

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРНОЙ ФОСФОЛИПИДНОЙ МАТРИЦЫ ДЛЯ ЗАКРЫТИЯ ОТКРЫТЫХ РАН НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ПОЛОСТИ РТА

DOI: 10.17691/stm2016.8.1.08

УДК 616.31–018.73–001–08:615.015:629.3

Поступила 10.11.2015 г.



Д.А. Рябова, к.м.н., ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии;

Н.Ю. Орлинская, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии;

С.Н. Цыбусов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, проректор по учебной работе;

Н.Е. Хомутинникова, к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии;

Р.Д. Лапшин, к.м.н., доцент, руководитель отдела экспериментального моделирования ЦНИЛ;

Е.А. Дурново, д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — оценить возможности применения разработанной полимерной матрицы на основе материала Реперен для закрытия открытой раневой поверхности на слизистой оболочке полости рта.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проводилось на 15 кроликах породы шиншилла. Половина созданного дефекта на слизистой оболочке твердого неба у кролика заживала под полимерной матрицей Реперен, другая половина — вторичным натяжением. Оценивали результаты гистологического и цитологического методов исследования из раны на 3, 5 и 7-е сутки.

Результаты. Площадь грануляционной и соединительной ткани в препаратах слизистой оболочки, заживающей без использования матрицы Реперен, составила на 5-е сутки $25,0 \pm 1,2$ и $15,0 \pm 1,1\%$, а на 7-е сутки — $15,0 \pm 1,2$ и $25,0 \pm 1,7\%$ соответственно. В препаратах слизистой оболочки, заживающей с использованием полимерной матрицы Реперен, их значения заметно изменились: на 3-и сутки они составили $25,0 \pm 1,2$ и $20,0 \pm 1,1\%$, а на 7-е сутки — $10,0 \pm 1,3$ и $40,0 \pm 1,7\%$.

Заключение. Полимерная матрица Реперен способствует интенсификации местных регенеративных процессов в ране и может использоваться для закрытия обширных открытых раневых поверхностей на слизистой оболочке полости рта.

Ключевые слова: дефекты слизистой оболочки полости рта; рубцовые деформации; регенерация слизистой оболочки полости рта; полимерная фосфолипидная матрица; Реперен.

Как цитировать: Ryabova D.A., Orlynskaya N.Y., Tsybusov S.N., Homutinnikova N.E., Lapshin R.D., Durnovo E.A. Application of polymer phospholipid matrix for closing open wounds on oral mucosa. *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2016; 8(1): 55–63, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.1.08>.

English

Application of Polymer Phospholipid Matrix for Closing Open Wounds on Oral Mucosa

D.A. Ryabova, MD, PhD, Assistant, Department of Surgical Stomatology and Maxillofacial Surgery;

N.Y. Orlynskaya, MD, DSc, Professor, Department of Pathologic Anatomy;

S.N. Tsybusov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Vice-Rector for Academic Affairs;

N.E. Homutinnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Stomatology and Maxillofacial Surgery;

Для контактов: Рябова Дарья Александровна, e-mail: da-mochalova@mail.ru

не обладают антигенной чужеродностью и позволяют закрыть любые по форме дефекты, невзирая на особенности строения и формы раневой области.

Одним из таких материалов является Реперен (ООО «Репер НН», Н. Новгород, Россия) [17]. Материал обладает эластичностью, т.е. способностью принимать любую заданную форму без складок и натяжений, для его использования характерно отсутствие остаточной деформации. Указанный материал обладает также повышенной устойчивостью в биологически активных средах, повышенной устойчивостью к окислительным процессам и процессам адсорбции белков на поверхности, способствует предотвращению образования грубой соединительнотканной капсулы.

На сегодняшний день уже достаточно данных о его использовании для закрытия раневых поверхностей в различных отраслях медицины, таких как общая хирургия, офтальмохирургия, торакопластика, челюстно-лицевая хирургия и нейрохирургия [18–27].

Такая распространенность и характеристики полимерного материала Реперен привлекли наш интерес к использованию его в хирургической стоматологии для изолирования раневой поверхности после проведения хирургического лечения с целью оптимизации процессов заживления и защиты раневой поверхности.

Цель исследования — оценить возможность использования полимерного материала Реперен для закрытия открытой раны на слизистой оболочке полости рта на основании экспериментальных данных.

Материалы и методы.

Физико-химические свойства полимерной матрицы Реперен. Полимерный материал Реперен представляет собой пространственно сшитый полимер из олигомеров метакрилового ряда. Особенность его синтеза заключается в одностадийной технологии (мономер → изделие), что предотвращает попадание инородных примесей. Изготовление осуществляется методом фронтальной фотополимеризации в квазизамкнутых формах, задающих геометрию и размеры формируемого изделия.

Известные свойства данного полимерного материала дали возможность разработать матрицу для регенерации слизистой оболочки полости рта, предназначенную для закрытия открытых ран в полости рта [28].

Разработанная матрица представляет собой двухслойную неперфорированную пленку. Один слой имеет сетчатую структуру в виде рельефного рисунка, занимающего от 10 до 90% площади матрицы, высотой, равной половине толщины матрицы, и с образующим элементом в форме кольца (внутренний диаметр которого — от 0,7 до 2,0 мм, а ширина — от 0,2 до 1,0 мм). Второй слой — сплошной, что обеспечивает плотное прилегание матрицы к раневой поверхности.

Отличительной особенностью данной полимерной мембраны (матрицы) является то, что на ее поверхности сформирован слой из предельных углеводов с длиной цепочки от 8 до 18 атомов углерода, ориентированных преимущественно к поверхности пластины. Гидрофобные концы обращены к раневой поверхности и адсорбируют на себя липиды, содержащиеся в ней,

таким образом, что гидрофобные концы липидов обращены к гидрофобным концам матрицы, а гидрофильные — «наружу». Гидрофильные концы липидов в свою очередь адсорбируют на себя белки, содержащиеся в раневой поверхности. Таким образом воспроизводится поверхность, подобная поверхности клеточной мембраны. Именно такое решение позволяет достичь высокой адгезии стволовых (мезенхимальных) клеток к матрице, что обеспечивает высокую плотность прикрепления клеток к данной матрице, а также стимуляцию пролиферации и дифференцировки собственных тканей и прорастание новых формирующихся соединительнотканых волокон.

Данная матрица не вызывает аллергических реакций, устойчива к воздействию биологически активных жидкостей, хорошо адгезируется к ране, что предотвращает возможные ее движения, результатом чего является формирование стойких грануляций.

Применение матрицы исключает развитие воспалительных процессов и предотвращает образование рубцовой ткани, так как эпителизация раневой поверхности происходит без деформаций общего объема тканей и без изменения их строения. Полимерная матрица является биологически инертной, не вызывает воспалительных реакций и капиллярных разрастаний в смежных тканях или реакции отторжения, что позволяет использовать ее для ускорения процессов заживления раневой поверхности и тем самым повышать эффективность хирургических методов лечения в полости рта.

Экспериментальное исследование. Модель эксперимента включала создание у животного дефекта слизистой оболочки полости рта на твердом небе. Условия были аналогичны часто встречающейся клинической ситуации при выполнении хирургических вмешательств, требующей использования свободного десневого ауто-трансплантата, что неизбежно сопровождается созданием раневой поверхности на твердом небе.

Эксперимент проводили на 15 кроликах породы шиншилла обоего пола массой 3750–4000 г. План исследования предусматривал три этапа наблюдения: 3, 5 и 7-е сутки. На каждом этапе участвовали по 5 особей кроликов.

Ход эксперимента. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), и одобрена Этическим комитетом НижГМА. Под общим наркозом барбитурата натрия (30 мг/кг, внутривенно) и дополнительной инфильтрационной анестезией раствором Ультракаина 1:100 000 (с содержанием адреналина) производили забор соединительнотканного ауто-трансплантата определенного размера и формы (рис. 1, а). Далее края стерильной упаковки с матрицей Реперен после обработки 70% спиртом обрезали, с помощью стерильных пинцетов извлекали матрицу из упаковки. Ножницами вырезали имплантат необходимого размера (который составлял 1/2 от полученного дефекта), и формы. Затем Реперен укладывали на

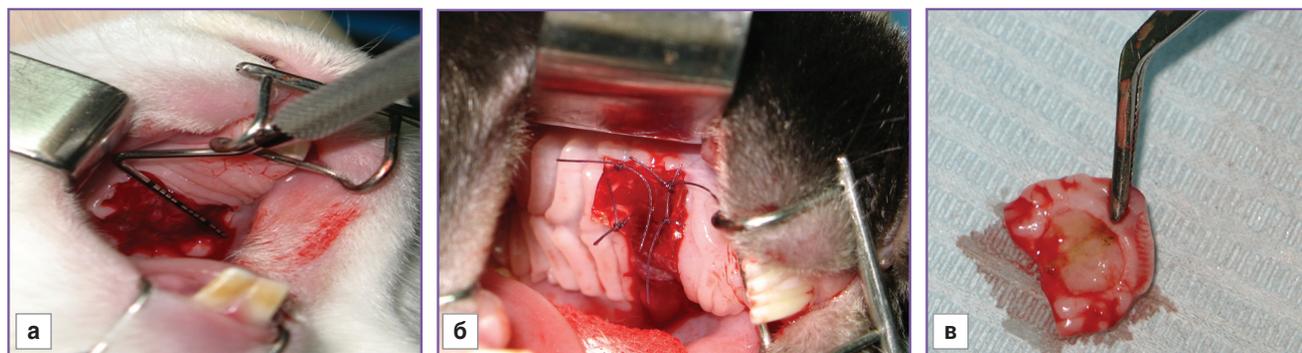


Рис. 1. Ход эксперимента: *а* — замер полученного дефекта на твердом небе; *б* — мембрана Реперен фиксирована швами на половине дефекта; *в* — забор биоптата после ранее проведенной операции

дефект в области твердого неба таким образом, чтобы матрица закрывала половину полученной раневой поверхности с перекрытием краев раны на 3 мм, и фиксировали шовным материалом Vicryl 5-0 на атравматичной игле узловыми швами (рис. 1, б). Вкол иглы осуществляли четко в центр кольца жесткости. Вторая половина раневой поверхности заживала вторичным натяжением (традиционная методика) без использования каких-либо дополнительных материалов.

Выведение животных из эксперимента осуществляли на 3, 5 и 7-е сутки после проведения операции по забору соединительнотканного ауто трансплантата с помощью инъекции барбитурата натрия (30 мг/кг, внутривенно) и с дальнейшим введением в ток крови по венам воздушных эмболов. Во время операции выполняли забор полнослойного соединительнотканного ауто трансплантата твердого неба (в области ранее сформированного дефекта) с частичным захватом по краям раны здоровой соединительной ткани (рис. 1, в).

В дальнейшем проводили гистологическое исследование всех биоптатов, полученных на 3, 5 и 7-е сутки после забора полнослойного ауто трансплантата слизистой оболочки твердого неба с участком экспериментально созданной раневой поверхности на всем протяжении раны. Для морфометрической обработки и создания видеoarхива полученного материала использовали микроскоп Nikon 1001, объективы — $\times 90$, $\times 40$, $\times 15$, окуляр — $\times 15$. Компьютерный анализ гистологических препаратов проводили с помощью системы анализа изображений, состоящей из микроскопа проходящего света ECLIPS (Nikon), компьютера Pentium IV IBM, цветной цифровой видеокамеры DS, блока управления DS-U1 (Nikon) и программного обеспечения ФСТ-2U. Для оценки патологических процессов, происходящих в тканях, проведено морфометрическое исследование наличия лимфогистиоцитарной (круглоклеточной) и лейкоцитарной (нейтрофильной) инфильтрации, определены площадь некроза и площадь грануляционной и соединительной ткани.

Статистическую обработку выполняли с помощью метода Фишера (для групп числом менее 15). Всего было проанализировано 30 гистологических препаратов с использованием традиционных методов [29–32].

Интенсивность эпителизации раны оценивали с цитологическим методом исследования путем забора мазков-отпечатков из области раны на 3, 5 и 7-е сутки после удаления матрицы Реперен с экспериментально созданного дефекта на твердом небе. Мазки помещали на обезжиренные предметные стекла, равномерно распределяли шпателем по поверхности, затем окрашивали азур-эозином по Романовскому–Гимзе. Просмотр мазков и подсчет клеточных элементов проводили с использованием микроскопа Nikon 1001, объектив — $\times 90$, окуляр — $\times 15$. Всего проанализировано 30 мазков-отпечатков послеоперационной раны [33, 34].

Результаты и обсуждение. На 3-и сутки после операции в биоптатах слизистой оболочки твердого неба у кролика без использования полимерной матрицы Реперен при гистологическом исследовании слизистой оболочки твердого неба в зоне ранее созданного дефекта отмечался обширный некроз ткани с выраженной нейтрофильной инфильтрацией, полнокровием сосудов и отеком. Признаков развития грануляционной, а тем более соединительной ткани не отмечалось (рис. 2, а). На гистологической картине слизистой оболочки, где использовалась матрица Реперен, на 3-и сутки отмечались небольшие участки некроза, умеренная нейтрофильная и лимфогистиоцитарная инфильтрация, кровоизлияния, полнокровие, в единичных полях зрения — начало формирования грануляций (рис. 3, а).

На 5-е сутки после операции при гистологическом исследовании препаратов слизистой оболочки раны, заживающей без использования матрицы Реперен, наблюдалось снижение площади некроза вдвое и уменьшение нейтрофильной инфильтрации. В некоторых полях зрения отмечалось образование грануляционной ткани и небольших участков соединительной ткани (рис. 2, б). Картина слизистой оболочки твердого неба, заживающей с использованием матрицы Реперен, на 5-е сутки свидетельствовала о полном исчезновении нейтрофилов, единичных кровоизлияниях и активном формировании грануляционной и соединительной ткани (рис. 3, б).

На 7-е сутки после операции в зоне, которая заживала открытым способом, без применения полимерной

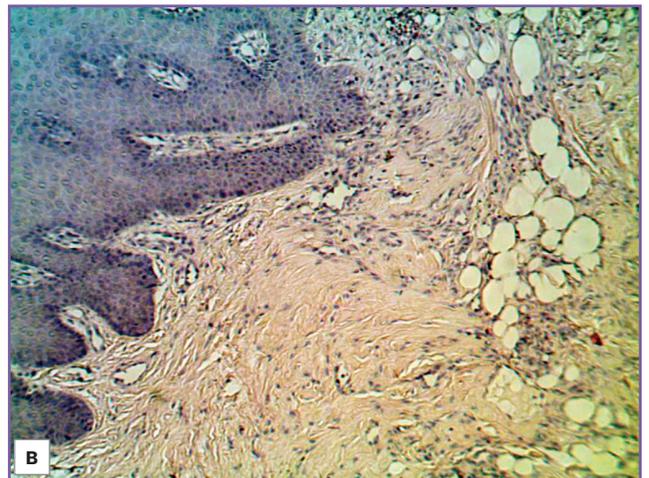
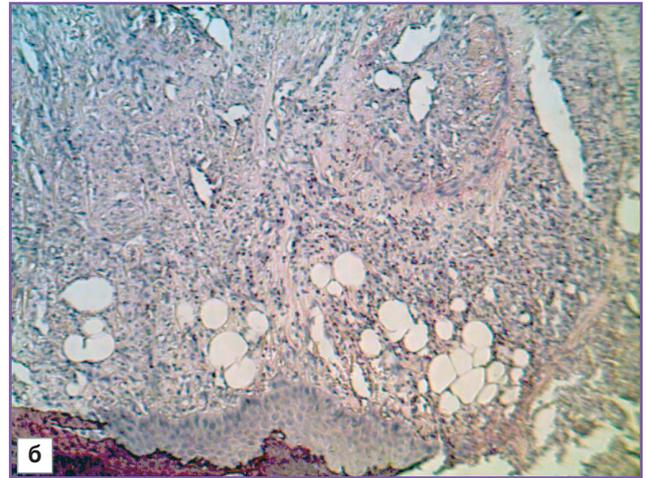
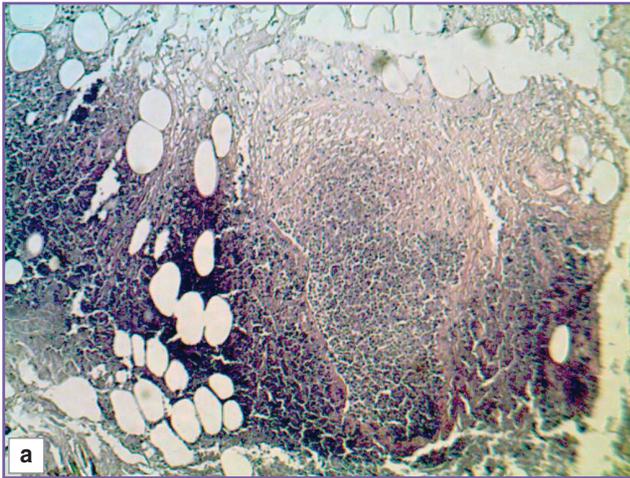


Рис. 2. Морфологическая картина гистологического препарата слизистой оболочки твердого неба в участке, заживающем без использования полимерной матрицы Реперен (гематоксилин и эозин; $\times 200$): а — на 3-и сутки; б — на 5-е сутки; в — на 7-е сутки

матрицы Реперен, отмечались полное отсутствие нейтрофильной инфильтрации, развитие грануляционной и формирование соединительной ткани, а также умеренная круглоклеточная инфильтрация (рис. 2, в).

Состояние слизистой оболочки твердого неба на 7-е сутки в зоне, которая заживала под матрицей Реперен, соответствовало слизистой оболочке обычного вида с развитием новообразованной грануляционной и нежнотоволокнистой соединительной ткани в подслизистом слое (рис. 3, в).

Анализ динамики регенераторного процесса в случае использования полимерной матрицы Реперен и без нее на основании данных морфометрического метода исследования клеточного состояния раневой поверхности на различных этапах послеоперационного наблюдения показал, что процесс регенерации слизистой оболочки, заживающей под полимерной матрицей Реперен, проходил значительно быстрее (табл. 1, 2).

При использовании матрицы Реперен на 3-и сутки интенсивность воспалительной реакции уменьшалась за счет снижения количества нейтрофилов, а к 5-м суткам они исчезали полностью. Начало образования грануляционной ткани также можно было увидеть уже на 3-и сутки. В гистологических препаратах слизистой

оболочки, заживление которой проходило без полимерной матрицы, наблюдались некротические явления, выраженные на 3-и сутки и на половину снижающиеся к 5-м суткам, длительный воспалительный процесс и малое количество образования грануляционной и соединительной ткани.

Цитологическое исследование и сравнение мазков-отпечатков с раневой поверхности, которая заживала под матрицей Реперен и без ее использования, показали существенные различия в сроках эпителизации. В мазках-отпечатках из раны, которая заживала с использованием полимерной матрицы, на 3-и сутки отмечались массивное кровоизлияние и большое количество эритроцитов, как и из раны без ее использования.

На 5-е сутки в мазках-отпечатках из раны, которая заживала открытым способом, сохранялось большое количество эритроцитов, в то время как в препаратах из раны, которая заживала под матрицей Реперен, отмечалось увеличение дифференцированных клеток эпителия, в основном за счет промежуточных эпителиоцитов.

На 7-е сутки в мазках-отпечатках из раны, которая заживала без использования матрицы, отмечались единичные эпителиоциты, в то время как в препаратах

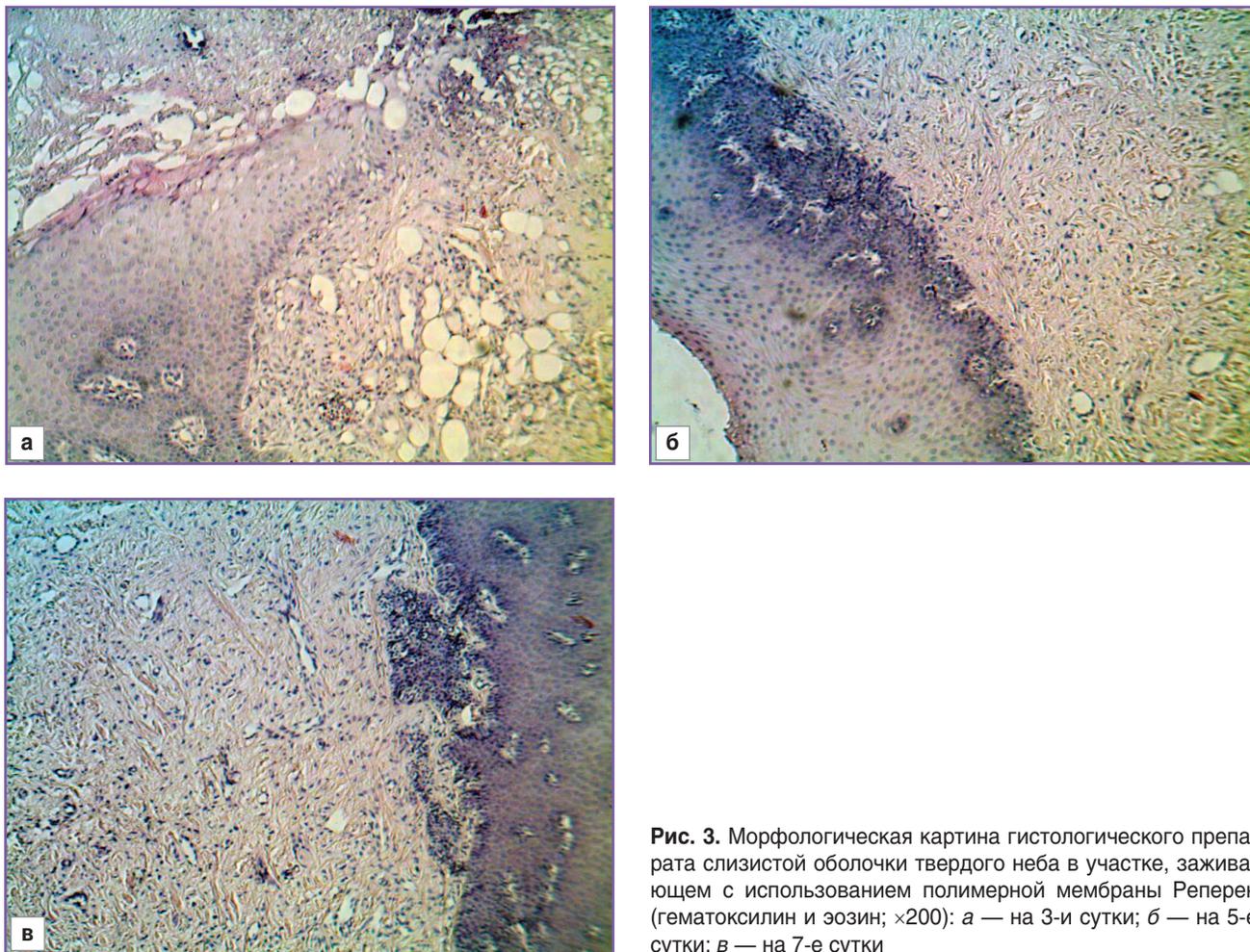


Рис. 3. Морфологическая картина гистологического препарата слизистой оболочки твердого неба в участке, заживающем с использованием полимерной мембраны Реперен (гематоксилин и эозин; $\times 200$): а — на 3-и сутки; б — на 5-е сутки; в — на 7-е сутки

Таблица 1

Морфометрическая характеристика раневой поверхности, заживающей без использования полимерной матрицы Реперен, %

Морфологические критерии	3-и сутки (n=5)	5-е сутки (n=5)	7-е сутки (n=5)
Площадь некроза	50,0 \pm 1,7*	20,0 \pm 1,4*	0
Количество нейтрофилов	35,0 \pm 1,2*	8,0 \pm 1,7*	0
Количество круглоклеточных элементов	10,0 \pm 1,3	20,0 \pm 1,3*	15,0 \pm 1,3*
Площадь грануляционной ткани	0	25,0 \pm 1,2	15,0 \pm 1,2*
Площадь соединительной ткани	0	15,0 \pm 1,1*	25,0 \pm 1,7*

* — статистически значимая разница значений с данными при использовании матрицы, $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Морфометрическая характеристика раневой поверхности, заживающей с использованием полимерной матрицы Реперен, %

Морфологические критерии	3-и сутки (n=5)	5-е сутки (n=5)	7-е сутки (n=5)
Площадь некроза	30,0 \pm 1,7	0	0
Количество нейтрофилов	15,0 \pm 1,3	0	0
Количество круглоклеточных элементов	12,0 \pm 1,2	10,0 \pm 1,3	0
Площадь грануляционной ткани	0	25,0 \pm 1,2	10,0 \pm 1,3
Площадь соединительной ткани	0	20,0 \pm 1,1	40,0 \pm 1,7

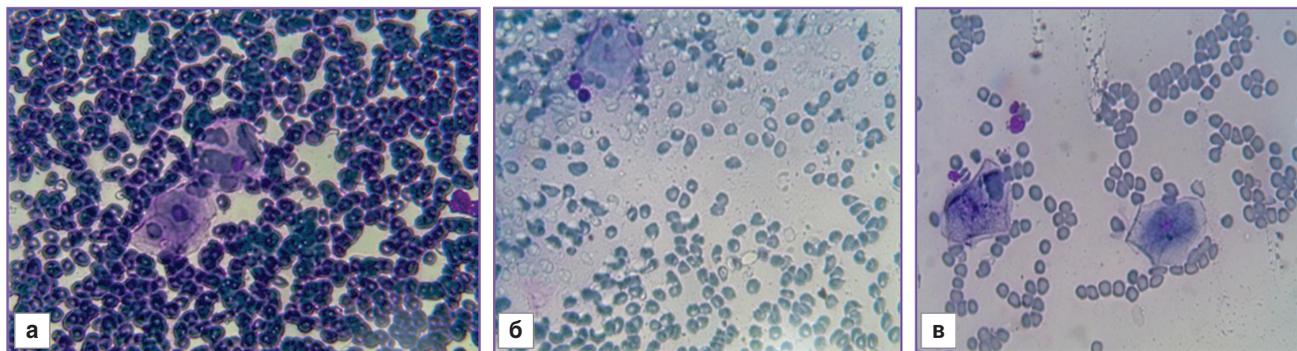


Рис. 4. Цитологическое исследование мазков-отпечатков из раны, которая заживала открытым способом без использования полимерной мембраны Реперен (азур-эозин по Романовскому–Гимзе; $\times 400$): а — на 3-и сутки; б — на 5-е сутки; в — на 7-е сутки

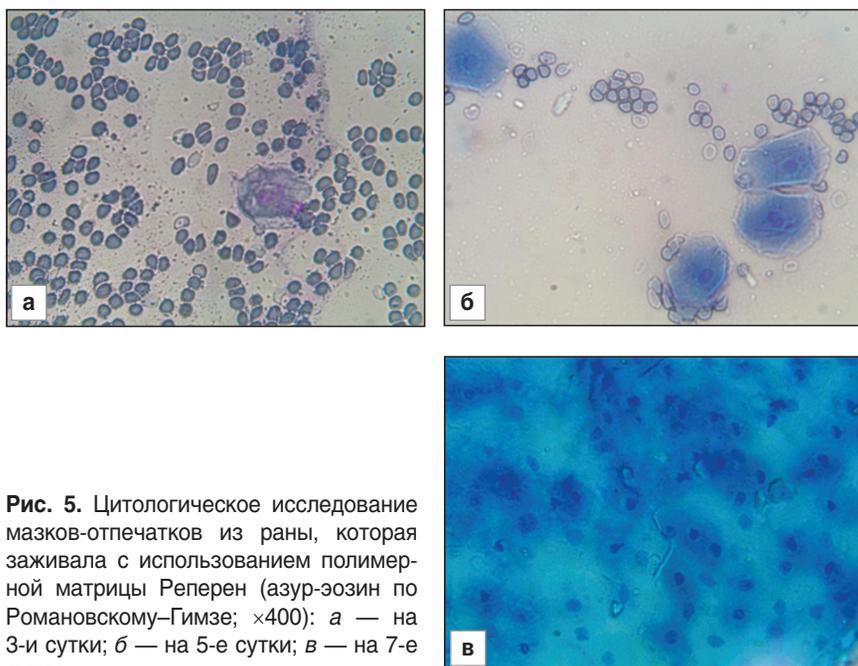


Рис. 5. Цитологическое исследование мазков-отпечатков из раны, которая заживала с использованием полимерной матрицы Реперен (азур-эозин по Романовскому–Гимзе; $\times 400$): а — на 3-и сутки; б — на 5-е сутки; в — на 7-е сутки

раны, которая заживала под матрицей Реперен, наблюдалась эпителизация раневой поверхности за счет активного формирования эпителиоцитов (рис. 4, 5).

Таким образом, анализ данных морфологического и цитологического исследования убедительно доказал преимущества в использовании полимерной матрицы Реперен для закрытия раневой поверхности в полости рта, что выражено в уменьшении количества дней, необходимых для формирования подслизистого слоя, а именно формирования грануляционной и соединительной ткани. Процесс эпителизации раны также происходит значительно успешнее, а именно в 2 раза быстрее по сравнению с открытым способом ведения раны, за счет активного формирования промежуточных эпителиоцитов.

Заключение. Полимерная матрица Реперен способствует интенсификации местных регенеративных процессов в ране и может использоваться для закрытия обширных открытых раневых поверхностей на слизистой оболочке полости рта.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Бледнов А.В. Перспективные направления в разработке новых перевязочных средств. *Новости хирургии* 2006; 14(1): 9–19. Blednov A.V. Perspective trends in the development of new surgical dressings. *Novosti khirurgii* 2006; 14(1): 9–19.
2. Шинкевич Д.С. Особенности заживления послеоперационных ран мягких тканей лица в области преддверия рта, изолированных силиконовыми мембранами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2008. Shinkevich D.S. *Osobennosti zazhivleniya posleoperatsionnykh ran myagkikh tkaney litsa v oblasti preddveriya rta, izolirovannykh silikonovymi membranami*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Healing of postoperative wounds of facial soft tissues in the oral vestibular area isolated by silicon membranes. PhD Thesis]. Moscow; 2008.

3. Колсанов А.В. Комплексное лечение раневых дефектов кожи и мягких тканей различной этиологии с применением клеточных культур и биопокрытий (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Самара; 2003. Kolsanov A.V. *Kompleksnoe lechenie ranevykh defektov kozhi i myagkikh tkaney razlichnoy etiologii s primeneniem kletochnykh kultur i biopokrytiy (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie)*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Complex treatment of skin and soft tissue wound defects of various etiology using cell cultures and biocoatings (experimental and clinical study). DSc Thesis]. Samara; 2003.
4. Carnio J., Hallmon W.W. A technique for augmenting the palatal connective tissue donor site: clinical case report and histologic evaluation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005; 25(3): 257–263.
5. Hofmänner P., Alessandri R., Laugisch O., Aroca S., Salvi G.E., Stavropoulos A., Sculean A. Predictability of surgical techniques used for coverage of multiple adjacent gingival recessions — a systematic review. *Quintessence Int* 2012; 43(7): 545–554.
6. Mansouri S.S., Ayoubian N., Manouchehri M.E. A comparative 6-month clinical study of acellular dermal matrix allograft and subepithelial connective tissue graft for root coverage. *J Dent (Tehran)* 2010; 7(3): 156–164.
7. Gasparini D.O. Double-fold connective tissue pedicle graft: a novel approach for ridge augmentation. *In J Periodontics Restorative Dent* 2004; 24(3): 280–287.
8. Calesini G., Micarelli C., Coppè S., Scipioni A. Edentulous site enhancement: a regenerative approach for the management of edentulous areas. Part 1. Pontic areas. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008; 28(5): 517–524.
9. Kuru B., Yıldırım S. Treatment of localized gingival recessions using gingival unit grafts: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2013; 84(1): 41–50, <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2012.110685>.
10. Kobayashi K., Suzuki T., Nomoto Y., Tada Y., Miyake M., Hazama A., Omori K. Potential of heterotopic fibroblasts as autologous transplanted cells for tracheal epithelial regeneration. *Tissue Eng* 2007; 13(9): 2175–2184, <http://dx.doi.org/10.1089/ten.2007.0008>.
11. Mahajan A. Treatment of multiple gingival recession defects using periosteal pedicle graft: a case series. *J Periodontol* 2010; 81(10): 1426–1431, <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2010.100134>.
12. Луканина К.И. Разработка научных и технологических основ создания перевязочных средств из биодеструктурируемых и биосовместимых волокнистых материалов на основе полилактида. Автореф. дис. ... канд. тех. наук. М; 2011. Lukanina K.I. *Razrabotka nauchnykh i tekhnologicheskikh osnov sozdaniya perevyazochnykh sredstv iz biodestruktiruemykh i biosovmestimyykh voloknistyykh materialov na osnove polilaktida*. Avtoref. dis. ... kand. tekh. nauk [Development of scientific and technological foundation for creation of dressing materials from biodestructable and biocompatible fibrous materials based on polylactide. PhD Thesis]. Moscow; 2011.
13. Рохвагер И.С., Мороз Б.Т. Влияние глубины преддверия полости рта на состояние тканей пародонта. Институт стоматологии 2000; 4(9): 38–39. Rokhvager I.S., Moroz B.T. Effect of the oral vestibular depth on the parodontal tissue state. *Institut stomatologii* 2000; 4(9): 38–39.
14. Kapoor S., Patel S.A., Kartan S. Tolerance-like mediated suppression by mesenchymal stem cells in patients with dust mite allergy-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(4): 1094–1101, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.048>.
15. Kim H.S., Kim N.H., Kim J., Cha I.H. Inducing re-epithelialization in skin wound through cultured oral mucosal keratinocytes. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2013; 39(2): 63–70, <http://dx.doi.org/10.5125/jkaoms.2013.39.2.63>.
16. Mahdavishahri N., Moghatam Matin M., Fereidoni M., Yarjanli Z., Banihashem Rad S.A., Khajeh Ahmadi S. *In vitro* assay of human gingival scaffold in differentiation of rat's bone marrow mesenchymal stem cells to keratinocystes. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15(6): 1185–1190.
17. Треушников В.М. Основные принципы создания биосовместимых имплантатов. Нижегородские ведомости медицины 2007; 6: 46–55. Treushnikov V.M. Basic principles of biocompatible implant manufacturing. *Nizhegorodskie vedomosti meditsiny* 2007; 6: 46–55.
18. Белов А.И., Черкаев В.А., Решетов И.В., Капитанов Д.Н., Винокуров А.Г., Зайцев А.М., Бекашев А.Х. Пластика дефектов основания черепа после удаления краниофациальных опухолей. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2001; 4: 5–9. Belov A.I., Cherekaev V.A., Reshetov I.V., Kapitanov D.N., Vinokurov A.G., Zaytsev A.M., Bekyashev A.Kh. Calvarium defect plasty after removal of craniofacial tumors. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2001; 4: 5–9.
19. Дурново Е.А., Хомутиникова Н.Е., Мишина Н.В., Трофимов А.О. Особенности реконструкции стенок орбиты при лечении травматических повреждений лицевого скелета. Медицинский альманах 2013; 5: 159–161. Durnovo E.A., Khomutinnikova N.E., Mishina N.V., Trofimov A.O. The peculiarities of the reconstruction of the walls of orbital cavity during the treatment of traumatic damages of facial skeleton. *Meditsinskiy al'manakh* 2013; 5: 159–161.
20. Крупко А.В., Богосьян М.С., Крупко М.С. Применение полимерных сеток «Реперен» в хирургическом лечении воронкообразной деформации грудной клетки. Травматология и ортопедия России 2014; 3(73): 69–75. Krupko A.V., Bogos'yan A.B., Krupko M.S. Use of “Reperen” polymer meshes in surgical treatment of pectus excavatum. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* 2014; 3(73): 69–75.
21. Тихомиров С.Е. Пластика дефектов свода черепа пластинами «Реперен» (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2011. Tikhomirov S.E. *Plastika defektov svoda cherepa plastinami Reperen (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie)*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Calvarium defect plasty with “Reperen” plates (experimental and clinical study). PhD Thesis]. Nizhny Novgorod; 2011.
22. Tikhomirov S.E. Application of reperen miniplate for minor calvarium defect plasty in intracerebral hematoma removal. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2015; 7(2): 198–201, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2015.7.2.23>.
23. Tikhomirov S.E., Tsybusov S.N., Kravets L.Ya., Fraerman A.P., Balmasov A.A. Plasty of the base of the skull defects and dura mater with the Reperen's new polymer material. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2010; (2): 6–11.
24. Khodak V.A., Petrov V.V., Dvornikov A.V., Mironov A.A., Baburin A.B., Parshikov V.V., Tsybusov S.N. The possibilities and advantages of sutureless plasty of abdominal wall using different synthetic meshes in experimental study. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2012; (2): 31–36.
25. Успенский И.В. Полимерные сетки «Реперен». Нижегородские ведомости медицины 2006; 1: 8–9.

Uspenskiy I.V. "Reperen" polymer meshes. *Nizhegorodskie vedomosti meditsiny* 2006; 1: 8–9.

26. Хомутинникова Н.Е., Орлинская Н.Ю., Цыбусов С.Н., Дурново Е.А., Мишина Н.В. Клинико-морфологическая оценка репаративной регенерации костной ткани глазницы при использовании полимерных имплантатов в эксперименте. *Морфологические ведомости* 2015; 1: 68–74. Khomutinnikova N.E., Orlinskaya N.Yu., Tsybusov S.N., Durnovo E.A., Mishina N.V. Clinical and morphological assessment of reparative regeneration of the orbit bone tissue using polymer implants in experiment. *Morfologicheskie vedomosti* 2015; 1: 68–74.

27. Shesterickov A.A., Lalov Yu.V., Fomin P.A., Uspenskiy I.V. Hermetization of the turkish saddle fundus with the "Reperen-ST" synthetic implant in a combined treatment of the chiasmal and sellar area tumors. *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2011; (1): 6–10.

28. Цыбусов С.Н., Дурново Е.А., Хомутинникова Н.Е., Треушников В.М., Викторова Е.А., Треушников В.В., Сорокина О.В. Матрица для регенерации мягких тканей. Патент РФ 2526182. 2014. Tsybusov S.N., Durnovo E.A., Khomutinnikova N.E., Treushnikov V.M., Viktorova E.A., Treushnikov V.V., Sorokina O.V. *Matritsa dlya regeneratsii myagkikh tkaney* [Matrix for soft tissue regeneration]. Patent RF 2526182. 2014.

29. Бозо И.Я., Деев Р.В., Пинаев Г.П. Фибробласт — слизистая клетка, или функциональное состояние клеток мезенхимального происхождения. *Цитология* 2010; 52(2): 99–109. Bozo I.J., Deev R.V., Pinaev G.P. Is "fibroblast" a specialized cell or a functional condition of mesenchymal cells derivatives. *Tsitologiya* 2010; 52(2): 99–109.

30. Быков В.Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека). СПб: СОТИС; 2007. Vykov V.L. *Tsitologiya i obshchaya gistologiya (funktsional'naya morfologiya kletok i tkaney cheloveka)* [Cytology and general histology (functional morphology of human cells and tissues)]. Saint Petersburg: SOTIS; 2007.

31. Орлов А.А., Григорян А.С., Мариничева И.Г. Влияние перфторана на заживление мягких и костных ран у крыс. *Российский стоматологический журнал* 2004; 3: 6–10. Orlov A.A., Grigoryan A.S., Marinicheva I.G., Ippolitov V.P., Karmen N.B., Mayevsky E.I. Perforan in healing of soft and osseous tissues in rats. *Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal* 2004; 3: 6–10.

32. Быков В.Л. Тканевые и клеточные защитные механизмы слизистой оболочки полости рта. *Морфология* 1996; 6: 14–19. Vykov V.L. Tissue and cellular protective mechanisms of oral mucosa. *Morfologiya* 1996; 6: 14–19.

33. Бочков Н.П., Никитина В.А. Цитогенетика стволовых клеток человека. *Молекулярная медицина* 2008; 3: 40–47. Bochkov N.P., Nikitina V.A. Cytogenetics of human stem cells. *Molekulyarnaya meditsina* 2008; 3: 40–47.

34. Мочалова Д.А. Экспериментально-клиническое изучение особенностей регенерации слизистой оболочки полости рта с использованием полимерной мембраны. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2015. Mochalova D.A. *Ekspperimental'no-klinicheskoe izuchenie osobennostey regeneratsii slizistoy obolochki polosti rta s ispol'zovaniem polimernoy membrany*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Experimental and clinical study of oral mucosa regeneration using polymer membrane. PhD Thesis]. Nizhny Novgorod; 2015.