

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-417-426

ОЦЕНКА ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПО УРОВНЮ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БЕЛКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ И В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «СЕРОГАРД»

М.Г. ШУРЫГИН¹, С.Л. БОГОРОДСКАЯ¹, Е.Е. ЧЕПУРНЫХ^{1,2}, Л.В. РОДИОНОВА¹, Л.Г. САМОЙЛОВА¹, И.А. ШУРЫГИНА¹

¹ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

² Кафедра факультетской хирургии, Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

Цель: изучение активности протеолитических процессов при экспериментальном перитоните и при использовании препарата «Серогард» в качестве локального противовоспалительного агента.

Материал и методы: эксперимент проводился на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 6 месяцев. Всем животным моделировался экспериментальный перитонит по разработанной авторами методике. Животным контрольной группы (n=20) через сутки после моделирования перитонита внутривентриально вводилось 3 мл физиологического раствора, опытной группе (n=19) – такой же объём препарата «Серогард»® (АО «Фармасинтез», Россия, товарный знак № 529254, дата регистрации 11 декабря 2014 г.), являющийся раствором конъюгата малой молекулы, ингибирующей фермент p38 MAP-киназу, с поливинилимидазолом. У здоровых крыс (n=7) определялись значения показателей, характерные для интактных животных самцов сопоставимого возраста. Содержание общего белка и низкомолекулярных белков (НМБ) в гомогенатах ткани печени определялось модифицированным методом Lowry OY, общий белок и альбумин сыворотки крови – с использованием коммерческих наборов BioSystems S.A. (Costa Brava, Spain).

Результаты: развитие экспериментального перитонита оказывало значительное влияние на содержание низкомолекулярных протеинов в ткани печени, статистически значимо увеличивая их накопление в группе с гнойным перитонитом без введения «Серогарда» на всех сроках наблюдения. Однократное введение препарата «Серогард» ограничивало выраженность протеолитических реакций при перитоните. Также применение препарата «Серогард» приводило к торможению синтеза альбуминов гепатоцитами в сроки до 3 суток с последующей компенсацией к 7-ым суткам наблюдения.

Заключение: гнойный неограниченный перитонит сопровождается значительной активацией протеолитических процессов с накоплением продуктов протеолиза в печени. Препарат «Серогард» сдерживал рост активности протеолиза. При однократном его введении в брюшную полость в первые сутки моделирования гнойного воспалительного процесса этот эффект более выражен на ранних сроках наблюдения. Снижение образования продуктов протеолиза может стать значимым фактором подобной терапии для снижения риска развития системных нарушений при перитоните, однако выявленное снижение продукции альбуминов в первые дни после введения препарата на фоне обширного повреждения брюшины должно быть объектом внимания при клинических исследованиях безопасности применения препарата при данной патологии.

Ключевые слова: перитонит, ингибитор p38 MAPK, протеолиз, низкомолекулярные белки.

Для цитирования: Шурыгин МГ, Богородская СЛ, Чепурных ЕЕ, Родионова ЛВ, Самойлова ЛГ, Шурыгина ИА. Оценка протеолитических процессов по уровню низкомолекулярных белков при экспериментальном перитоните и в условиях применения препарата «Серогард». *Вестник Авиценны.* 2024;26(3):417-26. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-417-426>

EVALUATION OF PROTEOLYTIC ACTIVITY IN EXPERIMENTAL PERITONITIS WITH SERO GUARD® TREATMENT

M.G. SHURYGIN¹, S.L. BOGORODSKAYA¹, E.E. CHEPURNYKH^{1,2}, L.V. RODIONOVA¹, L.G. SAMOYLOVA¹, I.A. SHURYGINA¹

¹ Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

² Department of Faculty Surgery, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Objective: Study the proteolytic activity during experimental peritonitis using Seroguard® as a local anti-inflammatory agent.

Methods: The experiment involved male Wistar rats aged 6 months. The researchers induced experimental peritonitis in the animals using a specific technique they developed. In the control group (n=20), the rats were given an intraperitoneal injection of 3 ml of saline one day after simulating peritonitis. The experimental group (n=19) received the same volume of the Seroguard® solution (JSC Pharmasintez, Russia), a prolonged form of the p38 MAPK inhibitor. Healthy age-matched rats (n=7) are used to determine indicators typical for intact animals. Total protein and low molecular weight proteins (LMWP) in liver homogenates were determined using the modified Lowry protein assay, and serum total protein and albumin were measured using kits purchased from BioSystems S.A. (Costa Brava, Spain).

Results: The experimental peritonitis significantly impacted the levels of LMWP in the liver tissue. A statistically significant increase in their accumulation in the group with purulent peritonitis was observed when Seroguard® was not administered throughout the study period. However, a single administration of the Seroguard® reduced the severity of proteolytic reactions in peritonitis. Additionally, Seroguard® led to a temporary inhibition of albumin synthesis by hepatocytes for up to 3 days, followed by compensation by the 7th day of observation.

Conclusion: Diffuse purulent peritonitis is characterized by significant activation of proteolytic processes and the accumulation of proteolysis products in the liver. Seroguard® inhibited the increase in proteolysis activity. When administered as a single injection into the abdominal cavity on the first day of simulating a purulent inflammatory process, this effect is more noticeable in the initial stages of observation. Reducing the production of proteolysis products may play a significant role in therapy to decrease the risk of developing multiorgan failure in peritonitis. However, the observed decrease in albumin production in the initial days after drug administration in the settings of extensive peritoneal damage should be a focus of clinical studies to assess the safety of the drug in this pathology.

Keywords: Peritonitis, p38 MAPK inhibitor, proteolysis, low molecular weight proteins.

For citation: Shurygin MG, Bogorodskaya SL, Chepurnykh EE, Rodionova LV, Samoylova LG, Shurygina IA. Otsenka proteoliticheskikh protsessov po urovnyu nizkomolekulyarnykh belkov pri eksperimental'nom peritonite i v usloviyakh primeneniya preparata «Serogard» [Evaluation of proteolytic activity in experimental peritonitis with Seroguard® treatment]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):417-26. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-417-426>

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что бактериальный перитонит, в соответствии со степенью своей распространённости, характеризуется значительной тяжестью патологических процессов. При этом формируются ответные стрессовые реакции организма, которые также выражены и, в свою очередь, могут усугублять повреждение. Изучение реактивности на повреждающие факторы и возможности регуляции амплитуды ответных реакций, в том числе при гнойных процессах в брюшной полости, вызывают большой интерес [1-3].

Так, при перитоните неизбежная активация протеолитических процессов на фоне выраженного воспаления приводит к повреждению собственных белков с нарушением структур и функций заинтересованных органов и тканей, а также с увеличением риска формирования системных нарушений [1, 3-5]. Исследование уровня продуктов протеолиза – низкомолекулярных белков – позволяет оценить степень активации протеолитических процессов и связать их с этапами и тяжестью течения данного заболевания [6].

Известно, что основная ответственность за выведение конечных продуктов белкового обмена, а также за метаболизм ксенобиотиков и токсинов возлагается на печень. Печень в организме человека обладает наиболее выраженной активностью белкового обмена. Здесь синтезируется большинство белков крови, белки острой фазы воспаления, в том числе проферменты, ингибиторы протеаз. Печень играет большую роль в регуляции процессов воспаления. Большая роль в осуществлении воспалительных реакций, в том числе протеолитических, также принадлежит клеткам крови [7-10].

В связи с изучением механизмов регуляции ответных защитных реакций организма на повреждение, вызванное перитонеальной инфекцией, большой интерес представляет использование селективных ингибиторов митоген-активируемой киназы p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase), которые подавляют каталитическую активность p38 MAPK путём конкурентного связывания с её АТФ-карманом, и, как известно, эффективны в нескольких моделях воспалительных процессов [11, 12]. Для минимизации системного влияния в качестве фармацевтически активного агента с таким механизмом действия выбран лекарственный препарат «Серогард», находящийся на III стадии клинических исследований, в котором ингибитор p38 MAPK конъюгирован с полимерной матрицей для уменьшения абсорбции из брюшной полости в системный кровоток. С другой стороны, интерес к данному препарату связан с основным показанием, при котором изучается его эффективность – профилактикой спаечной болезни [13]. Хорошо известно, что применение существующих противовоспалительных композиций, основанных на эффекте разделе-

INTRODUCTION

Bacterial peritonitis is a severe complication that can lead to significant pathological processes and stress responses, further exacerbating the damage. Understanding bodily responses to harmful factors and regulating response reactions, especially during purulent processes in the abdominal cavity, is of great interest and importance [1-3].

During peritonitis, the body's response to severe inflammation triggers proteolytic processes that damage its proteins. Proteolysis disrupts the structures and functions of organs and tissues, increasing the risk of systemic inflammation and widespread tissue injury [1, 3-5]. Evaluating the level of proteolysis products, such as LMWP, allows for assessing the degree of proteolytic processes' activation and the stage-related severity of the condition [6].

The liver plays a crucial role in eliminating end products of protein metabolism and metabolizing xenobiotics and toxins. It has the highest activity of protein metabolism in the human body, synthesizing most blood proteins, acute-phase proteins, proenzymes, and protease inhibitors. The liver also has a significant role in regulating inflammation. Blood cells also play an essential role in body inflammatory response, including proteolytic processes [7-10].

Studying selective inhibitors of mitogen-activated kinases, like p38 MAPK, can provide valuable insights into how the body regulates its response to damage caused by peritoneal infection. These inhibitors are effective in several inflammatory process models [11, 12]. Seroguard®, currently in the advanced stage III of clinical trials, showcases promising effectiveness in inhibiting p38 MAPK, a protein associated with inflammation. This innovative drug is formulated to be embedded in nanocrystal-polymer microparticles to minimize absorption from the abdominal cavity into the systemic circulation, potentially reducing systemic side effects. Furthermore, Seroguard® is undergoing extensive research for its potential to prevent adhesive disease, underscoring its significant therapeutic promise [13]. To emphasize the therapeutic potential, it is essential to note that current anti-adhesive compositions, based on the separation of peritoneal layers, should not be utilized for infectious processes in the abdominal cavity [14].

PURPOSE OF THE STUDY

Study of the activity of proteolytic processes in experimental peritonitis when using Seroguard® as a local anti-inflammatory agent.

ния листов брюшины, является противопоказанием при инфекционном процессе в брюшной полости [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение активности протеолитических процессов при экспериментальном перитоните и при использовании препарата «Серогард» в качестве локального противовоспалительного агента.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 6 месяцев, массой тела 250-290 грамм. Животные содержались в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в соответствии с нормативом ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» (виварий I категории, ветеринарное удостоверение 238 № 000360 от 30 апреля 2015 г., служба ветеринарии Иркутской области). Исследования на животных выполнялись в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утверждёнными 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». Экспериментальное исследование одобрено комитетом по этике Иркутского научного центра хирургии и травматологии (протокол заседания № 1 от 29.02.2019 г.).

Всем животным выполнялись лапаротомия и моделирование послеоперационного разлитого перитонита по предложенной нами методике [15]. В качестве инфекта использовались госпитальные штаммы: клинический изолят *Escherichia coli* БРЛС 109 и *Bacteroides fragilis* 109 (штамм ISCST1982, зарегистрирован в Genbank), выделенные от больных острым аппендицитом, общим объёмом 1,0 мл на крысу. Животные были разделены на контрольную (n=20) и опытную (n=19) группы. Крысам контрольной группы (n=20) через сутки после моделирования перитонита внутрибрюшинно вводилось 3 мл физиологического раствора, опытной группы (n=19) – 3 мл препарата «Серогард»® (АО «Фармасинтез», Россия), представляющего собой стерильный водный раствор конъюгата 4-[4-(4-флюорофенил)-2-(4-метилсульфинил-фенил)-1H-имидазол-5-пиридина с поли-1-винил-имидазолом в концентрации 0,41 г/л. Вводимое количество было определено по необходимому для покрытия поверхности брюшины экспериментального животного объёму [16]. Базовые значения изучаемых показателей определялись в группе здоровых интактных крыс, самцов Wistar в возрасте 6 месяцев (n=7).

Животные выводились из эксперимента на 3-и, 7-е и 14-е сутки после операции. На выведении осуществлялся забор крови и печени крыс.

Экстракция гомогенизированной ткани печени проводилась в охлаждённом 0,177 М трис-НСI-буфере, pH 7,2. В экстрактах исследовались содержание общего белка и низкомолекулярной белковой фракции модифицированным методом Lowry OY с использованием 10% трихлоруксусной кислоты для осаждения высокомолекулярных белков, измерения проводились на фотометре КФК-3 (ЗОМЗ, Россия). В сыворотке крови исследовались общий белок и альбумин с помощью наборов реактивов BioSystems S.A. (Costa Brava, Spain): общий белок определялся биуретовым методом (код наборов 11500), альбумин – бромкрезоловым зелёным

METHODS

The study used a Wistar rats animal model aged 6 months, weighing 250-290 grams. The animals were kept in vivarium conditions (vivarium category I, veterinary certificate number 238 dated April 30, 2015, issued by the State Veterinary Service of Irkutsk Region, Russia) with free access to water and food, according to animal research standards defined by Russian law and EASC technical standards for Good Laboratory Practice (GLP) according to GOST R 53434-2009 and GOST R 51000.4-2011. The experiments on animals were conducted in compliance with the regulations for the humane treatment of animals. These regulations are governed by the "Rules for carrying out work using experimental animals", which were approved by Order No. 742 of the Ministry of Health of the USSR on November 13, 1984, and by Order No. 48 of January 23, 1985, "On control over work using experimental animals". The experimental study was approved by the ethics committee of the Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia (Protocol No. 1 held on February 29, 2019).

An experimental model of postoperative diffuse peritonitis was induced via laparotomy in all animals according to our proposed technique [15]. Clinically isolated extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* strains and *Bacteroides fragilis* strain ISCST1982 at a concentration of 109 CFU/mL, obtained from patients with acute appendicitis – were used as infective agents. Each rat was injected with a total volume of 1.0 ml. The animals were divided into control (n=20) and experimental (n=19) groups. The rats in the control group were intraperitoneally injected with 3 ml of physiological solution one day after peritonitis modeling. In comparison, the experimental group received 3 ml of Seroguard® (JSC "Pharmasintez", Russia) as a sterile aqueous solution of the conjugate 4-(4-Fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazole-5-pyridine with poly(1-vinylimidazole) at a concentration of 0.41 g/l. The administered amount was determined based on the necessary coverage of the peritoneal surface of the experimental animal [16]. Additionally, healthy age-matched rats (n=7) are used to determine indicators typical for intact animals.

Animals were sacrificed on the 3rd, 7th, and 14th postoperative days. After sacrificing the animals, blood and liver samples from the rats were collected.

Liver tissue samples were homogenized in chilled 0.177 M Tris-HCl buffer, pH 7.2. The total protein and low molecular weight protein fraction in the extracts were determined after the precipitation of high molecular weight proteins with 10% trichloroacetic acid by the modified Lowry method. The measurements were conducted utilizing a photometer KFK-3 (ZOMZ, Russia). The total protein level was measured using the Total Protein Kit with the Biuret Method (kit code 11500), and the albumin levels were determined using the Bromocresol Green (BCG) albumin assay kit (kit code 11573) obtained from BioSystems S.A. (Costa Brava, Spain). The measurement was performed via a spectrophotometric method on the automatic analyzer SAPPHIRE 400 Premium (Tokyo Boeki Medisys Inc., Japan).

The statistical calculations were done in STATISTICA version 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). The results are presented as the median, lower, and upper quartiles, Me (Q1; Q3). The nonparametric Mann-Whitney U test was used to continuous variables between the experimental and control groups at each

(код наборов 11573) на биохимическом автоматическом анализаторе SAPPHIRE 400 Premium (Tokyo Boeki Medisys Inc., Japan).

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением программы «Statistica for Windows 10.0» (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. При межгрупповом сравнении опытной и контрольной групп в каждой временной точке использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни, внутри групп в разных временных точках применены множественные сравнения с критерием Крускала-Уоллиса. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В сыворотке крови животных на 3-и сутки после моделирования гнойного перитонита отмечается статистически значимое снижение уровня общего белка в опытной группе животных на 10-15%. Это снижение носит транзиторный характер, и уже к 7-м суткам уровень белка нормализуется (рис. 1А).

Наблюдаемое изменение в группе с введением «Серогарда», очевидно, происходит за счёт снижения уровня альбуминов ($p=0,002$, рис. 1В). Так как в естественных условиях период полувыведения альбумина у крыс составляет приблизительно 2 суток [17], то, прежде всего, возникает вопрос о достаточности восполнения альбуминов в организме животных за счёт синтеза в печени.

При исследовании уровня общего белка в печени не было выявлено значимой депрессии общей белково-синтетической функции в опытной группе, однако это не исключает возможности изолированного снижения секреции гепатоцитами альбумина под действием блокатора p38 MAPK (рис. 2А). Дело в том, что, в отличие от сыворотки крови, в которой фракция альбуминов составляет у крыс около 50% общего содержания белка, в печени фракция альбуминов составляет только 6% уровня общих белков [18].

Обращает на себя внимание факт повышения уровня общего белка в сыворотке крови в группе контроля к концу наблюдения – 73 [71,1;75,3] г/л, где у половины животных группы он превышал границу значений среднего +2SD, наблюдаемых у здоровых животных. В результате этого, различия с опытной группой уровень общего белка у большинства животных которой находится в области нижних значений нормальных показателей (67,4 [63,6;70,2] г/л), становятся статистически значимыми ($p=0,022$). При отсутствии повышения уровня альбуминов это можно объяснить по-

time point. Multiple comparisons were made using the Kruskal-Wallis test for comparisons within groups at different points in time (a time series). A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Three days after developing purulent peritonitis, the total serum protein levels in the experimental group of animals showed a statistically significant decrease of 10-15%. However, the decrease is short-lived; by the 7th day, the protein levels returned to normal (see Fig. 1A).

The observed change in the group with the use of Seroguard® appears to be due to a decrease in albumin levels ($p=0.002$, see Fig. 1B). Considering that albumin normally has a half-life of around 2 days in rats [17], there is a concern about whether the rat liver can produce enough albumin to adequately replenish the levels of this protein. In the study of total protein levels in the liver, no significant decrease in overall protein synthesis function was observed in the experimental group. However, it is conceivable that the p38 MAPK inhibitor led to a targeted reduction in the secretion of albumin by hepatocytes, as shown in Fig. 2A. In rats, the albumin fraction accounts for approximately 50% of the total serum protein, but only 6% in the liver [1-8].

Notably, the total serum protein level in the control group increased by the end of the study period to 73 [71.1;75.3] g/l. In half of the animals in the group, the total protein level exceeded the mean +2SD values observed in healthy animals. As a result, the differences with the experimental group, where the level of total protein in most animals was found to be within the lower limit of the normal range, 67.4 [63.6;70.2] g/l, become statistically significant ($p=0.022$). This increase in total protein can be attributed to a rise in acute-phase proteins, indicating a severe inflammatory process in the control group.

When studying the levels of LMWP, typically seen in inflammatory processes due to the breakdown of normal tissues and plasma proteins, an increase in this indicator in both groups with simulated purulent peritonitis is expected. In the control group, the fraction of LMWP in the liver tissue of animals significantly exceeded the levels observed in healthy animals throughout the study period (Fig. 2B), with concentrations of 15.16

Рис. 1 Уровень общего белка (А) и альбумина (В) в сыворотке крови крыс с экспериментальным перитонитом

Fig. 1 Variations in circulating total serum protein (A) and albumin (B) in rats with experimental peritonitis

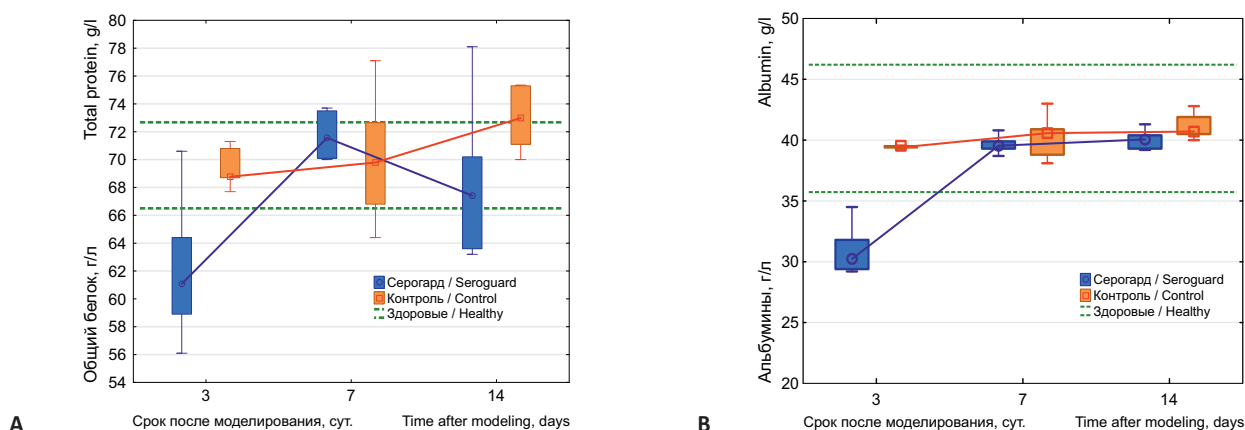
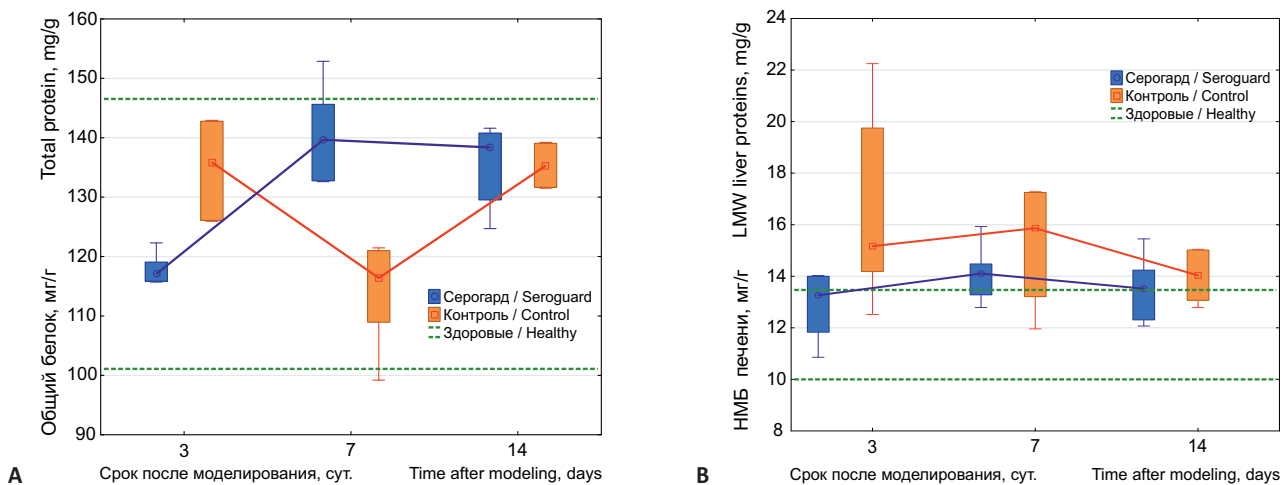


Рис. 2 Динамика уровней общего (А) и низкомолекулярных (В) белков в ткани печени крыс с экспериментальным перитонитом
Fig. 2 Variation of concentration of total (A) and low molecular weight (B) proteins in the liver tissue of rats with experimental peritonitis



вышением уровня белков острой фазы воспаления, что свидетельствует о продолжающемся выраженном воспалительном процессе в организме животных контрольной группы.

При исследовании уровня низкомолекулярных белков, основным источником которых при воспалительных процессах является протеолиз типичных для нормальных тканей и сыворотки крови белков, закономерным должно быть повышение данного показателя в обеих группах с моделированием гнойного перитонита.

Действительно, фракция низкомолекулярных белков в ткани печени у животных контрольной группы значимо превышала аналогичный показатель, наблюдаемый у здоровых животных во все сроки наблюдения (рис. 2B), и их концентрация составляла 15,16 [14,19;19,75] мг/г на 3-и; 15,86 [13,21;17,25] мг/г на 7-е и 14,05 [13,07;15,02] мг/г на 14-е сутки.

В противоположность этому в опытной группе различий к 3-им суткам эксперимента в сравнении с базовым уровнем у здоровых животных не наблюдалось. Как следствие сохранения близкого к норме уровня низкомолекулярных протеинов в печени животных опытной группы, имеется статистическая значимость различий между показателями опытной и контрольной групп в этой временной точке (13,28 [11,83;14,0] мг/г и 15,16 [14,19;19,75] мг/г соответственно, $p=0,03$). В последующие сроки в группе с введением «Серогарда» наблюдалось хоть и менее выраженное, чем в контроле, но всё же статистически значимое в сравнении с уровнем у здоровых животных повышение концентрации низкомолекулярных белков в ткани печени (на 7-е сутки – 14,12 [13,28;14,48] г/л, на 14-е сутки – 13,52 [12,31;14,24] мг/г). Различия между опытной и контрольной группами по уровню низкомолекулярных протеинов в ткани печени на 7-е и 14-е сутки не достигали статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретируя полученные в эксперименте данные, необходимо опираться на те факты, что при распространённом гнойном перитоните воспалительный процесс имеет значительную выраженность и вовлекает большие площади как висцеральной, так и париетальной брюшины. При этом венозный отток от большей части висцеральной брюшины и покрытых ею органов осуществляется в систему воротной вены [19], в то время как с париетальной поверхности, имеющей меньшую площадь, отток крови происходит непосредственно в системное русло.

[14.19;19.75], 15.86 [13.21;17.25], and 14.05 [13.0;15.02] mg/g on the 3rd, 7th, and 14th days, respectively.

In contrast, no differences were observed in the experimental group on the 3rd day compared to the baseline levels in healthy animals. The levels of LMWP in the livers of animals in the experimental group were close to normal, with a statistically significant difference between the experimental and control groups. On the 3rd day, the levels were 13.28 [11.83;14.0] mg/g in the experimental group and 15.16 [14.19;19.75] mg/g in the control group ($p=0.03$). Afterward, the experimental group displayed a moderate but still statistically significant rise in the level of LMWP in the liver tissue compared to healthy animals. The concentrations were 14.12 [13.28;14.48] g/l and 13.52 [12.31;14.24] mg/g on the 7th and 14th days, respectively. The differences in the level of LMWP in the liver tissue between the experimental and control groups on the 7th and 14th days did not reach statistical significance.

DISCUSSION

When interpreting the data obtained from the experiment, it is essential to consider that with diffuse purulent peritonitis, the inflammatory process affects large areas of the visceral and parietal peritoneum. In these settings, the venous outflow from most of the visceral peritoneum and its associated organs is directed into the portal vein system [19]. At the same time, the parietal surface, which has a smaller area, allows venous outflow directly into the systemic circulation.

The liver plays a vital role in detoxification and protein metabolism. It synthesizes proteins for essential bodily functions and is critical to adaptive processes. It synthesizes various blood proteins, except immunoglobulins and protein hormones. Notably, the liver produces acute-phase proteins, including protease inhibitors, which are significant in the host response to inflammation.

The concept of the study is based on the assumption that Seroguard®, a prolonged form of the p38 MAPK inhibitor, which has shown a reduction in the expression of proinflammatory cytokines in the subserosal layer in a model of aseptic peritoneal injury [11, 20] will also reduce the severity of proteolytic processes.

Печень является не только органом с активной функцией детоксикации, но это и наиболее активно участвующим в белковом обмене органом. В печени происходит синтез белков для системного использования, в том числе в процессах адаптации: синтезируется большинство белков крови (за исключением иммуноглобулинов и гормонов белковой природы), среди которых хорошо известны белки острой фазы воспаления, в том числе ингибиторы протеаз.

Концепция исследования опиралась на предположение, что исследуемый препарат «Серогард», содержащий конъюгированный на полимере ингибитор p38 MAPK, вводимый локально в брюшную полость и в доклинических исследованиях снижающий выраженность экспрессии провоспалительных цитокинов в субсерозном слое на модели асептического повреждения брюшины [11, 20], позволит снизить выраженность протеолитических процессов.

Известно, что p38 MAP-киназа активируется в клетках, как при многочисленных стимулах мембранных рецепторов, так и посредством фосфорилирования MKK киназами при опосредованной активации [21]. Считаемый одним из основных стресс-активируемых внутриклеточных сигнальных каскадов, p38 MAPK стимулируется провоспалительными цитокинами (уровень продукции TNF- α и IL-1 резко возрастает под действием липополисахаридов бактерий при септических процессах), факторами роста, повышением температуры, гиперосмотическим воздействием, передавая сигналы в ядро на факторы регуляции транскрипции ДНК и стимулируя трансляцию соответствующих белков. При подавлении активности p38 MAP-киназы будет тормозиться процесс активации транскрипции в ответ на внеклеточные стимулы [21, 22]. Значимость функционирования опосредуемых p38 MAPK реакций трудно переоценить, так как каскад участвует в процессах пролиферации, дифференцировки, регуляции функции и апоптоза клетки. Лекарственная форма с мобилизацией ингибитора p38 MAPK на полимере для минимизации системного действия не демонстрировала значимых изменений системных показателей при внутрибрюшинном введении в ранее проведённых исследованиях [23].

В связи с этим, изменение уровня общего белка на 10-15% в сыворотке за счёт снижения альбуминовой фракции в первые дни моделирования гнойного перитонита в группе с введением «Серогарда» расценено как непрогнозируемая нежелательная реакция. Наиболее вероятной непосредственной причиной, исходя из знаний о малом времени жизни альбуминов в крови грызунов, могло стать снижение продукции альбуминов печенью в ранние сроки после формирования модели. При этом общий уровень белка в самой печени не претерпевает значимых изменений, соответственно можно говорить только о вероятном транзитном снижении продукции альбуминов гепатоцитами.

Эта трактовка укладывается в существующие представления о вовлеченности p38 MAPK в регуляцию синтеза белков как через основной механизм действия посредством влияния на факторы управления транскрипцией, так и опосредованно на механизм трансляции через MNK1/2/eEF2K киназы [21]. Известно, что после введения «Серогарда» в брюшную полость клиренс малых молекул ингибитора p38 MAPK, попавших в системный кровоток, происходит достаточно быстро ($T_{1/2}=1,8$ ч), в то время как мобилизованная фракция регистрируется в брюшной полости до четвертых суток [22]. Размер полимера (средневесовая молекулярная масса 15-20 kDa) препятствует абсорбции через неповреждённый мезотелий. Однако не исключается то, что в случае повреждения мезотелия при гнойном воспалительном процессе его проницаемость

It is known that p38 MAP kinase is activated in cells by various stimuli from membrane receptors and through the phosphorylation of MKK kinases-mediated activation [21]. As one of the central stress-activated intracellular signaling cascades, p38 MAPK is stimulated by proinflammatory cytokines. During septic processes, there is a significant increase in the production levels of TNF- α and IL-1 due to the stimulation of immune cells to generate proinflammatory cytokines by bacterial lipopolysaccharides, growth factors, elevated temperature, and hyperosmotic effects. The cascade transmits signals to the nucleus, regulating DNA transcription and stimulating the translation of corresponding proteins. When p38 MAP kinase activity is suppressed, the transcriptional activation process in response to extracellular stimuli is inhibited [21, 22]. The p38 MAPK pathway is crucial in regulating cell proliferation, differentiation, function, and apoptosis. Previous research found that embedding the p38 MAPK inhibitor in nanocrystal-polymer microparticles to lower systemic exposure and associated systemic adverse effects did not affect systemic exposure parameters when administered intraperitoneally [23].

In purulent peritonitis modeling, a 10-15% decrease in the albumin fraction led to an unexpected adverse reaction, causing a change in the total serum protein level. This decrease is likely due to reduced albumin production by the liver during the early stages of the model formation. Although the total protein level in the liver remains unchanged, we can attribute the decrease to a transient reduction in albumin production by hepatocytes.

This interpretation aligns with the existing understanding of the role of p38 MAPK in regulating protein synthesis, both through direct mechanisms influencing transcription control factors and indirect effects on the translation mechanism through MNK1/2/eEF2K kinases [21]. After injecting Seroguard[®] into the abdominal cavity, small molecule p38 inhibitors that enter systemic circulation are quickly eliminated with a half-life ($t_{1/2}$) of 1.8 hours. At the same time, a detectable fraction of the p38 MAPK inhibitor remains in the abdominal cavity for up to four days [22]. The size of the microparticles (15-20 kDa of average molecular weight) prevents them from being absorbed through intact mesothelium. However, if the mesothelium is damaged during a purulent inflammatory process, increased permeability can lead to an elevated concentration of the p38 MAPK inhibitor in the portal venous system [22, 24].

The albumin levels in the experimental group initially decreased temporarily. However, the levels returned to normal by the end of the first week of the study period and remained within the normal range until the end of the study period. This finding should be the focal point in studies on the safety of using Seroguard[®] for human peritonitis. However, it is unlikely that serum albumin will decrease in humans, given its average half-life of 21 days and compensatory production by the 7th day.

The fluctuations in levels of LMWP, mainly proteolysis products, in experimental peritonitis indicated the severity of the acute phase of inflammation. The portal vein receives the outflow from most of the organs involved in the inflammatory process in the abdominal cavity. Therefore, in the liver tissue, LMWP in the control group consistently remained higher than those observed in healthy animals throughout the study period. Seroguard[®] can prevent a significant increase in proteolysis activity within 3 days. However, a single administration is not

увеличивается [22, 24], что может привести к увеличению концентрации блокатора p38 MAPK в системе портальных вен.

После транзиторного снижения уровня альбуминов их уровень в основной группе нормализуется уже к концу первой недели наблюдения и остаётся в пределах нормальных значений до конца срока наблюдения. Выявленная особенность, безусловно, должна стать объектом внимания при исследованиях безопасности применения «Серогарда» при перитонитах у людей, однако вероятность снижения альбумина в сыворотке крови у людей, учитывая среднее время полужизни сывороточного альбумина в 21 день и кратковременность эффекта с компенсацией продукции к 7-ым суткам, невысока.

Динамика низкомолекулярных белков, являющихся преимущественно продуктами протеолиза при экспериментальном перитоните, отражала выраженность острой фазы воспаления. В ткани печени, в которую по воротной вене поступает отток от большей части вовлечённых в воспалительный процесс в брюшной полости органов, уровень низкомолекулярных протеинов в контрольной группе держится весь срок наблюдения стабильно выше уровня, наблюдаемого у здоровых животных. При применении «Серогарда» в сроки до 3 суток после введения препарата удаётся не допустить значительного роста активности протеолиза, однако однократного введения оказывается недостаточно, и к концу первой недели уровень низкомолекулярных протеинов в печени всё же становится выше нормы, хоть и амплитуда этого повышения меньше, чем в группе контроля. Высокий уровень низкомолекулярных протеинов в контрольной группе свидетельствовал о более высокой токсической нагрузке за счёт продуктов протеолиза на организм этих животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие экспериментального перитонита вызывает активацию протеолиза, проявляющуюся в значительном росте уровня низкомолекулярных протеинов прежде всего в печени, куда осуществляется отток крови от большинства органов брюшной полости. Это повышение без вмешательства в естественное течение гнойного воспалительного процесса происходит на всех сроках наблюдения. Также у животных с перитонитом без вмешательства в естественный процесс отмечается повышение уровня общего белка в сыворотке крови, что в совокупности с неизменной концентрацией альбуминов говорит о повышенной продукции и накоплении белков острой фазы воспаления.

При интраперитонеальном введении конъюгированного с полимером блокатора p38 MAPK происходит не только снижение уровня протеолитических процессов, отчётливо выраженное в виде достаточно низких для распространённого воспалительного процесса значений концентрации низкомолекулярных протеинов в ткани печени в ранние сроки, но и снижение продукции альбуминов гепатоцитами в срок до 3 суток после развития гнойного процесса. Влияние препарата на синтез альбуминов, которого не наблюдали в ранее проведённых исследованиях при локальных повреждениях брюшины, регистрируется на фоне сочетания таких факторов, как выраженное распространённое поражение брюшины, при котором нарушается её барьерная функция, и коротком времени полувыведения альбуминов у мелких грызунов. Тем не менее, несмотря на T_{1/2} альбуминов у людей в среднем в 10 раз более длительное в сравнении с менее чем 2 суток у крыс, этот факт должен стать объектом внимания при оценке параметров безопасности в клинических исследованиях при распространённом гнойном перитоните у людей.

sufficient. By the end of the first week, the level of low molecular weight proteins in the liver becomes higher than normal, although the amplitude of this increase is less than in the control group. The elevated levels of LMWP in the control group suggested a more significant toxic burden from proteolysis by-products.

CONCLUSION

Experimental peritonitis causes proteolysis activation, which significantly increases the level of LMWP, mainly in the liver, receiving blood from most abdominal organs. This increase occurs throughout the study without affecting the purulent inflammatory process. Additionally, in experimental peritonitis, there is an increase in the total serum protein level, indicating increased production and accumulation of acute-phase proteins, along with a constant concentration of albumin.

When a p38 MAPK inhibitor embedded in microparticles is administered intraperitoneally, there is a decrease in the level of proteolytic processes, leading to low concentrations of LMWP in liver tissue during the early stages of the inflammatory process. Additionally, there is a decrease in the albumin production by hepatocytes for up to 3 days after developing a purulent process. The Seroguard® influence on albumin synthesis, not reported in previous studies with local damage to the peritoneum, is observed in the settings of severe widespread damage to the peritoneum, impairing its barrier function and a short half-life of albumin in small rodents. Although the half-life of albumin in humans is, on average, 10 times longer compared to less than 2 days in rats, this should be considered when evaluating safety parameters in clinical trials for diffuse purulent peritonitis in humans.

Considering the role of proteolysis in systemic disorders and multiple organ failure in extensive injuries, a decrease in proteolysis in the abdominal organs when using Seroguard® can significantly improve the treatment of systemic complications in diffuse purulent processes in the abdominal cavity.

Учитывая вклад протеолиза в риск системных нарушений с развитием полиорганной недостаточности при обширных повреждениях, снижение протеолиза в органах брюшной полости при применении «Серогарда» может стать значимым доводом

для достижения успехов в терапии системных осложнений при распространённых гнойных процессах в брюшной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд БР (ред.), Кириенко АИ (ред.), Хачатрян НН (ред.) *Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. 2-е издание, переработанное и дополненное*. Москва, РФ: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018. 168 с.
2. Аюшинова НИ, Шурыгина ИА, Шурыгин МГ, Григорьев ЕГ Госпитальная эпидемиология спаечной болезни брюшной полости. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016;1(4):115-8.
3. Liao S, Lin Y, Liu L, Yang S, Lin Y, He J, Shao Y. ADAM10-a "multitasker" in sepsis: Focus on its posttranslational target. *Inflamm Res*. 2023;72(3):395-423. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01673-0>
4. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease. *Immunity*. 2019;50(6):1352-64. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.020>
5. Rao S, Grover M. Intestinal proteases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2023;39(6):472-8. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000972>
6. Коханов АВ, Кчибеков ЭА, Луцева ОА, Мусагалиев АА. Уровни сывороточного ферритина и термостабильной фракции альбумина в крови у больных аппендикулярным перитонитом. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6:78.
7. Нестерова ИВ, Колесникова НВ, Чудилова ГА, Ломтатидзе ЛВ, Ковалёва СВ, Евлевский АА. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на старых «игроков» на иммунологическом поле. *Иммунология*. 2015;36(4):257-65.
8. Bond JS. Proteases: History, discovery, and roles in health and disease. *J Biol Chem*. 2019;294(5):1643-51. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.004156>
9. Newton K, Dixit VM, Nobuhiko K. Dying cells fan the flames of inflammation. *Science*. 2021;374(6571):1076-80. <https://doi.org/10.1126/science.abi5934>
10. Zhang X, Liu H, Hashimoto K, Yuan S, Zhang J. The gut-liver axis in sepsis: Interaction mechanisms and therapeutic potential. *Crit Care*. 2022;26(1):213. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04090-1>
11. Shurygina I, Trukhan I, Dremina N, Shurygin M. Mitogen-activated protein kinases as a target for regulating the connective tissue growth. *Advances in health and disease*. New York, USA; 2023. p. 99-122.
12. Zhang HW, Ding JD, Zhang ZS, Zhao SS, Duan KY, Zhu BQ, et al. Critical role of p38 in spinal cord injury by regulating inflammation and apoptosis in a rat model. *Spine*. 2020;45(7):E355-E363. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003282>
13. Шурыгина ИА, Шурыгин МГ, Чепурных ЕЕ. Способ лечения энтеральной недостаточности при воспалительных и травматических повреждениях брюшины. Патент Российской Федерации № 2749435. 10.06.2021.
14. Крылов Н, Рыбин В. Спайки в брюшной полости: существуют ли эффективные методы их профилактики? *Врач*. 2014;11:2-5.
15. Чепурных ЕЕ, Шурыгина ИА, Фадеева ТВ, Григорьев ЕГ. Способ моделирования перитонита. Патент Российской Федерации № 2716482. 11.03.2020.
16. diZerega GS. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In: diZerega GS. (eds.) *Peritoneal surgery*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 2006. p. 3-38.
17. Pestel S, Beltz HW, Claar P, Lind H, Mischnick M, Raquet E, et al. FVIII half-life extension by coadministration of a D'D3 albumin fusion protein in mice, rabbits, rats, and monkeys. *Blood Adv*. 2020;4(9):1870-80. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000999>

REFERENCES

1. Gelfand BR (red.), Kirienko AI (red.), Khachatryan NN (red.) *Abdominal'naya khirurgicheskaya infektsiya: Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii. 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe [Abdominal surgical infection: Russian national recommendations. 2nd edition, revised and expanded]*. Moscow, RF: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2018. 168 p.
2. Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, Grigoriev EG. Gospital'naya epidemiologiya spaechnoy bolezni bryushnoy polosti [Hospital epidemiology of abdominal adhesive disease]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2016;1(4):115-8.
3. Liao S, Lin Y, Liu L, Yang S, Lin Y, He J, Shao Y. ADAM10-a "multitasker" in sepsis: Focus on its posttranslational target. *Inflamm Res*. 2023;72(3):395-423. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01673-0>
4. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease. *Immunity*. 2019;50(6):1352-64. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.020>
5. Rao S, Grover M. Intestinal proteases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2023;39(6):472-8. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000972>
6. Kokhanov AV, Kchibekov EA, Lutseva OA, Musagaliev AA. Urovni syvorotochnogo ferritina i termostabil'noy fraktsii al'bimina v krovi u bol'nykh appendikulyarnym peritonitom [Levels of serum ferritin and thermostable fraction of albumin in the blood in patients with appendiceal peritonitis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;6:78.
7. Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA, Lomtatidze LV, Kovalyova SV, Evlevskiy AA. Neytrofil'nye granulotsity: novyy vzglyad na starykh «igrokov» na immunologicheskom pole [Neutrophil granulocytes: A new look at old "players" in the immunological field]. *Immunologiya*. 2015;36(4):257-65.
8. Bond JS. Proteases: History, discovery, and roles in health and disease. *J Biol Chem*. 2019;294(5):1643-51. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.004156>
9. Newton K, Dixit VM, Nobuhiko K. Dying cells fan the flames of inflammation. *Science*. 2021;374(6571):1076-80. <https://doi.org/10.1126/science.abi5934>
10. Zhang X, Liu H, Hashimoto K, Yuan S, Zhang J. The gut-liver axis in sepsis: Interaction mechanisms and therapeutic potential. *Crit Care*. 2022;26(1):213. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04090-1>
11. Shurygina I, Trukhan I, Dremina N, Shurygin M. Mitogen-activated protein kinases as a target for regulating the connective tissue growth. *Advances in health and disease*. New York, USA; 2023. p. 99-122.
12. Zhang HW, Ding JD, Zhang ZS, Zhao SS, Duan KY, Zhu BQ, et al. Critical role of p38 in spinal cord injury by regulating inflammation and apoptosis in a rat model. *Spine*. 2020;45(7):E355-E363. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003282>
13. Shurygina IA, Shurygin MG, Chepurnykh EE. Sposob lecheniya enteral'noy nedostatocchnosti pri vospalitel'nykh i travmaticheskikh povrezhdeniyakh bryushiny [Method for treating enteral insufficiency in inflammatory and traumatic injuries of the peritoneum]. Patent Rossiyskoy Federatsii № 2749435. 10.06.2021.
14. Krylov N, Rybin V. Spayki v bryushnoy polosti: sushchestvuyut li effektivnye metody ikh profilaktiki [Adhesions in the abdominal cavity: are there effective methods for their prevention]? *Vrach*. 2014;11:2-5.
15. Chepurnykh EE, Shurygina IA, Fadeeva TV, Grigor'ev EG. Sposob modelirovaniya peritonit [Method for modeling peritonitis]. Patent Rossiyskoy Aederatsii № 2716482. 11.03.2020.
16. diZerega GS. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In: diZerega GS. (eds.) *Peritoneal surgery*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 2006. p. 3-38.
17. Pestel S, Beltz HW, Claar P, Lind H, Mischnick M, Raquet E, et al. FVIII half-life extension by coadministration of a D'D3 albumin fusion protein in mice, rabbits, rats, and monkeys. *Blood Adv*. 2020;4(9):1870-80. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000999>

18. Dumitrescu G, Januszkiewicz A, Agren A, Magnusson M, Sparrelid E, Rooyackers O, Wernerman J. Fibrinogen and albumin synthesis rates in major upper abdominal surgery. *PLoS One*. 2022;17(10):e0276775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276775>
19. Solass W, Horvath P, Struller F, Königsrainer I, Beckert S, Königsrainer A, et al. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *Pleura Peritoneum*. 2016;1(3):145-58. <https://doi.org/10.1515/pp-2016-0015>
20. Shurygina IA, Shurygin MG, Ayushinova NI, Granina GB, Zelenin NV. Mechanisms of connective tissue formation and blocks of mitogen activated protein kinase. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*. 2012;6(2):232-7.
21. Sanz-Ezquerro JJ, Cuenda A. p38 signalling pathway. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1003. <https://doi.org/10.3390/ijms22031003>
22. Canovas B, Nebreda AR. Diversity and versatility of p38 kinase signalling in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(5):346-66. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00322-w>
23. Шурыгина ИА, Аюшинова НИ, Родионова ЛВ, Чепурных ЕЕ, Шурыгин МГ. Изучение гепатотоксичности и нефротоксичности нового противовоспалительного препарата (экспериментальное исследование). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(3):92-6. https://doi.org/10.12737/article_59f03600d074b4.31010834
24. Фадеева ТВ, Шурыгина ИА, Дремина НН, Ветохина АВ, Чепурных ЕЕ, Шурыгин МГ. Бактериальная транслокация при экспериментальном перитоните. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019;4:128-33.
18. Dumitrescu G, Januszkiewicz A, Agren A, Magnusson M, Sparrelid E, Rooyackers O, Wernerman J. Fibrinogen and albumin synthesis rates in major upper abdominal surgery. *PLoS One*. 2022;17(10):e0276775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276775>
19. Solass W, Horvath P, Struller F, Königsrainer I, Beckert S, Königsrainer A, et al. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *Pleura Peritoneum*. 2016;1(3):145-58. <https://doi.org/10.1515/pp-2016-0015>
20. Shurygina IA, Shurygin MG, Ayushinova NI, Granina GB, Zelenin NV. Mechanisms of connective tissue formation and blocks of mitogen activated protein kinase. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*. 2012;6(2):232-7.
21. Sanz-Ezquerro JJ, Cuenda A. p38 signalling pathway. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1003. <https://doi.org/10.3390/ijms22031003>
22. Canovas B, Nebreda AR. Diversity and versatility of p38 kinase signalling in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(5):346-66. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00322-w>
23. Shurygina IA, Ayushinova NI, Rodionova LV, Chepurnykh EE, Shurygin MG. Izuchenie gepatotoksichnosti i nefrotoksichnosti novogo protivospaechnogo preparata (eksperimental'noe issledovanie) [Study of hepatotoxicity and nephrotoxicity of a new anti-adhesion drug (experimental study)]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(3):92-6. https://doi.org/10.12737/article_59f03600d074b4.31010834
24. Fadeeva TV, Shurygina IA, Dremina NN, Vetokhina AV, Chepurnykh EE, Shurygin MG. Bacterial'naya translokatsiya pri eksperimental'nom peritonite [Bacterial translocation in experimental peritonitis]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2019;4:128-33.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шурыгин Михаил Геннадьевич, доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Scopus ID: 36159014400
 ORCID ID: 0000-0001-5921-0318
 SPIN-код: 6638-5630
 Author ID: 484911
 E-mail: mshurygin@gmail.com

Богородская Светлана Леонидовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Researcher ID: JZK-6695-2024
 Scopus ID: 25651703400
 ORCID ID: 0000-0002-2471-4230
 SPIN-код: 1457-6856
 Author ID: 635889
 E-mail: sbogorodskaya@mail.ru

Чепурных Елена Евгеньевна, кандидат медицинских наук, учёный секретарь, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; доцент кафедры факультетской хирургии, Иркутский государственный медицинский университет

Scopus ID: 57221861398
 ORCID ID: 0000-0002-3197-4276
 SPIN-код: 6020-9356
 Author ID: 220736
 E-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru

Родионова Любовь Викторовна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Researcher ID: S-3053-2016
 Scopus ID: 57219936626
 ORCID ID: 0000-0002-5080-9225
 SPIN-код: 7467-1670
 Author ID: 92385
 E-mail: greidmacho@yandex.ru

И AUTHORS' INFORMATION

Shurygin Mikhail Gennadievich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Scopus ID: 36159014400
 ORCID ID: 0000-0001-5921-0318
 SPIN: 6638-5630
 Author ID: 484911
 E-mail: mshurygin@gmail.com

Bogorodskaya Svetlana Leonidovna, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Researcher ID: JZK-6695-2024
 Scopus ID: 25651703400
 ORCID ID: 0000-0002-2471-4230
 SPIN: 1457-6856
 Author ID: 635889
 E-mail: sbogorodskaya@mail.ru

Chepurnykh Elena Evgenievna, Candidate of Medical Sciences, Academic Secretary, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Faculty Surgery, Irkutsk State Medical University

Scopus ID: 57221861398
 ORCID ID: 0000-0002-3197-4276
 SPIN: 6020-9356
 Author ID: 220736
 E-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru

Rodionova Lyubov Viktorovna, Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Researcher ID: S-3053-2016
 Scopus ID: 57219936626
 ORCID ID: 0000-0002-5080-9225
 SPIN: 7467-1670
 Author ID: 92385
 E-mail: greidmacho@yandex.ru

Самойлова Лилия Григорьевна, младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Scopus ID: 57221874558
ORCID ID: 0000-0003-4482-6130
SPIN-код: 9380-2988
Author ID: 693413
E-mail: popovalg@mail.ru

Шурыгина Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Researcher ID: B-4059-2018
Scopus ID: 36244455300
ORCID ID: 0000-0003-3980-050X
SPIN-код: 6745-5426
Author ID: 161435
E-mail: irinashurygina@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Иркутского научного центра хирургии и травматологии по теме «Исследование патогенеза репаративного процесса и разработка способов воздействия на патологический процесс при хирургической, травматологической патологии» (№ госрегистрации – 122022200212-6). Финансовой поддержки со стороны компаний производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Богородская Светлана Леонидовна

кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

664003, Российская Федерация, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, а/я 12

Тел.: +7 (3952) 290336
E-mail: sbogorodskaya@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШМГ, БСЛ
Сбор материала: ЧЕЕ, РЛВ, СЛГ
Статистическая обработка данных: ШМГ, БСЛ
Анализ полученных данных: ШМГ, БСЛ, ЧЕЕ, РЛВ, СЛГ, ШИА
Подготовка текста: БСЛ
Редактирование: ШМГ, ЧЕЕ, ШИА
Общая ответственность: ШМГ

Поступила 07.03.24
Принята в печать 29.08.24

Samoylova Liliya Grigorievna, Junior Researcher, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Scopus ID: 57221874558
ORCID ID: 0000-0003-4482-6130
SPIN: 9380-2988
Author ID: 693413
E-mail: popovalg@mail.ru

Shurygina Irina Aleksandrovna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Researcher ID: B-4059-2018
Scopus ID: 36244455300
ORCID ID: 0000-0003-3980-050X
SPIN: 6745-5426
Author ID: 161435
E-mail: irinashurygina@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The research was carried out in accordance with the research plan of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology «Study of the pathogenesis of the reparative process and development of methods of influencing the pathological process in surgical and traumatological pathology» (state registration number – 122022200212-6). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Bogorodskaya Svetlana Leonidovna

Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

664003, Russian Federation, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, post office box 12

Tel.: +7 (3952) 290336
E-mail: sbogorodskaya@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShMG, BSL
Data collection: ChEE, RLV, SLG
Statistical analysis: ShMG, BSL
Analysis and interpretation: ShMG, BSL, ChEE, RLV, SLG, ShIA
Writing the article: BSL
Critical revision of the article: ShMG, ChEE, ShIA
Overall responsibility: ShMG

Submitted 07.03.24
Accepted 29.08.24