

него. В основе реакций дыхательной и сердечно-сосудистой систем на функциональные нагрузки лежат в основном механизмы кратковременного действия, которые носят рефлекторный характер.

В восстановительном периоде наблюдалась тенденция к гипердинамии кровообращения (незначительное, недостоверное повышение СИ, УИ, ОПСС по сравнению с исходными значениями и со значениями этих показателей во время пробы СДС).

Таким образом, значимых изменений параметров центральной гемодинамики во время пробы СДС у здоровых лиц не выявлено, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния пробы СДС на сердечно-сосудистую систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В. М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар: издательство «Кубань-Книга», 2007. – 144 с.
2. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма / Под ред. В. М. Покровского. – Краснодар: издательство «Кубань-Книга», 2010. – 244 с.
3. Покровский В. М., Абушкевич В. Г., Потягайло Е. Г., Похотько А. Г. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функционального состояния организма // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34. № 3. – С. 68–77.
4. Потягайло Е. Г., Покровский В. М. Особенности феномена синхронизации дыхательного и сердечного ритмов у детей с различными типами нервной системы // Журн. высшей нервной деятельности. – 2003. – Т. 53. № 1. – С. 41–45.
5. Покровский В. М., Пономарев В. В., Артюшков В. В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. 2009; Россия, патент 86860.

6. Заболотских И. Б., Станченко И. А., Скопец А. А. Способ определения ударного объема сердца. Патент на изобретение гус2186520 04.12.2000 г.

7. Заболотских И. Б., Станченко И. А. Расчетные методы контроля гемодинамики у гастроэнтерологических больных // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 5–6. – С. 147–149.

8. Заболотских И. Б., Станченко И. А. Неинвазивный контроль гемодинамики у больных с пороками сердца // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 5–6. – С. 27–29.

9. Заболотских И. Б., Григорьев С. В. Особенности неинвазивного определения ударного объема сердца расчетным способом у лиц различных возрастных групп // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 5. – С. 18–20.

10. Жизневский Я. А. Основы инфузионной терапии: Справ.-практ. пособие. – Мн: Высш. шк., 1994. – 288 с.

11. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. – СПб: издательство «Питер», 2000. – 256 с.

12. Бадиков В. И. Кровообращение // Физиология. Основы и функциональные системы / Под ред. К. В. Судакова. – М.: Медицина, 2000. – С. 319–364.

13. Бейм Д., Гросман У. Катетеризация сердца и ангиография // Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. В семи томах. Пер. с англ. – М.: Практика-Мак-Гроу-Хилл, 2005. – Книга 4. – С. 1528–1535.

14. Граб Н. Р., Ньюби Д. Е. Кардиология. Пер. с англ. / Под ред. Д. А. Струтынского. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 704 с.

15. Морган Д. Э., Мэйд С. М. Физиология кровообращения и анестезия // Клиническая анестезиология: книга 2-я. Пер. с англ. – М., СПб: издательство «БИНОМ – Невский Диалект», 2000. – С. 7–34.

16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

Поступила 09.09.2014

А. А. КОНИЕВА, Л. В. БИБАЕВА, Г. А. ДЗАХОВА, Д. А. ЕНАЛДИЕВА

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛЕТочНОЙ ТЕРАПИИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Кафедра биологии и гистологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Россия, 362019, РСО – Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40;

тел. 8 (8672) 539116. E-mail: ceboeva@yandex.ru

Целью данной работы являлось изучение эффективности клеточной терапии мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками плаценты человека при травматической болезни спинного мозга в эксперименте. Результаты исследования достоверно показали, что у опытных животных восстановление локомоторных функций происходит быстрее и в большем объеме, чем у контрольных. Кроме того, гистологическое исследование срезов спинного мозга показало, что у животных опытной группы в зоне травмы отмечаются активный рост и миелинизация нервных проводников, чего не наблюдалось в контрольной группе.

Ключевые слова: травма спинного мозга, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, клеточная терапия.

A. A. KONIEVA, L. V. BIBAEVA, G. A. DZAKHOVA, D. A. ENALDIEVA

INVESTIGATION OF A CELL THERAPY EFFECTIVENESS IN SPINAL
CORD TRAUMATIC DISEASE IN AN EXPERIMENT

Department of biology and histology state budgetary educational institution for higher education Northern Ossetian state academy of medicine of the Ministry of health care of the Russian Federation, Russia, 362019, the Republic of North Ossetia – Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 40; tel. 8 (672) 539116. E-mail: ceboeva@yandex.ru

The aim of a given work was investigation of a cell therapy effectiveness in spinal cord traumatic disease by mesenchymal stem cells in an experiment. Findings of the experiment have shown that in experimental animals restoration of locomotive functions occurs quicker and in greater part than in controlled ones. Besides, histologic investigation of a spinal cord sections has shown that in animals of an experimental group in traumatic zone there was revealed an active growth and myelinisation of a nerve conductors that wasn't marked in control group.

Key words: spinal cord trauma, mesenchymal stem cells, cell therapy.

Введение

Травматическая болезнь спинного мозга (ТБСМ) приобрела чрезвычайную актуальность в связи с ростом технического прогресса, что привело к резкому увеличению частоты травматических поражений позвоночника и спинного мозга. По данным ВОЗ, число больных с поражением спинного мозга составляет около 30 человек на 100 000 населения. В России численность больных с последствиями ТБСМ составляет порядка 8 тысяч человек. При этом зачастую пострадавшими являются социально активные, работоспособные люди. В подавляющем большинстве случаев последствием тяжелых повреждений спинного мозга является инвалидизация пациентов, что влечет за собой стойкую утрату трудоспособности и, как следствие, значительные социальные и экономические потери.

Существующие на сегодняшний день протоколы нейрохирургической коррекции и медикаментозной терапии цереброваскулярных заболеваний и травматических повреждений не способны обеспечить полное восстановление структуры и функции ЦНС и направлены лишь на предотвращение гибели нейронов, окружающих очаг поражения, развивающейся вследствие запуска каскада патобиохимических реакций.

Самым серьезным вторичным эффектом ТБСМ является образование рубца. В процессе участвуют самые разнообразные клетки: астроциты, микроглия, макрофаги, фибробласты и шванновские клетки. Рубец является механическим барьером, препятствующим восстановлению целостности спинного мозга. Кроме того, рубец содержит ингибиторы роста аксонов [9]. Предотвращение образования рубца или его деградация также может являться целью клеточной терапии.

Многочисленные экспериментальные исследования возможностей клеточной терапии в лечении

данных заболеваний вселяют большие надежды. В связи с этим использование возможностей регенеративной медицины, в частности клеточной терапии, как методов, стимулирующих структурно-функциональное восстановление ЦНС, является чрезвычайно актуальным, а дальнейшее исследование механизмов действия стволовых клеток приобретает особую научно-практическую значимость.

Материалы и методы

Выделение и культивирование ММСК из плаценты человека. ММСК были выделены из плаценты человека ферментативным способом [2, 3]. Клетки культивировали в культуральных флаконах («Greiner», Германия) в DMEM-F12 с добавлением FBS (10%), стрептомицина (100 мкг/мл), пенициллина (100 U/мл), L-глутамина (2 мМ) в CO₂-инкубаторе при температуре 37° С. Исходная концентрация клеток составляла 2,5×10⁵/флакон. При достижении 80–90% конfluenceности клетки снимали раствором трипсина-версена (в соотношении 1:1, 0,25%-ный трипсин и 0,02%-ный версен, «ПанЭко», Россия), после чего их дважды отмывали раствором Хэнкса и рассаживали в новые флаконы в исходной концентрации (см. выше).

Экспериментальные животные и моделирование спинальной травмы. В исследовании были использованы взрослые (2–3 месяца) самки мышей линии C57Bl/6. Все животные содержались в стандартных условиях (12 ч – свет, 12 ч – темнота) со свободным доступом к воде и брикетированному корму. Перед операцией проводили анестезию, используя эфирный наркоз. Для предотвращения передозировки наркоз давали кратковременными небольшими долями, добавляя его по мере необходимости в процессе операции. Животное фиксировали на животе. После подготовки операционного

поля животных подвергали дорсальной ламинэктомии на уровне 6–8-го грудных позвонков (Т6–Т8), обнажая, таким образом, дорсальную поверхность спинного мозга. Для создания стандартизованного ушиба спинного мозга использовали стерильный грузик весом 10 г. цилиндрической формы, с окончанием в виде конуса. Прицельное падение импактора на обнаженную зону спинного мозга проводили однократно с высоты 13 см.

В эксперименте были использованы 44 животных. Опытным животным (n=21) в область травмы непосредственно после ушиба вводили ММСК плаценты человека (1 млн в 0,1 мл физиологического раствора). Контрольной группе (n=23) в область травмы аналогичным образом вводили 0,1 мл физиологического раствора. После оперативного вмешательства производили гемостаз, рану ушивали наглухо. Для восстановления жизненных функций после операции животные помещались в контейнер, куда производилась подача кислорода каждые 15 мин в течение 2 часов.

Поскольку в послеоперационном периоде отмечались признаки дисфункции тазовых органов с нарушением мочеиспускания и испражнения, приводящие к развитию урогенитальных инфекций, дважды в сутки в течение месяца проводили эвакуацию мочи и кала ручным пособием через брюшную стенку путем осторожного массажа мочевого пузыря и толстого кишечника. С целью профилактики инфекционных осложнений в течение недели после операции животным внутримышечно вводили ампиокс из расчета 50 мг/кг веса.

Анализ восстановления локомоторных функций у мышей с травмой спинного мозга. Наиболее объективными факторами, позволяющими оценить ход восстановления после спинномозговой травмы (СМТ), являются тонус мышц задних конечностей, их произвольная и произвольная активность, а также живость рефлексов задних конечностей в ответ на болевые раздражения. Произвольную подвижность задних конечностей оценивали по спастическим сокращениям лап вследствие гипертонуса мышц, обусловленного автоматизмом спинного мозга. Болевую чувствительность анализировали по подергиванию задних конечностей в ответ на болевой стимул. Восстановление локомоторной активности животных оценивали непосредственно после операции, а также через 1, 3, 7, 14, 19, 21, 25 и 30 суток. Животному позволяли свободно перемещаться на открытой горизонтальной поверхности, размером 100×100 см. Регистрировали участие нижних конечностей в акте движения. Для оценки использовали шкалу BMS (Basso Mouse Scale) [4]. При оценке функции конечности учитывали активность и объем движений в суставах, участие конечности в акте движения, позицию конечности (на тыльной или подошвенной стороне стопы), положение ко-

нечности по отношению к туловищу, координацию функции передних и задних конечностей, а также способность удерживать стабильное положение тела. Шкала разделена на 10 баллов от 0 до 9, где 0 баллов – полный паралич конечностей, а 9 – отсутствие дефицита локомоторной активности.

Гистологическое исследование спинного мозга мышей. На 30-е сутки после нанесения травмы производили забой животных методом цервикальной дислокации. Выделяли фрагменты позвоночного столба длиной 3 см, включающие зону травмы и неповрежденные сегменты выше и ниже травмы. Фрагменты позвоночного столба освобождали от мягких тканей и осторожно убрали остистые отростки и небольшие кусочки ткани, взятые в зоне травмы, а также выше и ниже ее. Образцы ткани спинного мозга фиксировали в 2,5%-ном растворе формальдегида в течение 24 часов. Далее их импрегнировали в 1%-ном OsO_4 , обезвоживали в спиртах и заключали в эпоксидную смолу «Аралдит». Готовили полутонкие срезы толщиной 1,0 мкм. Срезы фотографировали с помощью цифровой фотокамеры и проводили двумерную реконструкцию ткани, используя программу «PhotoStitch» (Canon). Реконструкция позволяла сочетать высокое разрешение и охват значительных площадей для анализа.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Microsoft Excel». Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Для сравнения межгрупповых показателей динамики восстановительных процессов использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия рассматривали как статистически значимые при значении уровня достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ смертности животных. Острый период спинальной травмы характеризуется спинальным шоком, проявлением которого является нарушение функции органов, иннервируемых от сегментов спинного мозга, находящихся ниже места поражения, в частности задних конечностей, и тазовых органов. Арефлексия органов малого таза приводит к застою мочи и кала и, как следствие, развитию урогенитальных инфекций.

Основной пик смертности животных приходился на первую неделю после операции, то есть в острой фазе заболевания. Несмотря на ежедневное ручное пособие при мочеиспускании, а также применение антибиотика, в течение первой недели после травмы в контрольной группе падеж животных составил свыше 21%. В опытной группе животных смертность составила не более 14%.

На второй неделе после операции вследствие смены застойных явлений автоматизмом тазовых

органов, проявляющимся в непроизвольных опорожнениях мочевого пузыря и кишечника, смертность значительно снижалась. Так, на протяжении всего дальнейшего эксперимента в контрольной группе погибло не более 9% животных от общего количества, задействованного в эксперименте, в опытной группе животных смертности не наблюдалось.

Причиной смерти практически во всех случаях служила восходящая урогенитальная инфекция. При вскрытии этих мышей обнаруживались переполненный мочевой пузырь с признаками инфекции (стенки мочевого пузыря отечные, в моче обнаруживались хлопья) и расширение почечных лоханок и мочевыводящих путей. Проводимого ежедневно массажа мочевого пузыря, видимо, недостаточно для эффективной эвакуации мочи, вероятно, вследствие стойкого спазма сфинктера мочевого пузыря.

Анализ функционального восстановления животных. Проявлениями спинального шока являются вялые параличи и парезы с выпадением рефлексов задних конечностей. По мере ликвидации явлений спинального шока и восстановления автоматизма деятельности спинного мозга ниже уровня поражения вялый паралич сменяется спастическим парезом, появляются ранее выпавшие рефлексy. Расстройства чувствительности становятся менее выраженными. Незначительная положительная динамика заболевания может быть связана с компенсаторной деятельностью выживших нейронов и обусловлена реорганизацией нейронных ансамблей, новообразованием синапсов и спрутингом аксонов [1]. Однако подобные регенераторные возможности резко ограничены. Таким образом, исследование позиции и тонуса мышц задних конечностей, их чувствительности, произвольной и непроизвольной активности позволяет объективно оценить ход восстановления животных после травмы.

Общая двигательная активность животных восстанавливалась в течение первых 4–5 дней после операции, по крайней мере, у опытных мышей. Сразу после операции и в течение 1–2 дней наблюдались отчетливые признаки спинального шока: вялый паралич, выпадение сенсорной и рефлекторной функций задних конечностей. Вследствие атонии мышц задние конечности были разогнуты во всех суставах. В подавляющем большинстве случаев отмечалось поражение по типу задней параплегии. При этом выявлялась арефлексия в ответ на болевые раздражители.

К концу первой недели наблюдались признаки разрешения спинального шока, восстанавливалась общая двигательная активность экспериментальных животных за счет передвижения на передних лапах. У 33% опытных животных к третьей неделе в той или иной степени восстанавливалась

чувствительность задних конечностей на болевое раздражение, что является гораздо лучшим результатом по сравнению с контрольной группой (13%).

Оценка восстановления локомоторной функции проводилась в тесте «открытое поле» с использованием шкалы BMS. Исследование достоверно показало, что восстановление функции конечностей опытных животных происходит гораздо быстрее и эффективнее. Непроизвольная подвижность задних конечностей по типу спастических сокращений наблюдается у большинства опытных животных к концу 1-й – началу 2-й недели. Чаще восстанавливается одна из конечностей. Сначала вялый паралич сменялся спастическим парезом, появлялся тонус мышц, конечность устанавливалась в физиологическое положение, затем наблюдались небольшие спастические мышечные сокращения. Примерно в это же время отмечалось восстановление чувствительности.

По результатам теста уже к 7-м суткам после операции и трансплантации ММСК происходило достоверное увеличение объема движения в задних конечностях животных опытной группы. Средний балл по шкале BMS составил $1,69 \pm 0,26$, в то время как в контрольной группе средний балл $0,80 \pm 0,31$ ($p < 0,05$) (рис. 1). В дальнейшем у 83% животных опытной группы нормализовался тонус мышц и в той или иной степени восстанавливалась произвольная функция задних конечностей, в то время как в контрольной группе способность к произвольным движениям не выявлялась на протяжении всего времени наблюдения.

По окончании срока наблюдения (на 30-е сутки) средний балл опытной группы составил $4,33 \pm 0,41$ (рис. 1), что по шкале BMS соответствует произвольным движениям задних конечностей, участию их в ходьбе, способности опираться при ходьбе, а также положению конечности на подошвенной поверхности стопы.

Большинство мышей контрольной группы оставались парализованными в течение всего срока эксперимента, и лишь у 17% отмечалась смена параплегии спастическим парезом с частичным восстановлением чувствительности задних конечностей. В контрольной группе средний балл по шкале BMS составил $1,33 \pm 0,67$, что соответствует легкому непроизвольному движению в нижних конечностях ($p < 0,05$).

Гистологическое исследование спинного мозга. При внешнем осмотре спинного мозга мышей после травмы практически во всех случаях фиксировали разрастание рубцовой ткани и плотное сращивание спинного мозга с окружающими тканями. Также наблюдали рубцовое сужение травмированного участка спинного мозга, напоминающее «песочные часы». Развитие нейроглиального рубца обусловлено активацией

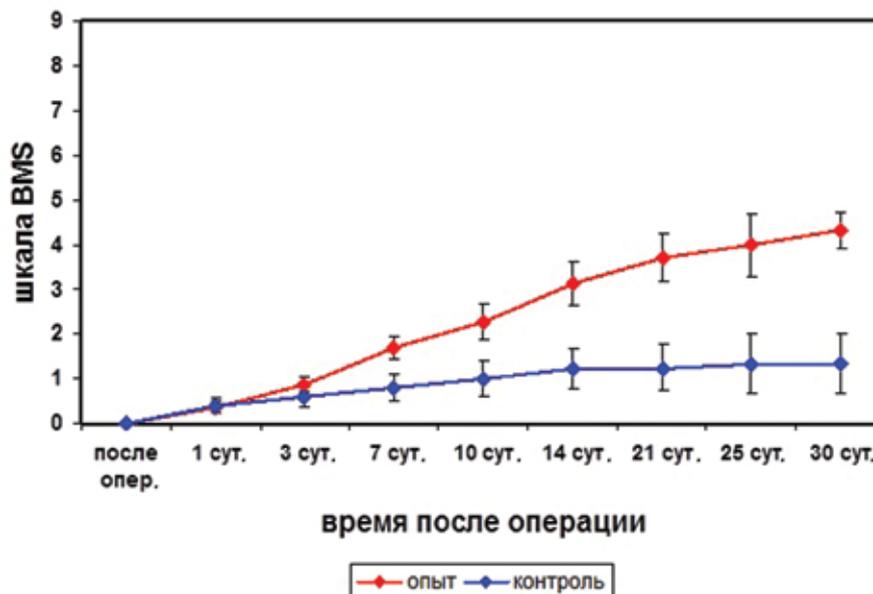


Рис. 1. Восстановление локомоторной функции задних конечностей по шкале BMS

местных фибробластов, астроцитов и эндотелиальных клеток в зоне повреждения. Он препятствует прорастанию аксонов, что в совокупности с апоптозом шванновских клеток и, соответственно, с дефицитом нейротрофических факторов, выделяющихся олигодендроцитами, а также низкой активностью роста взрослых аксонов, обусловленной присутствием ингибирующих факторов, выделяющихся в результате травмы, таких как Nogo-A, миелин-ассоциированных гликопротеинов и миелиновых гликопротеинов олигодендроцитов, приводит к дегенерации имеющихся аксонов и не дает возможности развиваться новообразованным [8].

Все вышеперечисленные причины объясняют низкую эффективность современных методов лечения, которые, как показывают многочисленные исследования, не приводят к достоверному увеличению аксональной регенерации [7].

Так, у животных контрольной группы в зоне травмы и вокруг нее формировался соединительнотканый рубец, через который на протяжении 30 суток не наблюдалось прорастания аксонов. У животных с интраспинально введенными клетками плаценты через 30 суток после операции в зоне травмы наблюдались активный рост и миелинизация нервных проводников (рис. 2).

В зоне, граничащей с областью поражения, в группе мышей, получивших клетки плаценты, наблюдалось образование значительно большего числа миелинизированных волокон, особенно каудальнее травмированного участка, чем в контрольной группе.

Одним из возможных механизмов положительного влияния ММСК на течение ТБСМ являются замещение утраченных нейронов, встраи-

вание в нейронные ансамбли и восстановление утраченной функции. Также важным механизмом действия ММСК является паракринный эффект ММСК, отмеченный в работах разных авторов. Известно также, что стволовые клетки секретируют большое количество растворимых факторов, которые прямо или опосредованно влияют на репаративные процессы. Так, показано, что ММСК продуцируют различные цитокины, включая факторы, стимулирующие воспалительный ответ, такие как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли (TNF), белок хемотаксиса макрофагов (MCP-1). Кроме того, ММСК секретируют факторы, регулирующие иммунную воспалительную реакцию (интерлейкин-11 – IL-11) и ингибирующие ее (трансформирующий фактор роста- β – TGF- β) [6]. Такие факторы, как VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), плацентарный ростовой фактор (PDGF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), также секретируемые мезенхимальными стромальными клетками, способствуют активизации неоангиогенеза. Более того, было показано, что продукция этих факторов значительно возрастает в условиях гипоксии тканей, которая сопровождает травматическое повреждение спинного мозга [5]. А секреция таких молекул, как нейротрофический фактор мозга (BDNF), фактор роста нервов (NGF) и фактор роста фибробластов (bFGF), предотвращает апоптоз клеток в пограничной с некрозом области и способствует выживаемости оставшихся клеток [8].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что трансплантация ММСК способствует уменьшению неврологического дефицита и восстановлению произвольной двигательной

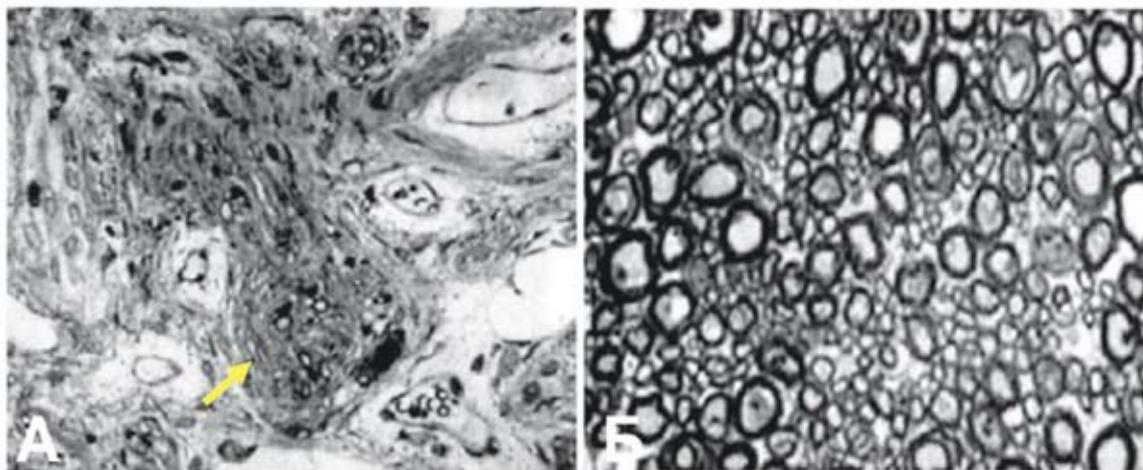


Рис. 2. Миелинизированные нервные волокна через 30 дней после операции и интраспинального введения клеток плаценты. А – косой срез миелинизированного нервного волокна в соединительнотканном рубце (показан стрелкой); Б – миелинизированные нервные волокна ниже уровня травмы через 30 дней после операции и трансплантации клеток плаценты. Двумерная реконструкция полутонких срезов (импрегнация тетраоксидом осмия)

активности у травмированных мышей по сравнению с контрольной группой. В данной работе удалось зарегистрировать активацию аксонального роста и миелинизацию нервных волокон непосредственно в области травмы и в пограничных зонах у животных после трансплантации человеческих плацентарных МСК, чего не наблюдалось в контрольной группе мышей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейротравматология. Справочник / Под ред. А. Н. Коналовой, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. – М.: Феникс, 1994. – 567с.
2. Суздальцева Ю. Г., Бурунова В. В., Вахрушев И. В., Ярыгин В. Н., Ярыгин К. Н. Сравнение способности к дифференцировке мезенхимальных клеток человека, выделенных из разных источников, в ткани мезодермального происхождения // Клеточн. технологии биологии и мед. – 2007. – № 1. – С. 3–10.
3. Суздальцева Ю. Г., Бурунова В. В., Петракова Н. В., Вахрушев И. В., Ярыгин К. Н., Ярыгин В. Н. Сравнительный анализ цитофенотипов клеток мезенхимального ряда, изоли-

рованных из тканей человека // Клеточн. технологии биологии и мед. – 2007. – № 1. – С. 38–45.

4. Basso D. M., Fisher L. C., Anderson A. J., Jakeman L. B., McTigue D. M., Popovich P. G. Basso Mouse Scale for locomotion detects differences in recovery after spinal cord injury in five common mouse strains // J. neurotrauma. – 2006. – № 23 (5). – P. 635–659.
5. Cook M. M., Kollar K., Brooke G. P., Atkinson K. Cellular therapy for repair of cardiac damage after acute myocardial infarction // Int. j. cell. biol. – 2009. – 2009:906507.
6. Deans R., Moseley A. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses // Exp. hematol. – 2000. – № 28 (8). – P. 875–884.
7. Miller R. H., Bai L., Lennon D. P., Caplan A. I. The potential of mesenchymal stem cells for neural repair // Discov. med. – 2010. – № 9 (46). – P. 236–242.
8. Fitch M. T., Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure // Exp. neurol. – 2008. – № 209 (2). – P. 294–301.
9. Silver J., Miller J. H. Regeneration beyond the glial scar // Nat. rev. neurosci. – 2004. – Feb. № 5 (2). – P. 146–156.

Поступила 26.06.2014

Н. В. КОСТЕНКО¹, С. С. ШОМИРОВ³, В. И. ЕСИН², В. Ю. ХАЛОВ², Ю. П. ТИТОВА²

ДИНАМИКА РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ ГЕМОРРОИДЭКТОМИИ

¹Кафедра общей хирургии с курсом последипломного образования

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; тел. +7 (8512) 523659. E-mail: agma@astranet.ru;

²ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (г. Астрахань), Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2; тел. +7 (8512) 210199. E-mail: lazer@astranet.ru;

³Атырауская областная больница КГКП,