

УДК 616.5 – 001 – 003.93 – 085.375 – 092.9

Морфологические особенности раневой регенерации при местном применении рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в эксперименте

© Р.Р. ЖМАЙЛИК¹, В.Г. БОГДАН², Ю.С. КОРНЕВА³, А.Е. ДОРОСЕВИЧ³¹Волковысская центральная районная больница, ул. Социалистическая, д. 64, Волковыск, 231900, Республика Беларусь²Белорусский государственный медицинский университет, пер. Дзержинского, д. 83, Минск, 220116, Республика Беларусь³Смоленский областной институт патологии, пр. Гагарина, д. 27, Смоленск, 214018, Российская Федерация

Актуальность. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению патогенетических, иммунологических, биофизических аспектов процесса регенерации тканей при раневых дефектах различной этиологии, в настоящее время эта проблема остается актуальной.

Цель. Провести анализ влияния локального применения интерферона $\alpha 2b$ на динамику морфологических изменений при заживлении острой раны в эксперименте.

Материалы и методы. В зависимости от характера лечения раны подопытные животные были поделены на две группы: 1) группа сравнения, в которой края раны обкалывали 0,9% раствором NaCl; 2) основная группа, где аналогичный край раневого дефекта обкалывался рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ в дозе 1000МЕ/1мл, разведенным 0,9% раствором NaCl. Крыс выводили из эксперимента на 4-й, 8-й и 20-й день исследования, при этом производился забор полнослойного кожного лоскута в области дефекта (рубца), который исследовали с помощью световой микроскопии.

Результаты и их обсуждение. Проведен сравнительный анализ динамики морфологических проявлений тканевой регенерации, происходящих при использовании рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ при заживлении острой экспериментальной раны. Установлен характер комплексного влияния рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$, который включал в себя снижение негативного воздействия вторичной альтерации, дифференциацию интраваскулярного иммунного ответа, формирование условий для естественной регенерации с активацией ангиогенеза и синтезом полноценного рубца, снижение склонности к келоидозу.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о морфологической обоснованности применения рекомбинантного лейкоцитарного интерферона $\alpha 2b$ в качестве стимулятора фазы воспаления, так как на фоне использования данного вещества отмечена его способность усиливать фагоцитоз.

Ключевые слова: кожный дефект, экспериментальная рана, раневой процесс, рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$

Morphological Features of Wound Regeneration in the Local Application of Recombinant Interferon $\alpha 2b$ in the Experiment

© R.R. ZHMAILIK¹, V.G. BOGDAN², YU.S. KORNEVA³, A.E. DOROSEVICH³¹Volkovysk central district hospital, 64 Socialist Str., Volkovysk, 231900, Republic of Belarus²Belorussian State Medical University, 83 Dzerzhinskogo Str., Minsk, 220116, Republic of Belarus³Smolensk regional Institute of pathology, 27 Gagarina Str., Smolensk, 214018, Russian Federation

Introduction. The research devoted to the study of pathogenetic, immunological, and biophysical aspects of the tissue regeneration process with wound defects of various etiologies is gaining in popularity in the "world" of medical science, at present this problem remains topical [1, 2, 6, 8, 9]

Purpose of the study. A comparative analysis of the dynamics of morphological manifestations of tissue regeneration occurring when recombinant interferon $\alpha 2b$ is used in the healing of an acute experimental wound is carried out.

Materials and methods. Depending on the nature of the wound treatment, the experimental animals were divided into two groups: 1) a comparison group in which the edges of the wound were struck with a 0.9% NaCl solution; 2) the main group, where a similar edge of the wound defect was cut off with recombinant interferon $\alpha 2b$ at a dose of 1000 ME / 1ml diluted with 0.9% NaCl solution. The rats were removed from the experiment on the 4th, 8th and 20th day of the study, while a full-thickness skin flap was taken in the area of the scar (defect), which was examined by light microscopy. At the same time, the intensity of formation of the granulation tissue, its "maturation", and also in the margins and on the bottom of the wound was estimated in the absolute values, the cellular populations realizing the process of inflammation were determined.

As a result of the study, the character of the complex effect of recombinant interferon $\alpha 2b$ was established, which included reduction of the negative effect of secondary alteration, differentiation of the intravascular immune response, formation of conditions for natural regeneration with activation of angiogenesis and synthesis of a valuable scar, decrease in propensity to keloidosis.

Поступила / Received 18.05.2017 Принята в печать / Adopted in printing 19.05.2017 Опубликовано / Published 28.09.2017



Conclusions. The obtained results testify to the morphological validity of the use of recombinant leukocyte interferon $\alpha 2\beta$ as a stimulant of the inflammation phase, as against the background of the use of this substance, its ability to enhance phagocytosis was noted.

Key words: skin defect, experimental wound, wound process, recombinant interferon $\alpha 2\beta$

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению патогенетических, иммунологических, биофизических аспектов процесса регенерации тканей при раневых дефектах различной этиологии, в настоящее время эта проблема остается актуальной [1,2,6,8,9]. По мнению отечественных и зарубежных авторов, в течение раневого процесса выделяют три фазы: воспаления, пролиферации и ремоделирования [4,5,6, 8, 9]. Комплексное лечение раневых повреждений предполагает последовательное воздействие на все фазы этого процесса с целью активации механизмов очищения раны, стимуляции ангиогенеза и эпителизации, а также для предотвращения развития вторичного воспаления и образования избыточных грануляций, неполноценной соединительной ткани и предупреждения формирования гипертрофического рубца. В основе современных методов лечения лежит использование антибактериальных препаратов, однако это сопряжено с рядом факторов, на которые трудно повлиять: 1) устойчивость и изменчивость микроорганизмов; 2) токсическое действие антибактериальных препаратов. Продолжается широкий поиск лекарственных средств и медицинских технологий, позволяющих оказывать позитивное влияние на динамику раневого процесса. Цитокины и в частности интерфероны являются ключевыми элементами локального (раневого) иммунного статуса, обладающими многофакторным действием на активность регенеративных процессов. Проведенные исследования позволили установить наличие антифиброгенного эффекта при локальном использовании интерферона $\alpha 2\beta$ в фазу ремоделирования [3, 7, 10]. Вместе с тем, результаты морфологических изменений в тканях в условиях применения интерферона $\alpha 2\beta$ при заживлении острой

раны в фазы воспаления и пролиферации в доступной нам литературе отсутствовали.

Цель исследования – провести анализ влияния локального применения интерферона $\alpha 2\beta$ на динамику морфологических изменений при заживлении острой раны в эксперименте.

Материал и методы

Действие рекомбинантного лейкоцитарного интерферона $\alpha 2\beta$ изучали в эксперименте на 30 белых беспородных крысах (самки массой тела 275 ± 55 граммов). Животные содержались в условиях вивария УО «Гродненский государственный медицинский университет» с соблюдением Кодекса гуманного обращения с животными и их утилизации. Для проведения наркоза использовали диэтиловый эфир, подача которого осуществлялась ингаляционным способом по закрытому контуру. В межлопаточной области крысы после удаления шерсти путем выщипывания с последующим выбриванием и обработки кожи 70% спиртом производили маркировку области дефекта по разработанному способу (Патент РБ на полезную модель № 10732, авторы Жмайлик Р.Р., Меламед В.Д.), для чего скальпелем высекали полнослойный кожный лоскут (ПКЛ) с последующей остановкой капиллярного кровотечения и подшиванием предохранительной камеры, препятствующей контракции раны (рис 1).

Методом «последовательных номеров» животные были разделены на 2 группы по 15 животных в каждой. В основной группе (группа 1) осуществляли инъекционное введение по периметру на расстоянии 2 мм от края раны 1 мл/1000МЕ раствора рекомбинантного лейкоцитарного интерферона $\alpha 2\beta$, разведенного в 0,9% растворе хлорида натрия. В группе сравнения (группа 2) проводили обкалывание краев раны физиологическим раствором в объеме до 1 мл на расстоянии 2 мм от края раны. Всем животным на поврежденный участок накладывали стерильную повязку, перевязки проводили через день. Выведение из эксперимента путем декапитации осуществлялось под наркозом на 4-й, 8-й и 20-й день после моделирования раны (по 5 крыс в каждой группе в период времени). Сроки выведения из эксперимента выбраны в соответствии со временем протекания фаз раневого процесса [1, 6, 11, 12, 13, 14].

Полнослойный кожный лоскут в области раны (рубца) с прилежащими тканями, полученный после выведения животных из эксперимента, фиксировали в 10% нейтральном формалине не менее 24 часов. Гистологическое исследование проводилось на базе ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии» после стандартной проводки с окраской гематоксилином и эозином по ВанГизону на микроскопе «Axiostarplus»

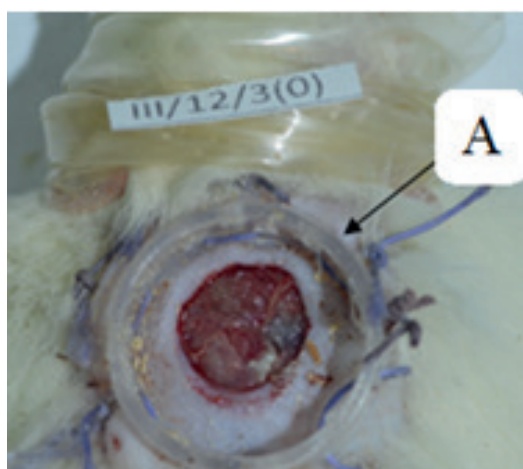


Рис. 1. Модель неинфицированной раны (А - предохранительная камера). / Fig. 1. Model uninfected wounds (safety camera).

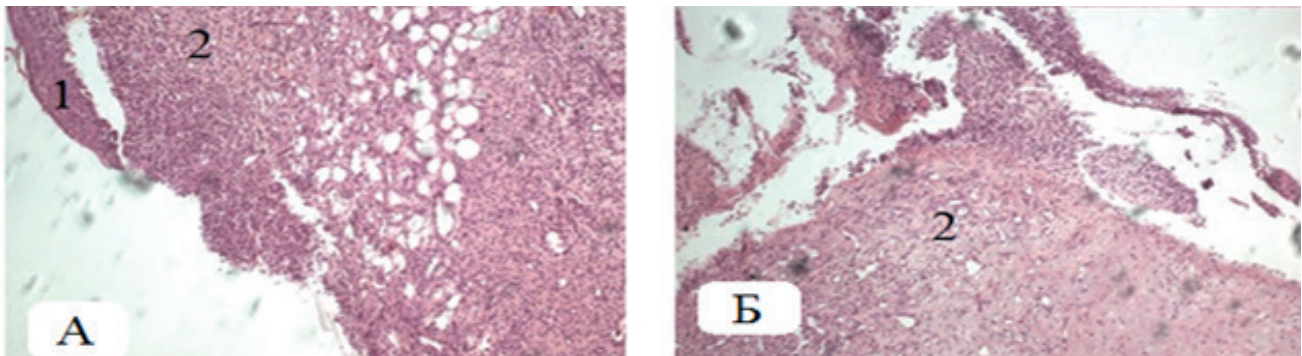


Рис. 2. Поверхностные отделы раны на 4-е сутки эксперимента, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; (А - основная группа, Б - группа сравнения: начальные проявления эпителизации раны (1) и более раннее формирование грануляционной ткани в основной группе (2)). / Fig. 2. Superficial departments of wounds on the 4th day of the experiment, stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$; (A - core group B - group comparison: initial signs of epithelialization of the wound (1) and earlier formation of granulation tissue in the main group (2)).

(CarlZeiss, Germany), соединенным с видеокамерой «Progres C10 Plus» (JenoptikJena, Germany). Морфологические изменения тканей из раны (рубца) оценивали по следующим признакам: 1) развитие грануляционной ткани; 2) выраженность отёка; 3) степень некроза; 4) количество коллагеновых волокон; 5) формирование просветов сосудов; 6) количество гигантских многоядерных клеток инородных тел (ГМКИТ); 7) локализация ГМКИТ; 8) формирование абсцессов и гранулем; 9) наличие клеточных популяций (нейтрофильные гранулоциты, макрофаги, лимфоциты); 10) присутствие и количество бактериальных колоний. Подсчет клеточных элементов проводили на поверхности раны и в области дна в абсолютных величинах в 5 неперекрывающихся полях зрения. При обзорной микроскопии в каждой группе исследуемых образцов на различном увеличении использовался полуколичественный (балльный метод), с помощью которого оценивали степень выраженности признака, при этом: 0 баллов – отсутствие признака, 1 балл – минимальное проявление признака, 2 балла – умеренная интенсивность оцениваемого морфологического изменения, 3 балла – выраженная интенсивность оцениваемого морфологического изменения.

Полученные цифровые данные обрабатывались с помощью пакета прикладных программ Statistica

6.0. Оценку нормальности распределения выборок осуществляли с помощью критерия Shapiro – Wilk (для небольших выборок). Распределение значений в выборке не подчинялось закону нормального распределения (отрицательный W-тест Шапиро – Уилка, $p < 0,05$). Результаты представлены в формате Me (25-й; 75-й процентиля). Для описания сравнения двух независимых выборок был использован тест Манна-Уитни (Mann – Whitney U test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Динамика морфологических изменений в тканях, полученных из краев и дна полнослойного кожного дефекта (ПКД), при создании острого неинфицированного раневого дефекта с использованием стерильного перевязочного материала и в сочетании с около раневым обкалыванием рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ 1000МЕ/1 мл, складывалась из ряда описываемых выше признаков.

Так, в группе животных, выведенных из эксперимента на 4 сутки со дня моделирования острой раны, отмечался выраженный перифокальный отёк тканей (3 (1-3) балла), проявления вторичной альтерации в виде некрозов (2 (2-2) балла). В поверхностных слоях лоскута визуализировались многочисленные лимфоциты

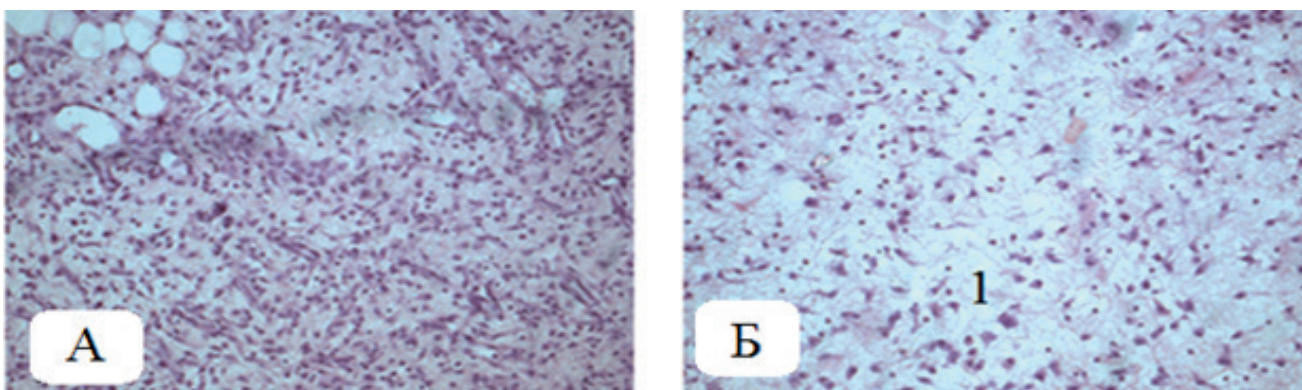


Рис. 3. Дно раны на 4-е сутки эксперимента, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; А - основная группа, Б - группа сравнения: выраженный отёк дна раны (1). / Fig. 3. The bottom of the wound on the 4th day of the experiment, stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$; A - core group B - group comparison: pronounced swelling of the bottom of the wound (1).

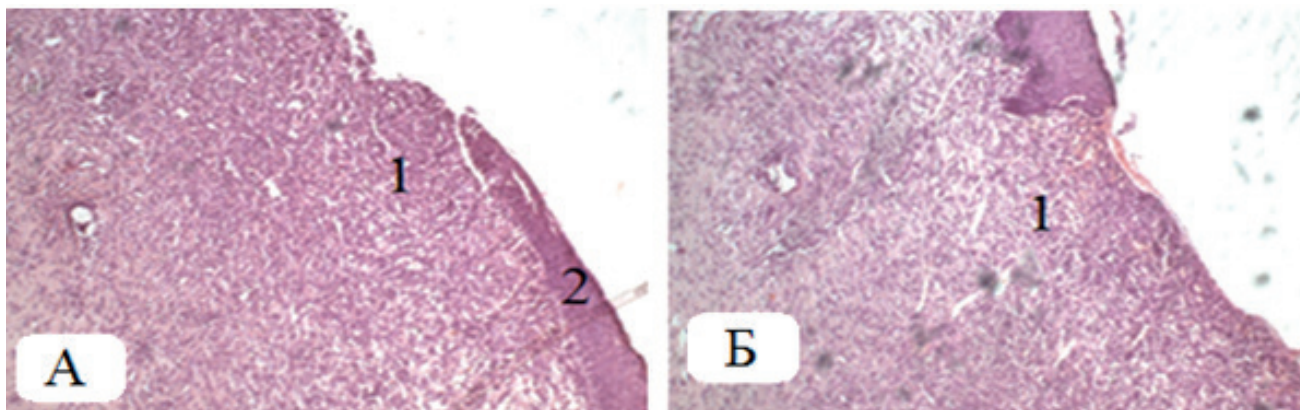


Рис. 4. Поверхностные отделы раны на 8-е сутки после создания ПКД, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; А - основная группа, Б - группа сравнения: более выраженное формирование грануляционной ткани с большим количеством новообразованных сосудов (1) и замедление эпителизации (2) в опытной группе. / Fig. 4. Superficial departments of wounds on the 8th day after the creation of CACS stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$; А - core group В - group comparison, a more pronounced formation of granulation tissue with a large number of newly formed vessels (1) and slowing of epithelialization (2) in the experimental group.

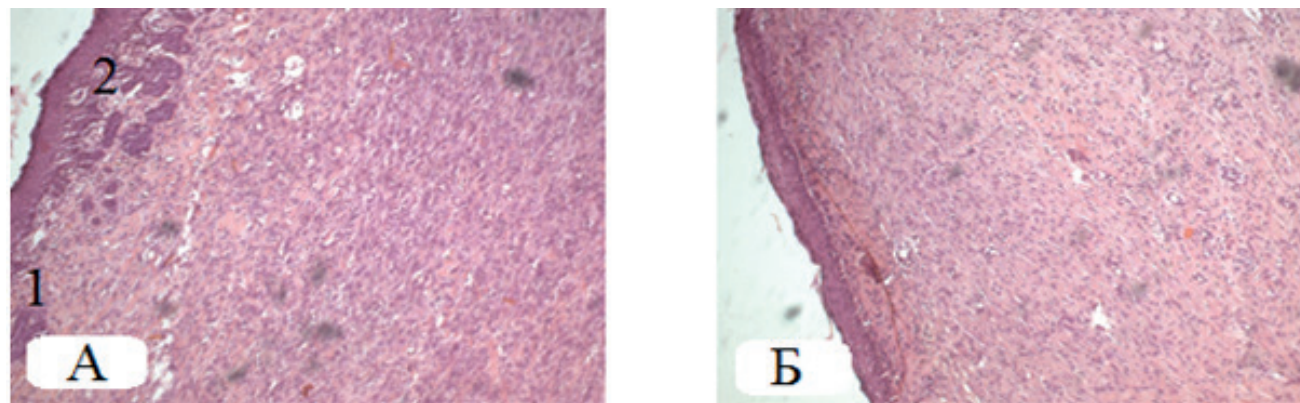


Рис. 5. Рубец на 18-20-ые сутки после создания ПКД, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; А - основная группа, Б - группа сравнения: полная эпителизация над участком грануляционной ткани с нарушенным созреванием (1) и замедление эпителизации (2) в основной группе. / Fig. 5. Scar 18-20 days after the creation of the CACS stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$; А - core group В - group comparison: complete epithelialization over the area of granulation tissue with impaired maturation (1) and slowing of epithelialization (2) in the main group.

(20 (12;29) клеток), единичные макрофаги (1(0;3) клеток) и сегментоядерные лейкоциты (СЯЛ). Отмечалось умеренное появление незрелой грануляционной ткани (2 (2;2) балла) с единичными новообразованными сосудами (1 (1;1) балл) (рис. 2). На дне раны определялись множественные клетки миелоидного ряда (16,5 (8,5;23,5) клеток) и умеренно инфильтрация клетками лимфоидного ряда (10,5(5,5;20,5) клеток)

В данный период времени в микропрепаратах основной группы отмечался умеренный перифокальный отёк тканей (2 (2;3) балла) с единичными вторичными некрозами (1 (1;1) балла). Грануляционная ткань была более выражена по сравнению с группой 2 ($p=0,022$). Умеренная эпителизация раневой поверхности (2 (2;3) балла) с признаками начинающейся коллагенизации (0(0;1) баллов) более выражена при оценке с группой сравнения ($p=0,012$). В краях раны преобладала инфильтрация клетками лимфоидного ряда (19 (18;23) клеток) по сравнению с миелоидным (6 (3;12) клеток). Весьма характерным для микропрепаратов основной группы являлось обнаружение на дне раны макрофагов, в то время как в группе сравнения определя-

лись лишь предшественники – моноциты (рис 3). Дно раны менее инфильтрировано иммунными клетками при попарной оценке с группой сравнения ($p=0,019$). В краях раневого дефекта определялись гигантские многоядерные клетки инородных тел (1 (1;1) клеток).

Исследование материала на 8-е сутки от начала эксперимента выявило полное очищение ран от некрозов в обеих группах (0 (0;1) баллов). В группе сравнения отмечено начало «созревания» грануляционной ткани (3 (2;3) балла) с редукцией новообразованных сосудов (2 (2;2) балла), со слабой коллагенизацией (1 (1;2) балла) (рис. 4). Отмечено появление ГМКИТ(8 (5;11) клеток). В поверхностных слоях раны преобладали лимфоциты (25 (20;52) клеток) и сегментоядерные нейтрофилы (22 (14;28) клеток). На дне раны иммунный клеточный состав характеризовался наличием скоплений лимфоцитов (12,5 (6,5;16,5) клеток), единичными разрозненными макрофагами (3 (0;6) клеток) и СЯЛ (3 (2;6) клеток).

В основной группе часто визуализировались морфологические признаки кровотечения из раны в виде скопления лизированных эритроцитов на по-

верхности дефекта, что отмечалось при перевязках, а также может быть связано с замедлением эпителизации (3 (2;3) балла) и бурным развитием грануляционной ткани (3 (3;3) балла). Коллагенизация раневого ложа происходила минуя эпителизацию (2 (2;2) балла). Такие изменения, вероятно, связаны с антипролиферативным действием препаратов интерфероновой группы. К данному времени в основной группе отмечались следующие иммунные клетки в области краёв раны: выраженные скопления клеток лимфоидного ряда (22 (12;41) клеток), с единичными макрофагами (2 (0;2) клеток) и сегментоядерными нейтрофилами (8 (3;12) клеток), что статистически меньше, чем в группе сравнения ($p=0,034$). При макроскопической оценке групп полное заживление раневых дефектов крыс основной группы отмечено на 18 сутки, а группы сравнения – на 20-ые сутки момента их создания. При микроскопической оценке рубца в группе сравнения выявлена полная эпителизация с формированием малоклеточного соединительнотканного рубца (рис. 5). В основной группе визуализировалось отсутствие созревания грануляционной ткани с явлениями редукции сосудов и клеток фибропластического ряда, отложений коллагена (4 (4;5) балла).

Вероятно, избыточное развитие грануляционной ткани (3 (2;3) балла) с отсутствием ее созревания не позволяет эпителию прочно фиксироваться на поверхности дефекта, в связи с чем он удаляется при перевязках, способствуя прогрессированию воспалительного процесса в ране. Гранулемы на этом этапе встречались чаще в группе, получавшей интерферон a2b ($p=0,04345$).

Список литературы

1. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция. Ростов: Феникс, 2006; 427
2. Евтеев А.А., Турников Ю.И. Неудачи аутодермопластики. М.: РА ИЛЬФ, 2011; 160
3. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Основные итоги изучения системы интерферона к 2011 году. Интерферон-2011: сборник научных статей, 2011; 14-34
4. Зверев В.В. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2010; 445
5. Ковальчук Л.В., Игнатова Г.А., Ганковская Л.В. Иммунология. М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2012; 640
6. Кузин М.И. Патогенез раневого процесса и общие принципы лечения ран. Современные методы активного хирургического лечения гнойных ран и острых гнойных хирургических заболеваний, 1990; 1-6
7. Лисяный Н.И., Семёнова М.В., Любич Л.Д. Достижения и проблемы применения интерферонов в нейроонкологии. Украинский нейрохирургический журнал. 2004; 3: 29-36
8. Arias J.L., Aller M.A., Arias J. Surgical inflammation: a pathophysiological rainbow. J Transl Med, 2009; 7: 19.
9. Kwan P., Hori K., Ding J., Tredget E.E. Scar and contracture: biological principles. HandClin, 2009; 25: 511-528.
10. Kawasumi A., Sagawa N., Hayashi S., Yokoyama H., Tamura K. Wound healing in mammals and amphibians: Towards limb regeneration in mammals. Curr Top Microbiol Immunol, 2013; 367: 33-49.
11. Leung A., Crombleholme T.M., Keswani S.G. Fetal wound healing: implications for minimal scar formation. Cur rOpin Pediatr, 2012; 24: 371-378.
12. Profyris C., Tziotziou C., Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics. Part I. The molecular basis of scar formation. J Am Acad Dermatol, 2012; 66: 1-10.
13. Reinke J.M., Sorg H. Wound repair and regeneration. EurSurg Res, 2012; 49: 35-43.

Выводы

Оценка количественных показателей морфологических признаков тканевой регенерации на различные сутки у лабораторных животных при создании ПКД позволяет достоверно установить положительное влияние использования рекомбинантного интерферона a2b, который включает в себя уменьшение продолжительности вторичной альтерации с более ранней активацией специфического иммунного ответа, а также обеднение инфильтрации области дна раны макрофагами по сравнению с группой контроль ($p=0,019$).

Локальное воздействие интерферона a2b приводит к более раннему и выраженному формированию грануляционной ткани по сравнению с контрольной группой ($p=0,022$).

Использование интерферона в фазу ремоделирования характеризуется торможением созревания грануляционной ткани и отложением коллагена, что может использоваться для профилактики у пациентов со склонностью к формированию гипертрофических рубцов, так как в сформированном рубце на 18 сутки отмечается основной маркер хронического воспаления МГКИТ (7 (4;24) клеток).

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

References

1. Abaev U. K. Spravochnik khirurga. Rany i ranevaya infektsiya [Surgeon's Handbook. Wounds and wound infection]. Rostov: Fenix, 2006; 427 (in Russ.)
2. Evteev A. A., Turnikov U. I. Neudachi autodermoplastiki [Failures of autodermoplasty]. M.: RA ILF, 2011; 160 (in Russ.)
3. Ershov F. I. Narovlyanskiy A. N. Osnovnyye itogi izucheniya sistemy interferona k 2011 godu. Interferon-2011: sbornik nauchnykh statey [The main results of the study of the interferon system by 2011. Interferon-2011: a collection of scientific articles], 2011; 14-34 (in Russ)
4. Zverev V. V. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya [Medical microbiology, virology and immunology]. M.: GEOTAR-Media, 2010; 445 (in Russ.)
5. Kovalchuk L. V., Ignatieva G. A., Gankovskaya L. V. Immunologia [Immunology]. M.: GEOTAR-Media, 2012; 640 (in Russ)
6. Kuzin M. I. Patogenez ranevogo protsessa i obshchiye printsipy lecheniya ran. Sovremennyye metody aktivnogo khirurgicheskogo lecheniya gnoynnykh ran i ostrykh gnoynnykh khirurgicheskikh zabolevaniy [Pathogenesis of the wound process and general principles of wound healing. Modern methods of active surgical treatment of purulent wounds and acute purulent surgical diseases], 1990; 1-6 (in Russ.)
7. Lisyaniy N.I., Semenova M.V., Lyubich L.D. Dostizheniya i problemy primeneniya interferonov v neyroonkologii. Ukrainskiy neyrokhirurgicheskij zhurnal [Achievements and problems of interferon application in neurooncology. Ukrainian Neurosurgical Journal]. 2004; 3: 29-36 (in Russ.)
8. Arias J.L., Aller M.A., Arias J. Surgical inflammation: a pathophysiological rainbow. J Transl Med, 2009; 7: 19.
9. Kwan P., Hori K., Ding J., Tredget E.E. Scar and contracture: biological principles. HandClin, 2009; 25: 511-528.
10. Kawasumi A., Sagawa N., Hayashi S., Yokoyama H., Tamura K. Wound healing in mammals and amphibians: Towards limb regeneration in mammals. Curr Top Microbiol Immunol, 2013; 367: 33-49.

14. William E. Fundamental immunology. 7th editor, 2013: 1828.

11. Leung A., Crombleholme T.M., Keswani S.G. Fetal wound healing: implications for minimal scar formation. *Cur rOpin Pediatr*, 2012; 24: 371-378.

12. Profyris C., Tziotzios C., Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics. Part I. The molecular basis of scar formation. *J Am AcadDermatol*, 2012; 66: 1-10.

13. Reinke J.M., Sorg H. Wound repair and regeneration. *EurSurg Res*, 2012; 49: 35-43.

14. William E. Fundamental immunology. 7th editor, 2013: 1828.

Информация об авторах

1. Жмайлик Р. Р. - врач-хирург хирургического отделения Волковской центральной районной больницы
2. Богдан В. Г. - д.м.н., проф., начальник военно-медицинского факультета Белорусского государственного медицинского университета
3. Корнева Ю. С. - к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии Смоленского государственного медицинского университета, врач-патологоанатом отделения клинической патологии № 2 Смоленского областного института патологии
4. Доросевич А. Е. - д.м.н., проф., зав. кафедрой патологической анатомии Смоленского государственного медицинского университета, директор Смоленского областного института патологии

Information about the Authors

1. R. R. Zhmailik - surgeon of the surgical Department of the Volkovsk district Central hospital
2. V. G. Bogdan - MD, Professor, head of the military medical faculty of the Belarusian state medical University
3. Y. S. Korneva - PhD, associate Professor of the Department of pathological anatomy of the Smolensk state medical University, doctor-pathologist of the Department of clinical pathology № 2 of Smolensk regional Institute of pathology
4. A. E. Dorosevich - MD, Professor, head. Department of pathological anatomy of the Smolensk state medical University, Director of Smolensk regional Institute of pathology

Цитировать:

Жмайлик Р.Р., Богдан В.Г., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Морфологические особенности раневой регенерации при местном применении рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в эксперименте. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2017; 10: 3: 225-230. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-3-225-230.

To cite this article:

Zhmailik R.R., Bogdan V.G., Korneva Yu.S., Dorosevich A.E. Morphological Features of Wound Regeneration in the Local Application of Recombinant Interferon $\alpha 2b$ in the Experiment. Journal of experimental and clinical surgery 2017; 10: 3: 225-230. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-3-225-230.