



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
ORIGINAL ARTICLES

Научная статья

УДК 611.018.; 43 616-003.935

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-4-28-34>

## Оптимизация регенерации дефекта верхней стенки глазницы крысы в условиях применения эластинового ксеногенного биоматериала

А.И. Лебедева<sup>1</sup>, Р.З. Кутушев<sup>2</sup>, Е.М. Гареев<sup>2</sup>, Р.Т. Нигматуллин<sup>3</sup>, Р.З. Кадыров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

<sup>2</sup>Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

<sup>3</sup>Кафедра анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

### РЕФЕРАТ

Поиск биоматериалов, замещающих костные дефекты, ведется на протяжении долгих десятилетий. Одним из вариантов биомиметиков рассматривают ксеногенный эластиновый биоматериал (КЭБМ) как альтернативный источник аутогенным и/или аллогенным трансплантатам. Важным звеном в успешной репарации костных дефектов является сокращение сроков ремоделирования, реабилитации, а также синхронизация скорости остеогенеза и биодеградации.

**Цель.** Изучение динамики замещения костных дефектов глазницы с использованием различных КЭБМ в эксперименте.  
**Материал и методы.** Экспериментальное исследование по замещению костных дефектов глазницы выполнено у 90 крыс. Животным формировали дефект верхнего края орбиты размером 7×4 мм. Опытной 1-й группе из 30 экспериментальных животных в область сформированного дефекта трансплантировали аналогичный по размеру консервированный КЭБМ (кКЭБМ), который укрепляли швами; 2-ю группу составили 30 крыс, которым дефект закрывали модифицированным КЭБМ (мКЭБМ). В контроле (30 крыс) мягкие ткани животных послойно ушивали. Ткани для последующих гистологических и иммуногистохимических исследований брали через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

**Результаты.** КЭБМ замещался костной тканью. В обеих опытных группах происходил периостальный, эндесмальный остеогенез. Однако кКЭБМ замещался не полностью. В частности, через 12 месяцев в реактивной зоне фиксировались участки незамещенного эластинового волокнистого матрикса. В то же время трансплантация мКЭБМ за счет пористости данного биоматериала позволила уже через 6 месяцев заместить дефект стенки орбиты полноценным костным регенератом и, таким образом, в 2 раза уменьшить сроки заместительной регенерации. В контрольной группе в области дефекта был зафиксирован лишь незавершенный остеогенез ввиду дефицита костной ткани.

**Заключение.** Модифицированный КЭБМ адекватно выполняет опорную функцию и создает оптимальные условия для регенерации костной ткани, ускоряя ее за счет своей пористой структуры, и, следовательно, может быть рекомендован для восстановления костных дефектов.

**Ключевые слова:** ксеногенный эластиновый биоматериал, модифицированный биоматериал, регенерация, костная ткань, глазница, трансплантация, эксперимент

**Для цитирования:** Лебедева А.И., Кутушев Р.З., Гареев Е.М., Нигматуллин Р.Т., Кадыров Р.З. Оптимизация регенерации дефекта верхней стенки глазницы крысы в условиях применения эластинового ксеногенного биоматериала. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;4: 28–34. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-4-28-34>

**Автор, ответственный за переписку:** Анна Ивановна Лебедева, Jeol02@mail.ru

Original article

## Optimization of the regeneration of a defect in the upper wall of the rat orbit under the conditions of the use of elastin xenogenic biomaterial

A.I. Lebedeva<sup>1</sup>, R.Z. Kutushev<sup>2</sup>, E.M. Gareev<sup>2</sup>, R.T. Nigmatullin<sup>3</sup>, R.Z. Kadyrov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Fundamental Medicine Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>2</sup>Russian Center for Eye and Plastic Surgery Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>3</sup>Chair of Anatomy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

### ABSTRACT

The search for biomaterials that replace bone defects has been going on for many decades. One of the options for biomimetics is considered xenogenic elastin biomaterial (XEBM) as an alternative source of autologous and/or allogeneic transplants. An important link in the successful repair of bone defects is the reduction of remodeling and rehabilitation periods, as well as the synchronization of the rate of osteogenesis and biodegradation.

**Purpose.** To study the dynamics of orbital bone defect replacement using various XEBM in the experiment.

**Material and methods.** Research on orbital bone defects replacement was conducted on 90 rats. Dimensions of the defects formed in the upper edge of the orbit were 7×4 mm. We transplanted and strengthened with sutures preserved XEBM of the

same size to 30 animals of 1<sup>st</sup> group. 30 rats of 2<sup>nd</sup> group had their defects repaired with modified xenogenic elastin-based biomaterial. In the control group (30 rats) soft tissues were sutured in layers. Tissues for histological and immunohistochemical studies were taken are 1, 3, 6 and 12 months.

**Results.** XEBM was replaced by bone tissue. Periosteal, endesmal osteogenesis occurred in both experimental groups. However, preserved XEBM was not totally replaced. After 12 months of follow-up areas of unsubstituted elastin fibrous matrix were observed in the reactive zone. At the same time transplantation of XEBM allowed to replace the defect in the orbital wall with bone defect regenerator and significantly reduce the time (by 2 times) of regeneration. In the control group only incomplete osteogenesis was observed in the defect area due to the shortage of bone tissue.

**Conclusion.** Modified XEBM adequately perform the support function and create optimal conditions for bone tissue regeneration, accelerating it due to its porous structure and, therefore, can be recommended for bone defects repair.

**Key words:** *xenogenic elastin biomaterial, modified biomaterial, regeneration, bone tissue, eye socket, transplantation, experiment*

**For quoting:** Lebedeva A.I., Kutushev R.Z., Gareev E.M., Nigmatullin R.T., Kadyrov R.Z. Optimization of the regeneration of a defect in the upper wall of the rat orbit under the conditions of the use of elastin xenogenic biomaterial. Point of view.

East – West. 2023;4: 28–34. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-4-28-34>

**Corresponding author:** Anna I. Lebedeva, Jeol02@mail.ru

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В клинической практике достаточно часто встречаются повреждения костей черепа, включая стенки глазницы. В настоящее время для замещения костных дефектов предпочитают использовать различные трансплантационные материалы в контексте современного направления – регенеративной медицины. В связи с этим были скорректированы подходы по заготовке трансплантатов, а разработанные инновационные методы их обработки позволили значительно уменьшить иммуногенность пересаженных тканей. При этом созданные банки и лаборатории аллогенных материалов нередко не справляются с требуемым объемом трансплантационных тканей, а в ряде случаев возникают проблемы в медико-технической и организационно-законодательной областях. Поэтому актуальной задачей на настоящий момент времени стала частичная замена аллотрансплантатов на ткани ксеногенного происхождения [1].

В частности, биоматериалы (БМ) на основе ксеногенного эластинового матрикса являются альтернативой аутогенным и/или аллогенным трансплантатам в связи с их многочисленными ограничениями, такими как повреждение донорского участка, риск инфекции и дефицит донорского материала и т.д. [2]. В процессе репаративного остеогенеза представляется необходимым не только разработать новые виды трансплантационных замещающих дефект БМ, но и создать условия для сокращения сроков процесса заживления раны.

## ЦЕЛЬ

Изучение динамики замещения костных дефектов глазницы с использованием различных ксеногенных эластиновых биоматериалов (КЭБМ) в эксперименте.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент был проведен на 90 крысах (Wistar, самцах), которым наносили дефект в костях верхней стенки глазницы размером 7×4 мм физиодиспенсером KaVo INTRASURG 1000.

В 1-й опытной группе из 30 животных в область сформированного дефекта трансплантировали анало-

гичный по размеру консервированный КЭБМ (кКЭБМ), который укрепляли швами; 2-ю группу составили 30 крыс, которым дефект закрывали модифицированным КЭБМ (мКЭБМ). Трансплантируемые БМ фиксировались к краям дефекта шелковыми швами, кожная рана также ушивалась. В контроле мягкие ткани животным (30 крыс) ушивали послойно, без использования какого-либо трансплантата.

Аутопсийные ткани для последующих гистологических и иммуногистохимических исследований забирали через 1, 3, 6 и 12 месяцев. КЭБМ представлял собой выйную связку (ligamentum nuchae) *Bos taurus*, L. 1758. Согласно технологии обработки БМ, разработанной во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии, выйная связка крупного рогатого скота подвергалась физико-химической обработке по протоколу ТУ 42-2-537-87. Полученный децеллюляризованный БМ помещался для хранения (консервации) в 70% этанол. Модификация состояла в том, что БМ, изготовленный по вышеуказанной технологии, подвергался гидратации с последующей лиофилизацией, в результате чего приобретал губчатую структуру с формированием в нем пор – расширенных межволоконных промежутков. Это значительно облегчало инвазию рыхлой волокнистой ткани со всеми структурными элементами.

Следует отметить, что эксперимент проводили, соблюдая принципы Хельсинкской декларации и стандарты надлежащей клинической практики.

Для гистологических исследований ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы готовили на микротоме LEICA RM 2145 (Германия), окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, по Маллори.

Для иммуногистохимического исследования парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond (Германия). В качестве первых антител применяли с-kit, CD 68 в разведении 1:300 (Santa Cruz Biotechnology, США). Для демаскировки использовали непрямую стрептавидин-биотиную систему детекции Leica BOND (Novocastra, Германия).

Исследование и визуализацию препаратов проводили с использованием светового микроскопа Leica DMD 108 (Германия). Статистическая обработка данных осуществ-



**Рис. 1.** Костный дефект через 12 месяцев (контроль). Окраска гематоксилином и эозином

**Fig. 1.** Bone defect after 12 months (control). Stained with hematoxylin and eosin

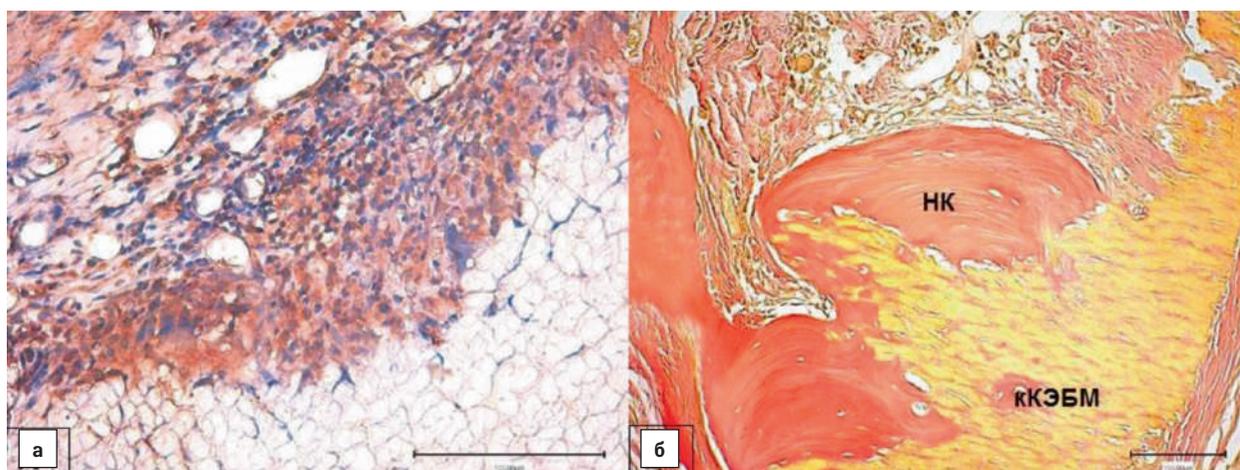
влялась в программе Statistica 6.0 с применением двухфакторного дисперсионного анализа и однофакторного по Краскелу – Уоллесу, а сравнение некоррелированных результатов – по Манну – Уитни. При этом производился подсчет медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 1 месяц после операции в контрольной группе, где ушивание раны осуществляли без использования БМ, наблюдались незначительные признаки оппозитивного остеогенеза со стороны перифокальной зоны интактной кости, причем без закрытия объемного дефекта. Даже спустя 12 месяцев после операции костная ткань не была сформирована, дефект раны зарастал волокнистой соединительной тканью (рис. 1).

В 1-й опытной группе через месяц после трансплантации кКЭБМ зафиксированы признаки разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани в межволоконных пространствах БМ. Новообразованная ткань характеризовалась наличием недифференцированных кровеносных капилляров. Наряду с этим встречались одиночные остеоиды. Через 3 месяца продолжалось замещение кКЭБМ ретикулофиброзной тканью. Сам БМ подвергался биодеградации и фагоцитозу макрофагальными клетками (рис. 2 а). Со стороны интактной кости выявлялись признаки оппозитивного роста костных балок. Надкостница, представленная волокнистой соединительной тканью с наличием остеогенных и прогениторных клеток, разрасталась по поверхности кКЭБМ.

Таким образом, новообразованная кость постепенно инкрустировала БМ по окружности в виде костной капсулы. Наряду с этим, при данном сроке определялась остеонная структура кости с наличием костных пластинок с наличием Гаверсовых каналов. В частности, через год в области кКЭБМ формировался регенерат из диф-

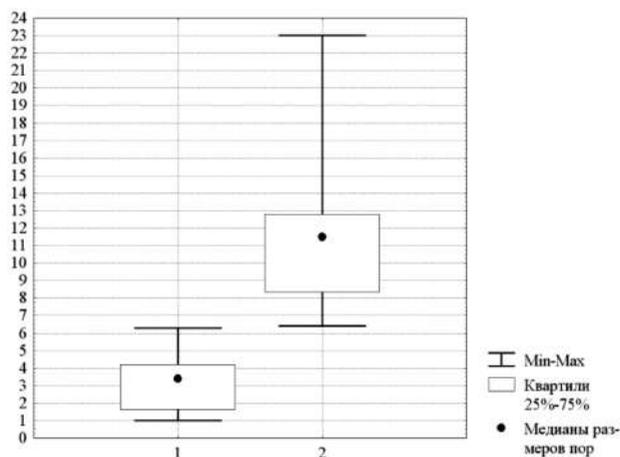


**Рис. 2.** Замещение консервированного ксеногенного эластинового биоматериала: а) скопления CD68<sup>+</sup>-клеток в перифокальной зоне через 3 месяца. Гранулематозные клетки. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления CD68 с докраской гематоксилином; б) незавершенный остеогенез спустя 12 месяцев после трансплантации. Новообразованная кость (НК). Окраска по Ван Гизону

**Fig. 2.** Substitution of preserved xenogenic elastin biomaterial: а) accumulations of CD68<sup>+</sup> cells in the perifocal zone after 3 months. Granulomatous cells. Indirect immunoperoxidase method for the detection of CD 68 with additional staining with hematoxylin; б) incomplete osteogenesis 12 months after transplantation. Newly formed bone (NK). Coloring according to van Gieso

ференцированной костной ткани с такими структурными элементами, как костные лакуны с остеоцитами, сеть Гаверсовых и Фолькмановских каналов, заполненных рыхлой волокнистой соединительной тканью, полости с красным костным мозгом. Тем не менее в этом периоде в реактивной зоне наблюдались и фрагменты незавершенной регенерации (рис. 2 б).

В связи с этим была разработана технология получения пористого вида трансплантата, изготовленного из аналогичного БМ – мКЭБМ. При исследовании пористости кКЭБМ и мКЭБМ было обнаружено, что межволоконные промежутки в кКЭБМ занимали: медиана 3,4 (1,0;



**Рис. 3.** Размер пор в БМ (поперечное сечение). По оси абсцисс: 1 – кКЭБМ, 2 – мКЭБМ. По оси ординат – размер пор (мкм)

**Fig. 3.** Pore size in the biomaterial (cross section). On the abscissa axis: 1 – cКЭБМ, 2 – мКЭБМ. The y-axis shows the pore size ( $\mu\text{m}$ )

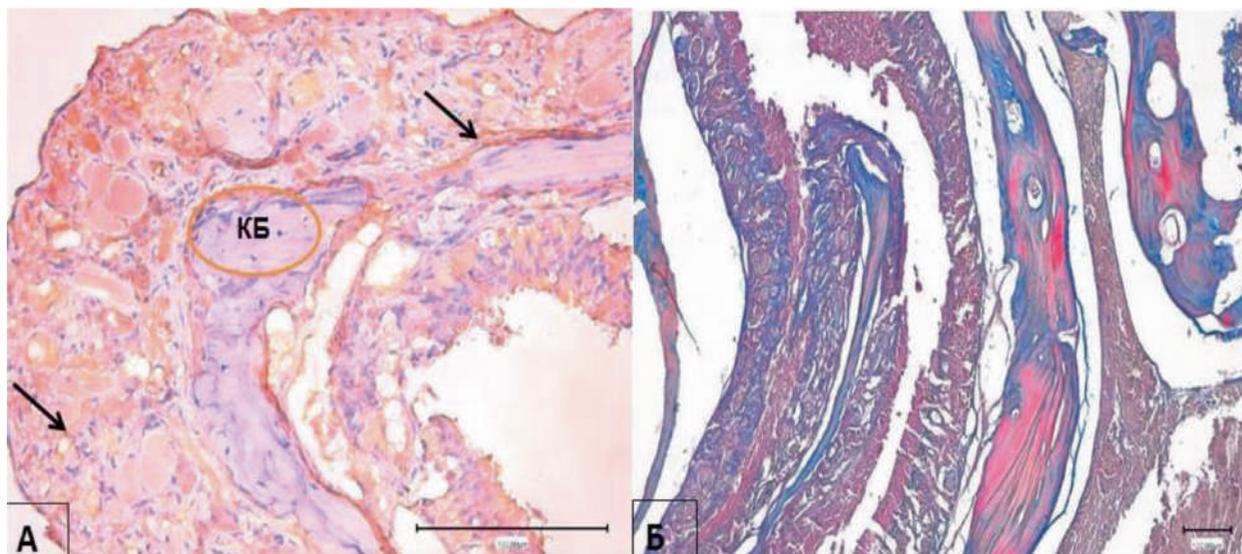
6,6); 75% значений менее 4,2. В мКЭБМ – медиана 11,5 (6,4; 23,9); 75% значений больше 8,2; 25% – больше 12,8;  $p < 0,0001$ .  $F = 7,2$ ;  $p < 0,0001$ . По критерию Манна – Уитни:  $Z = 5,5$ ;  $p < 0,0001$  (рис. 3).

Спустя месяц после пересадки мКЭБМ в операционной зоне визуализировались признаки активного восстановления ткани. Пересаженный БМ подвергался интенсивному лизису и резорбции многочисленными макрофагами. На фоне биодеградации трансплантат замещался волокнистой соединительной тканью в реактивной зоне с появлением признаков аппозиционного и апикального роста костной ткани.

Через 3 месяца в зоне дефекта появлялась грубоволокнистая ткань из остеоидов в виде удлиненных костных балок, которые отрастали от материнской кости, глубоко прорастая в поры трансплантата. Костные калусы находились в окружении рядов остеобластов и прогениторных c-kit<sup>+</sup>-клеток (рис. 4).

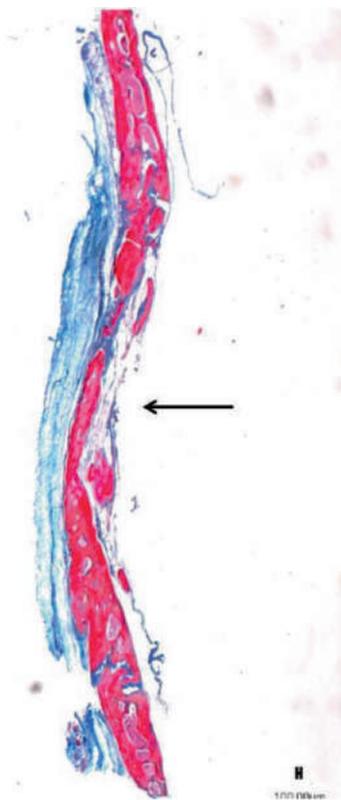
Спустя 6 месяцев в операционном ложе модифицированный трансплантат уже не визуализировался. Формировалась ретикулофиброзная костная ткань, костные балки утолщались и трансформировались в плотные костные пластины с системой Гаверсовых и Фолькмановских каналов. Визуализировались костные полости с красным костным мозгом. Новообразованная ткань постепенно трансформировалась в губчатую кость, которая заполняла весь объем дефекта верхней стенки глазницы, включая центральную область (рис. 5).

Таким образом, эксперимент показал, что КЭБМ, полученный из вышней связки крупного рогатого скота, может замещаться костной тканью по типу периостального и эндесмального остеогенеза. При этом модифицированный трансплантат, обладающий пористой структурой существенно (в 2 раза) уменьшал время полноценной заместительной регенерации дефекта верхней стенки орбиты крысы.



**Рис. 4.** Ремоделирование мКЭБМ через 3 месяца: а) инфильтрация c-kit<sup>+</sup>-клетками (↑) костных балок (КБ). Непрямой иммунопероксидазный метод выявления c-kit с докраской гематоксилином; б) костные балки ретикулофиброзной ткани. Окраска по Маллори

**Fig. 4.** Remodeling of the modified xenogenic elastin biomaterial after 3 months: a) infiltration of c-kit<sup>+</sup> cells (↑) of bone trabeculae (KB). Indirect immunoperoxidase method for detecting c-kit with additional staining with hematoxylin; б) bone beams of reticulofibrous tissue. Mallory coloring



**Рис. 5.** Заполнение дефекта костной тканью (†) через 6 месяцев после пересадки мКЭБМ. Окраска по Маллори

**Fig. 5.** Filling of the defect with bone tissue (†) 6 months after transplantation of mXEBM. Mallory coloring

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день «золотым стандартом» остеозамещающих трансплантатов являются собственные ткани пациентов. Однако источники их получения в полном объеме количественно резко ограничены. В связи с этим весьма актуальной проблемой остается поиск новых альтернативных трансплантатов [3].

Коллагеновые мембраны природного внеклеточного матрикса часто используются для процедур регенерации кости. Некоторые недостатки, такие как быстрая деградация и сомнительные механические свойства, ограничивают их клиническое использование. Эти мембраны имеют гетерологичное происхождение и могут происходить из разных тканей. Выйная связка крупного рогатого скота, используемая для пластики костей глазницы, представляет собой плотную волокнистую соединительную ткань с наличием большого количества эластических волокон.

Результаты эксперимента наглядно демонстрируют потенциальную возможность использования КЭБМ в качестве биомиметиков для полноценного замещения структуры костной ткани и замещения ее дефекта, в частности, верхней стенки глазницы.

Предъявляемые требования к трансплантатам включают в себя такие характеристики, как композитность –

дополнение для усиления индуктивного потенциала каким-нибудь фактором, например рекомбинантными костными морфогенетическими белками, факторами роста или стволовыми клетками [4].

Физико-химические свойства БМ, определяющие его биологическую инертность или активность, оказывают значительное влияние на связь трансплантата с окружающими тканями, остеогенез и характер замещения костного дефекта. В данном эксперименте в опытных группах после применения КЭБМ дефекты верхней стенки глазницы крысы были заполнены костной тканью, в отличие от контрольной, где БМ не применялся. Следовательно, взаимодействия между молекулярно-клеточными процессами интактной кости и трансплантата были биосовместимы. Вероятно, это может быть связано с физико-химической обработкой или химическим составом эластинового матрикса, использованного трансплантата.

Не менее важным компонентом является образование взаимодействий между продуктами биодеградации БМ и окружающей его костью в тканевом ложе. Роль макрофагов в данном процессе неоспорима, т.к. они являются первичным звеном в реагировании, распознавании и регуляции клеточных коопераций. Именно макрофаги определяют тип протекания процесса замещения: остеинтеграцию или инкапсуляцию [5]. После имплантации КЭБМ отмечена высокая численность моноцитов/макрофагов CD68<sup>+</sup> и фибробластов, которые в ответ на хемоаттрактанты – эластиновые пептиды, высвобождающиеся при эластолизе, мигрируют к трансплантату. Отмечено, что КЭБМ не вызывал в ткани иммунное воспаление, лимфоциты обнаруживались в единичном количестве. Следовательно, эластиновый БМ обладал низкой иммуногенностью и не вызывал гиперэкспрессии воспалительной реакции.

Третьим фактором могут служить упруго-деформационные свойства матрикса. Известно, что жесткость БМ может стимулировать пролиферацию и дифференциацию малодифференцированных прогениторных клеток по остеогенной линии. Эластиновый матрикс обладает более жесткими и прочными механическими характеристиками по сравнению с коллагеновым, а его трехмерная структура оказывает влияние на клеточную ориентацию и дифференцировку цитоскелета [6]. Экспериментально показано, что жесткость коллаген-гликозаминогликановых субстратов оказывает на стволовые клетки жировой ткани остеогенное дифференцировочное влияние независимо от наличия или отсутствия факторов роста [7, 8].

Образование остеоидов определяется сложным взаимоотношением локальных и системных факторов. Часто эктопическая кость образовывается при наличии трех факторов: индуцирующего агента, остеогенных предшественников и определенного микроокружения. Надкостница, содержащая остеогенные клетки, разрасталась и могла поддерживать пул остеопрогениторных клеток в реактивной зоне [9]. Помимо этого, мезенхимные стволовые клетки c-kit, локализующиеся в периваскулярной зоне и в составе стенки гемокapилляров – перициты, также могут быть источником прогениторных клеток [10–12].

Остеогенез происходил эндесмально, причем как центростремительно, от краев интактной кости, так и центробежно из остеогенных островков, которые обра-

зовывались клетками соединительной ткани в дефектах, под влиянием веществ, выделяющихся из трансплантата. В качестве действующего вещества, высвобождающегося из эластина в результате деградации, рассматривают тропоэластин. Его механическая стабильность в хирургическом ложе, высокая эластичность и биологическая активность позволяют рассматривать его в качестве биомиметика в тканевой инженерии [13–15].

В контрольной группе (без применения БМ) костный дефект стенки глазницы заполнялся волокнистой соединительной тканью. Это объясняется отсутствием остеопрогениторных клеток с определенным спектром ростовых факторов, ослаблением реактивных фиброзирующих процессов и др.

КЭБМ служит матрицей для образования новой кости в процессе регенеративного процесса и заменяет механические свойства кости. Однако в случае пересадки кКЭБМ в костном регенерате определялись зоны незамещенного эластинового волокнистого матрикса, что не позволяет говорить о наличии завершенной полноценной реституции дефекта и остеогенеза.

Различные имеющиеся в продаже коллагеновые мембраны имеют разное время деградации, которое иногда не позволяет обеспечить желаемые клинические результаты при регенерации кости [16]. Спустя 1 месяц после операции с модифицированным трансплантатом в зоне дефекта зафиксирована активная регенерация с формированием грубоволокнистой костной ткани и определенными отличительными признаками. В частности, новообразованные коллагеновые волокна имели вектор направленности, ориентированный параллельно эластиновым волокнам. Костные балки в виде длинных костных каллусов отрастали от материнской кости и глубоко прорастали в межволоконные полости трансплантата. Оптимальный скаффолд-материал должен не только заполнять объемный дефект, но и быть пористым, чтобы обеспечить васкуляризацию, которая очень важна для роста костной ткани [17]. А использованный нами модифицированный трансплантат позволил получить данный эффект.

Судя по наличию прогениторных c-kit<sup>+</sup>-клеток, которые обнаруживались в периваскулярных зонах гемокпилляров в непосредственной близости с костными трабекулами, можно предположить, что ускоренному ремоделированию модифицированного трансплантата служит комплекс CD68–c-kit-клеток, обеспеченный разросшейся васкулярной сетью через поры. Через 6 месяцев фрагменты мКЭБМ уже не определялись, а костный регенерат заполнял всю площадь дефекта орбиты.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эксперимент показал, что мКЭБМ, использованный в качестве трансплантата для замещения костного дефекта стенки глазницы крысы, за счет своей пористой структуры позволил существенно ускорить время его полноценной заместительной регенерации. При этом, несмотря на более высокую скорость резорбции трансплантата, скорость остеогенеза – синтеза, пролиферации, миграции, индукции остеогенных клеток – оказалась адаптирована и сопряжена с деградацией данного БМ.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нигматуллин Р.Т., Кутушев Р.З. Ксенотрансплантация тканей: фрагменты истории зарождения и перспективы ее развития. Медицинский вестник Башкортостана. 2021;16(4): 75–80. [Nigmatullin RT, Kutushev RZ. Xenotransplantation of tissues: fragments of history and development prospects. Bashkortostan Medical Journal. 2021;16(4): 75–80. (In Russ.)]
2. Joshi A. An investigation of post-operative morbidity following chin graft surgery. Brit Dent J. 2004;196(4): 215–218. doi: 10.1038/sj.bdj.4810987
3. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства. Хирургия позвоночника. 2012;(3): 72–83. [Kirilova IA, Sadovoi MA, Podorozhnaya VT. Comparative characteristics of materials for bone grafting: composition and properties. Hirurgiya pozvonochnika. 2012;(3): 72–83. (In Russ.)]
4. Кирилова И.А. Деминерализованный костный трансплантат как стимулятор остеогенеза: современные концепции. Хирургия позвоночника. 2004;3: 105–110. [Kirilova IA. Demineralized bone graft as an osteogenesis stimulator: modern concepts. Hirurgiya pozvonochnika. 2004;3: 105–110. (In Russ.)]
5. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Роль макрофагов в регенерации мышечных тканей, индуцированных аллогенным биоматериалом. Российский иммунологический журнал. 2019;13(22): 849–851. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Afanasiev SA, Kondratieva DS. The role of macrophages in the regeneration of muscle tissues induced by allogeneic biomaterial. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2019;13(22): 849–851. (In Russ.)]
6. Lutolf MP, Hubbell JA. Synthetic Biomaterials as Instructive Extracellular Microenvironments for Morphogenesis in Tissue Engineering. Nature Biotechnology. 2005;23: 47–55. doi: 10.1038/nbt1055
7. Gurumurthy B, Bierdeman PC, Janorkar AV. Composition of elastin like polypeptide–collagen composite scaffold influences in vitro osteogenic activity of human adipose derived stem cells. Dental Materials. 2016;32(10): 1270–1280.
8. Pal P, Nguyen QC, Benton AH, Marquart ME, Janorkar AV. Drug-Loaded Elastin-Like Polypeptide-Collagen Hydrogels with High Modulus for Bone Tissue Engineering. Macromol Biosci. 2019;19(9): e1900142. doi: 10.1002/mabi.201900142
9. Иванов А.А., Данилова Т.И., Попова О.П. и др. Надкостница как источник прогениторных остеогенных клеток для восстановления резорбированной альвеолярной кости. Российская стоматология. 2016;4: 39–42 [Ivanov AA, Danilova TI, Popova OP. Periosteum as a source of progenitor osteogenic cells for the restoration of resorbed alveolar bone. Rossijskaya stomatologiya. 2016;4: 39–42. (In Russ.)] doi: 10.17116/ross-tomat20169439-42
10. Wong SP, Rowley JE, Redpath AN, Tilman JD, Fellous TG, Johnson JR. Pericytes, mesenchymal stem cells and their contributions to tissue repair. Pharmacol Ther. 2015;151: 107–120. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.03.006
11. Шахов В.П., Попов С.В. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии. Томск, 2004: 4–38. [Shakhov VP, Popov SV. Stem cells and cardiomyogenesis in normal and pathological conditions. Tomsk. 2004: 4–38. (In Russ.)]
12. Cananzi M, Coppi P. CD117+ amniotic fluid stem cells Organogenesis. 2012; 8(3): 77–88. doi: 10.4161/org.22426
13. Tejada-Montes E, Klymov A, Nejadnik MR, Alonso M, Rodriguez-Cabello JC, Walboomers XF, Mata A. Mineralization and bone regeneration using a bioactive elastin-like recombinamer membrane. Biomaterials. 2014;35(29): 8339–8347. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.05.095
14. Ragnoni E, Palombo F, Green E, Winlove C, Di Donato M, Lapini A. Coacervation of  $\alpha$ -elastin studied by ultrafast nonlinear infrared spectroscopy. Phys Chem Chem Phys. 2016;18: 27981–27990.
15. McCarthy B, Yuan Y, Korja P. Elastin-like-polypeptide based fusion proteins for osteogenic factor delivery in bone healing. Biotechnol Prog. 2016;8;32(4): 1029–1037. doi: 10.1002/btpr.2269
16. Yu L, Wei M. Biomineralization of Collagen-Based Materials for Hard Tissue Repair. Int J Mol Sci. 2021;22: 944. doi: 10.3390/ijms22020944

17. Niu LN, Jiao K, Qi YP, Nikonov S, Yiu CK, Arola DD, Gong SQ, El-Marakby A, Carrilho MR, Hamrick MW, Hargreaves KM., Diogenes A, Chen JH, Pashley DH, Tay FR. Intrafibrillar silicification of collagen scaffolds for sustained release of stem cell homing chemokine in hard tissue regeneration. *FASEB J.* 2012;26: 4517–4529.

**Информация об авторах**

**Анна Ивановна Лебедева**, д.б.н., ведущий научный сотрудник, Jeol-02@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9170-2600>

**Ринат Закиевич Кутушев**, заведующий офтальмологическим отделением, rinat-dok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2564-1838>

**Евгений Мусинович Гареев**, к.б.н., старший научный сотрудник, gem46@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6561-0892>

**Рафик Талгатович Нигматуллин**, д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, nigmatullin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5715-6642>

**Радик Завилович Кадыров**, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе, radkad@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6353-9084>

**Information about the authors**

**Anna I. Lebedeva**, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Jeol02@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9170-2600>

**Rinat Z. Kutushev**, head of the ophthalmological department N3, rinat-dok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2564-1838>

**Evgeniy M. Gareev**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Neurophysiology, gem46@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6561-0892>

**Rafik T. Nigmatullin**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Human Anatomy, nigmatullin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5715-6642>

**Radik Z. Kadyrov**, Deputy Director for Medical Work, Doctor of Medical Sciences, ophthalmologist, radkad@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6353-9084>

**Вклад авторов:**

**А.И. Лебедева:** руководство научно-исследовательской работой, написание текста.

**Р.З. Кутушев:** проведение эксперимента.

**Е.М. Гареев:** анализ данных.

**Р.Т. Нигматуллин:** проведение эксперимента, редактирование данных.

**Р.З. Кадыров:** проведение эксперимента, редактирование данных.

**Authors' contribution:**

**A.I. Lebedeva:** management of research work, writing a text.

**R.Z. Kutushev:** conducting an experiment.

**E.M. Gareev:** data analysis.

**R.T. Nigmatullin:** conducting an experiment, curating data.

**R.Z. Kadyrov:** conducting an experiment, curating data.

**Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Financial transparency:** Authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Conflict of interest:** None.

**Поступила:** 11.08.2023

**Переработана:** 21.08.2023

**Принята к печати:** 28.08.2023

**Originally received:** 11.08.2023

**Final revision:** 21.08.2023

**Accepted:** 28.08.2023



УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России



**ОБУЧЕНИЕ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ**

- Лазерные методы лечения в офтальмологии
  - Кросслинкинг роговицы
  - Кератопластика
- ОСТ-диагностика и антивазопролиферативная терапия макулярной патологии
- Трансканаликулярная лазерная эндоскопическая дакриоцисториностомия (ТЛЭД)
  - Витреоретинальная хирургия
- Лазерная рефракционная хирургия, «Technolas Perfect Vision» и «Victus» (Германия), LDV (Швейцария)
  - Детская офтальмология
- Функциональные методы исследования в офтальмологии

Заявки на обучение принимаются

по тел./факсу 8 (347) 272-33-61, по электронной почте: [obrottdel@yandex.ru](mailto:obrottdel@yandex.ru)