

DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-86-93

УДК 611.013; 591.4; 591.3+615.46:617.5

ОЗ.ОЗ.О4 – клеточная биология, цитология, гистология

© Н.Н. Шевлюк, И.З. Гатиатуллин, А.А. Стадников, 2020



Особенности репаративных гистогенезов при использовании биопластических материалов

Н. Н. Шевлюк*, И. З. Гатиатуллин, А. А. Стадников

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

В современной медицине широко используются различные биосовместимые материалы (на основе биодеградируемых естественных биополимеров – коллагена, гиалуроновой кислоты, хитина, хитозана и др.), прежде всего, для целей восстановительной и пластической хирургии. Разработка этих материалов и внедрение их в клиническую практику является чрезвычайно актуальной задачей регенеративной биологии и медицины. Одним из важнейших свойств биопластических материалов является их способность подвергаться биодеградации и постепенно замещаться собственными тканями реципиента. При этом промежуточные и конечные продукты метаболизма этих материалов должны включаться в естественные биохимические циклы организма без их системного и локального накопления, а продукты деградации не должны быть токсичными. Биопластические материалы способны также служить носителем биологически активных веществ, например, факторов роста и морфогенетических белков, антибактериальных веществ, а также фармакологических препаратов, влияющих на скорость регенерации. Сформированная трехмерная пористая структура новых материалов, морфологически похожая на структуру тканей организма, позволяет им обеспечивать миграцию фибробластических клеток, вращение кровеносных сосудов в зону, занимаемую этим материалом, то есть, они могут служить каркасом (матрицей), на основе которого формируются гистео- и органотипические регенераты в различных органах. Многие биопластические материалы обладают способностью обеспечивать усиление ангиогенеза, а также способны активизировать процессы пролиферации и цитодифференцировки эпителиоцитов и клеток фибробластического дифференциального типа соединительной ткани, что приводит к формированию в зоне трансплантата молодой соединительной ткани и эпителизации повреждения органов. Таким образом, биосовместимые и биодеградируемые полимеры способны стимулировать репаративные гистогенезы, обеспечивая оптимальные условия для формирования гистео- и органотипических регенератов различных тканей и органов.

Ключевые слова: биосовместимые материалы, биополимеры, реконструктивная хирургия, фибробласты, регенерация, соединительная ткань, клеточная дифференцировка, эпителиальные клетки..

Features of Reparative Histogenesis in Bioplastic Material Application

© N. N. Shevlyuk*, I. Z. Gatiatullin, A. A. Stadnikov, 2020

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

In modern medicine, various biocompatible materials (based on biodegradable natural biopolymers – collagen, hyaluronic acid, chitin, chitosan, etc.) are widely used, primarily for the purposes of reconstructive and plastic surgery. The development of these materials and their introduction into clinical practice is an extremely urgent task of regenerative biology and medicine. One of the most important properties of bioplastic materials is their ability to undergo biodegradation and gradually be replaced by the recipient's proper tissues. In this case, the intermediate and final metabolic products of these materials should be included in the natural biochemical cycles of the body without their systemic and local accumulation, and degradation products should lack the toxicity effect. Bioplastic materials can also serve as carriers of biologically active substances, for example, growth factors and morphogenetic proteins, antibacterial substances, as well as pharmacological agents that affect the rate of regeneration. The designed three-dimensional porous structure of new materials, morphologically similar to the structure of body tissues, allows them to ensure the migration of fibroblastic cells, the growth of blood vessels in the area occupied by this material, that is, they can serve as a skeleton (matrix), a basis for histio- and organotypic regenerates developing in various organs. Many bioplastic materials have the ability to enhance angiogenesis, and are also able to activate proliferation and cytodifferentiation of epithelial cells and fibroblast differentiation cells of the connective tissue, which leads to the formation of young connective tissue in the transplant zone and epithelization of organ damage. Thus, biocompatible and biodegradable polymers are able to stimulate reparative histogenesis, providing optimal conditions for the formation of histio- and organotypic regenerates of various tissues and organs.

Key words: biocompatible materials, biopolymers, reconstructive surgical procedures, fibroblasts, regeneration, connective tissue, cell differentiation, epithelial cells.

***Автор для переписки:**

Шевлюк Николай Николаевич
Оренбургский государственный медицинский университет,
ул. Советская, 6, г. Оренбург, 460000, Российская Федерация

E-mail: k_histology@orgma.ru

***Corresponding author:**

Nikolai Shevlyuk
Orenburg State Medical University, ul. Sovetskaya, 6, Orenburg,
460000, Russian Federation
E-mail: k_histology@orgma.ru

Регенеративная биология и медицина характеризуются лавинообразным накоплением фактического материала, созданием большого количества новых технологий, при этом большинство из них находятся на стадиях доклинических, либо клинических испытаний и не могут быть выпущены на рынок и пока еще не могут использоваться в клинической практике [20].

Для улучшения репарации поврежденных тканей и органов организма применяют трансплантацию различных биологических материалов (как алло, так и ксенотрансплантатов), например, твердую мозговую оболочку [7, 11], амнион [15, 28, 34, 37, 53], дерму кожи [46, 60], аорту [4, 7, 16], фасцию бедра [7, 16], донорскую роговицу [7] деминерализованную костную ткань [9, 21]. У этих биологических материалов имеются как преимущества, так и недостатки. К числу последних, прежде всего, следует отнести то, что ксенотрансплантаты являются антигенами. В результате иммунных реакций организма на антигены может происходить отторжение этих ксенотрансплантатов.

В последнее время на основе цифровых технологий успешно ведутся разработки небiodeградируемых протезов различных структур организма, которые создаются на основе цифровых моделей при помощи 3D-принтера [8, 30, 31, 50, 54, 62]. Широкое распространение получили керамические материалы для замены и лечения поврежденных структур организма [43, 64]. Однако, в зонах контакта протеза с тканями организма в большинстве случаев наблюдаются проявления различных реакций организма, в том числе и воспалительной. В зоне контакта рыхлой соединительной ткани с протезом наблюдалось формирование соединительнотканной капсулы и ее постоянный рост, врастание соединительной ткани в материал протезов, образование гигантских многоядерных клеток вокруг материала протеза [8, 30].

В этой связи актуальным является разработка с использованием методов тканевой инженерии биосовместимых материалов на основе естественных биополимеров. В современной медицине широко используются различные биосовместимые материалы (на основе биodeградируемых биополимеров – коллагена, гиалуроновой кислоты, хитина, хитозана и др.), прежде всего, для целей восстановительной и пластической хирургии [7, 16, 21,

24]. Разработка этих материалов и внедрение их в клиническую практику является чрезвычайно актуальной задачей одного из перспективных направлений современной медицины, получившей название регенеративной медицины.

Основные требования, предъявляемые к биопластическим материалам

Используемые в медицине биопластические материалы (БМ) являются либо результатом обработки тканей человека и животных (донорский и трупный материал) с сохранением их основных биологических свойств, либо формируются на основе реконструкции биологических структур с применением различных тканеинженерных конструктивных решений. У материалов обеих групп имеются свои достоинства и недостатки.

Зачастую сложно отдать предпочтение тому или иному материалу, полагаясь только на информацию, представленную фирмами-производителями. Ситуация усугубляется появлением на российском рынке медицинских услуг все новых пластических материалов различного состава и происхождения, а также достаточно агрессивной рекламной политикой фирм-производителей – как отечественных, так и зарубежных [21].

Одним из важнейших необходимых свойств используемых БМ является их способность подвергаться биodeградации и постепенно замещаться собственными тканями реципиента. Важным свойством подобных материалов является их неиммуногенная биометаболизация. Причем, БМ должны деградировать на биологически безопасные соединения со скоростью роста новой функционирующей ткани (тканей) и полностью замещаться тканями того или иного органа. При этом промежуточные и конечные продукты должны включаться в естественные биохимические циклы организма без их системного и локального накопления, а продукты деградации не должны быть токсичными [4, 9, 19, 21, 27].

БМ способны также служить носителем биологически активных веществ, например, факторов роста и морфогенетических белков. В состав трансплантатов могут входить антибактериальные вещества, а также фармакологические препараты, влияющие на скорость регенерации и процессы моделирования тканей [9, 21, 27, 56, 57, 58].

Сформированная трехмерная пористая структура новых материалов, морфологически похожая на структуру тканей организма, позволяет им обеспечивать миграцию фибробластических клеток, врастание кровеносных сосудов в зону, занимаемую этим материалом, то есть может служить каркасом (матрицей), на основе которого сформируются гистии- и органотипические регенераты в различных

органах [3, 5]. Многие БМ обладают способностью обеспечивать усиление ангиогенеза, а также активизировать процессы пролиферации и цитодифференцировки эпителиоцитов и клеток фибробластического дифферона соединительной ткани, что приводит к формированию в зоне трансплантата молодой соединительной ткани и эпителизации поврежденного органа.

Таким образом, биосовместимые и биодеградируемые полимеры способны стимулировать репаративные гистогенезы, обеспечивая оптимальные условия для формирования гистии- и органотипических регенератов различных тканей и органов.

Биопластические материалы и репаративные гистогенезы

В последние десятилетия большое внимание уделяется созданию БМ для лечения гнойных ран кожи и мягких тканей [25, 29, 33, 46, 47, 56, 60, 61].

Широко используются в комплексном лечении повреждений различных тканей и органов БМ на основе гиалуроновой кислоты – несulfатированного гликозаминогликана, являющегося естественным компонентом межклеточного вещества соединительной ткани.

В результате различных воздействий на этот биополимер созданы трехмерные конструкции, в том числе и комплексы гиалуроновой кислоты с другими веществами (например, материал «Гиаматрикс»), позволяющие шире использовать этот материал в клинической практике [19, 23]. Так, «Гиаматрикс» – наноструктурированный БМ, изготовленный методом фотохимической сшивки макромолекул в гидрогеле на основе нативной, химически не модифицированной гиалуроновой кислоты и пептидов – представляет собой трехмерную структуру, имеющую морфологическое сходство с соединительной тканью. Рядом авторов [4, 19] описано оптимизирующее влияние на репаративные процессы в барабанной перепонке наноструктурированного БМ «Гиаматрикс». Согласно их данным, при использовании материала «Гиаматрикс» происходит активизация пролиферации, цитодифференцировки и функциональной активности, эпителиоцитов и клеток фибробластического дифферона соединительной ткани, приводящей к формированию гистииотипической соединительной ткани на месте повреждения, а также ускорение эпителизации повреждения в барабанной перепонке.

При проведении собственных исследований, с целью установления закономерностей репарации структур роговицы в условиях использования наноструктурированного БМ на основе гиалуроновой кислоты [7] нами сформулированы следующие положения:

- применение наноструктурированного биополимера гиалуроновой кислоты в виде аппликации на интактную роговицу не вызывает воспалительной, токсико-аллергической, и пролиферативной реакций;

- время биодеградации наноструктурированного биополимера гиалуроновой кислоты увеличивается до 84–96 ч в условиях введения в конъюнктивальную полость по сравнению со временем полного лизиса на коже (72 ч), ввиду более низкой температуры на поверхности роговицы, щелочной реакции слезы, более высокого уровня влажности;

- аппликация наноструктурированного биополимера гиалуроновой кислоты на роговицу на начальных этапах лечения повреждений роговицы (эрозии, щелочного и кислотного ожогов) уменьшает выраженность отека и гиперемии и, как следствие, сокращает экссудативную фазу воспаления;

- при применении наноструктурированного биополимера гиалуроновой кислоты в отдаленные сроки эксперимента по формированию щелочного ожога роговицы отмечается формирование более слабого помутнения с меньшей неоваскуляризацией по сравнению с контролем;

- применение наноструктурированного биополимера гиалуроновой кислоты на модели кислотного ожога приводило к сокращению экссудативной фазы воспаления, ускорению рассасывания помутнения роговицы.

Привлекает исследователей к использованию БМ также и свойство некоторых их компонентов (например, гиалуроновой кислоты) подавлять деятельность микроорганизмов [57, 61]. Имеются данные о том, что БМ обладают иммуносупрессивным действием [28, 40, 44]. Так, например, работами ряда авторов экспериментально подтверждено, что применение амниотической мембраны при воспалительных процессах в роговице оказывает иммуносупрессивный эффект, например, индуцирует апоптоз Т-лимфоцитов в структурах роговицы [28, 40].

Одним из наиболее широко применяемых полимерных веществ для создания БМ является коллаген [18]. БМ на основе коллагена также являются биодеградируемыми; химические вещества, образующиеся при разрушении коллагеновых белков не токсичны. Имеются данные о том, что БМ на основе коллагена стимулируют восстановительные процессы в тканях [29, 36, 61].

Ряд работ посвящен изучению возможности использования при лечении гнойно-некротических ран БМ, созданных на основе хитина, хитозана и их комплексов с другими биополимерами, например, хитин-коллагеновый комплекс, хитозан-коллагеновый комплекс. А.И. Бежиным и соавт. [2] в эксперименте на крысах показан при

лечении гнойно-некротических ран продемонстрирован позитивный эффект применения раневого покрытия в виде высокопористой губки, созданной на основе хитозан-коллагенового комплекса с наночастицами серебра. Схожие эффекты использования БМ на основе хитина и хитозана при лечении ран имеются и у других исследователей [25, 36, 47, 57]. Этими авторами показано, что использование хитина либо хитозана в комплексе с коллагеном ускоряет заживление гнойных ран за счет активизации роста и цитодифференцировки клеток соединительной ткани (прежде всего, клеток фибробластического дифферона) и эпителия, при этом коллагеновый каркас служит матрицей для роста соединительной ткани, что затем способствует и ускорению роста эпителия по новой соединительной ткани. Авторами также показано, что использование данного комплекса при лечении гнойных ран не оказывает токсического воздействия на печень и почки.

Высокие остеоиндуктивные свойства показывают аллоимплантаты на основе деминерализованной костной ткани (например, «Перфоост»). Причем, материалы на основе деминерализованной кости со стабильной эффективностью индуцируют остеогенез как в костной ткани, так и вне ее, например, в модели эктопического остеогенеза. Эти материалы обладают не только стимулирующим действием на остеогенез, но также сокращают сроки репарации и ран мягких тканей [21, 26, 39, 41, 49]. Один из выявленных механизмов стимуляции репаративных гистогенезов в костной ткани при использовании материалов на основе деминерализованной кости связан с тем, что при имплантации деминерализованной кости происходит активизация костных морфогенетических белков («bone morphogenetic proteins»), входящих в состав кости [38, 58, 63]. Это свойство легло в основу получения в мировой биоимплантологии нового вида БМ – деминерализованного костного матрикса, получаемого после полного или частичного удаления из костной ткани ее минеральных компонентов. Их использование в целях оптимизации регенерации структур различных органов приводит к формированию органотипического регенерата в области имплантации БМ [21, 45, 55, 59].

В последние годы активизировалась разработка БМ на основе гидроксиапатита и коллагена для лечения различных повреждений костной ткани в травматологии, челюстно-лицевой хирургии. Большое количество таких БМ создано для управления репаративными процессами в костной ткани («Остеоматрикс», «КоллапАн», «Остеопласт-Т», «Перфоост», «Литар» и др.) [1, 10, 17, 21, 42]. Проведенное сравнительное исследование показало, что несмотря на схожесть химического состава, биологическое действие этих

веществ в процессе репарации повреждений костной ткани имеет ряд особенностей [21].

В эксперименте на крысах показано, что применение биодеградируемого БМ «ЛитАр» обеспечивало более раннее формирование соединительной ткани при ликвидации ригидной остаточной полости на модели эмпиемы плевры [14], при ликвидации остаточной полости в печени [22]. При этом отмечалась активизация экспрессии белка ki67 в клетках фибробластического дифферона и усиление ангиогенеза.

Имеются данные о том, что использование материала «ЛитАр» в комплексном лечении экспериментальных обширных гнойных ран кожи стимулировало миграцию фибробластов в область трансплантата, их интеграцию в имплантат, пролиферацию и цитодифференцировку клеточных элементов эпителия и фибробластического дифферона соединительной ткани, ангиогенез. Это способствовало формированию гистотипического эпителио-соединительнотканного регенерата кожи на месте раневого дефекта [3].

Для восстановления структур челюстно-лицевой области используются различные биокомпозиционные материалы – «Гидроксипол», «Коллапол», «Коллапан-А», «Остим-100» и др. При этом для создания БМ используются комбинации различных биологических веществ (например, коллагена и гидроксиапатита кальция, коллагена и гиалуроновой кислоты и др.) [1, 42].

Показано остеоиндуцирующее влияние БМ на основе хитозан-альгинатного комплекса «Бол-хитал» при его использовании для регенерации костной ткани после удаления кист челюсти у человека [17, 32].

Большое количество работ посвящено исследованию использования для целей репарации различных тканей амниона и созданных на его основе БМ [28, 34, 35, 37, 40, 44, 48, 51].

При применении трансплантатов амниотической оболочки для стимуляции восстановления дефектов роговицы [15, 52] и конъюнктивы [53] было продемонстрировано ускорение пролиферации и цитодифференцировки эпителиоцитов сохранных участков роговицы и конъюнктивы, что способствовало полной эпителизации дефекта. При этом замедлялся ангиогенез и активизировались процессы фибриллогенеза в органе [28, 51].

Противоположное мнение о возможности использования амниона в офтальмохирургии содержится в работе Р.З. Кадырова [6]. Им выявлены негативные аспекты применения трансплантатов на основе амниона. Он указывал, что в случае использования амниона структура регенерата, сформированная на месте повреждения роговицы, является лишь частично прозрачной, а во вновь сформированной строме роговицы содержатся

кровеносные сосуды. При этом эпителизация поврежденного участка роговицы была неполной, а в тканях роговицы была выражена лейкоцитарная инфильтрация.

Имеется ряд публикаций, показывающих положительный эффект применения БМ «Аллоплант» (изготовленного на основе различных аллогенных структур) в процессе регенерации роговицы и конъюнктивы [6, 7, 12, 13]. Показан позитивный эффект использования БМ «Аллодерм» в лечении различных повреждений кожи [46]. В статье приведен только небольшой перечень используемых в экспериментальных разработках и в клинике БМ. Многочисленные публикации по этому вопросу приводят сотни различных БМ.

Механизмы влияния биопластических материалов на репаративные морфо- и гистогенезы

К настоящему времени экспериментально выявлен и подтвержден ряд механизмов, показывающих роль и значимость БМ в процессах регенерации. Так, одним из основных механизмов, обеспечивающих оптимизацию репаративных морфо- и гистогенезов является способность БМ влиять на ангиогенез (как в сторону ускорения, так и замедления) за счет воздействия на синтез факторов роста эндотелия сосудов [2].

Во многих работах констатируется, что при использовании БМ происходит активизация пролиферации клеток фибробластического дифферона соединительной ткани и эпителиоцитов [2, 21], однако механизм этого явления нуждается в уточнении. Возможно, что активизация пролиферации и цитодифференцировки клеточных элементов эпителия и соединительной ткани связана с активизацией ростовых и морфогенетических факторов в тканях организма реципиента под воздействием веществ, содержащихся в БМ [27, 39, 57, 58, 62]. Имеются сведения о том, что применение БМ приводит к обеспечению оптимальных условий взаимоотношения эпителиальной и соединительной тканей [22]. Для ряда БМ подтверждено антибактериальное и иммуносупрессивное воздействие за счет снижения уровня про- и противовоспалительных цитокинов [4, 46, 52].

Несмотря на то, что в большом числе источников литературы отражено позитивное влияние БМ на репаративные процессы, в дальнейшей разработке нуждаются вопросы механизмов воздействия используемых БМ на репаративные гистогенезы, на основе которых можно разрабатывать способы управления репаративными гистогенезами.

Проблема управления процессами миграции, размножения и цитодифференцировки стволовых клеток относится к весьма актуальным. Решение этой проблемы значительно увеличило бы возможности врачей при лече-

нии многих заболеваний. В литературе имеются много сообщений, в которых авторы заявляют о том, что нашли подходы к решению этой проблемы, либо, что эта проблема ими успешно решена. Например, имеются указания на то, что использование трансплантации БМ является одним из возможных механизмов управления стволовыми клетками. Например, Э.Р. Мулдашев [12, 13], касаясь механизмов влияния «Аллопланта» на репаративные процессы в разных органах человека, утверждал, что технологии Аллоплант позволяют управлять процессами пролиферации и цитодифференцировки в нужном направлении стволовых клеток в организме пациентов с самыми различными патологиями, избирательно воздействуя на стволовые клетки, запускают механизмы регенерации на субклеточном, клеточном, тканевом и надтканевом уровнях организации, приводя к формированию структурно и функционально адекватного регенерата. Однако, представленные утверждения не были подкреплены экспериментальными обоснованиями.

Схожая точка зрения о возможном влиянии на стволовые клетки организма содержится в работе С.Д. Литвинова и соавт., 2006 [10]. Авторы высказывают предположение о том, что композит «ЛитАр» активизирует имеющиеся в организме стволовые клетки, однако экспериментального обоснования этого предположения не приводят.

Заключение

Следует констатировать, что, несмотря на обилие используемых в клинической практике биопластических веществ, до сих пор не создано таких материалов, которые бы полностью удовлетворяли запросам врачей. Результаты ведущихся многочисленных перспективных разработок в разных странах вселяют осторожный оптимизм в вопросе возможности создания таких конструкций.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Арсеньев П.А., Саратовская Н.В. Синтез и исследование материалов на основе гидроксиапатита кальция. *Стоматология*. 1996;5:74–9 [Arsen'ev PA, Saratovskaya NV. Sintez i issledovanie materialov na osnove gidroksiapatita kal'tsiya. *Stomatologiya*. 1996;5:74–9] (in Russian).
2. Бежин А.И., Липатов В.А., Фрончек Э.В., Григорьян А.Ю., Наимзада М.Д.З. Применение хитозан-коллагенового комплекса с наночастицами серебра и химотрипсина в лечении гнойно-некротических ран. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019; 26(5): 23–8 [Bezhin AI, Lipatov VA, Fronchek EV, Grigoryan AYU, Naimzada MDZ. Application chitosan-collagen complex nano-particles of silver and

- chymotrypsin in the treatment of purulent necrotic wounds. Journal of New Medical Technologies. 2019; 26(5): 23–8] (in Russian).
3. *Гатиатуллин И.З., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Фадеев С.Б.* Морфофункциональная характеристика репаративного гистогенеза при лечении гнойных ран кожи. Практическая медицина. 2019; 17(1): 117–9 [Gatiatullin IZ, Shevlyuk NN, Tretyakov AA, Fadeev SB. Morphofunctional characteristics of reparative histogenesis in the treatment of purulent skin wounds. Practical Medicine. 2019; 17(1): 117–9] (in Russian).
4. *Забиров Р.А., Рахматуллин Р.Р.* Пластика дефектов барабанной перепонки биопластическим материалом «Гиаматрикс». Оренбург: ДИМУР; 2013. 144 [Zabirov RA, Rakhmatullin RR. Plastika defektov barabannoi pereponki bioplasticheskim materialom «Giamatriks». Orenburg: DIMUR; 2013. 144] (in Russian).
5. *Зиновьев Е.В., Рахматуллин Р.Р., Османов К.Ф., Жилин К.К., Нестеров Ю.В., Якимов Д.К.* Механотопография и биологические свойства гистоеквивалент-биопластического материала на основе гидроколлоида гиалуроновой кислоты. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013; 4(44):200–4 [Zinovyev EV, Rahmatullin RR, Osmanov KF, Zhilin AA, Nesterov YuV, Yakimov DK. Mehanotopography and biological properties of histoequivalent-bioplastic material based on hydrocolloids hyaluronic acid. Herald of the Russian Military Medical Academy. 2013; 4(44):200–4] (in Russian).
6. *Кадьров Р.З.* Экспериментальная кератопластика амнионом и биоматериалом «Аллоплант». Вестник Оренбургского государственного университета. 2013; 4(153):113–5 [Kadyrov RZ. experimental keratoplasty with amnion and Alloplant biomaterial. Vestnik of the Orenburg State University. 2013; 4(153):113–5] (in Russian).
7. *Канюков В.Н., Стадников А.А., Трубина О.М., Рахматуллин Р.Р., Яхина О.М.* Гистоеквивалент биопластического материала в офтальмологии. Оренбург. 2014. 174 [Kanyukov V.N. Stadnikov A.A., Trubina O.M., Rakhmatullin R.R., Yakhina O.M. Gistoequivalent bioplasticheskogo materiala v oftal'mologii. Orenburg. 2014. 174] (in Russian).
8. *Каралкин П.А., Грядунова А.А., Перейра Ф.Д.А.С., Парфенов В.А., и др.* Морфологический анализ in vivo биосовместимости напечатанного протеза ушной раковины. Морфология. 2017; 152(6):61–6 [Karalkin P.A., Gryadunova A.A., Pereira F. D. A. S., Parfyonov V.A., et al. Morphological analysis of in vivo biocompatibility of printed auricle prosthesis. Morfologiya. 2017; 152(6):61–6] (in Russian).
9. *Лекшивили М.В., Склянчук Е.Д., Акатов В.С., Очкуренко А.А., Гурьев В.В., Рагинов И.С., и др.* Костнопластические остеиндуктивные материалы в травматологии и ортопедии. Гений ортопедии. 2015; 4:61–7 [Lekishvili MV, Sklianchuk ED, Akatov VS, Ochurenko AA, Gur'ev VV, Raginov IS, et al. Osteoplastic osteoinductive materials in traumatology and orthopaedics. Genij Ortopedii. 2015 Dec;(4):61–7] (in Russian). doi: 10.18019/1028-4427-2015-4-61-67
10. *Литвинов С.Д., Краснов А.Ф., Куликов А.Н.* Применение композита «ЛитАр» в случае замедленной консолидации перелома и ложного сустава. Бюллетень ВСИЦ СО РАМН. 2006; 5(51):122–7 [Litvinov SD, Krasnov AF, Kulikov AN. The application of the composite material Litar in the case of a slowed up consolidation of fracture (ununion fracture) and of a false joint (pseudarthrosis). Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS. 2006; 5(51):122–7] (in Russian).
11. *Макеева Г.А.* Применение амниона и твердой мозговой оболочки для барьерной пластики при хирургическом лечении птеригиума. Офтальмологический журнал. 1983; 2: 104–6 [Makeeva GA. Primenenie amniona i tverdoi mozgovoï obolochki dlya bar'ernoï plastiki pri khirurgicheskom lechenii pterigiuma. Ophthalmological Journal. 1983; 2: 104–6] (in Russian).
12. *Мулдашев Э.Р.* Предисловие к книге: Очерки трансплантации тканей. Уфа: Полиграфкомбинат; 2003: 4–6 [Muldashev E.R. Predislovie k knige: Ocherki transplantatsii tkanei. Ufa: Poligrafkombinat; 2003: 4–6] (in Russian).
13. *Мулдашев Э.Р., Муслимов С.А., Нигматуллин Р.Т.* Регенеративная хирургия на основе трансплантационных технологий Аллоплант. Морфология. 2002; 121(2–3):109 [Muldashev ER, Muslimov SA, Nigmatullin RT. Regenerativnaya khirurgiya na osnove transplantatsionnykh tekhnologiya Alloplant. Morfologiya. 2002; 121(2–3):109] (in Russian).
14. *Мухаммедов Х.Б.М., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Фадеев С.Б.* Анализ особенностей гистогенеза соединительной ткани при использовании биodeградируемого материала в условиях влияния окситоцина (экспериментально-гистологическое исследование). Морфология. 2017; 152(5):88–91 [Mukhammedov KhBM, Shevlyuk NN, Tretyakov AA, Fadeyev SB. Analysis of the peculiarities of connective tissue histogenesis with the use of biodegradable material under the influence of oxytocin (an experimental histological study). Morfologiya. 2017; 152(5):88–91] (in Russian).
15. *Новицкий И.Я.* Место трансплантации амниотической оболочки в лечении заболеваний роговицы, сопровождающихся ее неоваскуляризацией. Вестник офтальмологии. 2003; 6:9–12 [Novitskii IYa. A place for transplanting the amniotic sac in corneal pathologies concomitant with corneal neovascularization. Vestnik oftal'mologii. 2003; 6:9–12] (in Russian).
16. *Нузов Б.Г., Стадников А.А., Нузова О.Б.* Оптимизация репаративной регенерации тканей. М.: Медицина; 2012. 200 [Nuzov BG, Stadnikov AA, Nuzova OB. Optimizatsiya reparativnoi regeneratsii tkanei. Moscow: Meditsina; 2012. 200] (in Russian).
17. *Патлатая Н.Н., Левенец А.А., Большаков И.Н.* Опыт применения «Бол-хитала» – нового материала для оптимизации остеогенеза в стоматологии. Сибирское медицинское обозрение. 2009; 5(59): 84–6 [Patlataya NN, Levenest AA, Bol'shakov IN. Application of bol-hital - a new material for optimization of osteogenesis in dentistry. Siberian Medical Review. 2009; 5(59): 84–6] (in Russian).
18. *Перова Н.В., Порунова Ю.В., Урьяш В.Ф., Фаминская Л.А.* Биodeградируемый коллагенсодержащий матрикс Сферогель для биоискусственных органов и тканей. Вестник трансплан-

- тологии и искусственных органов. 2003; 4:46–9 [Perova NV, Porunova YuV, Uryash VF, Faminskaja LA. Biodegraded collagen-contain Sferogel TM matrix for bioartificial bodies. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2003; 4:46–9] (in Russian).
19. Рахматуллин Р.Р., Забиров Р.А., Акимов А.В., Гарифзянова С.М. Разработка наноструктурированного биопластического материала «Гиаматрикс» для ото- и ринохирургии. Российская оториноларингология. 2011; 4(53):128–31 [Rakhmatullin RR, Zabirov RA, Akimov AV, Garifzyanova SM. Working out nanoreticulated of the bioplastic material hyamatrix for oto- and rhinosurgery. Russian otorhinolaryngology. . 2011; 4(53):128–31] (in Russian).
20. Семченко В.В., Еренев С.И., Степанов С.С., Дыгай А.М., Ощепков В.Г., Лебедев И.Н. Регенеративная биология и медицины. Книга 1. Генные технологии и клонирование. Под ред. В.П. Пузырева, К.Н.Ярыгина, В.Н.Ярыгина, В.В.Семченко. Омск-Москва-Томск: Омская областная типография; 2012. 296 [Semchenko VV, Ereniev SI, Stepanov SS, Dygai AM, Oshchepkov VG, Lebedev IN. Regenerativnaya biologiya i meditsiny. Kniga 1. Gennye tekhnologii i klonirovanie. Ed. VP Puzyreva, KN Yarygina, VN Yarygina, VV Semchenko. Omsk-Moscow-Tomsk: Omsk regional printing house; 2012. 296] (in Russian).
21. Тер-Асатуров Г.П., Лекишвили М.В., Бигвава А.Т., Аджиев К.С., и др. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование эффективности биологических остеопластических материалов а замещении костных дефектов. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012; 7(1): 81–5 [Ter-Asaturov GP, Lekishvili MV, Bigvava AT, Adzhiev KS, et al. Comparative experimental and morphological study of biological osteoplastic materials in bone defects repair. Cell Transplantology and Tissue Engineering. 2012; 7(1): 81–5] (in Russian).
22. Третьяков А.А., Хижняк И.И., Стадников А.А., Неверов А.Н. Ликвидация остаточных полостей в печени при помощи наноразмерного биокомпозита «ЛитАр». Медицинский вестник Башкортостана. 2015; 10(1):72–6 [Tretiakov AA, Khizhnyak II, Stadnikov AA, Neverov AN. Elimination of residual cavities in the liver using nano biocomposite «Litar». Bashkortostan Medical Journal. 2015; 10(1):72–6] (in Russian).
23. Хабаров В.Н., Бойко П.Я., Селянин М.А. Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине. М.: Практическая медицина; 2012. 250 [Khabarov VN, Boiko PYa, Selyanin MA. Gialuronovaya kislota: poluchenie, svoystva, primeneniye v biologii i meditsine. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012. 250] (in Russian).
24. Шумаков В.И., Севастьянов В.И. Биополимерные матриксы для искусственных органов и тканей. Здравоохранение и медицинская техника. 2003; 4: 30–2 [Shumakov VI, Sevast'yanov VI. Biopolimernye matriksy dlya iskusstvennykh organov i tkanei. Zdravookhraneniye i meditsinskaya tekhnika. 2003; 4: 30–2] (in Russian).
25. Archana D, Singh BK, Dutta J, Dutta PK. In vivo evaluation of chitosan-PVP-titanium dioxide nanocomposite as wound dressing material. Carbohydrate Polymers. 2013 Jun;95(1):530–9. doi: 10.1016/j.carbpol.2013.03.034
26. Baas J, Lamberg A, Jensen TB, Elmengaard B, Soballe K. The bovine bone protein lyophilisate Colloss improves fixation of allografted implants: an experimental study in dogs. Acta Orthopaedica. 2006 Jan;77(5):791–8. doi: 10.1080/17453670610013015
27. Barradas A, Yuan H, van Blitterswijk C, Habibovic P. Osteoinductive biomaterials: current knowledge of properties, experimental models and biological mechanisms. European Cells and Materials. 2011 May 22;21(1):407–29. doi: 10.22203/ecm.v021a31
28. Bauer D, Wasmuth S, Hennig M, Baehler H, Steuhl K-P, Heiligenhaus A. Amniotic Membrane Transplantation Induces Apoptosis in T Lymphocytes in Murine Corneas with Experimental Herpetic Stromal Keratitis. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2009 Jul 1;50(7):3188–9.
29. Bello YM, Falabella AF, Eaglstein WH. Tissue-Engineered Skin. American Journal of Clinical Dermatology. 2001;2(5):305–13. doi: 10.2165/00128071-200102050-00005
30. Bichara DA, O'Sullivan N-A, Pomerantseva I, Zhao X, Sundback CA, Vacanti JP, et al. The Tissue-Engineered Auricle: Past, Present, and Future. Tissue Engineering Part B: Reviews. 2012 Feb;18(1):51–61. doi: 10.1089/ten.teb.2011.0326
31. Bly RA, Bhrawy AD, Murakami CS, Sie KCY. Microtia Reconstruction. Facial Plastic Surgery Clinics of North America. 2016 Nov;24(4):577–91. doi: 10.1016/j.fsc.2016.06.011
32. Bolchakov IN, Patlataya NN, Levenets AA. «Bolchital» – a new innovative product in maxillofacial surgery. Eur. J. natural History. 2009;2:52–4.
33. Catros S, Guillemot F, Nandakumar A, Ziane S, Moroni L, Habibovic P, et al. Layer-by-Layer Tissue Microfabrication Supports Cell Proliferation In Vitro and In Vivo. Tissue Engineering Part C: Methods. 2012 Jan;18(1):62–70. doi: 10.1089/ten.tec.2011.0382
34. Cirman T, Beltram M, Schollmayer P, Rožman P, Kreft ME. Amniotic membrane properties and current practice of amniotic membrane use in ophthalmology in Slovenia. Cell and Tissue Banking. 2013 Dec 19;15(2):177–92. doi: 10.1007/s10561-013-9417-6
35. Cooper LJ, Kinoshita S, German M, Koizumi N, Nakamura T, Fullwood NJ. An Investigation into the Composition of Amniotic Membrane Used for Ocular Surface Reconstruction. Cornea. 2005 Aug;24(6):722–9. doi: 10.1097/01.icc.0000154237.49112.29
36. Dosadina EE, Savelyeva EE, Belov AA. The effect of immobilization, drying and storage on the activity of proteinases immobilized on modified cellulose and chitosan. Process Biochemistry. 2018 Jan;64(1):213–20. doi: 10.1016/j.procbio.2017.10.002
37. Dua HS, Azuara-Blanco A. Amniotic membrane transplantation. Br J Ophthalmol. 1999 1999 Jun;83(6):748–52.
38. Einhorn TA. Clinical applications of recombinant human BMPs: early experience and future development. J Bone Joint Surg Am. 2003;85-A(3):82–8.
39. Finkemeier CG. Current concepts review: Bone-grafting and bone-graft substitutes. The Journal of

- Bone and Joint Surgery-American Volume. 2002 Mar;84(3):454–64.
40. Garfias Y, Zaga-Clavellina V, Vadillo-Ortega F, Osorio M, Jimenez-Martinez MC. Amniotic Membrane is an Immunosuppressor of Peripheral Blood Mononuclear Cells. Immunological Investigations. 2010 Nov 16;40(2):183–96. doi: 10.3109/08820139.2010.532266
41. Habibovic P, Yuan H, van den Doel M, Sees TM, van Blitterswijk CA, de Groot K. Relevance of Osteoinductive Biomaterials in Critical-Sized Orthotopic Defect. Journal of Orthopaedic Research. 2006 Apr 4;24(5):867–76. doi: 10.1002/jor.20115
42. Habraken W, Habibovic P, Epple M, Bohner M. Calcium phosphates in biomedical applications: materials for the future? Materials Today. 2016 Mar;19(2):69–87. doi: 10.1016/j.mattod.2015.10.008
43. Hench L. Bioceramics. J. Amer. Ceram. Soc. 1998;81(7):1705–28.
44. Higa K, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Hyaluronic Acid-CD44 Interaction Mediates the Adhesion of Lymphocytes by Amniotic Membrane Stroma. Cornea. 2005 Mar;24(2):206–12. doi: 10.1097/01.ico.0000133999.45262.83
45. Iwata H, Sakano S, Itoh T, Bauer TW. Demineralized Bone Matrix and Native Bone Morphogenetic Protein in Orthopaedic Surgery. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2002 Feb;395:99–109. doi: 10.1097/00003086-200202000-00010
46. Jansen LA, De Caigny P, Guay NA, Lineaweaver WC, Shokrollahi K. The Evidence Base for the Acellular Dermal Matrix AlloDerm. Annals of Plastic Surgery. 2013 May;70(5):587–94. doi: 10.1097/sap.0b013e31827a2d23
47. Jayakumar R, Prabaharan M, Sudheesh Kumar PT, Nair SV, Tamura H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. Biotechnology Advances [Internet]. 2011 May [cited 2019 Dec 1];29(3):322–37. doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.01.005
48. Jin CZ, Park SR, Choi BH, Lee K-Y, Kang CK, Min B-H. Human Amniotic Membrane as a Delivery Matrix for Articular Cartilage Repair. Tissue Engineering. 2007 Apr;13(4):693–702.
49. Johnson EE, Urist MR. Human Bone Morphogenetic Protein Allografting for Reconstruction of Femoral Nonunion. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2000 Feb;371:61–74
50. Kasyanov VA, Pereira FDAS, Parfenov VA, Kudan EV, Bulanov EA, Khesuani YD, et al. Development and Implantation of a Biocompatible Auricular Prosthesis. Biomedical Engineering. 2016 Mar;49(6):327–30.
51. Kim JC, Tseng SCG. The effects on inhibition of corneal neovascularization after human amniotic membrane transplantation in severely damaged rabbit corneas. Korean Journal of Ophthalmology. 1995;9(1):32–46. doi: 10.3341/kjo.1995.9.1.32
52. Meller D, Pires RT, Mack RJ, Figueiredo F, Heiligenhaus A, Park WC, et al. Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. Ophthalmology. 2000 May;107(5):980–9. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00024-5
53. Meller D, Tseng SC. Conjunctival epithelial cell differentiation on amniotic membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999 Apr;40(5):878–86.
54. Naumann A. Porous polyethylene implants for ear reconstruction of middle high-grade defects. HNO. 2011 Feb;59(2):197–212.
55. Rosenthal RK, Folkman J, Glowacki J. Demineralized Bone Implants for Nonunion Fractures, Bone Cysts, and Fibrous Lesions. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1999 Jul;364:61–9. doi: 10.1097/00003086-199907000-00009
56. Sachlos E, Czernuszka J. Making Tissue Engineering Scaffolds Work. Review: The application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. European Cells and Materials. 2003 Jun 30;5:29–40. doi: 10.22203/ecm.v005a03
57. Shameli K, Ahmad MV, Yunis WZ, Rustaiyan A, Ibrahim NA, Mohsen Z, Abdollahi J. Green synthesis of silver/montmorillonite/chitosan bionanocomposites using the UV irradiation method and evaluation of antibacterial activity. International Journal of Nanomedicine. 2010 Oct;5(1):875–87.
58. Soto K, Urist MR. Induced regeneration of calvaria by bone morphogenetic protein(BMP) in dog. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1985;197:301–11. doi: 10.1097/00003086-198507000-00037
59. Takikawa S, Bauer TW, Konbic H. A comparative evaluation of the osteoinductivity of two formulations of human demineralized bone matrix. Trans. Soc. Biomat. 2001; 24:302.
60. Tsai CC, Lin SD, Lai SC, Lin TM. The use of composite acellular allodermis-ultrathin autograft on joint area in major burn patients—one year follow-up. Kaohsiung J Med Sci. 1999 Nov;15(11):651–8.
61. Walter CJ, Dumville JC, Sharp CA, Page T. Systematic review and meta-analysis of wound dressings in the prevention of surgical-site infections in surgical wounds healing by primary intention. British Journal of Surgery. 2012 Jul 6;99(9):1185–94. doi: 10.1002/bjs.8812
62. Wang K, Hou W-D, Wang X, Han C, Vuletic I, Su N, et al. Overcoming foreign-body reaction through nanotopography: Biocompatibility and immunisolation properties of a nanofibrous membrane. Biomaterials. 2016 Sep;102:249–58. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.028
63. Wozney JM. Overview of Bone Morphogenetic Proteins. Spine. 2002 Aug;27(Supplement):S2–8.
64. Yuan H, Fernandes H, Habibovic P, de Boer J, Barradas AMC, de Ruiter A, et al. Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010 Jul 19;107(31):13614–9. doi: 10.1073/pnas.1003600107

Поступила в редакцию 19.11.2019

Received 19.11.2019

Принята в печать 21.02.2020

Accepted 21.02.2020

Для цитирования: Шевлюк Н.Н., Гатиатуллин И.З., Стадников А.А. Особенности репаративных гистогенезов при использовании биопластических материалов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2020; 9(1): 86–93. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-86-93

For citation: Shevlyuk N.N., Gatiatullin I.Z., Stadnikov A.A. Features of reparative histogenesis in bioplastic material application. Journal of Anatomy and Histopathology. 2020; 9(1): 86–93. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-86-93