

УДК 616-092

Эффекты локального воздействия VEGF с оценкой показателей неспецифических факторов защиты в условиях реконструктивной операции

Курганский И.С.¹, Лепехова С.А.², Зарицкая Л.В.³, Иноземцев П.О.²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Иркутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук. 664033, Иркутск, ул. Лермонтова, д. 134

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100

Цель исследования. Оценить эффекты локального воздействия лекарственной плёнки, содержащей VEGF, при реконструктивной операции на трахее с оценкой показателей неспецифических факторов защиты.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 крыс-самцов линии Wistar в возрасте 10 месяцев. Для оценки динамики изменений показателей неспецифических факторов защиты были рассечены два хрящевых кольца трахеи линейным разрезом. Животных разделили на 4 группы: контрольная 1 (n = 18) – оперированные животные без воздействия, контрольная 2 (n = 18) – в зону оперативного вмешательства размещали плёнку из биокompatсионного материала; основная 3 (n = 18) – в зону оперативного вмешательства размещали лекарственную плёнку пролонгированного действия, содержащую VEGF; контрольная 4 (n = 6) – животные без оперативного вмешательства. Выведение животных из эксперимента осуществляли на 3-е, 7-е и 21-е сутки. Забор крови проводили утром на голодный желудок. Оценены фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, тест с нитросиним тетразолием (НСТ) спонтанный и индуцированный, подсчитаны циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и эозинофилы.

Результаты. Выявлено, что при локальном воздействии лекарственной плёнки пролонгированного действия, содержащей VEGF при реконструктивной операции, на трахее начиная с третьих суток исследования увеличивается фагоцитарный индекс в 1,7 раза и фагоцитарное число в 1,6 раза, усиливается фагоцитарная активность лейкоцитов, проявляющаяся повышением НСТ спонтанного в 4,2 раза и НСТ индуцированного в 1,7 раза. Элиминация ЦИК не страдает в течение всего исследования.

Заключение. Данные результаты свидетельствуют об активации неспецифических факторов защиты при локальном воздействии лекарственной плёнки пролонгированного действия, содержащей VEGF в условиях экспериментальной реконструктивной операции на трахее.

Ключевые слова: лекарственная плёнка; VEGF; неспецифические факторы защиты; иммунитет; трахея; реконструктивная операция.

Для цитирования: Курганский И.С., Лепехова С.А., Зарицкая Л.В., Иноземцев П.О. Эффекты локального воздействия VEGF с оценкой показателей неспецифических факторов защиты в условиях реконструктивной операции. *Патогенез*. 2023; 21(2): 41-46.

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.41-46

Для корреспонденции: Курганский Илья Сергеевич, e-mail: kurg.is@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.03.2023

Local effect of VEGF in reconstructive surgery of the trachea, with evaluation of nonspecific protective factors

Kurgansky I.S.¹, Lepekhova S.A.², Zaritskaya L.V.³, Inozemcev P.O.²

¹ Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Str. Fighters of the Revolution 1, Irkutsk 664003, Russian Federation

² Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Lermontov Str. 134, Irkutsk 664033, Russian Federation

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, microdistrict Yubileyny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation

Aim. To evaluate the effect of local application of a drug film containing VEGF during reconstructive surgery of the trachea, with an assessment of nonspecific protective factors.

Material and methods. A linear incision into two cartilage rings of the trachea was performed on male Wistar rats, 10 months of age, divided into 4 groups: control group 1, rats with a surgery but no drug exposure (n = 18); control group 2 (n = 18), with a film of biocompatible material placed in the area of the surgical intervention; main group 3 (n = 18), with a long-acting drug film containing VEGF placed in the area of the surgical intervention; and control group 4 (n = 6), without a surgical intervention.

Animals were sacrificed on days 3, 7, and 21. To study the dynamics of changes in nonspecific protective factors peripheral blood samples were withdrawn from fasting animals in the morning, and the phagocytic index and number, spontaneous and induced nitroblue tetrazolium tests (NBT), circulating immune complexes (CIC), and eosinophils were assessed.

Results. Beginning on the third day following reconstructive surgery of the trachea, local exposure to the drug film with prolonged-action VEGF increased the phagocytic index 1.7 times and the phagocytic number 1.6 times. The phagocytic activity of leukocytes increased, as manifested by a 4.2 time increase in the spontaneous NBT and by a 1.7 time increase in the induced NST. CIC elimination was not affected.

Conclusion. During experimental reconstructive surgery of the trachea, nonspecific protective factors are activated under local exposure to a prolonged-action drug film containing VEGF.

Key words: drug film; VEGF; nonspecific protective factors; immunity; trachea; reconstructive surgery.

For citation: Kurgansky I.S., Lepekhova S.A., Zaritskaya L.V., Inozemcev P.O. [Local effect of VEGF in reconstructive surgery of the trachea, with evaluation of nonspecific protective factors]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(2): 41-46. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.41-46

For correspondence: Kurganskiy Ilya Sergeevich, e-mail: kurg.is@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 03.03.2023

Введение

Развитие рубцового стеноза трахеи после длительной оротрахеальной интубации или трахеостомии остается актуальной проблемой современной хирургии [1]. Ежегодно число пациентов с рубцовым стенозом трахеи увеличивается на 5% [2]. Нарушение саногенеза регенерации стенки трахеи связано с особенностями анатомии органа: наличием гиалиновых хрящей, характеризующихся высокой вероятностью развития аутоиммунного воспаления, скудным кровоснабжением передней стенки трахеи, присоединением госпитальной микрофлоры в виде ассоциаций микроорганизмов; развитием системной гипоксии с уменьшением доставки кислорода в ткани [3]. Авторами статьи была выдвинута гипотеза, что регенерацию стенки трахеи после реконструктивных операций можно улучшить стимуляцией ангиогенеза локальным воздействием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Основные функции VEGF – образование сосудов в период эмбриогенеза и формирование коллатерального кровообращения [4]. Продукция VEGF повышается в ишемизированных тканях, улучшая их кровоснабжение за счет формирования коллатеральных сосудов. Так, при ишемической болезни сердца уровень VEGF выше у больных, по сравнению со здоровыми добровольцами. Повышение VEGF отмечается в подострой фазе инфаркта миокарда [5]. Известно, что сверхэкспрессия VEGF-C в аллотрансплантатах трахеи индуцировала эпителиальную активацию, хемотаксис нейтрофилов и переход к адаптивному иммунному ответу Th17 [6].

Активно ведутся разработки новых способов профилактики рубцового стеноза трахеи, большая часть методов предложены в эксперименте. Для анализа тяжести течения заболевания при моделировании патологии на экспериментальных животных часто используют оценку показателей неспецифических факторов защиты организма. Также исследуется влияние фактора роста эндотелия сосудов на различные фазы иммунного ответа. Процессы регенерации после перенесенной ре-

конструктивной операции на трахее отражаются в показателях гуморального и клеточного иммунитета. Повреждение передней стенки трахеи усугубляет дефицит локального кровоснабжения и способствует присоединению бактериальной инфекции, лизису хряща, развитию воспаления и сужению просвета трахеи с развитием дыхательной недостаточности и гибели животного. Выявление изменений системы фагоцитоза может помочь в оценке течения заживления раны трахеи. По мнению авторов и литературным данным, VEGF оказывает влияние на заживление и иммунный ответ двумя способами: непосредственное влияние на нейтрофилы, и улучшение васкуляризации в зоне оперативного вмешательства. В результате этого уменьшается воспалительный ответ, регенерация происходит без выраженной фазы воспаления, что приводит к отсутствию избыточного роста соединительной ткани.

Цель исследования: оценить эффекты локального воздействия лекарственной плёнки, содержащей VEGF, при реконструктивной операции на трахее с оценкой показателей неспецифических факторов защиты.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось на 60 лабораторных животных – крысах-самцах линии Wistar, 10-месячного возраста, массой 300-350 г. Животных содержали согласно ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» (виварий I категории, вет. удостоверение 238 №000360 от 30 апреля 2015 г, служба ветеринарии Иркутской области) по утвержденным СОП [7]. Эксперимент выполнен в научном отделе экспериментальной хирургии с вивариумом ФГБНУ ИНЦХТ в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными Приказом МЗ СССР №742 от 13.11.84 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и №48 от 23.01.85 г.

«О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных», одобрено локальным этическим комитетом. Оперативные вмешательства проводили под общим обезболиванием в стерильных условиях.

Для оценки динамики изменений показателей неспецифических факторов защиты были рассечены два хрящевых кольца трахеи линейным разрезом. Животные были разделены на 4 группы: контрольная 1 ($n = 18$) без воздействия, контрольная 2 ($n = 18$) – в зону оперативного вмешательства размещали плёнку из биокомпозиционного материала, по составу аналогичную оригинальной, но не содержащую VEGF; основная 3 ($n = 18$) – в зону оперативного вмешательства размещали лекарственную плёнку пролонгированного действия, содержащую VEGF полученную по оригинальной технологии [8]; контрольная 4 ($n = 6$) – без оперативного вмешательства.

Выведение животных из эксперимента осуществляли на 3-е, 7-е и 21-е сутки. Забор крови проводили утром на голодный желудок. Кровь забирали из бедренной вены крыс при помощи катетера HELMFLON 24 G 0,7 × 19 мм, чтобы не повредить органокомплекс в зоне оперативного вмешательства. За референтные значения принимали показатели, полученные у шести интактных животных (группа контрольная 4).

Иммунологические исследования и оценка лейкоцитарной формулы выполняли в лабораторном отделе ЦНИЛ ГБОУ ДПО «ИГМАПО» Минздрава России. Фагоцитарную активность нейтрофилов крови оценивали по показателям: фагоцитарный индекс (ФИ) – активность фагоцитоза, показывает процент нейтрофилов, способных к активному захвату частиц; фагоцитарное число (ФЧ) – поглотительная способность нейтрофилов и интенсивность фагоцитоза, показывает среднее число частиц (суспензия дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae*, инактивированных при температуре 80–90°C [9]), поглощенных одним активным нейтрофилом. Для оценки кислородзависимой биоцидности нейтрофилов применяли спонтанный тест с нитросиним тетразолием (НСТ) (НСТсп). Для определения функционального резерва нейтрофилов использовали индуцированный НСТ-тест (НСТинд) с добавлением активатора фагоцитарной реакции (раствор пирогенала) [10]. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по методу M. Digeon в модификации Ю.А. Гриневича и А.Н. Алферова. Использовался 3,9% раствор полиэтиленгликоля 6000 (Sigma) на боратном буфере (0,1М; рН 8,6) Оптическую плотность раствора измеряли с помощью спектрофотометра СФ-46 («ЛОМО», Россия) при длине волны 450 нм в кюветках 1 × 1 см. Полученное значение умножали на 1000, количество ЦИК в сыворотке выражали в условных единицах [11].

Результаты были статистически обработаны с использованием программы Statistica 10.0 (лицензия

№ AXAR402G263414FA-V) и представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Значимости различий (p) оценивали по критериям Манна–Уитни (U), Краскела–Уоллиса (H), дисперсионного анализа (X). Значимыми считали различия при $p < 0,05$ [4].

Результаты и обсуждения исследования

Для оценки эффектов локального воздействия лекарственной плёнки пролонгированного действия, содержащей VEGF, оценивали показатели неспецифического иммунитета при реконструктивной операции на трахее крыс линии Wistar. Результаты представлены в табл. 1.

При определении фагоцитарного индекса на третьи сутки выявлены достоверные различия между группами 3 и 1 ($P_U = 0,0060$), при сравнении с нормой отмечалось высокое значение показателя во все группах ($P_U = 0,0156$; $P_U = 0,0023$; $P_U = 0,0023$). На седьмые сутки различий между группами не выявлено, однако при сравнении с нормой показатель был выше во всех группах ($P_U = 0,0124$; $P_U = 0,0023$; $P_U = 0,0023$). На двадцать первые сутки обнаружены достоверные различия между группами 3 и 2 ($P_U = 0,0439$), во всех группах показатель был выше нормы ($P_U = 0,0013$, $P_U = 0,0023$, $P_U = 0,0023$). Внутри групп установлено снижение показателя на седьмые сутки в группе 3, там наименьшая ранговая сумма ($P_H \leq 0,0194$).

При оценке фагоцитарного числа на третьи сутки выявлено повышение показателя во всех группах ($P_U = 0,028$, $P_U = 0,0022$, $P_U = 0,0020$) (по сравнению с нормой). На седьмые отмечены различия между группами 3 и 1 ($P_U = 0,0035$), во всех группах сохранялись высокие уровни показателя по сравнению с нормальным значением ($P_U = 0,0012$, $P_U = 0,0021$, $P_U = 0,0014$), что прослеживалось и на двадцать первые сутки ($P_U = 0,0098$, $P_U = 0,0021$, $P_U = 0,0022$). В группе 3 отмечается наименьшая ранговая сумма на седьмые и по сравнению с третьими и двадцать первыми ($P_H \leq 0,0003$).

При выполнении спонтанного теста с НСТ выявили различия между группами 3 и 1 ($P_U = 0,0156$), и 3 и 2 ($P_U = 0,0019$) на третьи сутки, так же он был выше нормы в группе 3 ($P_U = 0,0022$). На седьмые – различий между группой 3 и остальными не зафиксировано, в ней показатель не отличался от нормального значения. На двадцать первые сутки различий между группами не обнаружено, отмечалось повышение в группе 3 ($P_U = 0,0231$) (по сравнению с нормой). По критерию Краскела–Уоллиса различий в группе 3 не выявлено.

При изучении индуцированного теста с НСТ на третьи сутки отмечено его повышение в группе 3, по сравнению с 1 ($P_U = 0,0051$) и 2 ($P_U = 0,0019$), он был достоверно выше нормы ($P_U = 0,0499$). Такие же различия отмечались на 7 сутки ($P_U = 0,0019$) и 2 ($P_U = 0,0019$).

Результаты сравнительного анализа показателей неспецифического иммунитета, количества эозинофилов после выполнения реконструктивной операции на трахее с использованием лекарственной плёнки пролонгированного действия, содержащей VEGF (медиана, квартили)

Показатели неспецифического иммунитета	Группы	Сутки		
		3	7	21
Фагоцитарный индекс, %	1	67,0 (61,0–83,0)*	71,5 (56,0–77,0)*	82,0 (71–84)* ^o
	2	83,5 (76,0–91,5)* ^o	77,0 (74,0–85,5)*	73,5 (69,5–78,0)*
	3	89,0 (87,0–91,0)* [#]	78,5 (70,5–84,5)* [•]	80,0 (78,0–84,0)* [^]
	Норма	52,0 (49,0–55,0)		
Фагоцитарное число	1	2,2 (1,9–2,7)*	2,2 (2,0–2,4)*	2,1 (2,0–2,2)*
	2	2,3 (2,2–2,6)*	2,0 (1,9–2,2)* [•]	2,3 (2,1–2,5)* ^o ^o
	3	2,6 (2,3–2,6)*	1,9 (1,9–2,0)* [•] [#]	2,3 (2,1–2,4)* ^o
	Норма	1,6 (1,5–1,6)		
НСТ спонтанный, %	1	9,0 (7,0–9,0)*	8,5 (6,0–13,0)*	7,0 (5,0–12,0)
	2	4,0 (2,0–6,0) ^o	3,5 (2,5–7,0) ^o	8,0 (4,0–11,5) ^o
	3	17,0 (12,5–21,5)* [#] [^]	6,0 (4,5–21)	17,0 (10,0–24,5)*
	Норма	4,0 (4,0–5,0)		
НСТ индуцированный, %	1	10,0 (8,0–13,0)	12,5 (9,0–16,0)	13,5 (9,0–17,0)
	2	8,5 (5,0–11,0)*	10,0 (6,5–14,0)	18,0 (11,0–30,0)
	3	24,5 (15,0–35,5)* [#] [^]	26,5 (17,5–50,5)* [#] [^]	26,0 (22,0–40,0)* [#]
	Норма	14,0 (14,0–15,0)		
ЦИК, %	1	12,0 (10,0–15,0)	9,5 (6,0–12,0)*	12,5 (9,0–15,0)
	2	20,0 (8,0–35,5)	10,0 (6,0–15,5)	10,0 (7,0–19,0)
	3	10,0 (5,5–15,5)	10,5 (8,0–18,5)	10,0 (6,0–18,0)
	Норма	7,0 (7,0–8,0)		
Эозинофилы, %	1	2,0 (1,0–3,0)	2,0 (2,0–3,0)	4,5 (2,0–7,0) ^o
	2	3,0 (1,5–5,0)	2,0 (1,5–3,0)	4,0 (2,5–6,5)*
	3	4,5 (3,5–5,5)*	2,5 (2,0–4,0)	4,5 (4,0–6,5)*
	норма	2,0 (2,0–2,0)		

Примечания: * – значимые различия по критерию Манна-Уитни, по сравнению с нормой ($P_U \leq 0,05$); ^o – значимые различия по критерию Манна-Уитни (по сравнению с тем же показателем) между группами 1 и 2 на один срок ($P_U \leq 0,05$), # – значимые различия по критерию Манна-Уитни (по сравнению с тем же показателем) между группами 1 и 3 на один срок ($P_U \leq 0,05$); [^] – значимые различия по критерию Манна-Уитни по сравнению с тем же показателем между группами 2 и 3 на один срок ($P_U \leq 0,05$); [•] – значимые различия по критерию Краскела-Уоллиса, при достоверном различии ранговых сумм между 3 и 7 сутками ($P_H \leq 0,05$); ^o – значимые различия по критерию Краскела-Уоллиса, при достоверном различии ранговых сумм между 7 и 21 сутками ($P_H \leq 0,05$).

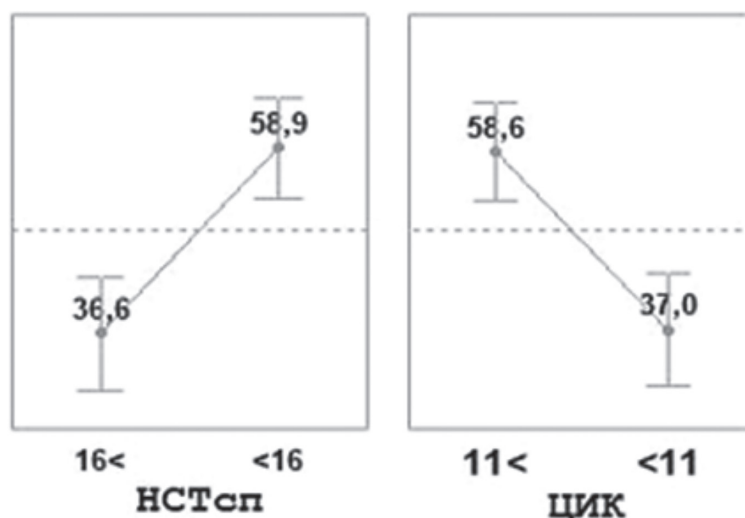


Рис. 1. Результаты дисперсионного анализа всех показателей, прямая взаимосвязь НСТсп и ЦИК под влиянием VEGF.

На двадцать первые сутки различий между группами не выявлено, но в группе с VEGF показатель был повышен ($P_U = 0,0227$) (по сравнению с нормой).

При оценке элиминации ЦИК в группе 3 достоверных различий между группами, внутри групп и по сравнению с нормой не выявлено.

При выполнении дисперсионного анализа (рис. 1) выявлены взаимосвязи между количеством эозинофилов, НСТ спонтанным и ЦИК: НСТ спонтанный и ЦИК – прямая, НСТ спонтанный и эозинофилы – обратная, ЦИК и эозинофилы – прямая.

Отмечалось увеличение эозинофилов в основной группе на 3-и ($P_U = 0,008$) и 21-е ($P_U = 0,006$) сутки, внутри группы с VEGF динамики не было.

Заключение

Таким образом, локальное применение лекарственной плёнки пролонгированного действия, содержащей VEGF в условиях реконструктивной операции на трахее, увеличивает фагоцитарный индекс в 1,7 раза и фагоцитарное число в 1,6 раза, начиная с третьих суток исследования, усиливает фагоцитарную активность лейкоцитов, проявляющуюся повышением НСТ спонтанного в 4,2 раза и НСТ индуцированного в 1,7 раза, начиная с третьих суток исследования. Элиминация антигенных комплексов была в пределах нормы в течение всего исследования. В результате локального применения лекарственной плёнки пролонгированного действия, содержащей VEGF происходит активация клеточного иммунитета, начиная с 3 суток исследования, что способствует уменьшению воспаления в зоне операции и улучшает заживление раны трахеи первичным натяжением, регенерация тканей стенки трахеи проявляется уже на седьмые сутки: наблюдается процесс эпителизации слизистой оболочки, в зоне послеоперационной раны определяется большое количество новообразо-

ванных сосудов и желёз. К двадцать первым суткам сохранялась высокая плотность сосудов, результаты этого исследования были опубликованы нами ранее [12]. Выявленным эффектом локального воздействия VEGF на основании оценки показателей неспецифических факторов защиты в условиях реконструктивной операции, является взаимосвязь между количеством эозинофилов, НСТ спонтанным и ЦИК: НСТ спонтанный и ЦИК – прямая, НСТ спонтанный и эозинофилы – обратная, ЦИК и эозинофилы – прямая.

Список литературы

1. Akagi K., Ikeda Y., Miyazaki M., Abe T., Kinoshita J., Maehara Y., Sugimachi K. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) expression in human colorectal cancer tissues. *Br. J. Cancer.* 2000; 83(7): 887–891. DOI:10.1054/bjoc.2000.1396
2. Бойко В. В., Шкурят А.Н. Хирургическое лечение больных с рубцовыми стенозами трахеи. *Международный медицинский журнал.* 2010; 1: 72–76.
3. Курганский И. С., Махутов В. Н., Лепехова С. А. Способы лечения и профилактики рубцовых стенозов трахеи. *Вестник оториноларингологии.* 2016; 1(81): 66–71. DOI: 10.17116/otorino201681166-71
4. Иноземцев Е. О., Курганский И. С., Лепехова С. А., Григорьев Е. Г. Возможности предупреждения несостоятельности швов трахеи. *Вестник оториноларингологии.* 2018; 3: 94–97. DOI: 10.17116/otorino201883394
5. Bermont L., Lamielle F., Fauconnet S., Esumi H., Weisz A., Adessi G. L. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by insulin-like growth factor-I in endometrial adenocarcinoma cells. *Int. J. Cancer.* 2000; 85(1): 117–123. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(20000101)85:1<117::aid-ijc21>3.0.co;2-x
6. Nomoto Y., Suzuki T., Tada Y., Kobayashi K., Miyake M., Hazama A., Omori K. Tissue engineering for regeneration of the tracheal epithelium. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2006; 115(7): 501–506. DOI: 10.1177/000348940611500704
7. Лепехова С.А. *Программа стандартных операционных процедур: лабораторные животные (прием, содержание, уход и контроль здоровья животных в вивариях медицинского учреждения): учеб. пособие.* Иркутск: НЦРВХ СО РАМН. ИГМУ, 2012. 96 с.
8. Kurganskiy I.S. A Method of Manufacturing a Long-Acting Medicinal Film Containing VEGF. *Acta Biomed. Sci.* 2020; 5(6): 282–285. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.37
9. Назаренко Г.И. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований.* М.: Медицина, 2000. 544 с.

10. Лefковитс И. *Иммунологические методы исследований: пер. с англ. И. Лefковитс, Б. Пернуса*. М: Мир, 1988. 530 с.
11. Гриневич Ю.А., Алферов А.И. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. *Лабораторное дело*. 1981; 8: 493–496.
12. Курганский И. С., Лепехова С. А., Гольдберг О. А., Коробейникова Л. В., Иноземцев Е. О., Пивоваров Ю.И., Григорьев Е.Г. Оценка эффективности воздействия VEGF на регенерацию передней поверхности трахеи в раннем послеоперационном периоде. *Acta Biomed. Sci.* 2020; 6: 276–281. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.37
5. Bermont L., Lamielle F., Fauconnet S., Esumi H., Weisz A., Adesi G. L. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by insulin-like growth factor-I in endometrial adenocarcinoma cells. *Int. J. Cancer*. 2000; 85(1): 117–123. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(20000101)85:1<117::aid-ijc21>3.0.co;2-x
6. Nomoto Y., Suzuki T., Tada Y., Kobayashi K., Miyake M., Hazama A., Omori K. Tissue engineering for regeneration of the tracheal epithelium. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2006; 115(7): 501–506. DOI: 10.1177/000348940611500704
7. Lepekhova S.A. [*The program of standard operating procedures: laboratory animals (reception, maintenance, care and health control of animals in the vivariums of a medical institution): textbook. allowance*]. Irkutsk: NTsRVH SO RAMS. IGMU, 2012, 96 p. (in Russian)
8. Kurganskii I.S. A Method of Manufacturing a Long-Acting Medicinal Film Containing VEGF. *Acta Biomed. Sci.* 2020; 5(6): 282–285. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.37
9. Nazarenko G.I. [*Clinical evaluation of laboratory results*]. M.: Medicine, 2000, 544 p. (in Russian)
10. Lefkovits I. [*Immunological research methods: translation from English*]. 1988, 530 p. (in Russian)
11. Grinevich Ju.A., Alferov A.I. Determination of immune complexes in the blood of cancer patients. *Laboratornoye delo [Laboratory Work]*. 1981; 8: 493–496. (in Russian)
12. Kurganskii I. S., Lepekhova S. A., Gol'dberg O. A., Korobejnikova L.V., Inozemcev E. O., Pivovarov YU.I., Grigor'ev E.G. [Evaluation of the effectiveness of the impact of VEGF on the regeneration of the anterior surface of the trachea in the early postoperative period]. *Acta Biomed. Sci.* 2020; 6: 276–281. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.37 (in Russian)

References

1. Akagi K., Ikeda Y., Miyazaki M., Abe T., Kinoshita J., Maehara Y., Sugimachi K. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) expression in human colorectal cancer tissues. *Br. J. Cancer*. 2000; 83(7): 887–891. DOI:10.1054/bjoc.2000.1396
2. Boiko V.V., Shkurat A.N. [Surgical treatment of patients with cicatricial stenosis of the trachea]. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal [International Medical Journal]*. 2010; 1: 72–76. (in Russian)
3. Kurganskii I.S., Mahutov V.N., Lepekhova S.A. [Methods for the treatment and prevention of cicatricial stenoses of the trachea]. *Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]*. 2016; 1(81): 66–71. DOI: 10.17116/otorino201681166-71 (in Russian)
4. Inozemcev E. O., Kurganskii I. S., Lepekhova S. A., Grigor'ev E. G. [Possibilities for preventing tracheal suture failure]. *Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]*. 2018; 3: 94–97. DOI: 10.17116/otorino201883394 (in Russian)

Сведения об авторах:

Курганский Илья Сергеевич — младший научный сотрудник отдела экспериментальной хирургии с виварием Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; <https://orcid.org/0000-0003-4386-5162>

Лепехова Светлана Александровна — доктор биологических наук, заведующая отделом медико-биологических исследований и технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Иркутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0002-7961-4421>

Зарицкая Лариса Васильевна — кандидат биологических наук, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-0126-5057>

Иноземцев Павел Олегович — кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Иркутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0002-6623-0998>