ.)
7. Shapovalov KG, Sizonenko VA, Tomina EA, Vitkovskiy YuA. Endothelial secretion of vasoactive molecules in cold extremity injury. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2008; (2): 53-56. (In Russ.)
8. Xue M, March L, Sambrook PN, Jackson CJ. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metallo-

proteinase 9 by activated protein C relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*. 2007; 56(9): 2864-2874. doi: 10.1002/art.22844

9. Kingma CF, Hofman II, Daanen HAM. Relation between finger cold-induced vasodilation and rewarming speed after cold exposure. *Eur J Appl Physiol*. 2019; 119(1): 171-180. doi: 10.1007/s00421-018-4012-y

10. López-Rivera E, Lizarbe TR, Martínez-Moreno M, López-Novoa JM, Rodríguez-Barbero A, Rodrigo J, et al. Matrix metalloproteinase 13 mediates nitric oxide activation of endothelial cell migration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(10): 3685-3690. doi: 10.1073/pnas.0408217102

11. Pino M, Galleguillos C, Torres M, Sovino H, Fuentes A, Boric MA, et al. Association between MMP1 and MMP9 activities and ICAM1 cleavage induced by tumor necrosis factor in stromal cell cultures from eutopic endometria of women with endometriosis. *Reproduction*. 2009; 138(5): 837-847. doi: 10.1530/REP-09-0196

12. Pan Y, Thapa D, Baldissera LJ, Argunhan F, Aubdool AA, Brain SD. Relevance of TRPA1 and TRPM8 channels as vascular sensors of cold in the cutaneous microvasculature. *Pflugers Arch*. 2018; 470(5): 779-786. doi: 10.1007/s00424-017-2085-9

13. Gilabert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Vila V, Réganon E, et al. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems. *Human Reproduction*. 2007; 22(8): 2120-2127. doi: 10.1093/humrep/dem149

14. Miao MS, Xiang LL, Bai M, Cao LH. Frostbite animal model preparation specification (draft). *Zhongguo ZhongYao Za Zhi*. 2018; 43(2): 410-414. doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20171027.010

15. Rajendran P, Rengarajan I, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013; 9(10): 1057-1069. doi: 10.7150/ijbs.7502

16. Zhang H, Chang M, Hansen CN, Basso DM, Noble-Haueslein LJ. Role of matrix metalloproteinases and therapeutic benefits of their inhibition in spinal cord injury. *Neurotherapeutics*. 2011; 8(2): 206-220. doi: 10.1007/s13311-011-0038-0

17. Franko OI, Stern PJ. Use and effectiveness of ethyl chloride for hand injections. *J Hand Surg Am*. 2017; 42(3): 175-181.e1. doi: 10.1016/j.jhssa.2016.12.013

18. Cauchy E, Davis CB, Pasquier M, Meyer EF, Hackett PH. A new proposal for management of severe frostbite in the austere environment. *Wilderness Environ Med*. 2016; 27(1): 92-99. doi: 10.1016/j.wem.2015.11.014

Сведения об авторах

Михайличенко Максим Игоревич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: angelo999@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>

Шапалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Мудров Виктор Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Груздева Ольга Сергеевна – ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: lolgas18@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1738-0850>

Information about the authors

Maxim I. Mikhailichenko – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Departmental Surgery with the Course of Urology, Chita State Medical Academy, e-mail: angelo999@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>

Konstantin G. Shapovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Viktor A. Mudrov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Olga S. Gruzdeva – Teaching Assistant at the Department of Pathological Anatomy, Chita State Medical Academy, e-mail: lolgas18@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1738-0850>

Статья получена: 09.04.2019. Статья принята: 24.06.2019. Статья опубликована: 26.10.2019.

Received: 09.04.2019. Accepted: 24.06.2019. Published: 26.10.2019.