

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАТЕРИАЛОВ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ХИРУРГИИ

Э. Р. Мулдашев, С. А. Муслимов

Государственное учреждение Всероссийский Центр глазной и пластической
хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

г. Уфа

Реферат.

Уровень развития современной хирургии не позволяет в полной мере реализовать биологический потенциал организма в виде репаративной регенерации. Назрела необходимость развития регенеративной хирургии, т. е. хирургии, обеспечивающей полноценное восстановление тканей и органов за счет эффективной регенерации. Реализация регенераторного потенциала может быть осуществлена на основе трансплантации тканей как биологического метода стимуляции регенерации.

Анализ видов трансплантации тканей (ауто-, алло- и ксено) показывает, что наиболее перспективным является аллотрансплантация тканей, освобожденных от клеточных элементов и дозированной экстракцией гликозаминогликанов. Этот принцип, реализованный в биоматериалах Аллоплант™, позволяет добиться замещения пересаженных материалов структурно совершенным регенератом. Показано, что подбирая в качестве исходного материала ткани с различной фиброархитектоникой и гистохимическим составом, можно управлять структурой формирующегося на месте имплантации регенерата и эффективно предупреждать такое негативное явление как развитие рубцовой ткани. Механизмы повышения эффективности регенерации при использовании биоматериалов кроются в оптимизации взаимоотношений клетка-матрикс и межклеточной кооперации, ключевую роль в которой играют макрофаги.

Ключевые слова: регенерация, аллогенные биоматериалы, биологические основы, хирургия.

Уровень развития современной хирургии, вооруженной различными техническими средствами, позволяет перевести многие виды операций в категорию органосохраняющих, но не реализует в полной мере биологический потенциал организма в виде репаративной регенерации. Регенеративные аспекты в хирургии пока не являются доминирующими, поэтому нормальным результатом операции считается заживление рубцом. Остается проблематичным достижение полноценной регенерации тканей во взрослом организме. Назрела необходимость развития **регенеративной хирургии**, т. е. хирургии, обеспечивающей полноценное структурное и функциональное восстановление тканей и органов за счет эффективной регенерации.

Одним из направлений развития регенеративной хирургии может быть трансплантация тканей как биологический метод стимуляции репаративной регенерации (1,2,3,4,5).

Биологические основы трансплантации тканей

В настоящее время в зависимости от происхождения пересаживаемых тканей различают ауто-, алло- и ксенотрансплантацию.

Ауто трансплантация отличается от других видов пересадки тем, что всегда рассчитана на истинное приживление трансплантатов. Вследствие того, что пересадка осуществляется в пределах одного организма, нет необходимости преодолевать реакцию тканевой несовместимости. При ауто трансплантации тканей возможны следующие исходы: 1) истинное приживление (6,7); 2) замещение новообразованной тканью с последующим фиброзом (8,9); 3) некроз трансплантата, вследствие недостатка кровоснабжения после пересадки (6,7). Последнего можно избежать, если пересадку осуществлять с помощью микрососудистых анастомозов, при условии быстрого восстановления кровотока в сосудах трансплантата (10,11,12).

Существенными недостатками ауто трансплантации являются весьма ограниченная возможность забора тканей и дополнительная травма, наносимая больному при этой манипуляции (13,14).

Алло трансплантация создает широкую возможность забора и консервации тканей, что позволяет обеспечить их длительное хранение в условиях специализированных тканевых банков. Фактором, ограничивающим использование аллогенных трансплантатов, является трудность прогнозирования результатов операций из-за реакции тканевой несовместимости, в той или иной степени проявляющейся после пересадки (13, 4) .

При **ксенотрансплантации** основным преимуществом является возможность заготовки тканей в большом объеме, которая может иметь характер серийного

производства. Однако, при использовании ксеногенных трансплантатов реакция тканевой несовместимости еще более выражена, чем при аллотрансплантации, и имеет характер острого иммунного воспаления, приводящего к быстрому лизису трансплантата (8). Имуногенные свойства ксенотрансплантатов можно несколько снизить с помощью консервации в альдегидах, но и в этом случае трансплантаты вызывают бурную клеточную инфильтрацию, с набуханием и разволокнением пучков волокон (15). В отдаленные сроки после операции ксенотрансплантаты окружаются плотной волокнистой капсулой (16), так как при обработке альдегидами повышается устойчивость тканей к ферментативному лизису (17).

Таким образом, при алло- и ксенотрансплантации основным факторами, влияющими на результаты операций, являются антигенные свойства трансплантатов и степень их снижения с помощью консервирования. С этой точки зрения наиболее перспективным следует считать использование консервированных аллотрансплантатов. В настоящее время, несмотря на многочисленные исследования по аллотрансплантации тканей, морфологические результаты операций отличаются разнообразием, так как зависят от ряда факторов, влияющих на конечный результат операции. Основным препятствием для широкого использования аллотрансплантатов является реакция тканевой несовместимости. При пересадке нативного трансплантата как правило развивается иммунное воспаление, приводящее к быстрому лизису пересаженной ткани и последующему рубцеванию (3, 8, 18, 19). Если же пересаживать консервированные ткани, то выраженной иммунной реакции не наблюдается, и трансплантаты с различной скоростью замещаются новообразованной тканью или инкапсулируются, в зависимости от метода консервации.

Методы консервации и их влияние на антигенные свойства аллотрансплантатов . По характеру воздействия на ткани методы консервации можно разделить на две группы: физические и химические.

Физические методы (глубокое замораживание, лиофилизация) рассчитаны на максимальное сохранение нативной структуры тканей и их приживание после пересадки (13, 20, 21, 22). При глубоком замораживании и лиофилизации происходит некоторое снижение антигенных свойств трансплантатов, но антигены главного комплекса гистосовместимости сохраняются (23, 24). Поэтому пересадка криоконсервированных тканей часто приводит к формированию грубоволокнистого (рубцового) регенерата, вследствие развития в той или иной степени иммунного воспаления (25).

Методы химической консервации позволяют эффективно снижать антигенные свойства тканей и предупреждать бактериальное обсеменение трансплантатов за счет

антисептических свойств используемых реагентов (26, 27). При использовании указанных методов уже не принимается во внимание сохранение жизнеспособности пересаживаемых тканей, так как после химической консервации трансплантаты служат как бы каркасом, по которому происходит замещение их новообразованной тканью (13, 19, 25, 28, 29, 30).

Наибольшее снижение антигенных свойств дает консервация тканей в растворах альдегидов (формалин, глутаровый альдегид), но после пересадки в большинстве случаев наблюдается инкапсуляция трансплантатов, роль которых сводится к функции биологических протезов (8, 16). Известно, что при обработке тканей альдегидами происходит образование дополнительных поперечных межмолекулярных сшивок в коллагеновых волокнах, повышающих устойчивость последних к ферментативному лизису после имплантации (17, 31).

Другой механизм снижения антигенных свойств трансплантатов наблюдается при их консервации в цитолизирующих растворах (мертиолат, циалит). Многие исследователи пришли к выводу, что антигенные свойства аллотрансплантатов, консервированных в цитолизирующих растворах, снижаются вследствие разрушения клеточных элементов как главных иммуногенных компонентов пересаживаемых тканей (8, 19, 32, 33, 34). Коллаген, составляющий основу волокнистой стромы соединительной ткани, при имплантации вызывает незначительную иммунную реакцию (8, 31, 35). Основываясь на приведенных фактах и положениях, некоторыми исследователями был сделан принципиальный вывод: при оптимальном методе консервации аллотрансплантаты должны иметь свободную от клеток фиброзную структуру (19, 32, 34, 36).

Оригинальный подход к снижению антигенных свойств трансплантатов был разработан во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии (3). Была выдвинута гипотеза, согласно которой антигенные свойства освобожденных от клеточных элементов аллотрансплантатов обусловлены содержащимися в волокнистом остове протеогликанами. Основанием для выдвижения указанной гипотезы явился экспериментальный факт: при электронномикроскопическом исследовании различных аллотрансплантатов в ранние сроки после экспериментальной пересадки был обнаружен выход протеогликанов и гликозаминогликанов из состава коллагеновых волокон, который по времени предшествовал наибольшей клеточной реакции на трансплантат. К тому времени с помощью методов иммуногистохимии было установлено, что протеогликаны внеклеточного матрикса соединительной ткани обладают свойствами антигенных детерминант (37, 38).

Исходя из этого нами был разработан метод дозированной экстракции протеогликанов из состава коллагеновых волокон, позволяющий снизить антигенные

свойства аллотрансплантатов и реакцию окружающих тканей до необходимого минимума. Указанный метод составил основу оригинальной технологии, предусматривающей физико-химическую обработку трансплантатов, различные виды поэтапного контроля и радиационную стерилизацию. Аллотрансплантаты соединительной ткани, производимые по такой технологии, резонно называть **биоматериалами**, так как вследствие разрушения клеточных элементов и дозированной экстракции протеогликанов в процессе обработки структура тканей подвергается частичной модификации (4, 39).

Морфологические закономерности резорбции и замещения аллотрансплантатов. В настоящее время считается установленным фактом, что консервированные аллотрансплантаты подвергаются постепенной резорбции и замещаются новообразованной тканью (13, 19, 25, 28, 30, , 40, 41, 42). Однако в трактовке этого процесса существует известное многообразие, обусловленное различиями в теоретических подходах, отсутствием морфологического анализа свойств пересаживаемых тканей и основных факторов, влияющих на характер и сроки резорбции трансплантатов и их замещения. Впервые обобщенную характеристику морфологических преобразований при аллотрансплантации тканей дал П. П. Коваленко (13), выделив в этом процессе четыре периода. Первый период характеризуется полиморфноклеточной реакцией на трансплантат и начинающейся инвазией клеток реципиента по ходу волокон и сосудов трансплантата. Второй период характеризуется дифференциацией клеток, проникших в трансплантат, и новообразованием сосудов. Третий период – период тканевой дифференциации. В четвертом периоде происходит окончательная тканевая дифференциация и формирование новой ткани – регенерата.

Фактором, инициирующим резорбцию трансплантата, считается реакция клеточного иммунитета с участием мононуклеаров и лимфоцитов, за счет которых происходит разрушение трансплантата и формирование на его месте регенерата (13,15). Отсюда следует, что структура регенерата, формирующегося на месте аллотрансплантата, во многом зависит от степени иммунного воспаления (4). Вышеуказанной зависимостью можно объяснить различные варианты исходов операций, крайними из которых являются: а) фиброз (рубцевание) как следствие выраженного иммунного воспаления и быстрого лизиса трансплантата, б) образование грубоволокнистой капсулы вокруг трансплантатов, не подвергающихся лизису (например, консервированных в альдегидах).

Существует ли другой механизм резорбции и замещения аллотрансплантатов? Исследования, проведенные с имплантацией биоматериалов Аллоплант (БМА), дают основание для положительного ответа на этот вопрос. БМА, имплантированные в тканевые дефекты, **во всех случаях резорбировались макрофагами и замещались**

новообразованной тканью. При исследовании клеточного инфильтрата макрофаги в том или ином количестве выявлялись в течение всего периода резорбции и замещения БМА (5, 43).

В зависимости от структурных особенностей БМА и места имплантации наблюдались вариации в скорости резорбции и характере замещения биоматериалов, степени развития тех или иных тканевых компонентов в регенерате (3, 4, 43, 44).

Обобщенная морфологическая динамика резорбции и замещения биоматериалов Аллоплант. Установлено (3, 4, 43, 44), что в ранние сроки после имплантации БМА в окружающих тканях наблюдались слабая клеточная инфильтрация с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов. По периферии БМА наблюдалось серозное пропитывание пучков коллагеновых волокон и слабое набухание. В дальнейшем зона гомогенизации коллагеновых волокон БМА увеличивалась, а в периферических участках наблюдалась инвазия макрофагов. В этих же участках БМА наблюдались скопления фибробластов, мигрирующих по ходу коллагеновых волокон, наблюдались признаки новообразования капилляров. В окружающей ткани воспалительная реакция несколько снижалась, обнаруживались только единичные лимфоциты, что свидетельствовало о незначительной клеточной иммунной реакции.

В дальнейшем происходила постепенная деградация коллагеновых волокон биоматериала за счет ферментативного лизиса их макрофагами и последующего фагоцитоза. Указанный процесс со временем распространялся на всю толщу биоматериала, и в процесс резорбции были вовлечены большие участки БМА. Соответственно увеличивался и объем регенерата, который начинал формироваться на месте резорбированных фрагментов биоматериала. В упомянутых фрагментах обнаруживались новообразованные коллагеновые волокна с характерными тинкториальными свойствами. В некоторых участках деградирующие коллагеновые фибриллы синхронно замещались новообразованными. В целом пересаженный биоматериал был фрагментирован прослойками новообразованной ткани, которая отличалась большей плотностью клеточных элементов и новообразованных сосудов. Это свидетельствовало также о своеобразном интимном сращении биоматериала и окружающей ткани: уже трудно было дифференцировать границы имплантированного биоматериала и новообразованной ткани. Большая часть БМА была замещена новообразованной соединительной тканью, в которой наблюдались зрелые коллагеновые волокна. В пространствах между коллагеновыми волокнами обнаруживались фибробласты, макрофаги, сеть новообразованных кровеносных капилляров.

В более поздние сроки после имплантации БМА в новообразованной ткани, заместившей биоматериал, обнаруживались явления дифференциации всех структурных элементов (редукция части кровеносных капилляров и коллагеновых волокон), что можно охарактеризовать как ремоделизацию новообразованной ткани. Регенерат по своей структуре почти не отличался от окружающей ткани.

Регенерация и дифференциация сосудов микроциркуляторного русла как показатель структурной полноценности регенерата. Удобной моделью для экспериментального исследования регенерации кровеносных сосудов оказалась пластика конъюнктивы глазного яблока, при которой применяется БМА в виде пленки (44). На тотальных препаратах конъюнктивы, взятых в разные сроки после операции удалось проследить все этапы роста и дифференциации сосудов, развивающихся в новообразованной ткани, замещающей биоматериал.

Начальная стадия регенерации микрососудов представляла собой новообразование капилляров от предсуществующих капилляров и венул путем пролиферации эндотелиоцитов. Растущие капилляры обнаруживались в виде слепо заканчивающихся эндотелиальных выростов, состоящих вначале из одной, а затем – из нескольких клеток. По мере удлинения растущие капилляры образовывали петли, в их стенке появлялась базальная мембрана и происходила их канализация. В дальнейшем несколько капиллярных петель анастомозировали, формируя локальную капиллярную сеть.

Слияние нескольких локальных капиллярных сетей приводило в последующем к образованию единого микрососудистого русла. В центральных участках новообразованной сети появлялись признаки дифференциации микрососудов: некоторые капилляры увеличивались в диаметре, затем в структуре их стенки начинали обнаруживаться гладкомышечные или адвентициальные клетки в зависимости от того какой сосуд формировался - артериола или венула. В последующие сроки два процесса: рост новых капилляров в периферических отделах новообразованной сети и дифференциация сосудов в центральных отделах, происходили параллельно. Фактором, влияющим на дифференциацию новообразованных сосудов, считается повышение гидростатического давления крови в связи с возрастающим объемом кровеносного русла и периферического сопротивления (45, 46, 47).

К моменту полной резорбции биоматериала и его замещения регенератом отмечалось максимальное развитие новообразованной микрососудистой сети. К этому сроку все звенья микроциркуляторного русла имели нормальное строение. В дальнейшем происходила магистрализация артериол и венул за счет редукции части капилляров, что приводило к уменьшению плотности капиллярного русла до нормальных величин.

Наряду с регенерацией кровеносных сосудов удалось проследить и основные этапы развития лимфатических микрососудов (44). Новообразование лимфатических капилляров тоже происходило за счет почек роста, состоящих из эндотелиоцитов, которые вытягивались в длину из стенки предшествующего лимфатического капилляра. В последующие сроки наблюдения происходило слияние нескольких капилляров и образование малодифференцированной лимфатической сети, в сосудах которой не определялись клапаны. Затем, по мере дифференциации, в стенке новообразованных лимфатических сосудов начинали выявляться и клапаны, а архитектура сети приобретала признаки дефинитивной.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в новообразованной ткани, замещающей биоматериал, развивается микрососудистое русло, параметры которого свидетельствуют о полноценном развитии кровеносных и лимфатических сосудов регенерата.

Варианты резорбции и замещения биоматериалов в зависимости от их структуры. В экспериментах с имплантацией биоматериалов с различной плотностью упаковки коллагеновых волокон и, соответственно, физико-механическими свойствами (3, 43) показано, что наблюдаются вариации, как в скорости, так и в характере резорбции и замещения БМА. Более плотный материал вызывал меньшую реакцию в ранние сроки. Скорость резорбции и последующего замещения были ниже, чем при имплантации биоматериала с рыхлой упаковкой коллагеновых волокон и пучков. Плотность регенерата коррелировала с плотностью имплантированного биоматериала.

При имплантации биоматериалов с различной пространственной организацией коллагеновых волокон характер различий в формировании регенерата был иным. Замещение биоматериала с однонаправленной ориентацией волокон носило равномерный линейный характер от периферии к центру. БМА с трехмерной ориентацией пучков замещался фрагментами, на которые разделялся тяжами новообразованной ткани (44).

Сравнительный анализ фиброархитектоники имплантируемого биоматериала и замещаемой ткани показал, что оптимальный по структуре регенерат формируется при их 70% соответствии (3).

При пластике дефектов тканей, имеющих эпителиальный покров (пластика век или конъюнктивы глаза), поверхность биоматериала покрывалась регенерирующим эпителием задолго до его полной резорбции и замещения (44).

Сравнительный анализ морфологических данных и клинических наблюдений позволил выдвинуть *теорию селективного роста тканей на основе применения биоматериалов Аллоплант* (3). Согласно этой теории, подбирая биоматериалы с

преимущественным содержанием того или иного вида гликозаминогликанов (гиалуроновая кислота, гепарансульфат, хондроитинсульфат, кератансульфат), можно стимулировать регенерацию плотной или рыхлой соединительной ткани, обильно васкуляризованной ткани, эпителиальной ткани, прозрачной ткани роговицы глаза.

О механизмах регенерации соединительной ткани при имплантации биоматериалов Аллоплант. Таким образом, аллогенные биоматериалы Аллоплант отличаются от традиционных аллотрансплантатов не только низкими антигенными свойствами, но и тем, что резорбируются исключительно тканевыми макрофагами. С этой точки зрения, процесс резорбции БМА более сходен с таковым, происходящим при имплантации коллагена, деградация которого происходит с помощью коллагеназы, секретируемой макрофагами, и фагоцитоза (31). Установлено, что продукты распада экзогенного коллагена оказывают стимулирующее влияние на регенерацию соединительной ткани за счет усиления макрофагальной активности (31), стимуляции пролиферации фибробластов, синтеза коллагена и внеклеточного фибриллогенеза (31, 48, 49).

Однако резорбция и замещение БМА после имплантации происходят в более длительные сроки, чем коллагеновых препаратов. Причин этого явления может быть несколько. Во-первых, БМА, содержащие в своем составе коллаген, и структурно связанные с ним протеогликаны и гликопротеины, являются материалами, более устойчивыми к ферментативному лизису. Подтверждением этого является наиболее низкая скорость резорбции тех видов БМА, которые были приготовлены из плотной оформленной соединительной ткани (43). Во-вторых, протеогликаны и гликопротеины, высвобождающиеся при деградации коллагеновых волокон биоматериала, могут снижать пролиферативную активность фибробластов, и соответственно – скорость синтеза коллагена и фибриллогенеза (43). Как известно, протеогликаны и гликопротеины, принимающие участие в структурной стабилизации зрелых коллагеновых волокон, рассматриваются в литературе как компоненты внеклеточного матрикса, влияющие на пролиферацию и дифференциацию различных клеточных популяций (50, 51). Существует утверждение, что наряду с коллагеном гликозаминогликаны, протеогликаны и гликопротеины являются короткодистантными регуляторами фибриллогенеза (48).

Известно, что продукты разрушения коллагена действуют как стимуляторы регенерации волокнистой части соединительной ткани, т.е. фиброгенеза, на первом этапе местной ауторегуляции роста соединительной ткани (48). Вероятно, это связано с относительно быстрой резорбцией имплантированного коллагена и стимуляции продуктами его распада активности фибробластов. Закономерной стадией при таком

заживлении раны является формирование рубца, который затем должен подвергаться ремоделированию, с резорбцией части коллагеновых волокон фиброкластами (48).

Исследования с имплантацией БМА позволяют предполагать существование несколько иного механизма роста соединительной ткани на месте резорбирующегося БМА, при котором скорость резорбции сбалансирована со скоростью фибрилlogenеза. Одним из подтверждений этой гипотезы служит обнаруженное с помощью электронной микроскопии синхронное новообразование коллагеновых фибрилл по ходу распадающихся фибрилл биоматериала. Согласно этой логике, более растянутый во времени синтез коллагена, связанный с резорбцией биоматериала, должен приводить к формированию структурно полноценных коллагеновых волокон с адекватной архитектурой и предупреждать такой процесс как рубцевание, суть которого заключается в преобладании волокнистых компонентов регенерата над клеточными. Возможно, что фиброклазия в фазе ремоделирования регенерата в случае имплантации БМА происходит более активно, так как фиброкласты испытывают активизирующее влияние макрофагов, которые обнаруживаются в месте имплантации до полной резорбции волокон биоматериала. Известно, что макрофаги усиливают фагоцитарную активность фиброкластов с помощью секретируемых ими цитокинов – индукторов продукции коллагеназы (52). Не исключается и механизм контактного ингибирования фибрилlogenеза (48) коллагеновыми волокнами биоматериала. Возможные взаимодействия тканевых и клеточных факторов в регенераторном процессе, инициированном биоматериалом Аллоплант, могут быть представлены схемой (см. рис.)

Для суждения о структурной полноценности формирующегося регенерата нужны соответствующие критерии оценки, поэтому была разработана система балльной оценки морфологических и морфометрических признаков рубцевания регенерата, образующегося на месте резорбированного биоматериала (4). Морфологическая оценка регенератов, проведенная по этим критериям (рис), показала, что при относительно быстрой резорбции биоматериала, наблюдается замещение регенератом рубцового типа. Например, при пластике конъюнктивы глазного яблока аллотрансплантатом конъюнктивы наблюдалось полное его замещение через 4 месяца после операции. В новообразованной ткани обнаруживались аваскулярные зоны с несовершенным фибрилlogenезом и наличием большого количества фиброцитов. При использовании БМА замещение пересаженной ткани происходило более длительно, с формированием регенерата с дифференцированными элементами конъюнктивы: адекватным микрососудистым руслом, полноценным эпителиальным покровом, наличием чувствительных нервных окончаний и т. п. (4).



Рис. Возможное взаимодействие тканевых и клеточных факторов в регенераторном процессе, инициированном введением биоматериала Аллоплант

Таким образом, биоматериалы с вышеперечисленными характеристиками замещаются после имплантации новообразованной тканью с развитием всех дифференцированных элементов. Отсюда следует принципиальный вывод о возможности *полноценной репаративной регенерации* с помощью аллогенных биоматериалов.

Другими словами, соответствующим образом подготовленные биоматериалы могут рассматриваться как инструмент *управляемой тканевой регенерации*.

Реализация этого принципа в клинической практике создает перспективу применения биоматериалов как с целью замещения тех или иных анатомических дефектов, так и для предупреждения или коррекции поствоспалительного рубцово-фиброзного процесса с восстановлением полноценной структуры тканей за счет регенерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Von Versen R., Matthes G., Schimmack. Verfahren zur Herstellung von Weichteilpreparaten für die Klinische Anwendung // 3rd International Meeting of Tissue Bank Specialists. — Rostock, 1990. — Abst. № 46.
2. Frank K., Muller C. Die Entwicklung des Sortiment und der Anforderungen an die Gewebekbank des BI BT Leipzig // 3rd International Meeting of Tissue Bank Specialists. — Rostock, 1990. — Abst. № 3.
3. Мулдашев Э. Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов серии “Аллоплант” для пластической хирургии лица: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — С-Пб., 1994. — 40 с.
4. Muldashev E. R., Muslimov S. A., Nigmatullin R. T. et al. Basic research conducted on alloplant biomaterials // Eur. J. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 9, № 1. — P. 8-13.
5. Муслимов С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии. Уфа: Башкортостан, 2000. — 168 с., илл. 48 с.
6. Берлин Л. Б. Морфология кожи после ожогов и свободной пересадки.— Л.: Медицина, 1966. — 223 с.
7. Лимберг А.А. Биологические и патофизиологические проблемы свободной пересадки собственной кожи. — Л: Наука, 1971. — 18 с.
8. Tauro J. C., Parsons J. R., Ricci J. e.a. Comparison of bovine collagen xenografts to autografts in the rabbit // Clin. Orthop. — 1991. — Vol. 266. — P. 271-284.
9. Vrabec M. P., Weisenthal R. W. , Elsing S. H. Subconjunctival fibrosis after conjunctival autograft. Cornea. — 1993. — Vol. 12. — P. 181-183.
10. О’Брайен Б. Микрососудистая восстановительная хирургия: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1981. — 422 с.
11. Крылов В.С. , Неробеев А.И., Миланов Н.О. Пластическое устранение дефектов мягких тканей свободной пересадкой кожно-мышечных лоскутов с использованием микрососудистой техники // Вестн. хирургии. — 1982. — Т. 129, № 7. — С. 8-12.
12. Неробеев А.И. Восстановление тканей головы и шеи. — М.: Медицина, 1988. — 272 с.
13. Коваленко П. П. Основы трансплантологии.— Ростов—на—Дону: Изд. Ростовского университета. — 1975. — 180 с.
14. Мулдашев Э. Р., Габбасов А. Г., Нигматуллин Р. Т. и др. Некоторые пути подбора новых аллотрансплантатов для офтальмохирургии // Актуальные вопросы пересадки органов и тканей / Тр. 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова. — Москва, 1978. — Т. 113. — Вып. 23. — С. 21-22.

15. Johnson K. A., Rogers G. J., Roe S. C., Howlett C. R., Clayton M. K., Milthorpe B. K., Schindhelm K. Nitrous acid pretreatment of tendon xenografts cross-linked with glutaraldehyde and sterilized with gamma irradiation // *Biomaterials*. — 1999. — Vol. 20, № 11. — P. 1003-1015.
16. Schmidt T., Leipert K. P., Fellbaum C. Tarsusplastik mit hondroplast // *Fortschr Ophthalmol*. — 1991. — Vol. 88. — P. 279-282.
17. Jorge-Herrero E., Fernandez P., Turnay J., Olmo N., Calero P., Garcia R., Freile I., Castillo-Olivares J. L. Influence of different chemical cross-linking treatments on the properties of bovine pericardium and collagen // *Biomaterials*. — 1999. — Vol. 20, № 6. — P. 539-545.
18. Seiffert K. E. *Biologische Grundlagen der homologen Transplantation konservierter Bindegewebe*.—Springer-Verlag, Berlin et. al. — 1967. — P. 2-3, 58-118.
19. Seiffert K. E. Biological aspects of collagenous homografts // *Acta Oto-rhino-laryngol.* — Belg. — 1970. — Vol. 24, № 1. — P. 27-33.
20. Мацкеплишвили Т. Я. Пересадка лиофилизированных гомо- и гетерологических сухожилий в эксперименте // *Стерилизация, консервирование и трансплантация тканей*. — Волгоград, 1975. — С. 143-152.
21. Имамалиев А. С. Биологическая оценка трансплантируемых тканей. — М.: Наука, 1975. — 184 с.
22. Зайкова М. В. Пластическая офтальмохирургия. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1980. — 208 с.
23. Tojo T., Kitamura S., Gojo S., Kushibe K., Nezu K., Taniguchi S. Epithelial regeneration and preservation of tracheal cartilage after tracheal replacement with cryopreserved allograft in the rat // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1998. — Vol. 116, № 4. — P. 624-627.
24. Goble E. M., Kohn D., Verdonk R., Kane S.M. Meniscal substitutes—human experience // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. — 1999. — Vol. 9, № 3. — P. 146-157.
25. Salamon A., Hamori J. Development of collagenous fibres in autologous and preserved homologous tendon grafts // *Acta. morphol. Acad. Sci. Hung.* — 1976 (1977). — Vol. 24, № 1-2. — P. 11-22.
26. Клемент А. А. Экспериментальное и клиническое изучение консервированных гомотрансплантатов твердой мозговой оболочки: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — Л., 1967. — 20 с.
27. Куницын Я. В. Применение гомологичных костных трансплантатов, заготовленных в нестерильных условиях, стерилизованных и консервированных в растворе диоксида: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1973. — 24 с.

28. Marzo J. M., Bowen M. K., Warren R. F., Wickiewicz T. L., Altchek D. W. Intraarticular fibrous nodule as a cause of loss of extension following anterior cruciate ligament reconstruction // *Arthroscopy*. — 1992. — Vol. 8, № 1. — P. 10-18.
29. Зайкова М. В., Молокова Н. Ф., Гурина О. Ю. и др. Морфологическое исследование умбиликовазоаллотрансплантатов в эксперименте // *Актуальные проблемы офтальмологии: Тезисы докладов научно-практической конференции*. — Ижевск, 1995. — С. 189-190.
30. Shino K., Oakes B. W., Horibe S. et al. Collagen fibril populations in human anterior cruciate ligament allografts. Electron microscopic analysis // *Am. J. Sports. Med.* — 1995. — Vol. 23, № 2. — P. 203-208.
31. Коллаген и его применение в медицине / Хилькин А. М., Шехтер А. Б., Истранов Л. П. и др. — М.: Медицина, 1976. — 228 с.
32. Beigel A., Wottge H. U., Muller-Ruchholtz W. Immunologische Reaktion gegen konservierte Tracheal transplante? Untersuchungen bei Ratteninzuchtstammen // *Laryngorhinootologie*. — 1991. — Vol. 70, № 11.— P. 630-634.
33. Bujia J., Wilmes E., Bartual-Pastor J., Hammer C. Comparative study of the effect of different chemical procedures on the antigenicity of allogenic transplants of the human trachea // *Acta Otorrinolaringo. Esp.* — 1993. — Vol. 44, № 3. — P. 209-216.
34. Allaire E., Guettier C., Bruneval P., Plissonnier D., Michel J. B. Cell-free arterial grafts: morphologic characteristics of aortic isografts, allografts, and xenografts in rats // *J. Vasc. Surg.* — 1994. — Vol. 19, № 3. — P. 446-456.
35. Timpl R. Immunological studies on collagen // *Biochemistry of collagen*. — New York. — 1976. — P. 319-365.
36. Davies A. H., Parums D. V. Storage of donor long saphenous vein // *Cardiovasc. Surg.—Torino*.- 1992.-Vol. 33, № 1.- P. 92-97.
37. Hagiwara H. Immunoelectron microscopic study of proteoglycans in rat epiphyseal growth plate cartilage after fixation with ruthenium hexamine trichloride (RHT) // *Histochemistry*. — 1992. — Vol. 98, № 5. — P. 305-309.
38. Iwata M., Carlson S. S. A large chondroitin sulfate proteoglycan has the characteristics of a general extracellular matrix component of adult brain // *J. Neurosci.* — 1993. — Vol. 13, № 1. — P. 195-207.
39. Патент РФ № 218 9257 «Биоматериал Аллоплант для регенеративной хирургии»
40. Longmire W. R. et al. General Surgical Problems of Tissue Transplantacion // *Preservation and Transplantacion of Normal Tissues: ACIBA Foundation Symposium*. — London. — 1954. — P. 23-43.

41. Фалк И. Г. Мукополисахариды и белки при регенерации и трансплантации ахиллова сухожилия в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 1966. — 25 с.
42. Messner K. Meniscal regeneration or meniscal transplantation // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* — 1999. — Vol. 9, № 3. — P. 162-167.
43. Нигматуллин Р. Т. Морфологические аспекты пересадки соединительнотканых аллотрансплантатов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1996. — 40 с.
44. Муслимов С. А. Микроциркуляторное русло конъюнктивы глазного яблока в норме и при экспериментальной аллопластике: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 1984. — 20 с.
45. Clark E. R., Clark E. L. Microscopic observations on the extraendothelial cells of living mammalian blood vessels. — *Amer. J. Anat.*, 1940. — Vol. 66, № 1. — P. 1-49.
46. Куприянов В. В. Морфологические особенности путей микроциркуляции и их становление в пре- и постнатальном онтогенезе. — В кн.: Морфологические основы микроциркуляции: Тр. 2-го МОЛГМИ. — 1978. — Т. 65, № 4. — С. 3-16.
47. Wagner R. C. Vascular endothelium and basement membranes. Ed. By Altura B. M. - Karger; Basel e. a., 1980. — P. 345-349.
48. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
49. Postlethwaite A.F., Kang A. H. Fibroblast // *Inflammation basic principles and clinical correlates* / Ed. J. Gallin. — N. Y.: Raven Press, 1988. — P. 577-597.
50. Sorgente O. N., Dorey C. K. Inhibition of endothelial proteoglycans immobilized on extracellular substrates // *J. Biol. Res.* — 1980. — Vol. 128. — P. 63-71.
51. Yamagata M., Suzuki S., Akiyama S.K., Yamada K. M., Kimata K. Regulation of cell-substrate adhesion by proteoglycans immobilized on extracellular substrates // *J. Biol. Chemistry.* — 1989. — Vol. 264. — P. 8012-8018.
52. Arlein W.J., Shearer J.D., Caldwell M.D. Continuity between wound macrophage and fibroblast phenotype: analysis of wound fibroblast phagocytosis // *Am. J. Physiol.* 1998.-V. 275/- P. 1041-1048.