

К ВОПРОСУ О МАТЕМАТИЧЕСКОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЭПИДЕРМИСЕ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ РАН

Д. Б. Никитюк¹, А. А. Глухов², Н. Т. Алексеева²

¹ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова” Минздравсоцразвития России, г. Москва, Россия

²ГБОУ ВПО “Воронежская государственная медицинская академия
им. Н. Н. Бурденко” Минздравсоцразвития России, г. Воронеж, Россия

С целью изучения течения процесса заживления асептических и гнойных ран в зависимости от видов применявшейся местной терапии (использование тромбоцитарного концентрата и гидроимпульсной санации) проведено исследование изменения площади раны и состояния эпидермиса в зависимости от вида терапии с использованием гистохимических маркеров биосинтетической активности (РНК, SH-группы) с последующим математическим моделированием указанных процессов с использованием методов многомерной и одномерной линейной регрессии. В качестве независимых непрерывных предикторов использовались значения оптической плотности изученных гистохимических маркеров, категориальных предикторов – тип течения раневого процесса (асептический или гнойный) и применявшийся вид терапевтического воздействия, зависимой переменной выступала площадь раны.

Ключевые слова: тромбоцитарный концентрат, гидроимпульсная санация, математическое моделирование раны.

© D. B. Nikityuk, A. A. Glukhov, N. T. Alekseeva, 2012

On the Question of the Epidermis Histochemical Changes Mathematical Modeling During Wound Healing

In order to study the healing of aseptic and septic wounds process progress, its dependence on the species of used local therapy (the use of platelet concentrate and the reorganization of hydroimpulsive sanation, study of changes in the area of the wound, depending on the type of therapy with the use of histochemical markers of biosynthetic activity (RNA, SH-group) with subsequent mathematical modeling of these processes using methods of multivariate and one-dimensional linear regression. As an independent continuous predictor variables used in the optical density of the applied histochemical markers, categorical predictor variables – the type of wound healing process (aseptic or purulent) and the type of applied therapeutic intervention, the dependent variable, the area of the wound appeared.

Keywords: platelet concentrate, hydroimpulsive sanation, mathematical modeling of the wound.

Введение

Исследование закономерностей течения процессов заживления ран является в настоящее время одной из важных проблем современной теоретической и практической медицины [1, 2, 5]. Результативность лечения определяется качественными и количественными характеристиками морфологического эквивалента, включающими структурно-функциональную оценку состояния кожи и подлежащих тканей, особенности и продолжительность восстановительного периода [7]. Одним из эффективных средств изучения этих закономерностей является математическое моделирование, при этом раневой процесс рассматривается как сложная многокомпонентная система. Свидетельством данного положения служит неуклонный рост интереса клиницистов и исследователей в области экспериментальной медицины к применению в

ходе научного поиска разнообразных математических методов [6, 9].

Математическое моделирование достаточно широко используется в изучении как нормальных физиологических, так и патологических процессов и является в настоящее время одним из актуальных направлений научных исследований. Это связано с тем, что современная медицина по сути представляет собой в основном экспериментальную науку, накопившую огромный эмпирический опыт воздействий на ход тех или иных патологических процессов путем использования различных средств: медикаментозных, хирургических и физиотерапевтических методов. При этом для детального изучения течения процессов в биологических объектах существует ряд существенных ограничений, поэтому в ряде случаев наиболее эффективным аппаратом их исследования является именно математическое моделирование.

Необходимо заметить, что такие параметры модели, как вид терапии или тип течения раневого процесса не могут иметь числового выражения (без предположения о численном кодировании предикторов), в то время как величины оптической плотности представлены в виде некоторой упорядоченной последовательности. Поэтому нами был использован подход на основе анализа категоризованных данных [3, 4] с формированием регрессионных моделей динамики изученных показателей в процессе заживления.

Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование проводилось на 196 половозрелых крысах самцах массой 250–280 г., которым под наркозом на передней поверхности бедра наносили стандартную рану 1,0×0,5 см. Работа включала два блока исследований. Первый блок был направлен на изучение репаративных процессов в асептических ранах, включал в себя две опытные группы и одну контрольную по 7 животных в группе. В первой опытной группе лечение ран осуществляли с помощью тромбодитарного концентрата (ТК) с концентрацией тромбоцитов не менее 1 млн/мкл, во второй опытной группе лечение ран заключалось в проведении гидроимпульсной санации (ГИС). Для проведения ГИС применялось оригинальное устройство “УГОР–1М”, позволяющее локально воздействовать струей изотонического раствора хлорида натрия на небольшую по площади рану, при котором происходит удаление некротических масс. В контрольной группе лечение не проводилось. Второй блок исследований был посвящен изучению селективного и комбинированного влияния ТК и ГИС на репаративные процессы в гнойных ранах. Данный блок включал четыре экспериментальные группы. Для моделирования гнойного процесса в сформированный раневой карман вносилась культура *Staphylococcus aureus* в дозе 10¹⁰ микробных тел в 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Лечение гнойных ран во всех группах начинали на 3 сутки от момента их моделирования с предварительного проведения хирургической обработки. В первой опытной группе на рану наносили ТК, во второй опытной группе проводили ГИС раны изотоническим раствором хлорида на-

трия. В третьей опытной группе на рану воздействовали гидроимпульсным потоком изотонического раствора хлорида натрия, а затем наносили слой ТК. В контрольной группе лечение ограничивалось только хирургической обработкой.

Для макроскопической оценки восстановительных процессов применяли планиметрический метод – измеряли площадь раны в разные сроки. Для гистологических исследований после фиксации материала в формалине изготавливали парафиновые срезы, производили окрашивание гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Большое значение для структурно-функциональной оценки репаративных процессов имеет анализ гистохимических исследований метаболических изменений в клетках росткового слоя эпидермиса [2, 7]. С этой целью определяли содержание РНК с Азуром Б по S. Shea [10] и сульфгидрильных групп (SH-групп) белков по Шевремону и Фредерику [8]. Количественную оценку продуктов гистохимических изменений проводили в пределах росткового слоя, включающего в себя функционально активные базальный и шиповатый слои, с помощью анализатора изображений “Видеотест”. Взятие материала для морфологических исследований осуществлялось на 1, 3, 5, 7 сутки от начала лечения.

Результаты и их обсуждение

При изучении планиметрических показателей были получены данные, указывающие, что наиболее значимое уменьшение площади ран отмечено в первой опытной группе, при использовании ТК. Менее выраженная положительная динамика течения раневого процесса во второй опытной группе была вызвана более травматичным действием гидроимпульсного потока на ткани (табл. 1).

Оценка морфологической картины у животных контрольной группы на 1 сутки позволяет констатировать наличие некротических масс, заполняющих раневой дефект, края раны инфильтрированы лейкоцитами. Анализ гистохимических изменений в пределах росткового слоя показывает, что при выявлении РНК клетки дают преимущественно равномерную реакцию. Топохимия продукта реакции в пределах слоев эпидермиса характеризуется более выраженной реакцией на уровне базального и шиповатого слоев,

Таблица 1

Динамика изменений площади ран у животных I блока исследования (мм²) (M±σ)

№ группы	Срок после нанесения раны				
	Сразу после нанесения раны	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
Контрольная группа	49,8±3,3	36,7±5,3	15,4±3,6	8,8±4,1	3,1±2,2
I опытная группа (ТК)	49,7±3,0	30,6±2,9	13,6±5,6	4,3±1,5*	1,4±0,7
II опытная группа (ГИС)	49,9±3,4	43,1±8,6	23,4±3,7	11,6±3,0	4,1±1,9

Примечание: * – достоверность различий признаков по сравнению с контрольной группой для каждого экспериментального срока (p<0,05).

Таблица 2

Средние значения оптической плотности РНК (усл.ед.) в клетках росткового слоя эпидермиса в процессе заживления асептических ран (M±σ)

№ группы	Срок после нанесения раны			
	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
Контрольная группа	0,27±0,06	0,29±0,07	0,31±0,02	0,32±0,02
I опытная группа (ТК)	0,31±0,08	0,33±0,05	0,35±0,01*	0,36±0,01*
II опытная группа (ГИС)	0,28±0,05	0,28±0,07	0,30±0,08	0,31±0,06

Примечание: * – указаны достоверные различия (p<0,05) для контроля и I группы.

Таблица 3

Средние значения оптической плотности SH-групп (усл.ед.) в клетках росткового слоя эпидермиса в процессе заживления асептических ран (M±σ)

№ группы	Срок после нанесения раны			
	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
Контрольная группа	0,27±0,06	0,27±0,05	0,30±0,05	0,26±0,05
I опытная группа (ТК)	0,29±0,05	0,28±0,06	0,39±0,02*,**	0,35±0,01*
II опытная группа (ГИС)	0,27±0,06	0,28±0,06	0,29±0,07	0,27±0,05

Примечание: * – указаны достоверные различия для уровня p<0,05 для контроля и I группы; ** – указаны достоверные различия для уровня p<0,05 для I и II группы.

что определяется функциональными особенностями росткового слоя. Низкий уровень реакции при определении SH-групп в цитоплазме росткового слоя эпидермиса соответствует наличию посттравматического воспаления с преобладанием компонентов повреждения тканей. На 3 сутки у животных контрольной группы определяются изменения в эпидермисе, связанные с перестройкой, обеспечивающей повышение пластических функций; в пределах дермы на фоне воспалительной реакции, связанной с очищением от продуктов распада, наблюдаются пролиферативные изменения, появляются единичные очаги грануляционной ткани. Лейкоцитарный демаркационный вал отделяет поврежденные ткани. Гистохимические изменения выражаются в активации синтетических процессов, что проявляется повышением оптической плотности при выявлении РНК и SH-групп в пределах

росткового слоя эпидермиса (табл. 2, 3). К 5 суткам в результате повышения пролиферативной активности эпителий покрывает рану в направлении от периферии к центру. В дерме увеличивается количество грануляционной ткани, заполняющей раневой дефект. Эпителизация сочетается с активацией метаболических процессов, что подтверждается увеличением среднего значения оптической плотности изучаемых показателей. На 7 сутки в препаратах контрольной группы животных отмечается почти полное заполнение раневого дефекта грануляционной тканью. Данный экспериментальный срок характеризуется разворачиванием возможностей эпителия к пластическим преобразованиям; в случае полного закрытия раневого дефекта толщина эпидермиса приближается к уровню интактного. В герминативных слоях определяется увеличение уровня РНК на фоне снижения оптической

ской плотности сульфгидрильных групп. Относительно низкий градиент распределения интенсивности реакции на SH-группы в направлении к поверхности эпидермиса указывает на неполную дифференцировку клеток изучаемого эпителиального пласта.

Морфологический анализ позволил установить реакцию мягких тканей на воздействие ТК при лечении асептических ран. Отличительной особенностью первого экспериментального срока является более раннее формирование лейкоцитарного вала, отграничивающего поврежденные и интактные ткани. Интерстициальный отек выражен слабо. Средняя величина оптической плотности содержания РНК превышает аналогичный показатель в контрольной группе. Увеличение уровня SH-групп свидетельствует о повышении интенсивности процессов обмена цистеина на фоне применения тромбоцитарного концентрата. К третьим суткам сохраняется четкий лейкоцитарный вал. Для клеточного компонента в пределах дермы характерен полиморфизм; активно протекает процесс ангиогенеза, участки грануляционной ткани более многочисленны, идет процесс образования коллагеновых волокон. Показатели содержания РНК и SH-групп в эпителии превышают значения в группе контроля, что соответствует повышению пролиферативной активности, выражающейся в восстановлении целостности эпидермиса от периферии к центру. На 5 сутки восстановительные процессы выражаются в активном образовании грануляционной ткани и регенерации эпителия. Края раны сближаются за счет закрытия эпидермисом раневого дефекта. Гистохимические изменения подтверждают, что в результате перестройки клетки росткового слоя оказываются в состоянии осуществлять потенцию роста и участвовать в восстановлении дефекта тканей. Определение содержания РНК позволяет установить наиболее высокий уровень среднего значения оптической плотности по сравнению с контролем и предыдущими экспериментальными сроками. Клетки росткового слоя также имеют наиболее значительное содержание сульфгидрильных групп. Возрастание реакционной способности SH-групп идет по направлению к поверхности, что определяется процессами стратификации эпидермиса. На 7 сутки после применения ТК морфофунк-

циональные перестройки в пределах раны характеризуются созреванием грануляционной ткани. Обнаруживаются многочисленные коллагеновые волокна, окруженные фибробластами. В глубине раны встречаются единичные клетки воспалительного ряда, но преобладают пролиферативные процессы. Образование грануляционной ткани тормозится эпителизацией раны. В эпидермисе возрастают пластические процессы, которые гистохимически выражаются повышением содержания РНК в пределах росткового слоя в сравнении с уровнем контрольной группы. Среднее значение оптической плотности SH-групп превышает показатель контроля, но, по сравнению с предыдущим экспериментальным сроком, наметилась тенденция к снижению ее величины, что указывает на стабилизацию процессов кератинизации.

После применения ГИС на 1 сутки в препаратах наблюдаются некротические массы в области дефекта ткани. Края раны инфильтрированы. Отек и инфильтрация распространяются на глубже лежащие ткани; отмечается полнокровие сосудов и стаз форменных элементов в расширенных капиллярах. Показатели содержания РНК и SH-групп незначительно отличаются от контрольного уровня. На 3 сутки формируется лейкоцитарный вал, но границы его размыты. В глубоких слоях сохраняются воспалительная инфильтрация и некротизированные мышечные волокна. Синтетические процессы в пределах эпидермиса снижены, о чем свидетельствует невысокий уровень гистохимических реакций, не превышающих предыдущий экспериментальный срок. На 5 сутки дефект раны в большинстве случаев начинает реэпителизироваться. Увеличивается содержание грануляционной ткани, но остается повышенным количество клеток воспалительного ряда. На замедление процессов регенерации указывает низкий уровень оптической плотности РНК и SH-групп. На 7 сутки после проведения ГИС в зоне раневого дефекта определяется зрелая грануляционная ткань с большим количеством фибробластов, коллагеновые волокна разнообразного направления окружены клетками пролиферативного ряда. Встречаются единичные очаги воспалительной инфильтрации в глубине дермы. Эпителий частично покрывает грануляционную ткань, процессы стратификации в эпи-

Таблица 4

Динамика изменений площади ран у животных II блока исследования (мм²) (M±σ)

№ группы	Срок после нанесения раны				
	Перед началом	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
Контрольная группа	49,0±2,9	43,7±6,2	23,8±8,1	14,3±4,8	5,1±2,5
I опытная группа (ТК)	50,1±3,5	44,5±5,9	25,8±2,5	16,3±5,0	6,1±2,0
II опытная группа (ГИС)	50,0±3,7	43,2±4,3	20,3±7,5	10,5±3,1	3,5±2,6
III опытная группа (ГИС+ТК)	50,1±3,2	40,8±5,4	18,0±3,0	7,3±2,9	1,5±0,3

Примечание: * – достоверность различий признаков по сравнению с контрольной группой и III опытной группой (P<0,05).

Таблица 5

Средние значения оптической плотности РНК (усл.ед.) в клетках росткового слоя эпидермиса в процессе заживления гнойных ран (M±σ)

№ группы	Срок после нанесения раны			
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
Контрольная группа	0,28±0,07	0,29±0,04	0,27±0,02	0,29±0,02
I опытная группа (ТК)	0,29±0,05	0,29±0,06	0,30±0,05	0,31±0,05
II опытная группа (ГИС)	0,30±0,05	0,31±0,03	0,32±0,04	0,32±0,02
III опытная группа (ГИС+ТК)	0,29±0,05	0,31±0,03	0,33±0,02*	0,32±0,02*

Примечание: * – указаны достоверные различия (p<0,05) для контроля и III группы.

Таблица 6

Средние значения оптической плотности SH-групп (усл.ед.) в клетках росткового слоя эпидермиса в процессе заживления гнойных ран (M±σ)

№ группы	Срок после нанесения раны			
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
Контрольная группа	0,26±0,05	0,27±0,05	0,28±0,06	0,29±0,07
I опытная группа (ТК)	0,27±0,08	0,28±0,07	0,31±0,07	0,30±0,06
II опытная группа (ГИС)	0,30±0,06	0,31±0,07	0,33±0,08	0,31±0,06
III опытная группа (ГИС+ТК)	0,30±0,07	0,33±0,08	0,35±0,06*	0,35±0,06

Примечание: * – указаны достоверные различия (p<0,05) для контроля и III группы.

дермисе замедлены. Уровень гистохимических показателей незначительно отличается от значений контрольной группы (табл. 2, 3).

Оценка планиметрических показателей при исследовании гнойных ран показала, что достоверно лучший лечебный эффект заживления имеется при комбинированном применении ГИС с последующим нанесением ТК (табл. 4).

В препаратах контрольной группы через сутки после моделирования в полости раны определяются гнойно-некротические массы, глубокая лейкоцитарная инфильтрация с выраженным отеком. На 3 сутки воспалительная реакция нарастает, отмечается полиморфный воспалительный инфильтрат. В глубине ра-

ны сохраняется интерстициальный отек. Величина среднего значения оптической плотности РНК, так же как и SH-групп, незначительно превышает уровень предыдущего экспериментального срока (табл. 5, 6). Через 5 суток морфологическая картина отличается сохранением большого количества клеток фазы воспаления. Молодая грануляционная ткань расположена тонким слоем. В глубоких слоях дермы сохраняется интерстициальный отек. Гистохимические показатели картины эпидермиса не отличаются от предыдущего срока. На 7 сутки отмечается заполнение раневого дефекта грануляционной тканью с большим количеством фибробластов, в глубине раны определяются микроабсцессы, происходит реэпи-

телизация раны. На активацию биосинтетических процессов указывает повышение среднего значения оптической плотности РНК и SH-групп в пределах росткового слоя.

Через сутки после применения ТК в препаратах животных 1 опытной группы четко определяется преобладание воспалительной реакции. Дефект заполнен гнойно-некротическими массами, стенки раны обильно инфильтрированы лейкоцитами, выражен интерстициальный отек. Гистохимические показатели в эпителии сохраняют уровень контрольных значений. На 3 сутки опытные образцы характеризуются наличием широкого демаркационного лейкоцитарного вала с размытыми границами. В дне раны появляются мелкие единичные участки грануляционной ткани. Стенки в области раневого дефекта отечны. Гистохимические показатели достоверно не отличаются от предыдущего экспериментального срока. На 5 сутки усиливаются пролиферативно-регенераторные процессы на фоне сохраняющейся воспалительной реакции. Начинается процесс эпителизации раневого дефекта. Обменные процессы в эпидермисе характеризуются незначительным повышением. Через 7 суток после применения ТК сохраняется дефект тканей, заполненный фибрином, но края раны сближаются. В качественном отношении определяется зрелая грануляционная ткань, содержащая многочисленные фибробласты и клетки воспалительного ряда. Эпителий нарастает на грануляционную ткань без признаков окончания дифференцировки. Величина среднего значения оптической плотности РНК незначительно превышает уровень предыдущего экспериментального срока. Уровень SH-групп повышен по сравнению с контрольной группой, но, по сравнению с предыдущими сроками, наметилась тенденция к снижению.

Исследование гнойных ран после применения ГИС позволило установить, что через сутки после лечения в качественном отношении морфологическая картина не отличается от контрольной группы, но наблюдается большая выраженность сосудистой реакции, что определяет дальнейшее течение раневого процесса, влияя не только на защитные реакции, но и на регенераторные процессы. Гистохимически отмечается повышение обменных процессов. На 3 сутки в

препаратах ран опытной группы наблюдается отграничение воспалительного инфильтрата, с преобладанием макрофагальной реакции. В области дна раны появляются участки молодой грануляционной ткани. Обменные процессы характеризуются активацией синтеза РНК и SH-групп (табл. 5, 6). На 5 сутки наблюдается увеличение толщины слоя грануляционной ткани с преобладанием клеток пролиферативного ряда. Края раны сближаются, начинается формирование эпидермального пласта в области дефекта. Среднее значение РНК понижено (табл. 5) на фоне повышения реакционной способности SH-групп (табл. 6). На 7 сутки зрелая грануляционная ткань заполняет значительную часть дефекта. Коллагеновые волокна в окружении многочисленных фибробластов. Происходит реэпителизация раны. Отмечается динамика повышения среднего значения оптической плотности РНК в клетках росткового слоя эпидермиса. Среднее значение оптической плотности сульфгидрильных групп уменьшилось по сравнению с предыдущим сроком, но превышает контрольный уровень.

Морфологическая картина в области раневого дефекта через сутки после моделирования при комбинированном применении ГИС и ТК не отличается от данного срока других экспериментальных групп. Гистохимические показатели метаболических процессов в эпидермисе незначительно повышены по сравнению с контрольным уровнем, но не имеют достоверных различий по сравнению с экспериментальной группой, где применяли ГИС. На 3 сутки воспаление в области раневого дефекта приобретает локализованный характер, появляется грануляционная ткань, покрывающая дно раны. Активно происходит ангиогенез. Эпидермис в области краев раны утолщается, что свидетельствует о пролиферации эпителиальных клеток. Определяется повышение уровня выявляемых показателей (табл. 5, 6), что указывает на активацию процесса созревания эпидермиса. Через 5 суток раневой дефект заполняется грануляционной тканью, уменьшается отек, снижается содержание клеток воспалительного ряда. Многочисленные коллагеновые волокна окружены фибробластами, расположение пучков преимущественно горизонтальное, что свидетельствует о зрелости грануляционной ткани. Эпите-

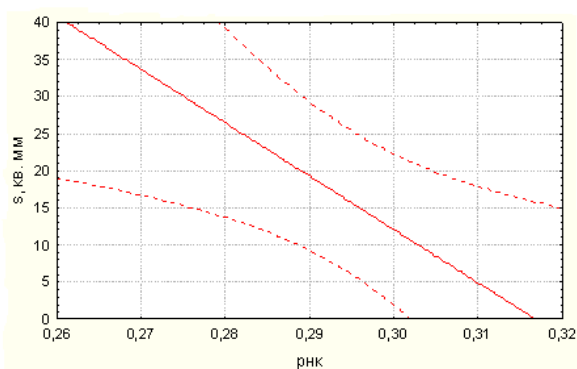


Рис. 1. График регрессионной зависимости площади асептических ран от содержания РНК. $S=227,7136-7188576*x$; 0,95 доверительный интервал.

лий нарастает на грануляционную ткань, границы эпителия превышают уровень интактной кожи. Характерна интенсификация обменных процессов. Через 7 суток в пределах раневого дефекта воспалительные явления почти полностью исчезают, образуется значительное количество грануляционной ткани с выраженными клеточными компонентами и ангиогенезом. В некоторых препаратах эпидермис полностью закрывает раневой дефект, стратификация эпидермиса соответствует уровню зрелой ткани. Среднее значение оптической плотности содержания РНК в клетках росткового слоя превышает контрольные значения, но отмечается ее снижение по сравнению с уровнем после 5 суток, что указывает на стабилизацию синтетических процессов в покровных тканях. Уровень обменных процессов при участии SH-групп по результатам оценки их содержания не отличается от предыдущего экспериментального срока (табл. 5, 6).

В результате проведенного моделирования был получен ряд регрессионных моделей, пример одной из них приведен на рис. 1.

Полученные результаты указывают на тесную регрессионную зависимость ($r=0,97$) изменения площади асептической раны и содержания РНК как маркера биосинтетических процессов при использовании в качестве метода местной терапии тромбоцитарного концентрата. Значения полученных коэффициентов корреляции в рамках использовавшихся моделей приведены на рис. 2.

Таким образом, поиски морфологического обоснования применяемых мето-

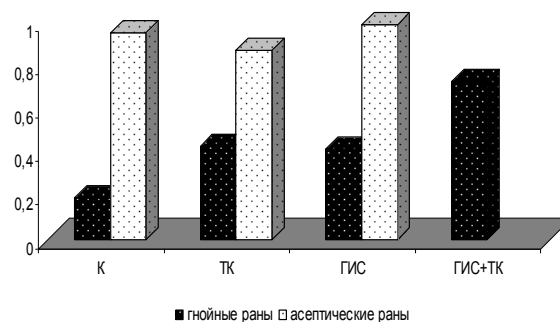


Рис. 2. Значение коэффициента корреляции содержания РНК и площади ран. Обозначения: К – контрольные группы; ТК – группы с применением ТК; ГИС – группы с применением ГИС; ГИС+ТК – группы с комплексным лечением ГИС+ТК.

дов лечения позволяют оптимизировать условия для реализации пролиферативно-репаративных процессов при заживлении ран. Выявлена ранозаживляющая активность ТК при лечении асептических ран, что проявляется в сокращении сроков реэпителизации раневого дефекта, ускорении дифференцировки и стратификации эпидермиса, на фоне данного лечения усиливается пролиферация фибробластов, неоангиогенез и продукция коллагена. В гнойных ранах оптимальным является применение комплексного воздействия, включающего ГИС с целью очищения раны и ТК для стимуляции процессов регенерации в области поврежденных тканей.

Список литературы

1. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Дробушевская А.И., Теплякова О.В., Пожиленкова Е.А., Котиков А.Р. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран // Новости хирургии. 2011. Т. 19, № 3. С. 101–110.
2. Глухов А.А., Семенов С.Н., Алексеева Н.Т., Остроушко А.П. Гистохимический анализ репаративных процессов в асептических экспериментальных ранах при использовании гидроимпульсной санации и тромбоцитарного концентрата // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010. Т. 3, № 4. С. 368–372.
3. Кендалл М., Стьюарт А. Статистические выводы и связи. М.: Изд-во "Наука", 1973. 900 с.
4. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. 816 с.
5. Ларичев А.Б., Шишло В.К., Лисовский А.В., Чистяков А.Л., Васильев А.А. Профилактика раневой инфекции и морфологические аспекты заживления асептиче-

- ской раны // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. 4, № 4. С. 728–734.
6. *Мюррей Дж.Д.* Математическая биология. Пространственные модели и их приложения в биомедицине. Том 2; пер. с англ. А. Н. Дьяконовой, А. В. Дюба, П. В. Шелякина; под науч. ред. Г. Ю. Ризниченко. М.: НИЦ “Регулярная и хаотическая динамика”, 2011; Ижевск: Ижевский институт компьютерных исследований, 2011. 1104 с.
 7. *Мяденец О.Д.* Морфофункциональная морфология. М.: Медлит, 2006. 752 с.
 8. *Пирс Э.* Гистохимия. М., 1962. 962 с.
 9. *Ризниченко Г.Ю.* Лекции по математическим моделям в биологии. Ч. 1. Ижевск: НИЦ “Регулярная и хаотическая динамика”, 2002. 232 с.
 10. *Shea S.K.* A method for in situ cytophotometric estimation of absolute amount of ribonucleic acid using azure B // J. Histochem. Cytochem. 1970. Vol. 18, N 2. P. 143–152.

Информация об авторах

Никитюк Дмитрий Борисович – д.м.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова” Минздравсоцразвития России. 103904, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10.

Глухов Александр Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО “Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко”. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Алексеева Наталия Тимофеевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры нормальной анатомии человека ГБОУ ВПО “Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко”. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Поступила в редакцию 01.02.2012 г.