

В.В. БЕСЧАСТНОВ¹, С.Г. ИЗМАЙЛОВ¹, М.В. БАГРЯНЦЕВ¹,
Н.Ю. ОРЛИНСКАЯ¹, Е.Е. ЛУКОЯНЫЧЕВ¹, А.А. МИРОНОВ^{1,2}

АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОЙ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ ОКОЛОРАНЕВОЙ ОБЛАСТИ

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»¹,
ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»²,
Российская Федерация

Цель. Изучить влияние локальной циркуляторной компенсированной гипоксии, возникающей в дистрагируемом лоскуте при растяжении кожи, на активность процессов репаративной регенерации в области раневого дефекта.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 18 белых беспородных крысах. На верхней части спины животным наносили кожную рану округлой формы. В основной группе кожу околораневой области растягивали при помощи специального устройства в течение 5 суток, в контрольной рана заживала без каких-либо внешних воздействий. Состояние кожных краев в области растяжения контролировали при помощи лазерной доплеровской флоуметрии: показатель микроциркуляции снижали не более чем на 50% от исходного. Активность регенерации тканей контролировали с помощью иммуногистохимического исследования грануляционной ткани из области сформированной раны и дистрагируемой кожи.

Результаты. В грануляционной ткани в области первичного дефекта при растяжении кожи околораневой области отмечалась повышенная пролиферативная активность клеток по сравнению с контролем: через 3-е суток растяжения кожи в грануляционной ткани раневого дефекта животных основной группы доля Ki-67-иммунопозитивных клеток составила 57% (51;60), а в контрольной – 34% (30;42) (p=0,016). На 5-е сутки моделирования локальной циркуляторной гипоксии сохранялись статистически значимые различия по этому признаку – 61% (55;66) в основной группе, против 42% (39;50) в контрольной (p=0,032). При иммуногистохимическом анализе образцов ткани дистрагируемого кожного лоскута также выявлены статистически значимые различия между активностью процессов регенерационной гипертрофии в основной и контрольной группах.

Заключение. Локальная компенсированная гипоксия околораневой области стимулирует пролиферативные процессы не только в области дистрагируемого лоскута, но и в области первичного раневого дефекта. Полученные новые знания существенно детализируют оценку гипоксического воздействия на организм, что способствует поиску методов контроля степени гипоксии в дистрагируемом лоскуте и новых хирургических способов воздействия на процессы регенерационной гипертрофии.

Ключевые слова: гипоксия, рана, кожа, растяжение, пролиферативный процесс, регенерация, гипертрофия

Objectives. To study the impact of local circulatory compensated hypoxia, occurring in the extensible flap in skin extension on the activity of the reparative regenerative processes in the area surrounding the wound.

Methods. The experiment was carried out on 18 white outbred rats. An oval skin wound was made in the upper part of the animals' back. In the study group the skin of periwound area was being stretched by means of special device during 5 days; in the control group all wounds were well healed with no case of any external factors. The condition of the skin edges in the extension area was controlled by laser Doppler flowmetry: microcirculation index was reduced by no more than 50% from the original one. Activity of tissue regeneration was monitored by immunohistochemical studies of the granulation tissue from the experimental wound and extensible skin.

Results. An increased proliferative activity of the cells was registered in the granulation tissue in the primary defect zone in the skin extension of the periwound area compared to the control: after 3 days of skin stretching the percent of Ki-67-immunopositive cells was 57% (51; 60), and in the control group – 34% (30; 42) (p=0,016) in the granulation tissue of the wound defect of the study group. On the 5th day of modeling of local circulatory hypoxia the statistically significant differences remained on the basis of this criterion – 61% (55; 66) in the study group, compared to 42% (39; 50) in the control group (p=0,032). The statistically significant differences between the activity of regenerative hypertrophic processes have been revealed in the immunohistochemical analysis of tissue samples of the extensible flap in the study and control groups.

Conclusion. Local compensated hypoxia of the periwound area stimulates proliferative processes not only in the extensible flap, but also in the area of the primary wound defect. The obtained new data essentially specify effect of hypoxia on the body contributing the search of methods to control the degree of hypoxia in the extensible flap and new surgical methods affected on the process of regenerative hypertrophy.

Keywords: hypoxia, wound, skin, stretching, proliferative processes, regeneration, hypertrophy

Введение

Очевидно, что концентрация кислорода в тканях является значимым фактором, влияющим на процесс заживления ран. Долгое время считалось, что продукция коллагена и скорость эпителизации (два интегральных компонента раневого заживления) напрямую зависят от напряжения кислорода в тканях раны, при этом было показано отрицательное влияние экзогенной гипоксии [1] и положительное влияние гипербарической оксигенации [2] на заживление ран. Однако существуют исследования, в которых доказано положительное влияние гипоксии на ангиогенез и синтез коллагена в тканевой культуре *in vitro* [3, 4]. Опубликованы данные, указывающие на то, что процессы репаративной регенерации стимулируются в условиях гипоксии [5]. По всей видимости, это противоречие объясняется различными экспериментальными моделями, используемыми авторами, то есть условиями создания гипоксического состояния в тканях. Особый интерес представляет эволюция взглядов на механизм влияния гипоксии на раневой процесс. Влияние местных гуморальных факторов на репаративные процессы исследовалось еще в начале XX века. «В период первой мировой войны М.Ю. Лорин-Эпштейн (1925) подметил более быстрое заживление повторных ранений, даже если они были более обширными, чем повреждения при первом ранении. Эти наблюдения военных лет М.Ю. Лорин-Эпштейн проверил в эксперименте на морских свинках и кроликах. Эти данные в последующем были подтверждены работами С.С. Гирголава (1926), Ю.Ю. Джанелидзе (1926) и др. Все названные авторы указывали на определенное значение в механизме заживления ран каких-то веществ, которые образуются вскоре после повреждения тканей и стимулируют процессы регенерации. Эти вещества, именуемые большинством авторов «раневыми гормонами» (Р.И. Белкин, 1947 и др.), не удалось выделить в чистом виде, а потому природа их полностью не была открыта» (цит. по [6]).

На наш взгляд, недостатком при обсуждении и сопоставлении результатов исследований воздействия низкой, концентрации кислорода на раневой процесс является отсутствие точной характеристики гипоксического воздействия. В эксперименте [7] была предпринята попытка разрешить это противоречие. В этой модели животные находились в состоянии нормоксии, т.е. не страдали от недостатка кислорода

во вдыхаемом воздухе, а гипоксия создавалась непосредственно над раной в изолированном контейнере. Авторы зафиксировали усиление процессов ангиогенеза, но отметили замедление заживления ран в условиях локальной экзогенной гипоксии.

В литературе мы не обнаружили результатов исследований воздействия локальной циркуляторной гипоксии на раневой процесс. То есть такого варианта гипоксии, когда животные содержатся в условиях нормальной концентрации кислорода, но, в отличие от экспериментальных моделей Т. Hunt et al. [1] и Н. Sano et al. [7], доступ кислорода непосредственно в рану не лимитируется, а гипоксия создается на ограниченном участке околораневой области в результате локального компенсированного нарушения микроциркуляции при дозированной дермотензии.

Целью представленного исследования стало изучение влияния локальной циркуляторной компенсированной гипоксии, возникающей в дистрагируемом лоскуте при дермотензии, на активность процессов репаративной регенерации в области раневого дефекта.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Дизайн исследования, основные правила содержания и ухода были согласованы с этическим комитетом при ГБОУ ВПО Ниж-ГМА Минздрава России.

При проведении экспериментальных исследований использовали 18 белых беспородных крыс-самцов массой 250-300 г. Животные до начала исследования помещались в отдельную комнату на период адаптации (14 дней). Во время этого периода у животных контролировали проявление отклонений в состоянии здоровья согласно Стандартной операционной процедуре лаборатории (СОП) «Прием животных, карантин, адаптация». Все процедуры по рутинному уходу за животными выполняли в соответствии с СОП лаборатории. В комнате содержания животных поддерживались следующие условия окружающей среды: температура окружающего воздуха 18-24°C; относительная влажность 30-70 %; автоматическая смена 12-ти

часового светового периода (6.00-18.00 – день, 18.00-6.00 – ночь); 100 % вентиляция без рециркуляции со сменой воздуха 7-12 объемов комнаты в час. Животные содержались в отдельных помещениях в индивидуальных поликарбонатных клетках на подстилке. В качестве подстилки использовались опилки деревьев хвойных пород, стерилизованные в сухожаровом шкафу. Комбикорм полнорационный для лабораторных животных ПК-120-1 и К-122, производимый ООО «Лабораторснаб», давался ad libitum в кормовое углубление крышки клетки. Корм сбалансирован по аминокислотному составу, минеральным веществам и витаминам, изготовлен из высококачественных компонентов. Проведены лабораторные исследования на токсичность – корм не токсичен, экологически чистый продукт. Профильтрованная водопроводная вода давалась в стандартных автоклавированных питьевых бутылочках. В лаборатории проводился периодический анализ воды, подстилки и корма на микробиологическую контаминацию. Контаминации подстилки, корма и воды, способной повлиять на результаты исследования, не было. Эксперименты проведены в период ноябрь-февраль. Для выполнения анестезии использовали золетил (50 мг/кг веса, внутривенно), рометар (0,2 мл/кг, внутривенно), в качестве местного анестетика 0,5%-ный раствор новокаина подкожно. Подобная анестезия выбрана в связи с тем, что она обеспечивает возможность проведения эксперимента с сохранением спонтанного дыхания, обладает достаточной терапевтической широтой действия.

На верхней части спины удаляли шерсть, маркером через шаблон наносили контур будущей раны – окружность диаметром 18 мм,

площадью 254 мм². После чего размечали места наложения рамки и проведения игл и скальпелем наносили кожную рану. День нанесения ран считали нулевым днем эксперимента. Объектом исследования являлась инфицированная рана мягких тканей на этапе ее закрытия при помощи дозированной спицевой дермотензии. Задачами экспериментального исследования при моделировании дозированной спицевой дермотензии были:

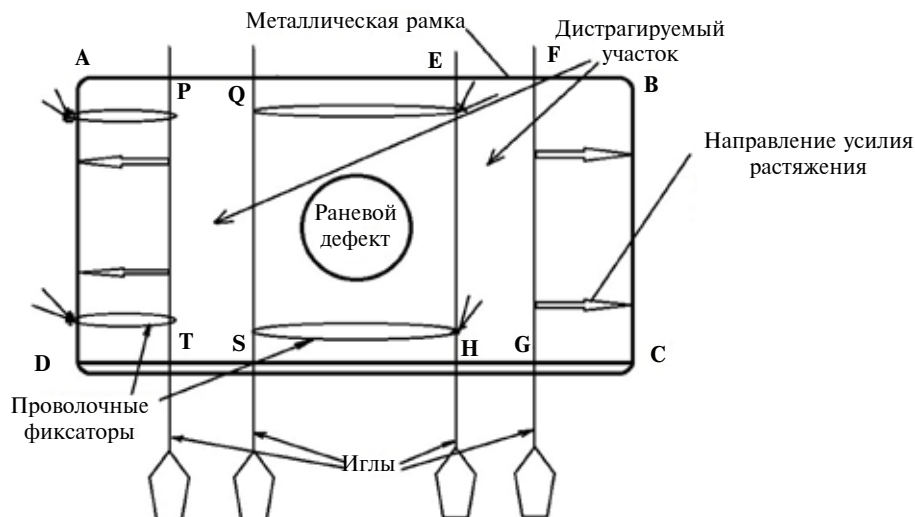
1) создание локальной циркуляторной компенсированной гипоксии в околораневой области;

2) изучение процессов регенерационной гипертрофии (внераневой вставочный рост) в области дистрагируемого лоскута;

3) изучение изменений, происходящих в области первичного раневого дефекта. Гипотеза состояла в том, что натяжение тканей околораневой области, приводящее к локальной компенсированной циркуляторной гипоксии, ведет к повышению пролиферативной активности клеток в области раневого дефекта и ускорению регенерационной гипертрофии дистрагируемого лоскута (внераневого вставочного роста). Критерием, позволяющим оценить правильность гипотезы, явились скорость заживления раны, сроки эпителизации, данные гистологического и иммуногистохимического исследования.

Для создания локальной циркуляторной гипоксии в дистрагируемом лоскуте разработано специальное устройство, предназначенное для моделирования дозированной дермотензии в эксперименте на мелких млекопитающих. Устройство (рис. 1) содержит металлическую рамку ABCD размерами 3×5 см, выполненную из спицы Киршнера, изогнутой таким образом,

Рис. 1. Устройство для моделирования дозированной дермотензии в эксперименте на мелких млекопитающих (объяснение в тексте)



что одна из сторон длиной 5 см состоит из двух ветвей, между которыми перпендикулярно длинной оси рамки расположены четыре иглы (иглы медицинские для внутримышечных инъекций), проведенные через кожу животного.

Для лучшей фиксации свободные концы игл загибались вокруг рамки при помощи иглодержателя. Две ближние к центру иглы фиксировались между собой проволокой таким образом, что движение их от центра к периферии рамки исключалось. Для моделирования дермотензии выполняли тракцию игл FG и PT, при этом растяжению подвергались периферические участки кожи в границах рамки EFGH и PQST. Тракция была направлена от раневого дефекта к периферии, при этом участок ткани с раневым дефектом (QENS) в центре рамки не подвергался действию сил растяжения. Фиксация игл в состоянии натяжения кожи осуществлялась проволокой, причем путем скручивания концов проволоки регулировалось натяжение тканей. Устройство оставляли на ране на 5 суток.

Все животные были разделены на две группы в зависимости от воздействия на раневой процесс. В контрольной группе (9 животных) после нанесения раны никаких дополнительных методов воздействия на раневой процесс не применяли, то есть шел естественный процесс заживления. В основной группе (9 животных) осуществляли дермотензию при помощи предложенного устройства. Состояние кожных краев в области растяжения контролировали при помощи оксиметрии и лазерной доплеровской флоуметрии (аппарат ЛАКК-02). Для моделирования компенсированной циркуляторной гипоксии добивались снижения показателя микроциркуляции на 50% по данным аппарата ЛАКК-02.

Животных выводили из эксперимента путем декапитации под наркозом на 3-и, 5-е сутки эксперимента и после заживления раны. Материалом для гистологического и иммуногистохимического исследований явились: грануляционная ткань из области сформированной раны и кожа растягиваемого между спицами лоскута края раны. Методика иммуногистохимического окрашивания осуществлялась в соответствии с рекомендациями фирмы производителя Labvision (USA) с применением панели моноклональных антител к белку Ki-67 с последующим докрасиванием гематоксилином Майера.

С помощью системы анализа изображения был проведен подсчет индекса пролиферации (ИП), то есть относительного содержания Ki-67 иммунопозитивных клеток. Измерения прово-

дили в среднем в 30 полях зрения. В каждом из полей зрения проводили автоматический подсчет количества ядер и цитоплазмы, специфично окрашенных (коричневый цвет). Выбор объектов для подсчета осуществлялся автоматически по цвету с 16-битной градацией глубины цветности. Индекс пролиферации определяли по формуле $ИП = (n/N) \times 100\%$, где n — количество меченых ядер, N — общее число ядер в поле зрения микроскопа.

Для статистического анализа количественных данных в независимых выборках применяли критерий U Манна-Уитни. Выборочные параметры, приводимые далее, имеют следующие обозначения: Me — медиана, Q₁ — нижний квартиль, Q₃ — верхний квартиль, p — величина статистической значимости различий.

Результаты

Проведенные исследования показали, что у животных обеих групп в процессе заживления ран наблюдались однонаправленные изменения локального статуса — очищение ран от некрозов и заполнение их грануляционной тканью с одновременным исчезновением местных признаков воспаления.

У животных основной группы в результате лечения на 7-е сутки площадь раневой поверхности уменьшилась до (Me) 50 мм² (19,6% от исходной). На 10-е сутки площадь ран в основной группе составила 24 мм², то есть уменьшилась на 90,5% по сравнению с исходными данными. На 19-е сутки площадь ран составляла 6 мм², полная эпителизация раневого дефекта наблюдалась к 21-м суткам лечения.

В контрольной группе животных площадь экспериментальных ран на 7-е сутки составляла (Me) 60 мм². К 10-м суткам площадь ран уменьшилась до 36 мм², к 19-м суткам — до 11 мм² и полная эпителизация раневого дефекта наступила на 24 сутки. При анализе результатов эксперимента выявлена статистически значимая разница в сроках полной эпителизации ран между основной (медиана составила 21 сутки) и контрольной (медиана — 24 суток) группами ($p < 0,001$).

При изучении образцов ткани, взятых у животных основной и контрольной групп из области раневого дефекта, установлено, что в области первичного дефекта в грануляционной ткани на 3-и и 5-е сутки дермотензии в условиях локальной компенсированной гипоксии околораневой области отмечалась повышенная пролиферативная активность клеток по сравнению с контролем. Выявлены статистически значимые различия по признаку количества

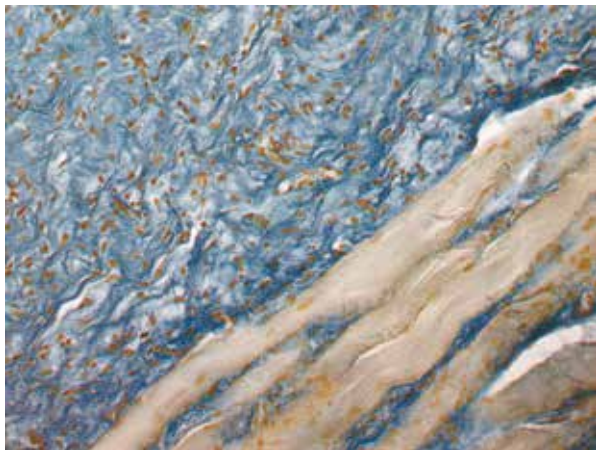


Рис. 2. Микрофото поперечного среза тканей раневого дефекта животного контрольной группы на 3-и сутки эксперимента. Иммуногистохимический метод верификации белка с помощью меченых моноклональных антител Ki-67, докрашивание гематоксилином Майера. ИП для Ki-67 – 34%. Ув. ×400

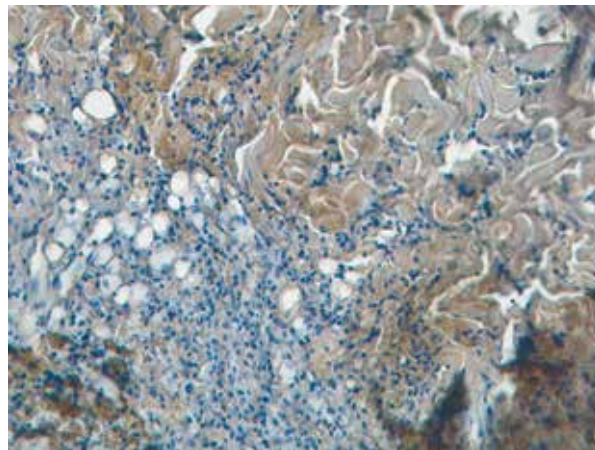


Рис. 3. Микрофото поперечного среза тканей раневого дефекта животного основной группы на 3-и сутки эксперимента. Иммуногистохимический метод верификации белка с помощью меченых моноклональных антител Ki-67, докрашивание гематоксилином Майера. ИП для Ki-67 – 57%. Ув. ×400

клеток с высоким уровнем пролиферативной активности (количества клеток с окрашенными ядрами) (рис. 2, 3).

Через 3-е суток дермотензии в грануляционной ткани животных основной группы доля Ki-67-иммунопозитивных клеток составила (Ме [Q1;Q3]) 57% (51;60), а в контрольной – 34% (30;42) ($p=0,016$). На 5-е сутки моделирования локальной циркуляторной гипоксии сохранялись статистически значимые различия по этому признаку – 61% (55;66) в основной группе против 42% (39;50) в контрольной ($p=0,032$). Таким образом, сравнительное морфометрическое исследование грануляционной ткани ран животных основной и контрольной

групп показало, что локальная компенсированная гипоксия околораневой области изменяет динамику процессов репаративной регенерации в ткани раневого дефекта, что при макроскопическом исследовании проявляется в увеличении скорости заживления раны.

При иммуногистохимическом анализе образцов ткани дистрагируемого кожного лоскута также выявлены статистически значимые различия между активностью процессов регенерационной гипертрофии в основной и контрольной группах (рис. 4, 5).

По данным морфометрического анализа иммуногистохимических препаратов кожи области дистрагируемого лоскута индекс проли-

Рис. 4. Микрофото поперечного среза тканей околораневой области животного контрольной группы на 3-и сутки эксперимента. Иммуногистохимический метод верификации белка с помощью меченых моноклональных антител Ki-67, докрашивание гематоксилином Майера. ИП для Ki-67 – 46%. Ув. ×400

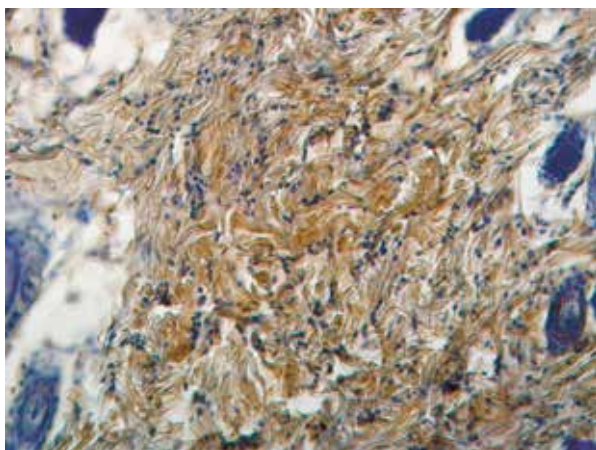
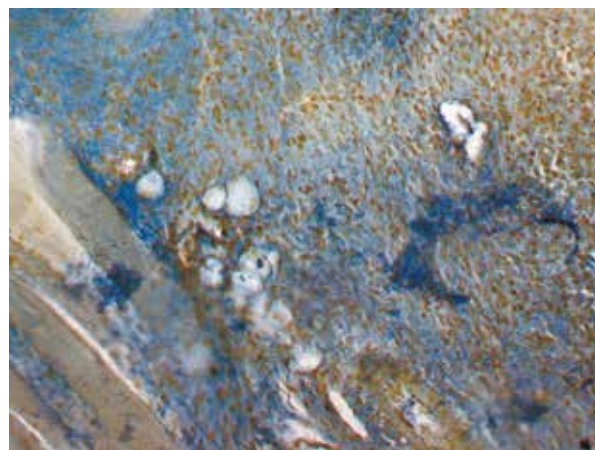


Рис. 5. Микрофото поперечного среза тканей дистрагируемого лоскута околораневой области животного основной группы на 3-и сутки эксперимента. Иммуногистохимический метод верификации белка с помощью меченых моноклональных антител Ki-67, докрашивание гематоксилином Майера. ИП для Ki-67 – 52%. Ув. ×400



ферации (Ki-67) на 3-и сутки в основной группе составил 52% (48;54), в контрольной – 46% (44;52) ($p=0,028$). На 5-е сутки доля иммуно-позитивных пролиферирующих клеток увеличивалась в основной группе до 65% (60;67) и до 57% (53;60) в контрольной ($p=0,032$). Таким образом, с помощью иммуногистохимического анализа установлено, что при дозированной дермотензии в условиях локальной компенсированной циркуляторной гипоксии существенно усиливается пролиферативная активность в тканях дистрагируемого лоскута.

Обсуждение

Подмеченный М.Ю. Лорин-Эпштейном (по [6]) около века назад эффект ускорения заживления раны под воздействием «раневых гормонов» из рядом расположенной раны подтвердился и в случае создания локальной гипоксии в околораневой области. Поскольку раневой процесс сопровождается сложными многокомпонентными взаимодействиями клеточных элементов, а взаимосвязь клеток осуществляется через цитокины, можно с большой долей уверенности предположить реализацию наблюдаемого эффекта через цитокиновый механизм, в частности, через HIF (hypoxia-inducible factor – гипоксия-индуцибельный фактор), открытый в 1992 G.L. Semenza et al. [8]. Наиболее изученным механизмом влияния гипоксии на клетки является активация фактора транскрипции HIF-1, приводящая к повышению в них экспрессии генов факторов, стимулирующих ангиогенез [9]. Принципиальным вопросом является уровень компенсированности локальной гипоксии. Наиболее целесообразно рассмотреть данные о динамике в дистрагируемых тканях непосредственно парциального напряжения кислорода. По нашим данным, совпадающим с литературными, в норме парциальное давление кислорода в коже находится в пределах 60-90 мм рт. ст. По данным А.В. Покровского и А.В. Чупина [10], снижение показателя парциального давления кислорода в абсолютных цифрах до уровня 35-45 мм рт. ст. или на 50% от нормальных показателей в преобладающем большинстве случаев обеспечивает неосложненное заживление раневого дефекта. В исследованиях [11] показано, что значения транскутанного парциального давления кислорода и показатель микроциркуляции при ЛДФ коррелируют друг с другом и являются основными параметрами в определении жизнеспособности кожи краев раны мягких тканей, в частности, подверженной дермотензии. В целом, в результате анализа литературных

данных, можно сделать вывод, что снижение показателя микроциркуляции на 50%, но не менее чем до 2 пф.ед., приводит к компенсированной гипоксии.

Выводы

1. Компенсированная локальная циркуляторная гипоксия благоприятно сказывается на течении раневого процесса.
2. Локальная компенсированная гипоксия околораневой области стимулирует пролиферативные процессы не только в области дистрагируемого лоскута, но и в области первичного раневого дефекта.
3. Полученные новые знания существенно детализируют оценку гипоксического воздействия на организм, что способствует как поиску методов контроля степени гипоксии в дистрагируемом лоскуте, так и новых хирургических способов воздействия на процессы регенерационной гипертрофии при местном лечении инфицированных ран мягких тканей.

Конфликт интересов отсутствует

Работа выполнена с использованием оборудования УНУ «Уникальная научная установка для исследования информационных процессов в головном мозге с использованием методов оптогенетики» при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, уникальный идентификатор проекта RFMEFI59114X0004 (This work was supported by the Ministry of education of Russian Federation, unique identity number of the project is RFMEFI59114X00).

ЛИТЕРАТУРА

1. Respiratory gas tensions and pH in healing wounds / T. K. Hunt [et al.] // *Am J Surg.* – 1967. – Vol. 114, N 2. – P. 302–307.
2. Effectiveness of hyperbaric oxygen and ozone applications in tissue healing in generated soft tissue trauma model in rats: an experimental study / A. O. Yldrm [et al.] // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2014 May. – Vol. 20, N 3. – P. 167–75. doi: 10.5505/tjtes.2014.09465.
3. Hypoxia and hypoxia signaling in tissue repair and fibrosis / Z. Lokmic [et al.] // *International Review of cell and molecular biology.* – 2012. – Vol. 296. – P. 139–85. doi: 10.1016/B978-0-12-394307-1.00003-5.
4. Krock B. L. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil / B. L. Krock, N. Skuli, M. C. Simon // *Genes Cancer.* – 2011 Dec. – Vol. 2, N 12. – P. 1117–33.
5. Asmis R. Low flow oxygenation of full-excisional skin wounds on diabetic mice improves wound healing by accelerating wound closure and reepithelialization /

- R. Asmis, M. Qiao, Q. Zhao // *Int Wound J.* – 2010 Oct. – Vol. 7, N 5. – P. 349–357. doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00716.x.
6. Русаков В. И. Регуляция воспаления и регенерации в хирургии / В. И. Русаков. – Ташкент : Медицина, 1970. – 376 с.
7. Sano H. Influence of oxygen on wound healing dynamics: assessment in a novel wound mouse model under a variable oxygen environment / H. Sano, S. Ichio-ka, N. Sekiya // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. 502–12. doi:10.1371/journal.pone.0050212.
8. Semenza G. L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation / G. L. Semenza, G. L. Wang // *Mol Cell Biol.* – 1992. – Vol. 12, N 12. – P. 5447–54.
9. Ruas J. L. Modulation of vascular gene expression by hypoxia / J. L. Ruas, U. Lendahl, L. Poellinger // *Current opinion in lipidology.* – 2007. – Vol. 18, N 5. – P. 508–14. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282efe49d.
10. Покровский А. В. Определение степени нарушения региональной микроциркуляции нижних конечностей / А. В. Покровский, А. В. Чупин // *Врач.* – 1994. – № 1. – С. 28.
11. Ступин В. А. Метаболическая терапия при синдроме диабетической стопы / В. А. Ступин, С. В. Горюнов, А. И. Привиденцев // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* – 2013. – № 10. – С. 25–31.

Адрес для корреспонденции

603093, Российская Федерация,
г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 167,
ГБОУ ВПО «Нижегородская
государственная медицинская академия»,
кафедра хирургических болезней,
тел. +790 43-90-56-82,
e-mail: lancet2003@list.ru,
Бесчастнов Владимир Викторович

Сведения об авторах

Бесчастнов В.В., д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия».
Измайлов С.Г., д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия».
Багрянцев М.В., аспирант кафедры хирургических болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия».
Орлинская Н.Ю., д.м.н., профессор кафедры пато-

логической анатомии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия».
Лукоянычев Е.Е., к.м.н., преподаватель кафедры хирургических болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия».
Миронов А.А., к.б.н., доцент кафедры нейротехнологий института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», старший научный сотрудник отдела нейрофизиологии ЦНИЛ.

Поступила 5.10.2015 г.