УДК 616-001-089.843-74:615.36 https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70



## **Биорезорбируемые коллагеновые материалы** в хирургии: 50 лет успеха

А.Л. Файзуллин\*, А.Б. Шехтер, Л.П. Истранов, Е.В. Истранова, Т.Г. Руденко, А.Е. Гуллер, Р.К. Абоянц, П.С. Тимашев, Д.В. Бутнару

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

#### Аннотация

Коллагеновые материалы широко применяются в медицине благодаря оптимальным манипуляционным характеристикам, биосовместимости, управляемой биодеградации, способности образовывать комплексы с лекарственными препаратами и стимулировать регенерацию. Отечественные ученые из Сеченовского Университета создали, изучили в эксперименте и внедрили в медицину разнообразные материалы из белка соединительной ткани — коллагена. Одновременно новые коллагеновые материалы внедрялись в клиническую практику за рубежом. В настоящем обзоре отечественной и мировой литературы мы описали, как развивались научно-прикладные исследования коллагеновых материалов, и постарались представить срез актуального состояния и тенденций применения коллагена в самых разных медицинских целях — от кровоостанавливающих губок до тканеинженерных конструкций. Разнообразие доступных медицинских продуктов на основе коллагена и появление новых коллагеновых изделий свидетельствуют о живом интересе к этому биоматериалу со стороны медицинского сообщества, а следовательно, и перспективности дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** коллаген, биоматериалы, природные биополимеры, тканевая инженерия, реконструктивные операции

#### Рубрики MeSH:

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ — МЕТОДЫ БИОСОВМЕСТИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ — ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОЛЛАГЕН

АБСОРБИРУЕМЫЕ ИМПЛАНТАТЫ

**Для цитирования:** Файзуллин А.Л., Шехтер А.Б., Истранов Л.П., Истранова Е.В., Руденко Т.Г., Гуллер А.Е., Абоянц Р.К., Тимашев П.С., Бутнару Д.В. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха. Сеченовский вестник. 2020; 11(1): 59–70. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Файзуллин Алексей Леонидович, младший научный сотрудник Лаборатории экспериментальной морфологии, Институт регенеративной медицины, Научно-технологический парк биомедицины, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (917) 587-88-31

E-mail: fayzullin\_a\_l@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 12.01.2020 Статья принята к печати: 13.02.2020

Дата публикации: 31.08.2020

# Bioresorbable collagen materials in surgery: 50 years of success

Alexey L. Fayzullin\*, Anatoly B. Shekhter, Leonid P. Istranov, Elena V. Istranova, Tatyana G. Rudenko, Anna E. Guller, Ruben K. Aboyants, Petr S. Timashev, Denis V. Butnaru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

### Abstract |

Collagen materials are widely applied in medicine due to optimal handling characteristics, biocompatibility, controlled biodegradation, the ability to form complexes with drugs and facilitate regeneration. Researchers from Sechenov University developed, studied in experiments and introduced into medicine a variety of materials based on collagen — a protein of connective tissue. At the same time, new collagen materials were launched into clinical practice abroad. In this review of Russian and world literature, we described how scientific and applied studies of collagen materials developed over time and tried to illustrate the current state and trends of collagen application for a variety of medical purposes — from hemostatic sponges to tissue-engineered constructs. The range of available collagen-based medical products and the emergence of new collagen materials indicate the keen interest in this biomaterial from the medical community and the potential of future discoveries.

**Keywords:** collagen, biomaterials, natural biopolymers, tissue engineering, reconstructive surgery **MeSH terms:** 

RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES — METHODS BIOCOMPATIBLE MATERIALS — THERAPEUTIC USE COLLAGEN

ABSORBABLE IMPLANTS

**For citation:** Fayzullin A.L., Shekhter A.B., Istranov L.P., Istranova E.V., Rudenko T.G., Guller A.E., Aboyants R.K., Timashev P.S., Butnaru D.V. Bioresorbable collagen materials in surgery: 50 years of success. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(1): 59–70, https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70

#### CONTACT INFORMATION:

Alexey L. Fayzullin, junior research fellow, Laboratory of experimental morphology, Institute for Regenerative Medicine, Biomedical Science & Technology Park, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

**Tel.:** +7 (917) 587-88-31

E-mail: fayzullin a l@staff.sechenov.ru

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 12.01.2020

The article approved for publication: 13.02.2020

Date of publication: 31.08.2020

Среди всего арсенала хирургических медицинских средств отдельно выделяют быстро растущую область чрезвычайно многообещающих материалов для реконструктивных операций. Созданием таких материалов активно занимаются биотехнологи и специалисты в области регенеративной медицины. Регенеративная медицина направлена на расширение возможностей врачей в стимуляции внутренних регенеративных процессов и обеспечении искусственными материалами для восстановления утраченных тканей и органов. Важным инструментом регенеративной медицины является тканевая инженерия, которая предполагает разработку конструкций из специаль-

ных материалов (матриксов, скаффолдов) и культивирование на них стволовых или тканеспецифических клеток. В качестве матриксов используют различные природные и синтетические материалы, децеллюляризованные ткани и органы. К матриксам можно отнести и бесклеточные материалы, используемые в пластической и реконструктивной хирургии. Матриксы могут осуществлять локальную доставку веществ, индуцирующих регенерацию или предотвращающих иммунный ответ и фиброз.

Первостепенное значение имеет состав матрикса в имплантируемых конструкциях. Из различных биополимеров животного происхождения (фибрин, фиброин, гиалуроновая кислота, спидроин и др.) наибольшее практическое применение в медицине нашел коллаген — основной структурный белок соединительной ткани, выполняющий важные биологические функции в организме. Повышенный интерес к коллагеновым материалам обусловлен тем, что он биосовместим с тканями организма реципиента, способен к биодеградации (резорбции), не обладает токсичностью, канцерогенными или иммуногенными свойствами, а также сочетает в себе многие характеристики синтетических полимеров (прочность, эластичность, способность формировать различные структуры и др.), пригоден для адгезии и культивирования клеток *in vitro* [1, 2].

В отечественной медицине проблема изучения коллагена как нового пластического материала начала разрабатываться с 1963 года сотрудниками 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (сегодня — Сеченовский Университет) и Института легкой промышленности. Был выполнен комплекс теоретических, экспериментальных и клинических исследований с применением физико-химических, биохимических, гистохимических и электронно-микроскопических, иммунологических, микробиологических, экспериментально-хирургических и других методов по исследованию коллагена типа I, полученного из дермы крупного рогатого скота [1, 3-7]. Результаты ранних работ по клиническому применению коллагена и коллагеновых материалов были отражены в монографиях сотрудников 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова [1, 5, 8, 9].

В результате этих исследований коллективу сотрудников удалось разработать способ полного извлечения зрелого коллагена из дермы животных. Было установлено, что предложенная технология принудительного растворения коллагена дермы позволяет получать растворы коллагена с сохраненной природной молекулярной структурой тройной спирали. Для этого раствора были разработаны методы стандартизации и утверждена Минздравом фармацевтическая субстанция для использования в качестве основы для производства различных лекарственных форм [10].

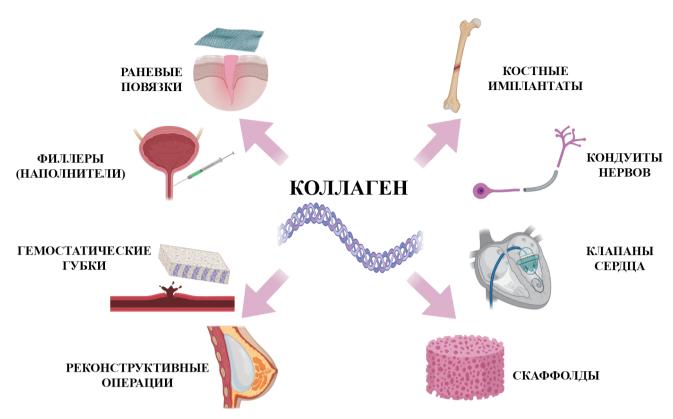
На основе созданной субстанции коллагена была разработана технология получения целого ряда лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения: пленки, губки, порошки, гели, волокнистые и мягкие лекарственные формы, комбинированные коллаген-синтетические и другие материалы. Для создания искусственных полых органов были найдены оригинальные способы сохранения микроструктуры биологических тканей человека и животных, в том числе методики децеллюляризации [11]. Путем иммобилизации на коллагене различных лекарственных средств (антикоагулянтов, гликозаминогликанов, антисептиков, антибиотиков, ферментов, антиоксидантов, стимуляторов регенера-

ции и остеогенеза и др.) были созданы комплексные препараты со специфическими свойствами [12, 13]. Были обнаружены и изучены механизмы стимулирующего воздействия экзогенного коллагена на регенерацию собственной соединительной ткани реципиента, основанные на обратной связи между распадом и синтезом коллагена [14].

Как итог многолетней серии выполненных исследований был разработан широкий ассортимент лекарственных форм на основе коллагена, предназначенных для применения в качестве биодеградируемых раневых покрытий и местных гемостатических средств. Новизна и приоритетный характер разрабатываемого направления были подтверждены 3 зарубежными патентами, 34 авторскими свидетельствами СССР и 27 патентами РФ. Достигнутые результаты были обобщены в многочисленных статьях и монографиях [1, 5, 8, 9].

За пятьдесят лет научно-практических исследований было разработано и использовано в клинике множество коллагеновых препаратов, материалов и изделий медицинского назначения: раневые покрытия для лечения ран [15–18], трофических язв, ожогов [19], пролежней [20]; средства для местного гемостатического применения и закрытия ран внутренних органов [21], остеопластические и хондропластические материалы, ускоряющие регенерацию костной и хрящевой ткани, в том числе при остеомиелите [22, 23]; пластические материалы для лечения пародонтоза и гингивита в стоматологии [23, 24]; коллагеновые пленки для пластики барабанной перепонки в отохирургии [25]; пластические материалы для кишечных анастомозов [26]; антикоагулянтные и антибактериальные коллагенсодержащие сосудистые протезы [1, 5, 9, 27]; материалы для временной окклюзии бронхов при стафилококковой деструкции легких [5]; хирургического лечения миопии и глаукомы [5]; биопластыри для обработки и лечения бытовых микротравм и другие коллагеновые материалы. Широкий спектр практического применения коллагена позволил сформулировать понятие «коллагенопластика», новое направление в хирургии (см. рис.).

До настоящего времени использование коллагеновых материалов для лечения осложненных ран остается основным медицинским применением коллагена. В эксперименте и в многочисленных клинических исследованиях было показано, что коллагеновые повязки защищают рану, препятствуют отеку и потере жидкости, в то же время стимулируют ангиогенез, миграцию и пролиферацию фибробластов, созревание грануляционной ткани, биосинтез собственного коллагена и эпителизацию раневой поверхности [4, 5, 15, 17, 28–30]. Включение в состав коллагеновых повязок антисептиков и антибиотиков сделало их применение исключительно эффективным при лечении гнойных ран, ожогов, трофических язв и пролежней [10, 12, 16, 19, 20].



**PUC.** Медицинское применение коллагеновых материалов. **FIG.** Medical applications of collagen materials.

В последние годы коллектив ученых из Института регенеративной медицины Сеченовского Университета активно занимается разработкой, экспериментальным изучением и клинической апробацией тканеинженерных конструкций, состоящих из коллагенового или тканевого коллагенсодержащего скаффолда и культивированных клеток.

С помощью различных высокотехнологичных методик были получены скаффолды:

- 1) пористые материалы заданной плотности, реконструированные из раствора коллагена путем лиофилизации [31, 32];
- 2) механически прочные гибридные композиты, состоящие из синтетического полимера и коллагена [33, 34];
- 3) децеллюляризованные ферментными, химическими или физическими способами коллагенсодержащие ксеногенные ткани (дерма кожи, перикард, подслизистая основа тонкой кишки, бедренная артерия и нижняя полая вена, твердая мозговая оболочка, стенки мочевого пузыря и уретры) [2].

Было проведено сравнительное исследование механических свойств, микро- и ультраструктуры этих скаффолдов, возможностей культивирования на них эпителиальных и стволовых стромальных клеток [35, 36], а также изучение биосовместимости и биодеградации скаффолдов при имплантации *in vivo*, тканевой реакции на имплантацию и регенерации

тканеспецифических клеточных структур в участке имплантации. Результаты продолжающихся клинических испытаний продемонстрировали высокую эффективность применения коллагеновых скаффолдов в тканеинженерных конструкциях для пластической хирургии уретры [11, 37]. Большой интерес вызывают также исследования, связанные с выращиванием искусственных органов в биореакторе, в которых децеллюляризированный коллагеновый каркас заполняется тканеспецифическими клетками [38].

В зарубежной литературе сообщения об исследованиях о применении коллагена в медицине появились в конце 50-х годов прошлого столетия после открытия методов солюбилизации коллагена дермы шкуры быков. В 1959 году впервые для лечения ран были применены пленки, реконструированные из раствора коллагена [39]. Впоследствии ряд исследователей в эксперименте и клинике показали эффективность использования пленочных материалов из коллагена бычьей кожи при лечении ран кожи и внутренних органов [40–44].

Первыми альтернативными медицинскими продуктами из коллагена стали материалы из человеческой кожи. С конца 90-х годов проводились клинические исследования по применению препаратов из собственной кожи пациентов и трупной кожи для реконструкции лица. Результаты показали, что новые материалы не уступали препаратам из животного

коллагена, но высокая цена и незначительные преимущества не дали этим продуктам остаться в арсенале хирургов [45]. Более современные имплантаты из свиного коллагена, модифицированные сшивающими агентами, продемонстрировали выдающиеся механические характеристики, сравнимые с таковыми у синтетических сеток, при сохранении высокой биосовместимости. Эти материалы широко применяются в пластической хирургии сегодня [46].

Коллагеновые повязки применяются при инфицированных ранах, ожоговых, травматических, инфекционных, операционных повреждениях кожи, при хроническом раневом процессе. По мнению исследователей они легки в использовании по сравнению с аутотрансплантацией кожных лоскутов, натуральны, не иммуногенны, оказывают противовоспалительный, гемостатический и обезболивающий эффекты, являются барьерной средой для микроорганизмов. Противовоспалительный эффект обусловлен ингибированием факторов роста и матричных металлопротеиназ, поддерживающих протеолиз.

Для лечения отдельных патологий были разработаны комбинированные повязки из коллагена и других полимерных материалов. Так, повязки из коллагена и окисленной регенерированной целлюлозы обеспечивают физиологическую влажную микросреду на поверхности раны, так необходимую при лечении диабетической стопы [47]. Коллаген входит в состав комбинированных повязок на основе нейлона и силикона, нашедших свое применение при лечении поверхностных ожогов кожи. Такие повязки показали выдающиеся преимущества перед другими материалами, снижая болевой синдром и укорачивая сроки госпитализации [48]. К современным коллагеновым материалам для пластики ран относят «аналоги живой кожи» — коллагеновые повязки с фибробластами, выращенными в лаборатории [49]. Конкуренцию им составляют препараты криоконсервированной трупной человеческой кожи, в которых сохранены все клеточные элементы, включая фибробласты и кератиноциты. Такие повязки обеспечивают скорейшее заживление ран кожи, которое ассоциируют с высоким содержанием факторов роста и нативной архитектоникой экстрацеллюлярного матрикса имплантатов. Тем не менее требуются дополнительные исследования для доказательства безопасности и эффективности их применения [50].

Гели на основе коллагена широко применяются в качестве наполнителей (филлеров). Инъекции раствора коллагена проводят во многие анатомические структуры организма. Введение филлера в стенку уретры создает необходимые условия для лечения синдрома недержания мочи. Введение коллагенового филлера является альтернативой открытой хирургической операции и имеет сопоставимую успешность, возвращая контроль над мочеиспусканием у 50–60% пациентов [51]. Такому же количеству пациентов по-

могло введение наполнителей на основе коллагена в стенку заднепроходного канала при синдроме недержания кала. Тем не менее примерно половине пациентов потребовались дополнительные инъекции для сохранения многолетнего положительного эффекта [52]. Для смыкания голосовой щели и улучшения качества голоса филлерные материалы вводятся в стенку голосовых складок с целью повышения их вязкоэластичности. Эта минимально инвазивная хирургическая техника вошла в практику более 30 лет назад и показана большинству пациентов с малой степенью недостаточности гортани [53].

Коллагеновые материалы применяются в реконструктивных операциях, в первую очередь при восстановлении передней брюшной стенки при хирургическом лечении вентральной грыжи. Главными преимуществами перед синтетическими сетками являются отсутствие иммунной реакции на имплантат и одноэтапность операции в связи с отсутствием необходимости удалять имплантированный материал. Применяемые коллагеновые имплантаты постоянно совершенствуются с целью улучшения механических и манипуляционных характеристик, по которым они уступают синтетическим аналогам. По данным клинических исследований, применение коллагеновых материалов для реконструкции передней стенки живота ассоциировано со сравнительно высоким риском осложнений с развитием рецидивов у 20–30% пациентов [54, 55].

При реконструкции молочной железы все чаще начинают использовать препараты децеллюлизированного кожного матрикса. Они применяются после мастэктомии, при вторичных операциях после развития деформаций, а также в косметических целях. Главным преимуществом коллагеновых материалов в сравнении с силиконовыми имплантатами является низкий риск осложнений, являющийся ключевым фактором при выборе имплантата после удаления злокачественных образований молочных желез. На настоящий момент коллагеновые материалы уступают силиконовым в получении желаемых эстетических результатов, но это изменяется по мере совершенствования резорбируемых имплантатов [56].

Гемостатические пластыри на коллагеновой основе широко применяются в хирургической практике. Топический гемостаз обеспечивается добавлением на поверхности пластырей факторов свертывания — фибриногена и тромбина. А сам коллаген способен напрямую агрегировать тромбоциты. Хирургические пластыри много лет используются хирургами и доказали свою эффективность. Они характеризуются быстро развивающимся гемостатическим действием и безопасностью [57].

Гентамицин-коллагеновые губки используются в хирургии для местной доставки антибиотика. Они оказывают местное антибактериальное и кровоостанавливающее действие [58]. Подавляющее

большинство исследователей отмечают снижение риска послеоперационных осложнений при их применении. Гентамицин-коллагеновые имплантаты оказались эффективны при операциях на сердце [59], сосудах [60], желудочно-кишечном тракте [61] и операциях на нижних конечностях [62]. При их применении сохраняется риск развития резистентности локальной микробиоты к гентамицину, а сам имплантат может механически мешать заживлению раны.

Нейрохирурги применили коллагеновый имплантат для реконструкции твердой мозговой оболочки у пациентов с дегенеративными, травматическими и опухолевыми изменениями спинного мозга. Потеря спинномозговой жидкости была устранена у 95% пациентов [63]. При восстановлении целостности поврежденных периферических нервов коллагеновые трубки («кондуиты») имеют значительно меньше осложнений, чем любые другие виды имплантатов. Функциональное восстановление нервов наблюдается у более чем 80% пациентов [64]. Будущее применения этой технологии у пациентов с продолжительными дефектами нервов (более 3 см) связывают с локальной доставкой факторов роста и шванновских клеток [65].

В травматологии, для восстановления дефектов костной ткани применяются комбинированные скаффолды, создающие условия для направленной регенерации. Коллаген создает основу жесткого пористого каркаса для роста костной ткани и является ключевым звеном биологической регуляции миграции, пролиферации и активности остеобластов и остеокластов. Сейчас проходят клинические испытания коллагеновых скаффолдов с гидроксиапатитом, продемонстрировавшие значительный стимулирующий прорегенеративный эффект, превышающий таковой у материалов из трикальцийфосфата, «золотого стандарта» при этих операциях [66].

В стоматологии при имплантациях зубных протезов и восстановлении костных дефектов используются коллагеновые мембраны, обеспечивающие необходимые условия для костной регенерации. Эти мембраны различаются пористостью структуры, источником и модификацией коллагена. Длительно абсорбирующиеся (3–6 месяцев) коллагеновые мембраны ограничивают прорастание эпителия и мягких тканей в участок повреждения. Преимущество коллагеновых имплантатов перед синтетическими полимерами — их иммунологическая инертность [67].

Большинство используемых сегодня несинтетических протезов клапанов сердца представляют собой децеллюляризированные клапаны сердец животных. Многолетний опыт применения этих клапанов и относительно низкий риск смертельных осложнений, ассоциированных с клапанами у пожилых, позволяют рекомендовать их пациентам старше 50 лет [68]. Тем не менее, хотя эти скаффолды и обладают

идеальными биомеханическими характеристиками, более биосовместимы, чем синтетические, являются слишком плотными. Васкуляризация проходит очень долго, а клетки практически не выживают внутри такого скаффолда. В настоящее время проходят доклинические испытания комбинированные скаффолды из гепаринизированного коллагена, фибрина, эластина и гликозаминогликанов [69].

В последние годы коллаген и коллагенсодержащие децеллюляризированные материалы широко применяются в регенеративной медицине для создания тканеинженерных скаффолдов. Тканеинженерные конструкции использованы для протезирования уретры и мочевого пузыря [70], трахеи [71], желчного протока [72]. Современные искусственные ткани и органы разрабатывают на основе гибридных материалов, состоящих из натуральных и синтетических компонентов [33]. Коллаген в составе скаффолдов придает им превосходную биосовместимость, в то время как синтетические полимерные материалы усиливают механические характеристики тканеинженерных конструкций [31, 34]. Биомимикрия химического состава и микроструктуры разрабатываемых гибридных матриксов в сочетании с технологией клеточных пластов открывают новые горизонты перед исследователями и врачами [35, 36].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Пятьдесят пять лет назад ученые Сеченовского Университета (в то время 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова) начали уникальные исследования по созданию, экспериментальному изучению и внедрению в медицину (в основном в хирургию) нового класса медицинских препаратов на основе белка соединительной ткани — коллагена. Со временем области использования коллагеновых препаратов расширялись от лечения осложненных кожных ран к их применению в стоматологии, отоларингологии, офтальмологии, брюшной, легочной и сосудистой хирургии.

В последние годы во всем мире все чаще применяют коллагеновые материалы в исследованиях, что связано с бурным развитием регенеративной медицины и, в частности, тканевой инженерии. Коллаген по своим свойствам оказался одним из лучших материалов для скаффолдов, способным к комбинированию и сополимеризации с различными природными и синтетическими полимерами, биологически активными и лекарственными веществами.

Быстрое развитие отрасли ставит новые вопросы. Становятся востребованными имплантаты, мимикрирующие экстрацеллюлярный матрикс. Перспективным направлением становится производство рекомбинантного человеческого коллагена.

Развитие медицинского применения коллагена до настоящего времени было скорее экстенсивным, чем интенсивным. Быстро расширялись источники

коллагенового сырья: соединительная ткань быков, овец, свиней, лошадей, человека. Разрабатывались разнообразные методы солюбилизации коллагена, реконструкции из раствора многочисленных разных по структуре коллагеновых материалов, способов децеллюляризации коллагенсодержащих тканей, бесконечно множились названия коммерческих пре-

#### ВКЛАД АВТОРОВ

А.Л. Файзуллин внес основной вклад в разработку концепции статьи, подготовил текст статьи, подготовил иллюстрацию, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы, А.Б. Шехтер, Л.П. Истранов, Е.В. Истранова, Т.Г. Руденко, А.Е. Гуллер, Р.К. Абоянц, П.С. Тимашев и Д.В. Бутнару внесли существенный вклад в разработку концепции статьи и написали значительную часть текста.

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- 1 *Хилькин А.М., Шехтер А.Б., Истранов Л.П., Леменев В.Л.* Коллаген и его применение в медицине. М.: Медицина, 1976. 228 с
- 2 Шехтер А.Б., Гуллер А.Е., Истранов Л.П. и др. Морфология коллагеновых матриксов для тканевой инженерии (биосовместимость, биодеградация, тканевая реакция). Архив патологии. 2015; 77(6): 29–38. https://doi.org/10.17116/patol201577629-38
- 3 Истранов Л.П., Шехтер А.Б., Белова Л.А. Электронно-микроскопические исследования фибрилл ферменторастворенного коллагена. Биофизика. 1976; 21: 578–9.
- Сычеников И.А., Шехтер А.Б., Дронов А.Ф. Коллагенопластика. Достижения и перспективы. Экспериментальная хирургия. 1974: 25–31.
- 5 Сычеников И.А., Абоянц Р.К., Дронов А.Ф. и др. Коллагенопластика в медицине. М.: Медицина, 1978.
- 6 *Истранова Е.В., Абоянц Р.К., Истранов Л.П.* Антимикробная активность коллагеновых губок. Фармация. 2011; 1: 34–7.
- 7 *Шехтер А.Б., Истранов Л.П.* Современные представления о структуре коллагена. Архив патологии. 1970; 32(7): 3–20.
- Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань: функциональная морфология и общая патология. М.: Медицина, 1981.
- 9 Штильман М.И. Технология полимеров медико-биологического назначения. Полимеры природного происхождения. М.: Бином Лаборатория знаний, 2015.
- 10 Истранова Е.В., Истранов Л.П., Грищенко С.В. Фармацевтический анализ препаратов на основе коллагена. Фармация. 1986; 1: 22–4.

паратов, и наконец, до сих пор увеличивается количество заболеваний и патологических процессов, для лечения которых был использован коллаген. Процесс вышел за пределы медицины и коснулся социально и коммерчески значимых областей. Слово «коллаген», до этого известное лишь врачам, стало знакомо людям по всему миру.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Alexey L. Fayzullin, made the major contribution to the concept of the article, wrote the text of the article, designed the figure, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Anatoly B. Shekhter, Leonid P. Istranov, Elena V. Istranova, Tatyana G. Rudenko, Anna E. Guller, Ruben K. Aboyants, Petr S. Timashev, Denis V. Butnaru, made the major contribution to the concept of the article and wrote a significant part of the text.

- 1 Khil'kin A.M., Shekhter A.B., Istranov L.P., Lemenev V.L. Kollagen i ego primenenie v meditsine [Collagen and its application in medicine]. Moscow: Meditsina, 1976. 228 p. (In Russian).
- 2 Shekhter A.B., Guller A.E., Istranov L.P., et al. Morfologiia kollagenovykh matriksov dlia tkanevoi inzhenerii (biosovmestimost', biodegradatsiia, tkanevaia reaktsiia) [Morphology of collagen matrices for tissue engineering (biocompatibility, biodegradation, tissue reaction)]. Arkh Patol. 2015; 77(6): 29–38 (In Russian). https://doi.org/10.17116/patol201577629-38
- 3 Istranov L.P., Shekhter A.B., Belova L.A. Elektronno-mikroskopicheskie issledovaniia fibrill fermentorastvorennogo kollagena [Electron microscopic studies of fibrils of fermented collagen]. Biophysics. 1976; 21: 578–9 (In Russian).
- 4 Sychenikov I.A., Shekhter A.B., Dronov A.F. Kollagenoplastika. Dostizheniia i perspektivy [Collagenoplasty. Achievements and prospects]. Eksperimental'naia khirurgiia. 1974: 25–31 (In Russian).
- 5 Sychenikov I.A., Aboiants R.K., Dronov A.F., et al. Kollagenoplastika v meditsine [Collagenoplasty in medicine]. Moscow: Meditsina, 1978 (In Russian).
- 6 Istranova E.V., Aboiants R.K., Istranov L.P. Antimikrobnaia aktivnost' kollagenovykh gubok [Antimicrobial activity of collagen sponges]. Farmatsiia. 2011; 1: 34–7 (In Russian).
- 7 Shekhter A.B., Istranov L.P. Sovremennye predstavleniia o strukture kollagena [Modern understanding of the structure of collagen]. Arkh Patol. 1970; 32(7): 3–20 (In Russian).
- 8 Serov V.V., Shekhter A.B. Soedinitel'naia tkan': funktsional'naia morfologiia i obshchaia patologiia [Connective tissue: functional morphology and general pathology]. Moscow: Meditsina, 1981 (In Russian).
- 9 Shtil'man M.I. Tekhnologiia polimerov mediko-biologicheskogo naznacheniia. Polimery prirodnogo proiskhozhdeniia. [Biomedical polymer technology. Natural polymers.] Moscow: Binom Laboratoriia znanii, 2015. (In Russian).
- 10 Istranova E.V., Istranov L.P., Grishchenko S.V. Farmatsevticheskii analiz preparatov na osnove kollagena [Collagen based pharmaceutical analysis]. Farmatsiia. 1986; 1: 22–4 (In Russian).

- 11 Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Шехтер А.Б. и др. Экспериментальное обоснование создания гибридной матрицы и тканеинженерной конструкции на основе сетки из полигликолида и реконструированного коллагена с целью последующей заместительной уретропластики. Урология. 2015; 6: 5–13.
- 12 Dronov A., Rudenko T., Arutunova V. Collagen-minomycin complex. Antibiotics (Basel). 1977; 3: 283–6.
- 13 Shekhter A., Rudenko T., Istranov L., et al. Dinitrosyl iron complexes with glutathione incorporated into a collagen matrix as a base for the design of drugs accelerating skin wound healing. Eur J Pharm Sci. 2015; 78: 8–18. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.06.002
- 14 Shekhter A., Berchenko G., Nikolaev A. Macrophage-fibroblast interaction and its possible role in the regulation of collagen metabolism during wound healing. Bull Exp Biol Med 1977; 83: 745–8.
- Сычеников И.А., Николаев А.В., Шехтер А.Б. Лечение ран коллагеновыми препаратами. Хирургия. 1979; 3: 31–8.
- 16 *Кантемирова Б.Ф., Шехтер А.Б.* Применение коллагеновых покрытий при лечении глубоких ожоговых ран кожи. Вестник Акадмеднаук СССР. 1975; 7: 82–5.
- 17 *Хилькин А.М., Шехтер А.Б., Леменев В.Л., Дронов А.Ф.* Лечение скальпированных ран и ожогов кожи коллагеновыми пленками в эксперименте. Экспериментальная хирургия. 1972; 6: 37–41.
- 18 Берченко Г.Н., Шехтер А.Б., Николаев А.В. и др. Особенности заживления гнойных ран у больных при лечении коллагеновыми препаратами (гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование). Архив патологии. 1985; 12: 37–44.
- 19 Ермолов А.С., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и др. Биологическая повязка для лечения ожоговых ран IIIа степени. Хирургия. 2008; 10: 4–9.
- 20 Юмашев Г.С., Николаев А.В., Шехтер А.Б., Казбекова П.Н. Применение коллагеновой губки при лечении пролежней. Ортопедия и травматология. 1978; 12: 36.
- 21 *Истранов Л.П., Абоянц Р.К., Белозерская Г.Г. и др.* Местные гемостатические средства на основе коллагена. Фармация. 2007; 7: 29–32.
- 22 Khubutiya M., Klukvin I., Istranov L., et al. Stimulation of Regeneration of Hyaline Cartilage in Experimental Osteochondral Injury. Bull Exp Biol Med. 2008; 146(5): 658–61. https://doi. org/10.1007/s10517-009-0356-y
- 23 Абоянц Р.К., Истранов Л.П., Шехтер А.Б. и др. Гапкол новый остеопластический материал. Стоматология. 1996; 5: 23–5.
- 24 Крашенникова М.М., Шехтер А.Б. Применение коллагена при витальной ампутации пульпы зуба в эксперименте. Стоматология. 1973; 2: 1–4.
- 25 Преображенский Н.А., Гольдман И.И., Шехтер А.Б. Применение коллагена в реконструктивной хирургии среднего уха. Вестник оториноларингологии. 1973; 6: 57–62.

- 11 Glybochko P.V., Aliaev Iu.G., Shekhter A.B., et al. Eksperimental'noe obosnovanie sozdaniia gibridnoi matritsy i tkaneinzhenernoi konstruktsii na osnove setki iz poliglikolida i rekonstruirovannogo kollagena s tsel'iu posleduiushchei zamestitel'noi uretroplastiki [PLGA mesh-collagen hybrid scaffold and tissue-engineered product in substitution urethroplasty: experimental validation]. Urologiia. 2015; 6: 5–13 (In Russian).
- 12 Dronov A., Rudenko T., Arutunova V. Collagen-minomycin complex. Antibiotics (Basel). 1977; 3: 283–6.
- 13 Shekhter A., Rudenko T., Istranov L., et al. Dinitrosyl iron complexes with glutathione incorporated into a collagen matrix as a base for the design of drugs accelerating skin wound healing. Eur J Pharm Sci. 2015; 78: 8–18. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.06.002
- 14 Shekhter A., Berchenko G., Nikolaev A. Macrophage-fibroblast interaction and its possible role in the regulation of collagen metabolism during wound healing. Bull Exp Biol Med 1977; 83: 745–8.
- 15 Sychenikov I.A., Nikolaev A.V., Shekhter A.B. Lechenie ran kollagenovymi preparatami. [Collagen treatment of wounds.] Khirurgiia. 1979; 3: 31–8 (In Russian).
- 16 Kantemirova B.F., Shekhter A.B. Primenenie kollagenovykh pokrytiy pri lechenii glubokikh ozhogovykh ran kozhi [Application of collagen coatings in the treatment of deep burn wounds of the skin]. Vestnik Akadmednauk SSSR. 1975; 7: 82–5 (In Russian).
- 17 Khil'kin A.M., Shekhter A.B., Lemenev V.L., Dronov A.F. Lechenie skal'pirovannykh ran i ozhogov kozhi kollagenovymi plenkami v eksperimente [Treatment of scalped wounds and skin burns with collagen films in experiment]. Eksperimental'naia khirurgiia. 1972; 6: 37–41 (In Russian).
- 18 Berchenko G.N., Shekhter A.B., Nikolaev A.V., et al. Osobennosti zazhivleniia gnoinykh ran u bol'nykh pri lechenii kollagenovymi preparatami (gistokhimicheskoe i elektronno-mikroskopicheskoe issledovanie) [Features of healing of purulent wounds in patients treated with collagen preparations (histochemical and electron microscopic examination)]. Arkh Patol. 1985; 12: 37–44 (In Russian).
- 19 Ermolov A.S., Smirnov S.V., Khvatov V.B., et al. Biologicheskaia poviazka dlia lecheniia ozhogovykh ran IIIa stepeni [Biological dressing for the treatment of IIIa degree burn wounds]. Khirurgiia. 2008; 10: 4–9 (In Russian).
- 20 Iumashev G.S., Nikolaev A.V., Shekhter A.B., Kazbekova P.N. Primenenie kollagenovoi gubki pri lechenii prolezhnei [Collagen sponge in the treatment of pressure ulcers]. Ortopediia i travmatologiia. 1978; 12: 36 (In Russian).
- 21 Istranov L.P., Aboyants R.K., Belozerskaia G.G., et al. Mestnye gemostaticheskie sredstva na osnove kollagena [Collagen-based local hemostatic agents]. Farmatsiia. 2007; 7: 29–32 (In Russian).
- 22 Khubutiya M., Klukvin I., Istranov L., et al. Stimulation of Regeneration of Hyaline Cartilage in Experimental Osteo-chondral Injury. Bull Exp Biol Med. 2008; 146(5): 658–61. https://doi.org/10.1007/s10517-009-0356-y
- 23 Aboiants R.K., Istranov L.P., Shekhter A.B., et al. Gapkol novyi osteoplasticheskii material [Gapkol a new osteoplastic material]. Stomatologiia. 1996; 5: 23–5 (In Russian).
- 24 *Krashennikova M.M., Shekhter A.B.* Primenenie kollagena pri vital'noi amputatsii pul'py zuba v eksperimente [The use of collagen in vital tooth pulp amputation in experiment]. Stomatologiia. 1973; 2: 1–4 (In Russian).
- 25 Preobrazhenskii N.A., Gol'dman I.I., Shekhter A.B. Primenenie kollagena v rekonstruktivnoi khirurgii srednego ukha [Collagen applications in middle ear reconstructive surgery]. Vestn Otorinolaringol. 1973; 6: 57–62 (In Russian).

- 26 Levchik E., Aboianc R., Istranov L., Rudenko T. External protection of the intestine anastomoses by collagen explants. Immunol Lett. 1997; 1(56): 490.
- 27 Сычеников И.А., Николаев А.В., Шехтер А.Б., Руденко Т.Г. Антибактериальные сосудистые протезы с антикоагулянтным свойствами и применение их в условиях инфицированной раны. Грудная хирургия. 1977; 6: 36–41.
- 28 Берченко Г.Н., Шехтер А.Б., Николаев А.В. и др. Особенности заживления гнойных ран у больных при лечении коллагеновыми препаратами (гистохимическое и электронномикроскопическое исследование). Архив патологии. 1985; 12: 37–44.
- 29 Ваисов А.Ш., Дронов А.Ф., Истранов Л.П., Руденко Т.Г. Применение коллагеновых препаратов при лечении кожных ран. Медицинский журнал Узбекистана. 1975; 8: 56–64.
- 30 Malinin V.V., Burakova M.A., Sidorova N.D., et al. Collagen sponge "cytothymacol": A wound-healing stimulator. Pharm Chem J. 1998; 32: 622–4. https://doi.org/10.1007/BF02465842
- 31 Bardakova K.N., Grebenik E.A., Istranova E.V., et al. Reinforced Hybrid Collagen Sponges for Tissue Engineering. Bull Exp Biol Med. 2018; 165(1): 142–7. https://doi.org/10.1007/s10517-018-4116-8
- 32 Kholkhoev B., Buinov A., Makotchenko V., et al. Electrically conductive composites of collagen and graphene. Russian Chemical Bulletin. 2018; 67(7): 1316–8. https://doi.org/10.1007/s11172-018-2218-0
- 33 Chailakhyan R.K., Shekhter A.B., Ivannikov S.V., et al. Reconstruction of Ligament and Tendon Defects Using Cell Technologies. Bull Exp Biol Med. 2017; 162(4): 563–8. https://doi.org/10.1007/s10517-017-3660-y
- 34 Bardakova K.N., Grebenik E.A., Minaev N.V., et al. Tailoring the collagen film structural properties via direct laser cross-linking of star-shaped polylactide for robust scaffold formation. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2020; 107: 110300. https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110300
- 35 Zurina I.M., Shpichka A.I., Saburina I.N., et al. 2D/3D buccal epithelial cell self-assembling as a tool for cell phenotype maintenance and fabrication of multilayered epithelial linings in vitro. Biomed Mater. 2018; 13(5): 054104. https://doi.org/10.1088/1748-605X/aace1c
- 36 Zurina I.M., Presniakova V.S., Butnaru D.V., et al. Tissue engineering using a combined cell sheet technology and scaffolding approach. Acta Biomater. 2020; S 1742-7061(20)30337-8. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.016
- 37 Tissue-engineered Construct Based on Buccal Mucosa Cells and Matrix From Collagen and Polylactoglycolide Fibers [Electronic resource]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT03205670 (accessed 10.05.2019)
- 38 Guller A.E., Grebenyuk P.N., Shekhter A.B., et al. Bioreactor-Based Tumor Tissue Engineering. Acta Naturae. 2016; 8(3): 44–58. https://doi.org/10.32607/20758251-2016-8-3-44-58
- 39 *Pappas A., Hyatt G.* The evaluation of collagen film applied to skin defects in mice. Surg forum. 1960.
- 40 McBride C.M., Healey J.E. Jr., Butler J.J., White E.C. Use of collagen cloth for repair of tissue defects. Surg forum. 1964; 15: 70-1.
- 41 *Abbenhaus J.I., Donald P.* The use of collagen grafts for replacement of major skin loss. Laryngoscope. 1971; 81(10): 1650–1. https://doi.org/10.1288/00005537-197110000-00010

- 26 Levchik E., Aboianc R., Istranov L., Rudenko T. External protection of the intestine anastomoses by collagen explants. Immunol Lett. 1997; 1(56): 490.
- 27 Sychenikov I.A., Nikolaev A.V., Shekhter A.B., Rudenko T.G. Antibakterial'nye sosudistye protezy s antikoaguliantnym svoistvami i primenenie ikh v usloviiakh infitsirovannoi rany [Antibacterial vascular prostheses with anticoagulant properties and their use in conditions of an infected wound]. Grudnaia khirurgiia. 1977; 6: 36–41 (In Russian).
- 28 Berchenko G.N., Shekhter A.B., Nikolaev A.V., et al. Osobennosti zazhivleniia gnoinykh ran u bol'nykh pri lechenii kollagenovymi preparatami (gistokhimicheskoe i elektronnomikroskopicheskoe issledovanie) [Features of healing of purulent wounds in patients treated with collagen preparations (histochemical and electron microscopic examination)]. Arkh Patol. 1985; 12: 37–44 (In Russian).
- 29 Vaisov A.S., Dronov A.F., Istranov L.P., Rudenko T.G. Primenenie kollagenovykh preparatov pri lechenii kozhnykh ran [The use of collagen preparations in the treatment of skin wounds]. Med Zh Uzb. 1975; 8: 56–64 (In Russian).
- 30 Malinin V.V., Burakova M.A., Sidorova N.D., et al. Collagen sponge "cytothymacol": A wound-healing stimulator. Pharm Chem J. 1998; 32: 622–4. https://doi.org/10.1007/BF02465842
- 31 Bardakova K.N., Grebenik E.A., Istranova E.V., et al. Reinforced Hybrid Collagen Sponges for Tissue Engineering. Bull Exp Biol Med. 2018; 165(1): 142–7. https://doi.org/10.1007/s10517-018-4116-8
- 32 Kholkhoev B., Buinov A., Makotchenko V., et al. Electrically conductive composites of collagen and graphene. Russian Chemical Bulletin. 2018; 67(7): 1316–8. https://doi.org/10.1007/s11172-018-2218-0
- 33 Chailakhyan R.K., Shekhter A.B., Ivannikov S.V., et al. Reconstruction of Ligament and Tendon Defects Using Cell Technologies. Bull Exp Biol Med. 2017; 162(4): 563–8. https://doi.org/10.1007/s10517-017-3660-y
- 34 Bardakova K.N., Grebenik E.A., Minaev N.V., et al. Tailoring the collagen film structural properties via direct laser cross-linking of star-shaped polylactide for robust scaffold formation. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2020; 107: 110300. https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110300
- 35 Zurina I.M., Shpichka A.I., Saburina I.N., et al. 2D/3D buccal epithelial cell self-assembling as a tool for cell phenotype maintenance and fabrication of multilayered epithelial linings in vitro. Biomed Mater. 2018; 13(5): 054104. https://doi.org/10.1088/1748-605X/aace1c
- 36 Zurina I.M., Presniakova V.S., Butnaru D.V., et al. Tissue engineering using a combined cell sheet technology and scaffolding approach. Acta Biomater. 2020; S 1742-7061(20)30337-8. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.016
- 37 Tissue-engineered Construct Based on Buccal Mucosa Cells and Matrix From Collagen and Polylactoglycolide Fibers [Electronic resource]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT03205670 (accessed 10.05.2019)
- 38 Guller A.E., Grebenyuk P.N., Shekhter A.B., et al. Bioreactor-Based Tumor Tissue Engineering. Acta Naturae. 2016; 8(3): 44–58. https://doi.org/10.32607/20758251-2016-8-3-44-58
- 39 *Pappas A., Hyatt G.* The evaluation of collagen film applied to skin defects in mice. Surg forum. 1960.
- 40 McBride C.M., Healey J.E. Jr., Butler J.J., White E.C. Use of collagen cloth for repair of tissue defects. Surg forum. 1964; 15: 70−1.
- 41 Abbenhaus J.I., Donald P. The use of collagen grafts for replacement of major skin loss. Laryngoscope. 1971; 81(10): 1650–1. https://doi.org/10.1288/00005537-197110000-00010

- 42 Wanke M., Collins R.L., Hartmann R., et al. Strukturabhängige Wundheilung bei temporärem Hautersatz mit Kollagen-Schaumfolien [Structure dependent wound healing with temporary skin substitute of collagen foam film]. Frankf Z Pathol. 1967; 77(2): 125–34.
- 43 Morgenstern L. Experimental partial splenectomy: application of cyanoacrylate monomer tissue adhesive for hemostasis. Am Surg. 1965; 31(11): 709–12.
- 44 Peacock E.E. JR., Seigler H.F., Biggers P.W. Use of tanned collagen sponges in the treatment of liver injuries. Ann Surg. 1965; 161(2): 238–47. https://doi.org/10.1097/0000658-196502000-00013
- 45 Fagien S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). Plast Reconstr Surg. 2000; 105(1): 362–75. https://doi.org/10.1097/00006534-200001000-00057
- 46 Hsu P.W., Salgado C.J., Kent K., et al. Evaluation of porcine dermal collagen (Permacol) used in abdominal wall reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009; 62(11): 1484–9. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.04.060
- 47 Veves A., Sheehan P., Pham H.T. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Arch Surg. 2002; 137(7): 822–7. https://doi.org/10.1001/arch-surg.137.7.822
- 48 Greenwood J.E., Clausen J., Kavanagh S. Experience with biobrane: uses and caveats for success. Eplasty. 2009; 9.
- 49 Marston W.A., Hanft J., Norwood P., Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. Diabetes care. 2003; 26(6): 1701–5. https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1701
- 50 Landsman A.S., Cook J., Cook E., et al. A retrospective clinical study of 188 consecutive patients to examine the effectiveness of a biologically active cryopreserved human skin allograft (TheraSkin®) on the treatment of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers. Foot Ankle Spec. 2011; 4(1): 29–41. https://doi.org/10.1177/1938640010387417
- 51 Davis N.F., Kheradmand F., Creagh T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. Int Urogynecol J. 2013; 24(6): 913–9. https://doi.org/10.1007/s00192-012-2011-9
- 52 Maslekar S., Smith K., Harji D., et al. Injectable collagen for the treatment of fecal incontinence: long-term results. Dis Colon Rectum. 2013; 56(3): 354–9. https://doi.org/10.1097/ DCR.0b013e3182805276
- 53 Kimura M., Nito T., Sakakibara K.I., et al. Clinical experience with collagen injection of the vocal fold: a study of 155 patients. Auris Nasus Larynx. 2008; 35(1): 67–75. https://doi.org/10.1016/j. anl 2007.07.005
- 54 Slater N.J., van der Kolk M., Hendriks T., et al. Biologic grafts for ventral hernia repair: a systematic review. Am J Surg. 2013; 205(2): 220–30. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.05.028
- 55 Kissane N.A., Itani K.M. A decade of ventral incisional hernia repairs with biologic acellular dermal matrix: what have we learned? Plast Reconstr Surg. 2012; 130(5 Suppl 2): 1948–202S. https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318265a5ec
- 56 Ibrahim A.M., Ayeni O.A., Hughes K.B., et al. Acellular dermal matrices in breast surgery: a comprehensive review. Ann Plast Surg. 2013; 70(6): 732–8. https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31824b3d30
- 57 Erdogan D., van Gulik T.M. Evolution of fibrinogen-coated collagen patch for use as a topical hemostatic agent. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2008; 85(1): 272–8. https://doi.org/10.1002/jbm.b.30916

- 42 Wanke M., Collins R.L., Hartmann R., et al. Strukturabhängige Wundheilung bei temporärem Hautersatz mit Kollagen-Schaumfolien [Structure dependent wound healing with temporary skin substitute of collagen foam film]. Frankf Z Pathol. 1967; 77(2): 125–34.
- 43 Morgenstern L. Experimental partial splenectomy: application of cyanoacrylate monomer tissue adhesive for hemostasis. Am Surg. 1965; 31(11): 709–12.
- 44 Peacock E.E. JR., Seigler H.F., Biggers P.W. Use of tanned collagen sponges in the treatment of liver injuries. Ann Surg. 1965; 161(2): 238–47. https://doi.org/10.1097/0000658-196502000-00013
- 45 Fagien S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). Plast Reconstr Surg. 2000; 105(1): 362–75. https://doi.org/10.1097/00006534-200001000-00057
- 46 Hsu P.W., Salgado C.J., Kent K., et al. Evaluation of porcine dermal collagen (Permacol) used in abdominal wall reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009; 62(11): 1484–9. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.04.060
- 47 Veves A., Sheehan P., Pham H.T. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Arch Surg. 2002; 137(7): 822–7. https://doi.org/10.1001/archsurg.137.7.822
- 48 Greenwood J.E., Clausen J., Kavanagh S. Experience with biobrane: uses and caveats for success. Eplasty. 2009; 9.
- 49 Marston W.A., Hanft J., Norwood P., Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. Diabetes care. 2003; 26(6): 1701–5. https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1701
- 50 Landsman A.S., Cook J., Cook E., et al. A retrospective clinical study of 188 consecutive patients to examine the effectiveness of a biologically active cryopreserved human skin allograft (TheraSkin®) on the treatment of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers. Foot Ankle Spec. 2011; 4(1): 29–41. https://doi.org/10.1177/1938640010387417
- 51 Davis N.F., Kheradmand F., Creagh T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. Int Urogynecol J. 2013; 24(6): 913–9. https://doi.org/10.1007/s00192-012-2011-9
- 52 Maslekar S., Smith K., Harji D., et al. Injectable collagen for the treatment of fecal incontinence: long-term results. Dis Colon Rectum. 2013; 56(3): 354–9. https://doi.org/10.1097/ DCR.0b013e3182805276
- 53 Kimura M., Nito T., Sakakibara K.I., et al. Clinical experience with collagen injection of the vocal fold: a study of 155 patients. Auris Nasus Larynx. 2008; 35(1): 67–75. https://doi.org/10.1016/j. anl.2007.07.005
- 54 Slater N.J., van der Kolk M., Hendriks T., et al. Biologic grafts for ventral hernia repair: a systematic review. Am J Surg. 2013; 205(2): 220–30. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.05.028
- 55 Kissane N.A., Itani K.M. A decade of ventral incisional hernia repairs with biologic acellular dermal matrix: what have we learned? Plast Reconstr Surg. 2012; 130(5 Suppl 2): 194S–202S. https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318265a5ec
- 56 Ibrahim A.M., Ayeni O.A., Hughes K.B., et al. Acellular dermal matrices in breast surgery: a comprehensive review. Ann Plast Surg. 2013; 70(6): 732–8. https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31824b3d30
- 57 Erdogan D., van Gulik T.M. Evolution of fibrinogen-coated collagen patch for use as a topical hemostatic agent. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2008; 85(1): 272–8. https://doi.org/10.1002/jbm.b.30916

- 58 Chang W.K., Srinivasa S., MacCormick A.D., Hill A.G. Gentamicin-collagen implants to reduce surgical site infection: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ann Surg. 2013; 258(1): 59–65. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3182895b8c
- 59 Creanor S., Barton A., Marchbank A. Effectiveness of a gentamicin impregnated collagen sponge on reducing sternal wound infections following cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. Ann R Coll Surg Engl. 2012; 94(4): 227–31. https://doi.org/10.1308/003588412X13171221590179
- 60 Hussain S.T. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection following vascular surgery. Int J Surg. 2012; 10 Suppl 1: 5–9. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2012.05.015
- 61 de Bruin A.F, Gosselink M.P., van der Harst E. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis of surgical site infection following gastrointestinal surgery. Int J Surg. 2012; 10 Suppl 1: 21–7. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2012.05.014
- 62 Knaepler H. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection in orthopaedic surgery. Int J Surg. 2012; 10 Suppl 1: 15–20. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2012.05.020
- 63 Narotam P.K., José S., Nathoo N., et al. Collagen matrix (Dura-Gen) in dural repair: analysis of a new modified technique. Spine. 2004; 29(24): 2861–7. https://doi.org/10.1097/01.brs.0000148049.69541.ad
- 64 Silva J.B., Marchese G., Cauduro C., Debiasi M. Nerve conduits for treating peripheral nerve injuries: A systematic literature review. Hand Surg Rehabil. 2017; 36(2): 71–85. https://doi.org/10.1016/j.hansur.2016.10.212
- 65 Pabari A., Yang S.Y., Mosahebi A., Seifalian A.M. Recent advances in artificial nerve conduit design: strategies for the delivery of luminal fillers. J Control Release. 2011; 156(1): 2–10. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.001
- 66 Sotome S., Ae K., Okawa A., et al. Efficacy and safety of porous hydroxyapatite/type 1 collagen composite implantation for bone regeneration: a randomized controlled study. J Orthop Sci. 2016; 21(3): 373–80. https://doi.org/10.1016/j.jos.2016.01.007
- 67 Lee S.W., Kim S.G. Membranes for the guided bone regeneration. Maxillofac Plast Reconstr Surg. 2014; 36(6): 239. https://doi.org/10.14402/jkamprs.2014.36.6.239
- 68 Bourguignon T., Bouquiaux-Stablo A.L., Candolfi P., et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. Ann Thorac Surg. 2015; 99(3): 831–7. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.030
- 69 Sanz-Garcia A., Oliver-de-la-Cruz J., Mirabet V., et al. Heart valve tissue engineering: how far is the bedside from the bench? Expert Rev Mol Med. 2015; 17: e16. https://doi.org/10.1017/ erm.2015.15
- 70 Atala A., Bauer S.B., Soker S., et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. Lancet. 2006; 367(9518): 1241–6. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68438-9
- 71 Hamilton N.J., Kanani M., Roebuck D.J., et al. Tissue-Engineered Tracheal Replacement in a Child: A 4-Year Follow-Up Study. Am J Transplant. 2015; 15(10): 2750–7. https://doi.org/10.1111/ait.13318
- 72 Struecker B., Hillebrandt K.H., Raschzok N., et al. Implantation of a Tissue-Engineered Neo-Bile Duct in Domestic Pigs. Eur Surg Res. 2016; 56(1–2): 61–75. https://doi.org/10.1159/000441720

- 58 Chang W.K., Srinivasa S., MacCormick A.D., Hill A.G. Gentamicin-collagen implants to reduce surgical site infection: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ann Surg. 2013; 258(1): 59–65. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3182895b8c
- 59 Creanor S., Barton A., Marchbank A. Effectiveness of a gentamicin impregnated collagen sponge on reducing sternal wound infections following cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. Ann R Coll Surg Engl. 2012; 94(4): 227–31. https://doi.org/10.1308/003588412X13171221590179
- 60 Hussain S.T. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection following vascular surgery. Int J Surg. 2012; 10 Suppl 1: 5–9. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2012.05.015
- 61 de Bruin A.F., Gosselink M.P., van der Harst E. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis of surgical site infection following gastrointestinal surgery. Int J Surg. 2012; 10 Suppl 1: 21–7. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2012.05.014
- 62 Knaepler H. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection in orthopaedic surgery. Int J Surg. 2012; 10 Suppl 1: 15–20. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2012.05.020
- 63 Narotam P.K., José S., Nathoo N., et al. Collagen matrix (Dura-Gen) in dural repair: analysis of a new modified technique. Spine. 2004; 29(24): 2861–7. https://doi.org/10.1097/01.brs.0000148049.69541.ad
- 64 Silva J.B., Marchese G., Cauduro C., Debiasi M. Nerve conduits for treating peripheral nerve injuries: A systematic literature review. Hand Surg Rehabil. 2017; 36(2): 71–85. https://doi.org/10.1016/j.hansur.2016.10.212
- 65 Pabari A., Yang S.Y., Mosahebi A., Seifalian A.M. Recent advances in artificial nerve conduit design: strategies for the delivery of luminal fillers. J Control Release. 2011; 156(1): 2–10. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.001
- 66 Sotome S., Ae K., Okawa A., et al. Efficacy and safety of porous hydroxyapatite/type 1 collagen composite implantation for bone regeneration: a randomized controlled study. J Orthop Sci. 2016; 21(3): 373–80. https://doi.org/10.1016/j.jos.2016.01.007
- 67 Lee S.W., Kim S.G. Membranes for the guided bone regeneration. Maxillofac Plast Reconstr Surg. 2014; 36(6): 239. https://doi.org/10.14402/jkamprs.2014.36.6.239
- 68 Bourguignon T., Bouquiaux-Stablo A.L., Candolfi P., et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. Ann Thorac Surg. 2015; 99(3): 831–7. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.030
- 69 Sanz-Garcia A., Oliver-de-la-Cruz J., Mirabet V., et al. Heart valve tissue engineering: how far is the bedside from the bench? Expert Rev Mol Med. 2015; 17: e16. https://doi.org/10.1017/ erm.2015.15
- 70 Atala A., Bauer S.B., Soker S., et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. Lancet. 2006; 367(9518): 1241–6. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68438-9
- 71 Hamilton N.J., Kanani M., Roebuck D.J., et al. Tissue-Engineered Tracheal Replacement in a Child: A 4-Year Follow-Up Study. Am J Transplant. 2015; 15(10): 2750–7. https://doi.org/10.1111/ ajt.13318
- 72 Struecker B., Hillebrandt K.H., Raschzok N., et al. Implantation of a Tissue-Engineered Neo-Bile Duct in Domestic Pigs. Eur Surg Res. 2016; 56(1–2): 61–75. https://doi.org/10.1159/000441720

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Файзуллин Алексей Леонидович\*, младший научный сотрудник Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4137-8993

**Шехтер Анатолий Борисович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий Лабораторией экспериментальной морфологии Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3220-9442

**Истранов Леонид Прокофьевич**, д-р фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6209-0441

**Истранова Елена Викторовна**, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5433-9884

Руденко Татьяна Георгиевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1296-4494

Гуллер Анна Евгеньевна, старший научный сотрудник Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8866-9838

**Абоянц Рубен Карапетович**, канд. мед. наук, инженер Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2531-4095

**Тимашев Петр Сергеевич**, д-р хим. наук, директор Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7773-2435* 

**Бутнару** Денис Викторович, канд. мед. наук, проректор по научной работе и общественным связям ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2173-0566

**Alexey L. Fayzullin**\*, Junior research fellow, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4137-8993

**Anatoly B. Shekhter**, Professor, MD, PhD, DMSc, Head of the Laboratory of experimental morphology, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3220-9442

**Leonid P. Istranov**, Professor, PhD, DSc, Principal research fellow, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6209-0441

**Elena V. Istranova**, PhD, Leading research fellow, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5433-9884

**Tatyana G. Rudenko**, MD, PhD, Leading research fellow, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1296-4494* 

**Anna E. Guller**, PhD, Senior research fellow, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8866-9838

**Ruben K. Aboyants**, MD, PhD, engineer, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2531-4095

**Petr S. Timashev**, PhD, DSc, Director, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7773-2435

**Denis V. Butnaru**, MD, PhD, Vice-rector for Research and Public Relations, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2173-0566

<sup>\*</sup> Автор, ответственный за переписку / Corresponding author