

гочной артерии. Прогнозирование высокой степени риска позволит минимизировать факт реализации тромбоземболии лёгочной артерии и своевременно оценить эффективность проводимых профилактических мер.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3033–3080. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.

2. Рамазанова А.Х., Мустафин И.Г., Одинцова А.Х. и др. Воспалительные заболевания кишечника и тромбоземболические осложнения: новая проблема. *Практич. мед.* 2015; 4 (2): 90–92. [Ramazanova A.Kh., Mustafin I.G., Odintsova A.Kh. et al. Inflammatory bowel disease and thromboembolic complications: new problem. *Prakticheskaya meditsina.* 2015; 4 (2): 90–92. (In Russ.)]

3. Urakov A., Urakova N. Rheology and physical-chemical characteristics of the solutions of the medicines. *J. Phys. Conference Series.* 2015; 602: 012043. DOI: 10.1088/1742-6596/602/1/012043.

4. Леонтьев С.А., Леонтьева Н.В., Дмитриева Я. и др. Ранние осложнения и отсроченные результаты повторных операций на аортальном клапане. Опыт центра сердца университета Лейпцига (Германия). *Креативная хирургия и онкология.* 2017; 7 (3): 4–12. [Leont'ev S.A., Leont'eva N.V., Dmitrieva Ya. et al. Early and late outcome after repaired aortic valve surgery — the single centre experience of heart center Leipzig (Germany). *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya.* 2017; 7 (3): 4–12. (In Russ.)] DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-3-4-12.

5. Urakov A.L. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the creation of materials with new properties. *Epitobanyag — J. Silicate Based and Composite Materials.* 2015; 67 (1): 2–6. DOI: 10.14382/epitobanyag-jsbcm.2015.1.

6. Амзаев С.А., Сергеев А.С., Сухов В.К. и др. Возможности интервенционной коррекции критического аортального стеноза: современное состояние проблемы и перспективы. *Креативн. хир. и онкол.* 2017; 7 (1): 4–10. [Amzaev S.A., Sergeev A.S., Sukhov V.K. et al. Possibilities of interventional correction of critical aortic stenosis: contemporary state of problem and perspectives. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya.* 2017; 7 (1): 4–10. (In Russ.)] DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-1-4-10.

7. Шапошников С.А., Синьков С.В., Заболотских И.Б. Периоперационная тромбопрофилактика у пациентов с нарушениями системы гемостаза. *Креативн. хир. и онкол.* 2012; (2): 81–86. [Shaposhnikov S.A., Sinkov S.V., Zabolotskikh I.B. Perioperative prevention of thrombosis in patients with hemostasis disorders. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya.* 2012; (2): 81–86. (In Russ.)] DOI: 10.24060/2076-3093-2012-0-2-81-86.

8. Kohanna F.H., Smith M.H., Salzman E.W. Do patients with thromboembolic disease have circulating platelet aggregates? *Blood.* 1984; 64 (1): 205–209. PMID: 6733272.

9. Caprini J.A., Glase S.J., Anderson C.B. et al. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation.* 2004; 109: 1-4–1-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000122869.59485.36.

10. Kodiatt T.A., Manikyam U.K., Rao S.B. et al. Mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. *J. Lab. Physicians.* 2012; 4 (1): 5–9. DOI: 10.4103/0974-2727.98662.

11. Kuderer N.M., Poniewierski M.S., Culakova E. et al. Predictors of venous thromboembolism and early mortality in lung cancer: Results from a Global Prospective Study (CANTARISK). *Oncologist.* 2017; theoncologist.2017-0205. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0205.

УДК 612.084: 615.032: 616.5-003.93

© 2017 Сельская Б.Н. и соавторы

**ВЛИЯНИЕ КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА НА
МОРФОЛОГИЮ КОЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Бэла Натановна Сельская^{1}, Ляля Ахияровна Мусина², Феликс Хусаинович Камилев¹*

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;

²Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, г. Уфа, Россия

Поступила 09.10.2017; принята в печать 02.11.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-962

Цель. Оценить морфологические изменения кожи экспериментальных животных при внутридермальном введении коллагенового препарата.

Методы. Гистологическими и гистохимическими методами исследования (окраска гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Маллори и Футу) изучена кожа самок крыс зрелого возраста в области внутридермального введения техникой мезотерапии коллагенового препарата «Коллост» через 2, 4, 7, 21 и 37 сут. Проведено сравнение кожи крыс опытной группы и контрольной группы, в которой крысам внутридермально вводили раствор декстрозы (глюкозы).

Результаты. На 2–4-е сутки после введения препарата воспалительная реакция была слабой — в виде клеточной инфильтрации по ходу вкола инъекционной иглы. В зоне введения определялись многочисленные макрофаги, резорбирующие волокнистые элементы препарата. На 7–14-е сутки были выявлены пролиферация фибробластов, появление аргирофильных тонких новообразованных коллагеновых волокон и значительное содержание гликозаминогликанов в грануляционной ткани. К 21-м суткам эксперимента после введения препарата дермальная пластинка кожи становилась плотнее за счёт формирования более утолщённых коллагеновых пучков в зонах регенерации. При импрегнации препаратов нитратом серебра они приобретали жёлто-корич-

невое окрашивание, свидетельствующее о зрелости волокон. На 37-е сутки коллагеновые волокна введённого препарата в зоне инъекции в свободном незамещённом виде не выявлялись. Кожа имела характерное строение. В коже крыс контрольной группы после введения раствора декстрозы (глюкозы) признаков стимуляции процессов регенерации не обнаружено.

Вывод. Коллагеновый препарат после внутридермального введения самкам крыс зрелого возраста не вызывает выраженных воспалительных процессов в коже, волокнистые структуры препарата «Коллост» резорбируются макрофагами и замещаются коллагеновыми волокнами, встраивающимися в собственные ткани; процессы сопровождаются стимуляцией пролиферации структурных элементов соединительной ткани кожи.

Ключевые слова: коллагеновый препарат, внутридермальное введение, регенерация кожи, эксперимент.

EXPERIMENTAL EFFECT OF COLLAGEN-CONTAINING MEDICATION ON SKIN MORPHOLOGY

B.N. Sel'skaya¹, L.A. Musina², F.Kh. Kamilov¹

¹*Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;*

²*The Russian Eye and Plastic Surgery Center, Ufa, Russia*

Aim. To evaluate morphological skin changes of the experimental animals after intradermal injection of collagenous medication.

Methods. The histological and histochemical methods (staining with hematoxylin and eosin, by Van-Gieson, Mallory and Foot method) were used to study the skin of mature female rats in the area of intradermal injection of collagen preparation «Kollost» by using mesotherapy method in 2, 4, 21 and 37 days. Murine skin was compared between experimental and control groups, in which the rats had solution of dextrose (glucose) injected intradermally.

Results. On days 2–4 after the injection, inflammatory reaction was weak in the form of cellular infiltration along the needle stick. Numerous macrophages resorbing fibrous elements of the medication were determined in the injection zone. On days 7–14 fibroblasts proliferation, occurrence of argyrophilic thin newly-formed collagenous fibres and significant content of glycosaminoglycans in the granulation tissue were revealed. By the 21-st day of the experiment following the injection, the dermal plate of the skin had become more dense due to the formation of thicker collagenous bundles in regeneration zones. When impregnated by silver nitrate they became yellow-brown that was indicative of fibre maturity. On day 37, the collagen fibers of the injected preparation in the injection zone were not detected in free unsubstituted form. The skin had a typical structure. The signs of stimulation of regeneration processes were not revealed in the skin of rats from the control group following the glucose solution injection.

Conclusion. The collagenous preparation did not cause any pronounced inflammatory processes in the skin following intradermal injection to mature female rats; the fibrous structures of «Kollost» are resorbed by macrophages and substituted by the collagenous fibres integrating into the tissues; the processes are accompanied by stimulation of proliferation of structural elements of the skin connective tissue.

Keywords: collagenous preparation, intradermal injection, skin regeneration, experiment.

Основным белком в составе соединительного матрикса, формирующего и поддерживающего естественный каркас лица и других участков тела, служит коллаген. От его количества и качества напрямую зависят упругость и прочность кожи. Визуализируемые возрастные признаки кожи связаны со снижением количества и функциональной активности фибробластов в соединительной ткани и дезорганизацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в том числе и коллагеновых волокон [1, 2].

Для коррекции этих изменений в эстетической медицине используют различные инъекционные препараты, содержащий коллаген. К ним относится коллагеновый препарат «Коллост», довольно успешно используемый и в других областях медицины. Так, его применяют для пластики язвенных перфораций, slingовых операций по поводу недержания мочи у женщин, некоторых целей в стоматологии, оптимизации репаративных процессов миометрия после кесарева сечения и т.д. [3–5].

«Коллост» — биodeградируемый дермальный наполнитель, содержащий нативный нереконструированный бычий коллаген. Препарат высокой степени очистки

получают методом современной высокотехнологической обработки дермы крупного рогатого скота, позволяющей получить и сохранить трёхспиральную структуру волокон. Положительные результаты его применения в отношении кожи подтверждены такими специальными методами исследования, как эластометрия, гидрометрия, доплерометрия, оптическая когерентная томография, биохимические методы, но морфология кожи при этом в достаточной мере не изучена.

Цель исследования — оценить морфологические изменения кожи экспериментальных животных при внутридермальном введении коллагенового препарата «Коллост».

Исследования проведены на 30 самках белых крыс зрелого возраста (12–13 мес) с массой тела 280–320 г. При проведении опытов были соблюдены международные требования этических норм и рекомендации по гуманному отношению к животным, используемым в экспериментальных и других научных целях (приказ Минздравсоцразвития РФ от 19.06.2003 №267 «Об утверждении правил лабораторной практики»).

Животным опытной группы под лёгким эфирным наркозом внутридермально тех-

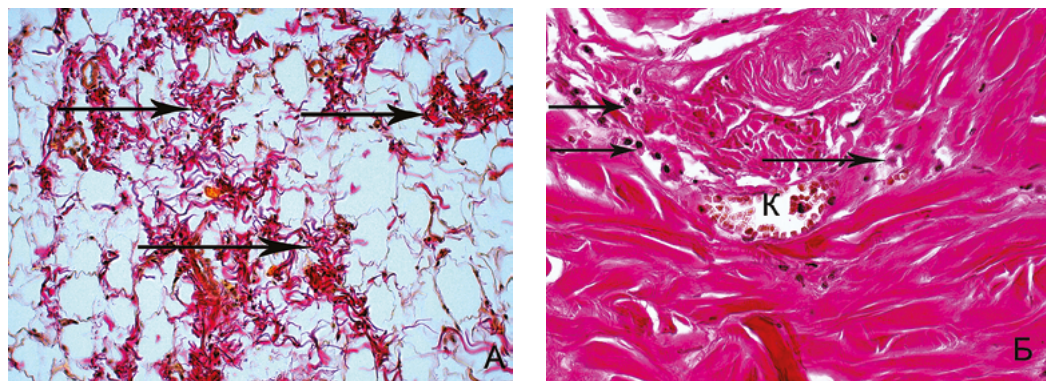


Рис. 1. Кожа крыс опытной группы на 2-е сутки после внутридермального введения препарата «Коллост». А. Тонкие волокнистые элементы (f) препарата «Коллост» в гиподерме. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение $\times 200$; Б. Расширенный кровеносный капилляр (К) и макрофаги (f) между коллагеновыми волокнами. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение $\times 400$

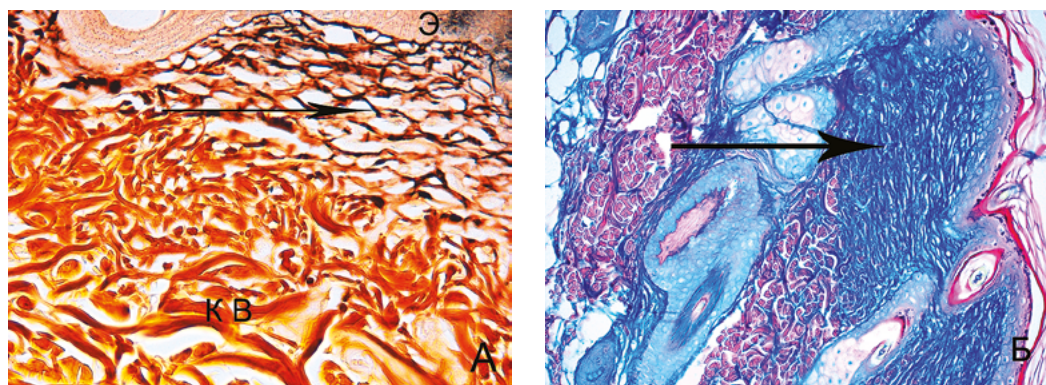


Рис. 2. Кожа крыс опытной группы на 7-е сутки после внутридермального введения препарата «Коллост». А. Новообразованные «незрелые» коллагеновые волокна (f) чёрного цвета под эпидермисом (Э), ниже «зрелые» коллагеновые волокна — KB. Импрегнация серебра нитратом по Футу. Увеличение $\times 400$. Б. Зона с большим содержанием гликозаминогликанов (f) окрашена в синий цвет. Гистохимическая реакция по Хейлу. Увеличение $\times 100$

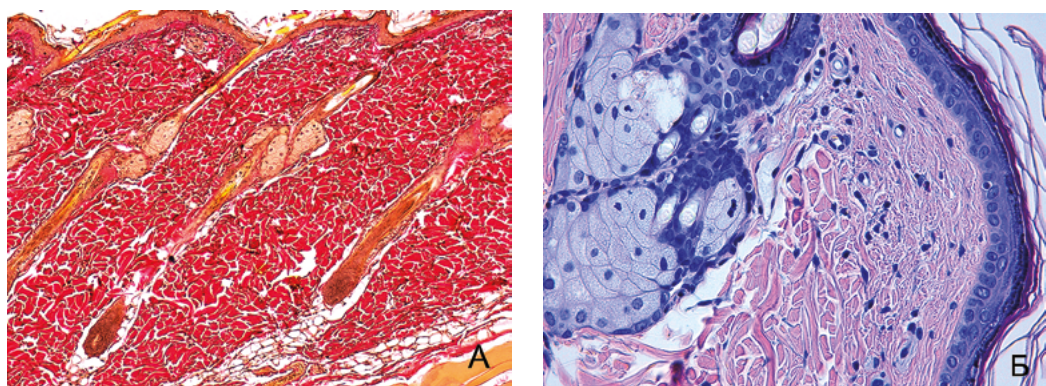


Рис. 3. Кожа крыс опытной группы на 37-е сутки после внутридермального введения коллагенового препарата «Коллост». А. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение $\times 40$. Б. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

ной мезотерапии вводили на боковые поверхности туловища после предварительного удаления волосяного покрова препарат «КОЛЛОСТ® гель» (Россия), содержащий 7% раствор нативного нереконструированного коллагена I типа в растворе декстрозы

(глюкозы) для инъекций. Препарат вводили на площади 3×3 см из расчёта 0,06 мл на 100 г массы тела животного.

Контрольной группе крыс внутридермально вводили стерильный раствор декстрозы (глюкозы) для инъекций.

Животных выводили из эксперимента на 2-й, 4-й, 7-й, 21-й и 37-й дни опыта под эфирным наркозом. Для исследований использовали кожу в местах введения препарата коллагена. После забора кусочки тканей кожи фиксировали в 10% нейтральном формалине, осуществляли стандартную проводку и заливали в парафин.

Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм (микротом LEICA 4RM 2145, Германия), окрашивали гематоксилином и эозином, для выявления коллагеновых волокон соединительной ткани — по методу Ван-Гизона и Маллори, для выявления аргирофильных волокон импрегнировали солями серебра по Футу, для обнаружения гликозаминогликанов проводили качественную реакцию по Хейлу [6]. Визуализацию и фотографирование препаратов проводили с использованием микроскопа LEICA DM-5000B (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения.

Внутридермально введённый коллаген-содержащий препарат микроскопически в виде тонковолокнистых коротких элементов с трудом визуализировался в дерме кожи среди толстых извитых пучков коллагеновых волокон. Структура их была хорошо видна, когда препарат частично попадал в гиподерму (подкожную жировую клетчатку; рис. 1, А). Тонкие короткие волокна препарата были скручены в извитые элементы. Слабая отёчность тканей после введения препарата проявлялась большей частью во внутренних слоях дермальной пластинки кожи, то есть именно в гиподерме.

О действии препарата свидетельствовали косвенные признаки в виде сосудистой и клеточной реакции тканей, поэтому мы обращали отдельное внимание на структуру сосудов и клеточный состав соединительнотканной пластинки, морфофункциональные характеристики инфильтрирующих клеток, а также гистохимические изменения тканей кожи.

На 2-е сутки после введения препарата воспалительная реакция была довольно слабой, большей частью в виде клеточной инфильтрации по ходу вкола инъекционной иглы. Среди не столь многочисленных фибробластов, гистиоцитов, единичных лимфоцитов в тканях определялись моноциты, мигрирующие из слабо расширенных сосудов и дифференцирующиеся в крупные отростчатые макрофаги с широкой цитоплазмой (рис. 1, Б).

К 4-м суткам волокна «Коллоста» становились пикринофильными (жёлтое окрашивание при окраске препаратов по методу Ван-Гизона), что свидетельствовало об их лизисе и резорбции макрофагами, количество которых возрастало. В зоне введения препарата наряду с макрофагами по сравнению с предыдущим сроком в дермальной пластинке увеличивалось количество отличающихся от других клеток удлинённой веретеновидной формой фибробластов — источников синтеза коллагена.

На 7-е сутки эксперимента на уровне сосочкового слоя дермы под эпителиальным слоем чётко выявлялась полоса новообразованной грануляционной ткани с признаками пролиферации фибробластов, определялось большое количество крупных гистиоцитов, множество веретеновидных фибробластов, светлых крупных малодифференцированных клеток — их предшественников. В этих зонах на подлежащем слое «старых» коллагеновых волокон на больших увеличениях микроскопа хорошо просматривались новообразованные очень тонкие, ещё не собранные в пучки коллагеновые волокна, между которыми выявлялись новообразованные мелкие капилляры.

При импрегнации препаратов серебра нитратом по Футу новообразованные «незрелые» (коллаген III типа) коллагеновые волокна в отличие от жёлто-коричневых «зрелых» волокон были чёрного цвета, то есть аргирофильные (рис. 2, А). Такие тонкие волокна выявлялись и между отдельными волокнистыми структурами в сетчатом слое дермы.

В отдельных участках дермы обращали на себя внимание признаки расширения лимфатических сосудов кожи, несомненно, свидетельствующие об усилении в данный срок эксперимента дренажной функции кожи. Гистохимические исследования на выявление в тканях гликозаминогликанов с использованием реакции Хейла показали наибольшее их содержание в грануляционной ткани под эпидермисом (рис. 2, Б).

В гиподерме между тонкими извитыми волокнистыми элементами коллагенового препарата обнаруживалось множество клеток, в основном это были лизирующие и резорбирующие волокна препарата макрофаги и удлинённые веретеновидной формы фибробласты, синтезирующие коллагеновые фибриллы. Между ними встречалось небольшое количество округлых лимфоцитов с тёмными ядрами.

Далее, к 21-м суткам эксперимента, дермальная пластинка кожи становилась несколько плотнее за счёт формирования более утолщённых коллагеновых пучков в зонах регенерации. Полоса «новой» ткани становилась уже, и, соответственно, содержание гликозаминогликанов в ней также уменьшалось.

На препаратах по Футу волокна приобретали жёлто-коричневое окрашивание, свидетельствующее о зрелости коллагеновых волокон, то есть о преобладании в дерме характерного для неё коллагена I типа. Клеточных инфильтратов воспалительного характера в тканях не выявлено. Среди волокнистых пучков просматривалось умеренное количество фибробластических клеток и гистиоцитов. В сосочковом слое во многих участках присутствовали тонкостенные мелкокалиберные сосуды без каких-либо особенностей в строении. В гиподерме волокнистые элементы замещались небольшими по размерам участками рыхлой волокнистой соединительной ткани, которая встраивалась между жировыми клетками.

На 37-е сутки после внутридермального введения крысам волокнистые элементы коллагенсодержащего препарата в свободном виде не выявлялись ни в собственной дермальной пластинке, ни в гиподерме. Кожа имела характерное строение. Основную часть составлял значительный слой дермы, состоящий из ровных пучков коллагеновых волокон, окрашивающихся по Ван-Гизону в ярко-красный цвет, что указывало на зрелость волокнистых элементов соединительной ткани (рис. 3, А). В сосочковом слое тонкие коллагеновые волокна, переплетаясь в различных направлениях, лежали рыхло, а в подлежащем сетчатом слое пучки волокон были толще, лежали более компактно (рис. 3, Б). Между ними определялись мелкокалиберные новообразованные тонкостенные капилляры, а также удлинённые фибробласты, более крупные гистиоциты. Воспалительные клеточные инфильтраты не выявлялись. К концу опыта ответ тканей кожи крыс на проведение гистохимической реакции по Хейлу соответствовал большей частью норме.

В контрольной группе на 2-е сутки проявлялись признаки набухания тканей кожи, что приводило к разрыхлению пучков коллагеновых волокон и увеличению межтканевых пространств между элементами тканей. На 4-е сутки после введения декстрозы (глюкозы) отёчность тканей спадала. Общая

гистологическая структура кожи большей частью соответствовала норме. В отдельных участках выявлялись слабо выраженные клеточные инфильтраты по ходу вкола инъекционной иглы, которые исчезали на 7-е сутки. Ни на одном сроке эксперимента признаков стимуляции процессов регенерации в коже крыс контрольной группы не обнаружено.

Таким образом, результаты морфологических исследований показали, что внутридермальное введение коллагенсодержащего препарата «Коллост» не вызывает в коже выраженных воспалительных процессов, которые в итоге обычно заканчиваются грубым рубцеванием тканей [7, 8]. Волокнистые структуры препарата резорбируются макрофагами и замещаются коллагеновыми волокнами, встраивающимися в собственные ткани. Данные процессы сопровождаются образованием мелких кровеносных сосудов, а также волокнистых элементов соединительной ткани непосредственно под эпителиальным слоем кожи.

Известно, что при имплантации коллагена в ткани живого организма макрофаги с помощью ферментов коллагеназы и эластазы лизируют его, а образовавшиеся структуры подвергают фагоцитозу [9]. При этом продукты распада коллагена стимулируют не только макрофагальную активность, но и регенерацию соединительной ткани [10, 11]. Макрофаги, помимо факторов миграции фибробластов, различных ростовых факторов, выделяют факторы ангиогенеза. Причём, процессы роста микрососудов и пролиферации фибробластов могут происходить синхронно, взаимно влияя друг на друга [12].

В коже в области внутридермального введения коллагенсодержащего препарата под эпидермисом в большом количестве определялись гликозаминогликаны, что характерно для процесса регенерации соединительной ткани [13]. Кроме выполнения функции связывания коллагеновых фибрилл между собой, гликозаминогликаны оказывают большое влияние на пролиферацию клеток и синтез фибробластами коллагена, участвуют в процессах воспаления и регенерации тканей [14, 15].

ВЫВОД

Коллагеновый препарат после внутридермального введения самкам крыс зрелого возраста не вызывает выраженных воспа-

лительных процессов в коже. Волокнистые структуры препарата «Коллост» резорбируются макрофагами и замещаются коллагеновыми волокнами, встраивающимися в собственные ткани. Процессы сопровождаются стимуляцией пролиферации структурных элементов соединительной ткани кожи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гунин А.Г., Корнилова Н.К., Петров В.В., Васильева О.В. Возрастные изменения численности и пролиферации фибробластов в коже человека. *Успехи геронтолог.* 2011; 24 (1): 43–47. [Gunin A.G., Kornilova N.K., Petrov V.V., Vasil'eva O.V. Age-related changes in the number and proliferation of fibroblasts in human skin. *Uspekhi gerontologii.* 2011; 24 (1): 43–47. (In Russ.)]
2. Медведева И.И. Редермализация как метод коррекции признаков старения кожи. *Эксперим. и клин. дерматокосметология.* 2012; (6): 15–19. [Medvedeva I.I. Redermalization as a method for correcting the signs of skin aging. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya.* 2012; (6): 15–19. (In Russ.)]
3. Агарков Н.М., Луценко В.Д., Должиков А.А., Шестаков И.А. Повышение механической прочности толстокишечных анастомозов посредством препарата «Коллост». *Вестн. новых мед. технол. Тула.* 2009; 16 (3): 219–221. [Agarkov N.M., Lutsenko V.D., Dolzhikov A.A., Shestakov I.A. Increase of mechanical strength of colon anastomoses with «Kollost». *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* Tula. 2009; 16 (3): 219–221. (In Russ.)]
4. Айламазян Э.К., Андреева В.Ю., Кузьминых Т.У. и др. Оптимизация репаративных процессов миомеритрии после кесарева сечения (клинико-экспериментальное исследование). *Ж. акушерства и женских бол.* 2015; 64 (4): 4–12. [Aylamazyan E.K., Andreeva V.Yu., Kuz'minykh T.U. et al. The optimization of reparative processes after cesarean section (clinical-experimental research). *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2015; 64 (4). (In Russ.)] DOI: 10.17816/JOWD6444-12.
5. Сирак С.В., Слетов А.А., Алимов А.Ш. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата коллост и биорезорбируемых мембран Диплен-Гам и Пародонкол при удалении ретенционных и дистопированных нижних третьих моляров. *Стоматология.* 2008; 87 (2): 10–14. [Sirak S.V., Sletov A.A., Alimov A.Sh. et al. Clinical and experimental confirmation of the use of kollost and bioresorbable Diplen-Gam membranes and Parodonkol in retentive and dystopic third lower molars extraction. *Stomatologiya.* 2008; 87 (2): 10–14. (In Russ.)]

6. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. *Основы гистологии с гистологической техникой.* М.: Медицина. 1982; 304 с. [Volkova O.V., Eletskiy Yu.K. *Osnovy gistologii s gistologicheskoy tekhnikoy.* (Basics of histology with histologic techniques.) Moscow: Meditsina. 1982; 304 p. (In Russ.)]
7. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Экспериментальное моделирование процесса хронического воспаления и фиброза. *Биомедицина.* 2013; (4): 114–123. [Lebedeva A.I., Muslimov S.A., Musina L.A. Experimental modeling of the process of chronic inflammation and fibrosis. *Biomeditsina.* 2013; (4): 114–123. (In Russ.)]
8. Серов В.В., Пауков В.С. *Воспаление.* М.: Медицина. 1995; 640 с. [Serov V.V., Paukov V.S. *Vospalenie.* (Inflammation.) Moscow: Meditsina. 1995; 640 p. (In Russ.)]
9. Хилькин А.М., Шехтер А.Б., Истранов Л.П., Леманев В.Л. *Коллаген и его применение в медицине.* М.: Медицина. 1976; 256 с. [Khil'kin A.M., Shekhter A.B., Istranov L.P., Lemenev V.L. *Kollagen i ego primenenie v meditsine.* (Collagen and its use in medicine.) Moscow: Meditsina. 1976; 256 p. (In Russ.)]
10. Мусина Л.А., Муслимов С.А., Лебедева А.И., Зыков О.В. Роль макрофагов в регенерации соединительной ткани при имплантации биоматериалов. *Здравоохран. Башкортостана.* 2004; (4): 146–149. [Musina L.A., Muslimov S.A., Lebedeva A.I., Zykov O.V. Macrophages role in regeneration of connective tissue in biomaterial implantation. *Zdravookhranenie Bashkortostana.* 2004; (4): 146–149. (In Russ.)]
11. Muldashev E.R., Muslimov S.A., Musina L.A. et al. The role of macrophages in the tissues regeneration stimulated by the biomaterials. *Cell Tissue Bank.* 2005; 6 (2): 99–107. DOI: 10.1007/s10561-004-5805-2.
12. Schweigerer K., Neufeld G., Gospadoriwicz D. Capillary endothelial cells express basic fibroblast growth factor. *Nature.* 1987; 325: 257–259. DOI: 10.1038/325257a0.
13. Мусина Л.А., Муслимов С.А., Лебедева А.И., Хасанов Р.А. Идентификация гликозаминогликанов в соединительной ткани при имплантации различных биоматериалов. *Морфологич. ведомости.* 2006; (1–2, прил. 1): 194–196. [Musina L.A., Muslimov S.A., Lebedeva A.I., Khasanov R.A. Glycosaminoglycans identification in connective tissue in different biomaterials implantation. *Morfologicheskie ведомosti.* 2006; (1–2, prilozhenie 1): 194–196. (In Russ.)]
14. Jenkins R.H., Thomas G.J., Williams J.D., Steadman R. Myofibroblastic differentiation leads to hyaluronan accumulation through reduced hyaluronan turnover. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (40): 41 453–41 460. DOI: 10.1074/jbc.M401678200.
15. Mast B.A., Diegelmann R.F., Krummel T.M., Cohen I.K. Hyaluronic acid modulates proliferation, collagen and protein synthesis of cultured fetal fibroblasts. *Matrix.* 1993; 13 (6): 441–446. DOI: 10.1016/S0934-8832(11)80110-1.