

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЛОГЕННОГО БЕСКЛЕТОЧНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЕГО РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ

Афанасьев С. А.¹, Кондратьева Д. С.¹, Лебедева А. И.², Муслимов С. А.², Попов С. В.¹

Цель. Оценить влияние стимуляции регенеративных возможностей миокарда бесклеточным аллогенным биоматериалом (БАБ) на сохранение его контрактильных свойств при постинфарктном ремоделировании в эксперименте.

Материал и методы. Работа выполнена на крысах линии Вистар с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и крысах с ПИКС, которым была выполнена интрамиокардиальная инъекция БАБ во время стенозирования коронарной артерии. ПИКС формировался в течение 45 суток после коронароокклюзии. Оценивали формирование и размер постинфарктного рубца левого желудочка сердца у крыс разных групп. Сократительную функцию миокарда крыс оценивали по инотропной реакции изолированных папиллярных мышц на периоды покоя (4–60 с) при частоте стимуляции 0,5 Гц, в условиях их перфузирования оксигенированным раствором Кребса-Хензелята.

Результаты. ПИКС у крыс после введения БАБ развился только у 56% животных из группы, тогда как в группе сравнения все особи имели сформированный постинфарктный рубец (100%), при этом размер зоны рубца на 22% у особей из группы с БАБ был меньше ($p < 0,05$). Развитие аневризмы у крыс с БАБ происходило на 45% в меньшей степени, чем у особей в группе с ПИКС ($p < 0,05$). Феномен потенциации инотропного ответа на периоды покоя папиллярных мышц миокарда крыс с ПИКС не наблюдался. Миокард крыс с предварительной интрамиокардиальной инъекцией БАБ сохранял способность к потенциации инотропного ответа на периоды покоя. При увеличении длительности периода покоя наблюдалось повышение величины потенциации инотропного ответа миокарда крыс этой группы, при этом амплитуда инотропного ответа миокарда особей этой группы была статистически значимо больше аналогичных значений при тестировании миокарда животных с ПИКС.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности сохранения функциональной состоятельности сердечной мышцы после стимуляции её регенеративных способностей аллогенным бесклеточным биоматериалом, изготовленным по технологии Аллоплант® при экспериментальном инфаркте.

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 71–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-71-75>

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, крысы, папиллярные мышцы, бесклеточный аллогенный биоматериал, аллоплант.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ²ФГБУ Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России, Уфа, Россия.

Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Кондратьева Д. С.* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Лебедева А. И. — д.б.н., с.н.с. лаборатории морфологии, Муслимов С. А. — д.м.н., в.н.с., зав. лаборатории морфологии, Попов С. В. — академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dina@cardio-tomsk.ru

БАБ — бесклеточный аллогенный биоматериал, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Рукопись получена 14.12.2017

Рецензия получена 15.01.2018

Принята к публикации 18.01.2018

FUNCTIONAL STATE OF MYOCARDIUM AFTER APPLICATION OF A NON-CELLULAR ALLOGENIC MATERIAL FOR STIMULATION OF REGENERATION CAPACITY IN EXPERIMENTAL INFARCTION

Afanasiev S. A.¹, Kondratieva D. S.¹, Lebedeva A. I.², Muslimov S. A.², Popov S. V.¹

Aim. Evaluation of influence of the stimulated regeneration abilities of myocardium with non-cellular allogenic material (NAM) on contractility restoration in experimental post-infarction remodelling.

Material and methods. The experiment was done on the Wistar rodents with post-infarction cardiosclerosis (PICS), and PICS rodents post injection of the NAM at the moment of coronary artery stenosing. PICS was being formed during 45 days after coronary occlusion. The assessments were the formation and size of postinfarction scar of the left ventricle in rodents of different groups. Myocardial contractility was assessed by inotropic reaction of isolated papillary muscles on rest periods (4–60 s) with stimulation frequency 0,5 Hz, under conditions of perfusion with oxygnated Krebs-Henseleit solution.

Results. PICS in the rodents after injection of NAM developed only in 56%, and in comparison group 100%. The size of the scar area was 22% smaller in NAM group ($p < 0,05$). Development of an aneurysm was 45% less in NAM group than in PICS group ($p < 0,05$). Potentiation phenomenon for inotropic response on the periods of papillary muscles rest in PICS rodents myocardium was not observed. In increase of the duration of resting period there was increase of potentiation of

inotropic response in rodents myocardium, and in this group the amplitude of response was significantly higher than changes in the other group of PICS animals.

Conclusion. Results of the study show possibility of preservation of myocardial functional capacity after stimulation of its regeneration abilities with allogenic non-cellular biomaterial, composed with the technology Alloplant® in experimental infarction.

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 71–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-71-75>

Key words: postinfarction cardiosclerosis, rats, papillary muscles, non-cellular allogenic biomaterial, alloplant.

¹SRI of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk;

²National Center of Ophthalmology and Plastic Surgery of the Ministry of Health, Ufa, Russia.

Бесклеточный аллогенный биоматериал (БАБ), разработанный и производимый в ФГБУ “Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ” города Уфы, уже несколько десятилетий находит практическое применение в регенеративной хирургии. Большие возможности имеет использование диспергированной формы этого биоматериала. Параллельно продолжается исследование механизмов действия БАБ и его влияние на регенерацию различных тканей [1, 2]. В последние годы показано, что использование биоматериала позволяет добиться регенерации мышечных тканей [3, 4]. При использовании диспергированной формы биоматериала удавалось стимулировать и регенеративные возможности миокарда после деструктивных воздействий [5]. При этом отмечено, что на месте поражения рубец практически не образуется или он значительно меньше обычного.

Такие данные представляют значительный интерес, поскольку хорошо известно, что погибший миокард, в том числе, в результате инфаркта, замещается соединительной тканью. Эта ткань не способна к сократительной деятельности. Именно поэтому восстановление адекватной сократительной функции сердечной мышцы и предупреждение разрастания соединительной ткани после инфаркта миокарда является важной задачей кардиологии.

Целью исследования было оценить влияние стимуляции регенеративных возможностей миокарда БАБ на сохранение его контрактильных свойств при постинфарктном ремоделировании в эксперименте.

Материал и методы

Работа выполнена на 28 крысах-самцах линии Вистар, массой 180–200 г. Исследование проводилось в соответствии с “Правилами проведения работ

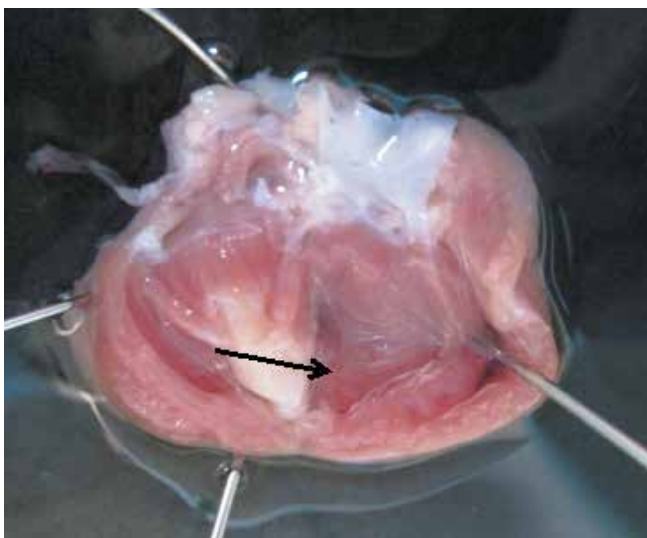


Рис. 1. Типичный вид постинфарктного рубца (↑) левого желудочка сердца крысы 2-й группы.

с использованием экспериментальных животных” (Приказ Министерства Здравоохранения СССР № 755 от 12 августа 1977г). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В работу включили 3 группы животных по 10 особей. Первая группа состояла из 10 интактных крыс, животным 2-ой и 3-ей группы (по 9 особей в каждой группе) моделировали постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). Для этого наркотизированным животным в верхней трети левой нисходящей коронарной артерии накладывали лигатуру. Крысам 3-й группы, одновременно со стенозированием артерии, по периметру левого желудочка, делали 6 внутримиокардиальных инъекций суспензии раствора БАБ (по 1 мкл каждая). После этого животных содержали в стандартных условиях вивария 45 сут., за это время у них формировался ПИКС [6]. Использовали диспергированную форму биоматериала с размером частиц 50–80 мкм, изготовленного из сухожилий крыс по технологии Аллоплант® в ФГБУ “Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ” города Уфы. Перед применением, в стерильных условиях, готовили суспензию биоматериала в физиологическом растворе (10 мг биоматериала суспендировали в 3-х мл физиологического раствора).

Через 45 сут. после проведения операций выполняли исследование сократительной функции папиллярных мышц, выделенных из левого желудочка сердца крыс. Для этого животных, находящихся под легким эфирным наркозом, обездвигивали смещением шейного отдела позвоночника. Вскрывали грудную клетку и выделяли сердце. Сердце помещали в охлажденный раствор Кребса-Хензеляйта следующего состава (в мМ): NaCl — 120; KCl — 4,8; CaCl₂ — 2,0; MgSO₄ — 1,2; KH₂PO₄ — 1,2; NaHCO₃ — 20,0; глюкоза — 10,0 (все реактивы компании “Sigma”) и отмывали от крови. Вскрывали левый желудочек и методом планиметрии определяли размер зоны рубца на свободной стенке левого желудочка, затем взвешивали сердце (рис. 1). После этого выделяли папиллярные мышцы и помещали их в термостабилизированную (36° С) проточную камеру. Используемые в экспериментах папиллярные мышцы имели длину 5–6 мм и поперечное сечение до 1 мм [6]. Перфузию мышц осуществляли оксигенированным раствором Кребса-Хензеляйта. Сократительную активность мышц оценивали в изометрическом режиме, используя датчик Force transducer KG-Series (Scientific Instruments GmbH, Германия). Оценивали напряжение, развиваемое мышцей, в пересчете на площадь поперечного сечения (mN/mm²). Стимуляцию мышц проводили электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 5 мс с частотой 0,5 Гц. Перед началом исследования, в течение 60 мин, мышцы адаптировали к условиям перфузии и изометрическому режиму.

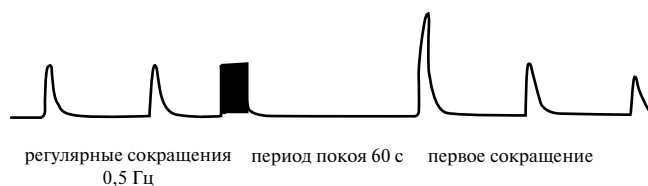


Рис. 2. Типичный вид инотропной реакции на период покоя 60 с изолированных препаратов миокарда intactных крыс.

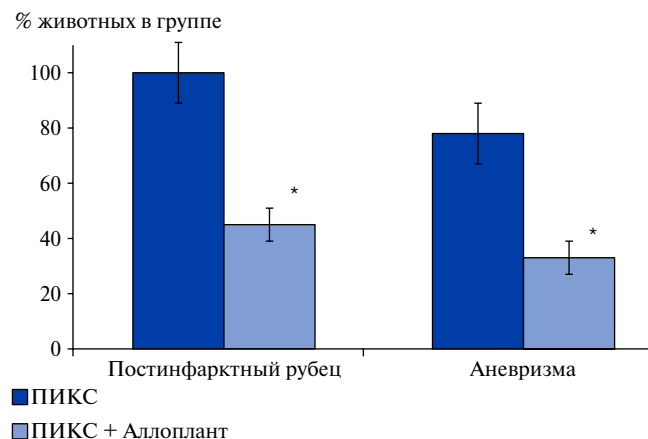


Рис. 3. Количество животных в группе с постинфарктным рубцом и аневризмой левого желудочка сердца крыс.

Примечания: по оси ординат: количество особей с постинфарктным рубцом и аневризмой в процентах (%), ПИКС — 2 группа, ПИКС + Аллоплант — 3 группа; * — $p < 0,05$ статистически значимое различие между группами.

Сократительную активность миокарда оценивали по инотропной реакции папиллярных мышц на изменение режимов стимуляции. Для этого прекращали электрическую стимуляцию мышц на 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 30 и 60 сек (период покоя) [7]. Сопоставляли амплитуды регулярного и первого, после периода покоя, циклов сокращение-расслабление (рис. 2). Получали кривую механической реституции как зависимость между амплитудой первого после периода покоя цикла сокращение-расслабление и длительностью этих периодов. Такой методический подход позволяет оценить способность кардиомиоцитов освобождать и поглощать Ca^{2+} в ходе одиночного цикла сокращение-расслабление [7].

Результаты представлены в случае нормального распределения выборки в виде $M \pm m$, где M — среднее значение показателя, m — стандартной ошибки средней; в прочих случаях — медианы и процентилей, Me [25;75]. Достоверность полученных данных оценивали с помощью t -критерия Стьюдента и непараметрического критерия U Манна-Уитни, для оценки качественных признаков использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

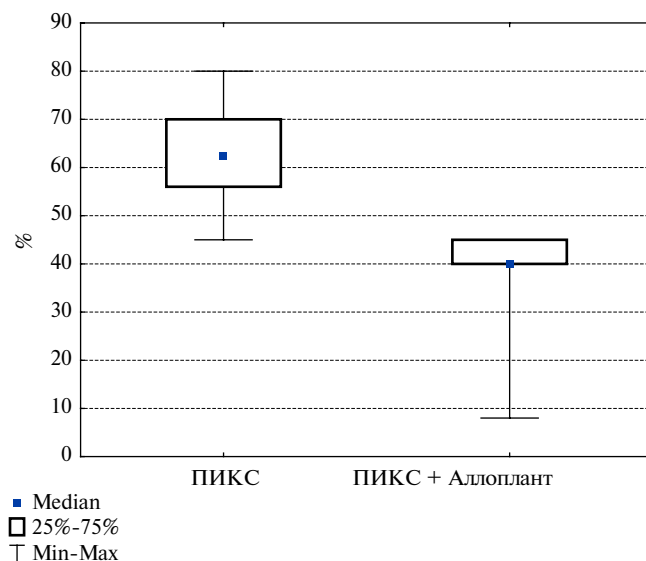


Рис. 4. Размер зоны рубца сердца у крыс после формирования постинфарктного кардиосклероза.

Примечания: по оси ординат: размер зоны рубца в % от свободной стенки левого желудочка сердца крысы, ПИКС — 2 группа, ПИКС + Аллоплант — 3 группа; $p < 0,05$ статистически значимое различие между группами и.

Результаты

Стенозирование коронарной артерии привело к гибели двух особей во 2-й группе. В 3-й группе случаев гибели животных при формировании ПИКС не наблюдалось.

ПИКС, после моделирования инфаркта миокарда, сформировался у всех животных 2-й группы (100%) (рис. 3), при этом, размер зоны рубца составил 62,5 (56;70)% от площади свободной стенки левого желудочка (рис. 4). У 7 (78%) особей этой группы наблюдалась выраженная аневризма стенки левого желудочка (рис. 3). В 3-й группе только у 5 (56%) крыс сформировался постинфарктный рубец после стенозирования коронарной артерии (рис. 3), что статистически значимо меньше ($p < 0,05$) по сравнению со 2 группой. Размер зоны рубца сердца у животных 3-й группы составил 40 (40,45)% от площади свободной стенки левого желудочка (рис. 4), а аневризма левого желудочка сформировалась только у 3 (33%) особей этой группы (рис. 3), в отличие от 2-й группы ($p < 0,05$).

Исследование сократительной функции миокарда крыс показало, что инотропная реакция папиллярных мышц на периоды покоя значительно различалась между животными рассматриваемых групп (рис. 3). Так, амплитуда первого сокращения миокарда intactных животных уже после 4 с периода покоя превышала значения регулярных сокращений на $27 \pm 2,28\%$. С увеличением длительности периодов покоя амплитуда первого сокращения возрастала, и после 60 с составляла $157 \pm 6,64\%$ относительно регулярных сокращений.

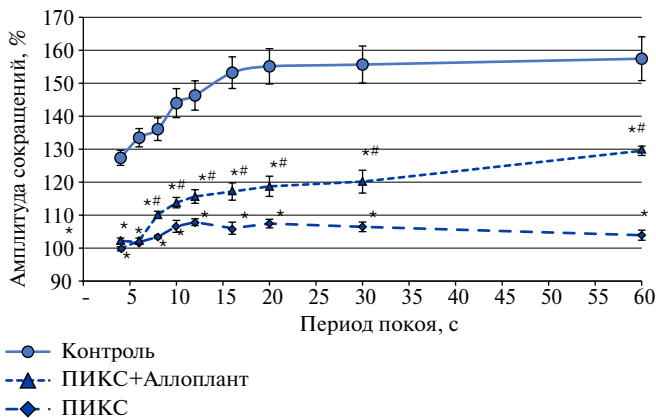


Рис. 5. Механическая реституция изолированных папиллярных мышц сердца крыс.

Примечание: * — $p < 0,05$ статистически значимые различия с контролем, # — $p < 0,05$ статистически значимые различия с группой крыс с ПИКС.

Амплитуда первых сокращений миокарда животных 2-й группы после коротких периодов покоя не отличалась от значений регулярных циклов, т.е. периоды покоя не вызывали появления феномена потенциации, как это наблюдалось у контрольных животных. Увеличение длительности периодов покоя также не приводило к изменению амплитуды сокращений по сравнению с регулярными циклами сокращения-расслабление (рис. 5).

Прекращение стимуляции миокарда животных 3-й группы, при проведении теста, индуцировало появление феномена потенциации инотропного ответа. Так, после 8 с периода покоя наблюдалась потенциация инотропного ответа папиллярных мышц, которая составляла $10 \pm 1,03\%$ и статистически значимо превышала инотропный ответ миокарда животных 2-й группы в аналогичных условиях. Увеличение длительности периода покоя вызывало повышение величины потенциации инотропного ответа миокарда 3-й группы крыс, при этом амплитуда инотропного ответа миокарда особей этой группы была статистически значимо больше аналогичных значений при тестировании миокарда животных 2-й группы.

Обсуждение

Сердечная недостаточность является практически неизбежным итогом хронической ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, возникающих в результате нарушения коронарного кровотока [8]. Как следствие, миокард испытывает не только возросшую функциональную нагрузку, но и действие неблагоприятных факторов, связанных с нарушением кровоснабжения. Особенно это сказывается на состоянии миокарда в пограничной перинфарктной зоне. Продолжающаяся невосполнимая гибель

кардиомиоцитов в этой зоне создает условия для развития аневризмы и кардиосклероза. Именно поэтому правомерно говорить о развитии ремоделирования на клеточном уровне, которое затрагивает и процесс электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах [9, 10]. Стенозирование коронарной артерии является хорошо известным способом моделирования инфаркта миокарда и постинфарктного кардиосклероза в эксперименте [11]. В нашем исследовании стенозирование коронарной артерии привело к выраженной деструкции участка миокарда с замещением его соединительной тканью и развитием аневризмы. На рисунке 1 видно, что после такого воздействия папиллярные мышцы левого желудочка с полным основанием могут рассматриваться как участки миокарда, пограничные к рубцу. Как показало проведение тестовых воздействий с использованием периодов покоя, у животных с постинфарктным кардиосклерозом сократительный резерв миокарда значительно снижен, в отличие от интактных особей. Этот результат согласуется с ранее опубликованными нашими данными об изменении ритмоинотропной зависимости как миокарда животных с экспериментальной моделью ПИКС, так и изолированных трабекул, выделенных из биоптатов сердца больных хронической ишемической болезнью сердца [12]. Аналогичные данные сообщают и другие исследователи [9, 10]. Отсутствие потенциации инотропного ответа после периодов покоя или отрицательная динамика зависимости инотропной реакции от длительности периодов покоя обусловлены изменением в работе систем, ответственных за поддержание внутриклеточного гомеостаза ионов кальция [7, 10]. Известно, что нарушение Ca^{2+} -аккумулирующей активности саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов является одним из патогенетических механизмов электрической нестабильности миокарда и угнетения его инотропных возможностей, в том числе и при сердечной недостаточности ишемического генеза [13].

В нашем исследовании было обнаружено, что после интрамиокардиальных инъекций бесклеточного аллогенного биоматериала животным наблюдалось снижение повреждающего воздействия стенозирования коронарной артерии. Так, у этих животных размер постинфарктного рубца был статистически значимо меньше, чем у крыс со стенозированной коронарной артерией без лечения, при этом, у животных не происходило формирование аневризмы левого желудочка. Этот результат хорошо согласуется с данными других исследователей [5], которые показали, что в ишемически поврежденной зоне после имплантации БАБ происходило его замещение с формированием васкуляризированной рыхлой соединительной ткани с прослойками мышечных волокон. Отмечено, что использование БАБ позволяло предупредить развитие постинфарктного фиброза. Основой этого процесса является спо-

способность продуктов биодegradации аллогенных биоматериалов ингибировать фиброз через систему мононуклеарных фагоцитов, а именно, М1, которые подавляют миграцию фибробластических клеток и секрецию противовоспалительных цитокинов, вызывающих фиброз. Также БАБ влияют на фенотипическое созревание макрофагов, поступающих в зону поражения и приводят к эффективному фагоцитозу некротического детрита, обладающего антигенностью, который также может стимулировать избыточный коллагеногенез [3, 5, 14, 15]. Авторы этих работ предполагают, что такой путь регенерации миокарда является более предпочтительным, чем простое рубцевание. Действительно, полученные нами данные свидетельствуют о том, что использование децеллюляризованного аллогенного биоматериала в виде

интрамиокардиальных инъекций позволило снизить инфаркт-индуцированное повреждение миокарда и сохранить его сократительную активность. Результаты, полученные при проведении тестовых воздействий в виде периодов покоя, дают основание говорить, что в этом случае происходит не только сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов в периферической зоне, но создаются условия, предупреждающие их неблагоприятное ремоделирование.

Заключение

Таким образом, стимуляция регенеративных способностей сердечной мышцы при экспериментальном инфаркте БАБ, изготовленным по технологии Аллоплант®, позволяет сохранять её функциональную состоятельность.

Литература

1. Muslimov SA, Musina LA, Lebedeva AI, et al. Morphological basis for the use of Alloplant biomaterials in tissue regeneration. *Morfologiya* 2008; 2: 92-3. (In Russ.) Муслимов С.А., Мусина Л.А., Лебедева А.И. и др. Морфологические основы применения биоматериалов Аллоплант для регенерации тканей. *Морфология* 2008; 2: 92-3.
2. Kurchatova NN, Sibiriak SV, Khasanov RA, et al. Migration of mesenchymal stem cells to ALLOPLANT biomaterials: preliminary data. *Immunologiya Urala* Урала 2005; 4 (1): 17-8. (In Russ.) Курчатова Н.Н., Сибиряк С.В., Хасанов Р.А. и др. Миграция мезенхимальных стволовых клеток в биоматериалы ALLOPLANT: предварительные данные. *Иммунология Урала* 2005; 4 (1): 17-8.
3. Lebedeva AI. Allogeneic spongy biomaterial — inhibitor of fibrosis of damaged skeletal muscle tissue. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal* 2014; 13 (4): 37-44. (In Russ.) Лебедева, А.И. Аллогенный губчатый биоматериал — ингибитор фиброза поврежденной скелетной мышечной ткани. *Российский биотерапевтический журнал* 2014; 13 (4): 37-44.
4. Lebedeva AI, Muslimov SA, Musina LA, et al. The role of resident macrophages in the regeneration of skeletal muscle tissue induced by the Alloplant biomaterial. *Biomedecina* 2014; 2: 43-50. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. и др. Роль резидентных макрофагов в регенерации скелетной мышечной ткани, индуцированной биоматериалом Аллоплант. *Биомедицина* 2014; 2: 43-50.
5. Musina LA, Muslimov SA, Shangina OP, et al. Stimulation of myocardial regeneration by allogeneic biomaterial. *Scientific notes of SPbGMU them. academica I.P. Pavlova* 2011; XVIII (2): 94-5. (In Russ.) Мусина Л.А., Муслимов С.А., Шангина О.Р. и др. Стимуляция регенерации миокарда аллогенным биоматериалом. *Ученые записки СПбГМУ им. академика И.П. Павлова* 2011; XVIII (2): 94-5.
6. Afanasiev SA, Kondratieva DS, Rebrova Tyu, et al. Coupling of the Functional Stability of Rat Myocardium and Activity of Lipid Peroxidation in Combined Development of Postinfarction Remodeling and Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2548689. DOI: 10.1155/2016/2548689
7. Milani-Nejad N, Brunello L, Gyorke S, et al. Decrease in sarcoplasmic reticulum calcium content, not myofilament function, contributes to muscle twitch force decline in isolated cardiac trabeculae. *J Muscle Res Cell Motil* 2014; 35 (3-4): 225-34. DOI: 10.1007/s10974-014-9386-9.
8. Ganyukov VI, Tarasov RS, Neverova YuN, et al. Long-term results of various approaches to revascularization in acute coronary syndrome without elevation of the ST segment and multiple coronary atherosclerosis. *Therapeutic archive* 2017; 89 (4): 29-34. (In Russ.) Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Неверова Ю.Н. и др. Отдаленные результаты различных подходов к реваскуляризации при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и множественном коронарном атеросклерозе. *Терапевтический архив* 2017; 89 (4): 29-34. DOI: 10.17116/terarkh201789429-34
9. Lou Q, Janardhan A, Efimov IR. Remodeling of calcium handling in human heart failure. *Adv Exp Med Biol* 2012; 740: 1145-74. DOI: 10.1007/978-94-007-2888-2_52
10. Pieske B, Maier LS, Schmidt-Schweda S. Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} load in human heart failure. *Basic Res Cardiol* 2002; 97 (Suppl. 1): 163-171.
11. Gomez AM, Guatimosim S, Dilly KW, et al. Heart failure after myocardial infarction: altered excitation-contraction coupling. *Circulation* 2001; 104 (6): P. 688-93.
12. Afanasiev SA, Karpov RS, Kondratieva DS, et al. Inotropic rat myocardial reaction with postinfarction and diabetic remodeling to extrasystolic effects. *Pathol Physiol and Experim Therapy* 2011; 2: 29-33. (In Russ.) Афанасьев С.А., Карпов Р.С., Кондратьева Д.С. и др. Инотропная реакция миокарда крыс с постинфарктным и диабетическим ремоделированием на экстрасистолические воздействия. *Патол.физиол. и эксперим. терапия* 2011; 2: 29-33.
13. Bers D, Eisner D, Valdivia H. Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} and Heart Failure Roles of Diastolic Leak and Ca^{2+} Transport. *Circ Res* 2003; 93: 487-90.
14. Muldashev ER, Muslimov SA, Musina LA, et al. The role of macrophages in the tissues regeneration stimulated by the biomaterials. *Cell and tissue banking* 2005; 6 (2): 99-107.
15. Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, et al. Morphological features of macrophages and their cytokine profile in the regeneration of skeletal muscle tissue under plastic allogeneic spongy biomaterial. *Cytokines and inflammation* 2015; 14 (1): 27-33. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Морфологические особенности макрофагов и их цитокинового профиля в регенерации скелетной мышечной ткани при пластике аллогенным губчатым биоматериалом. *Цитокины и воспаление* 2015; 14 (1): 27-33.