

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОФИБРОБЛАСТОВ

А. Б. Тиляков, Б. А. Магрупов, М. Д. Уразметова,  
Б. Р. Каримов, Б. С. Убайдуллаев, В. Х. Шарипова

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи  
Республика Узбекистан, 100115, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархад, д. 2

## **Regeneration of Cartilaginous Tissue After Transplantation of Allofibroblasts**

A. B. Tilyakov, B. A. Magrupov, M. D. Urazmetova, B. R. Karimov, B. S. Ubaydullaev, V. Kh. Sharipova

Republican Research Centre of Emergency Medicine,  
2, Farhad Str., Chilanzar district, Tashkent 100115, Republic of Uzbekistan

**Цель исследования.** Обоснование применения эмбриональных аллофибробластов в процессе регенерации хрящевой ткани.

**Материал и методы.** У 24 половозрелых самцов кроликов породы «Шиншилла» массой 2,3–3,5 кг использовали новую экспериментальную модель разрыва лонного сочленения костей таза с последующим его восстановлением в 3-х сериях экспериментов. В 1-й серии — после разрушения лонного сочленения реконструктивно-восстановительные операции не выполнялись. Во 2-й серии восстановление симфиза выполняли при помощи серкляжа из tantalовой проволоки диаметром 1,2 мм. В 3-й серии — восстановление симфиза выполняли также как во 2-й серии, кроме того, в зону повреждения симфиза вводили растворы с выращенными эмбриональными аллофибробластами. Кусочки хрящевой ткани фиксировали в 10-процентном нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином, эозином и по Ван-Гизону. Продолжительность экспериментов — 7, 14, 21 и 30 дней.

**Результаты.** После разрыва лонного сочленения костей таза хрящевая ткань подвергается альтеративным изменениям с последующим образованием разновеликих долбчатых хондроматозных узелков и склероза окружающих мышечной и костной тканей. Результаты морфологического исследования во 2-й серии экспериментов свидетельствуют о формировании смешанной первичной мозоли, состоящей из соединительнотканых и хондроматозных тканевых элементов. 3-я серия эксперимента показала, что в зоне повреждения лонного сочленения в течение 4-х недель формируется соединительная ткань, имеющая интенсивную базофильную окраску. В окружающих мягкотканых структурах также отмечалось образование соединительной ткани с последующим формированием хрящевых клеток.

**Заключение.** Процесс формирования хрящевой ткани в зоне разрыва лонного сочленения свидетельствует о стимулирующем влиянии аллогенных фибробластов на процесс регенерации хрящевой ткани в эксперименте, что создает предпосылки для применения данного метода в клинической практике.

**Ключевые слова:** эмбриональные аллофибробlastы; регенерация хрящевой ткани

**Aim of investigation.** To prove the usefulness of the use of embryonic fibroblasts for the regeneration of cartilaginous tissue.

**Material and methods.** New experimental model of symphysis pubis rupture followed by its recovery was employed in 24 male Shinshilla rabbits (2.3–3.5 kg body mass) in 3 series of experiments. In the first series, reconstruction was not employed. In the 2<sup>nd</sup> series, the reconstruction of symphysis was performed with the aid of tantal wired cerclage (d=1.2 mm). In the 3<sup>d</sup> series, the reconstitution was the same as in the previous series of experiments with addition of grown embrional allofibroblast tissue pieces. Duration of experiments was 7, 14, 21and 30

Адрес для корреспонденции:

Акбар Тиляков  
E-mail: akbar-tilak@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Akbar Tilyakov  
E-mail: akbar-tilak@mail.ru

days. After each experiment, pieces of cartilaginous tissue were fixed with 10% neutral formalin and embedded in paraffin. Histological sections were stained with hematoxylin, eosin and Van-Gieson.

**Results.** After the rupture of symphysis pubis of the pelvic bone, the cartilaginous tissue undergone alterations followed by formation of chondromatous nodules of different sizes and sclerosis of surrounding muscular and osseous tissues. In the second series of experiment after pelvis symphysis pubis rupture and symphysis recovery with the help of cerclage, the morphologic investigation revealed the formation of mixed initial callus consisting of connective and chondromatous tissue elements. In the third series of experiment it has been shown that within 4 weeks of experiment, the connective tissue with intensive basophil stain is formed in the area of symphysis pubis rupture. Connective tissue formation in surrounding soft tissue structures was associated with the formation of cartilaginous cells.

**Conclusion.** Process of formation of cartilaginous tissue in the area of symphysis pubis rupture as evident by the experimental observation demonstrates the stimulating influence of allogeneic fibroblasts on process of cartilaginous tissue regeneration that ensures premises for clinical development of suggested method of regeneration.

**Key words:** embryonic allofibroblasts; cartilaginous tissue regeneration

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-41-47

## Введение

Регенерация — важнейший механизм восстановления структуры и функции органов при критических состояниях [1, 2]. В последние годы в качестве способа стимуляции процесса репарации тканей предлагается использовать культивированные аллофибробласты [3–8]. Некоторые авторы сообщают о положительных клинических результатах их применения [4–6, 8–11]. Большое количество предложенных методов остеосинтеза свидетельствует о необходимости продолжения поиска более совершенных, доступных, экономически менее затратных способов стимуляции репаративного остеогенеза, которые позволили бы сохранить преимущества традиционных методов и максимально сократить их недостатки [13–19]. Одним из возможных способов стимуляция репаративного остео- и хондрогенеза является применение эмбриональных аллофибробластов [7, 8, 10–12].

Цель исследования — обоснование применения эмбриональных аллофибробластов в процессе регенерации хрящевой ткани.

## Материал и методы

У 24 половозрелых самцов кроликов породы «Шиншилла» массой 2,3–3,5 кг создали экспериментальную модель разрыва и последующего восстановления лонного сочленения костей таза с применением трансплантации аллофибробластов.

Строго в стерильных условиях животных фиксировали спиной к столу с разведенными конечностями. После внутримышечного введения тиопентала натрия 60 мг/кг, дроперидола 2 мг/кг + фентамила 0,04 мг/кг проводили продольный разрез по проекции лонного сочленения. После рассечения кожи и подкожной клетчатки в ране обнажали симфиз (необходимо отметить, что высота симфиза у кроликов доходит до 2,5–3,0 см, а ширина составляет 0,4–0,5 см). С помощью острого прямого распатора разрушали лонное сочленение, при помощи прямых хирургических ножниц и зажима Ми-

## Introduction

Regeneration is important mechanism for the recovery of the structure and function of organs in critical states [1, 2]. Methods of cell culture of allofibroblasta was suggested in recent years as an option to stimulate regeneration process in trauma of skin, cartilage and bones [3–8]. Several studies have reported early encouraging clinical results of successful use of cell aallotransplants to repare the altered tissues [4–6, 8–11]. Various offered methods of osteosynthesis have testified the necessity of continuing the efforts to discover most perfect, available, less cost-based ways of stimulation of reparative osteogenesis stimulation, which would allow to keep the advantages of traditional methods and simultaneously reduce their disadvantages [13–19]. Stimulation of reparative osteo- and chondrogenesis by embryonic allofibroblasts seems a promising option of this kind [7, 8, 10–12].

Goal: to prove the usefulness of embryonic fibroblasts for regeneration of cartilaginous tissue.

## Materials and Methods

A new method of modeling of a pubic joint rupture and reconstitution by allotransplantation of fibroblasts was developed. The experiments were performed in 24 male adult Shinshilla rabbits (2,3–3,5 kg body mass). Each experimental animal has been immobilized in a sterial conditions by the back to the desk with parted extremities. After intramuscular administration of thiopental sodium 60 mg/kg, droperidol 2 mg/kg+fentanyl 0,04 mg/kg the longitudinal incision of pubic joint has been performed. After dissection of the skin and subcutaneous fat, the symphysis became visually available in the wound (it is necessary to mention that symphysis height in rabbits reaches up to 2,5–3,0 cm and width is 0,4–0,5 cm). With the use of a sharp straight raspatory, a disruption of pubic joint has been performed with the aid of straight surgical scissors and Mikulicz's clamp and pelvis halfs have been pulled apart to induce instability of anterior semicircle of pelvis. After treatment of the wound with a betadin solution it was sutured and closed.

куличка половины таза разводили в стороны, чем достигали нестабильности переднего полуокольца таза. После обработки раны раствором бетадина проводили ее послойное ушивание.

Уход и содержание животных были стандартными и соответствовали принципам Европейской конвенции (Страсбург, 1986), Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). Кроликов содержали в условиях вивария при 12-часовом периоде освещения, комнатной температуре  $20\pm2^{\circ}\text{C}$ , влажности воздуха 50–70%. Кормление животных осуществляли установленным рационом с применением комбикорма для лабораторных животных.

Животные были распределены на 3 группы по 8 животных в каждой группе. В 1-й (контрольной) группе после разрушения лонного сочленения таза реконструктивно-восстановительные операции не выполняли (1-я серия экспериментов). Во 2-й группе после разрушения лонного сочленения таза выполняли восстановление симфиза при помощи серклажа из tantalовой проволоки диаметром 1,2 мм (2-я серия экспериментов). В 3-й группе после разрушения лонного сочленения таза также выполняли восстановление симфиза при помощи серклажа из tantalовой проволоки диаметром 1,2 мм. Кроме того, в зону повреждения симфиза при помощи 5 мл шприца без иглы вводили раствор с выращенными эмбриональными аллофибробластами в количестве 3,0 мл (3-я серия экспериментов). Эмбриональные аллофибробlastы готовили по методу проф. Уразметовой М. Д. [20]. Забор эмбрионов проводили на 3-й неделе беременности.

До забоя животных проводили рентгенологическое исследование.

На 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки эксперимента отбирали на забой по 2 особи. Забой животных производили путем введения тиопентала натрия (90 мг/кг) с последующим обескровливанием путем декапитации.

После декапитации экспериментальных животных осуществляли забор исследуемой части таза. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина (pH 7,2–7,4) и заливали в парафин.

Гистологические срезы после депарафинизации окрашивали гематоксилином и эозином, коллагеновые волокна выявляли окраской пикрофуксином по Ван-Гизону.

## Результаты и обсуждение

В первой серии экспериментов (контрольная группа) морфологическое исследование в динамике после разрыва хрящевой части лонного сочленения костей таза показало, что в ранние сроки эксперимента (7-е сутки) в зоне повреждения выявляются некрозы и кровоизлияния. Окружающая хрящевая ткань первоначально подвергается дистрофическим изменениям. В последующем (30-е сутки) в ней развивается процесс регенерации и перестройки как самой хрящевой ткани, так и окружающих мягкотканых структур, который сопровождается появлением в интерстиции и вокруг сосудов дольчатых узелков неодинакового размера, образованных хрящевыми клетками, и склероза окружающих мышечной и костной тканей (рис. 1 *a, b*).

Care and keeping of experimental animals were standard in accordance to requirements and principles of European Convention (Strasbourg, 1986) and Universal Declaration on Animal Welfare. Rabbits were acquired from the animal facility of Tashkent Medical Academy and kept in the vivarium of the Experimental Department of Republican Research Centre of Emergency Medicine at conditions that included 12-hour lighting,  $20\pm2^{\circ}\text{C}$  room temperature, 50–70% humidity. Animals were divided into the following groups: (1) no reconstructive-recovery surgeries after pubic joint rupture (first control group, 8 animals); (2) animals receiving a symphysis restoration after pubic joint rupture with the help of cerclage from tantalum wire, 1,2 mm in diameter in the second group (8 animals); (3) in the third group (8 animals) there was also a symphysis restoration after pubic joint rupture with the aid of cerclage from tantalum wire, 1,2 mm in diameter; then in the area of the injury embryonal allofibroblasts in a volume of 3.0 ml by 5-ml syringe without needle were administered. Embryonic cells were harvested and prepared by professor M. D. Urazmetova's method [20] at the 3<sup>rd</sup> week of pregnancy.

Animals were examined on days 7, 14, 21 and 30 of the study. X-ray investigation has been performed prior to euthanasia of experimental animals by administration of thiopental sodium (90 mg/kg) prior to decapitation.

After decapitation of experimental animals a portion of pelvis tissue was harvested. Material has been fixated in 10% solution of neutral formalin (pH 7.2–7.4).

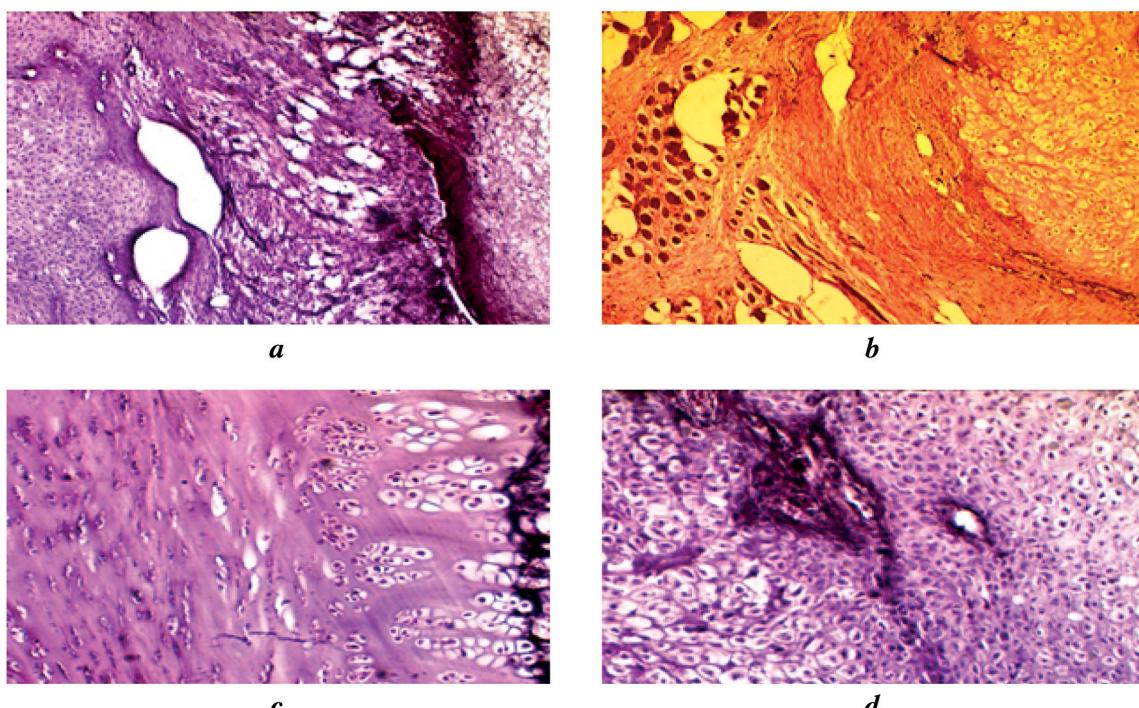
Histologic sections were performed using sledge microtome after dewaxing and were stained with hematoxylin and eosin. Collagenous fibers revealed by Van Gison staining with picrofuchsin. Morphologic investigations were performed at the Department of pathologic anatomy, Tashkent Medical Academy.

## Results and Discussion

In the first series of experiments, a tentative model of pubic joint rupture has been developed as a control and the process of cartilaginous tissue regeneration in the dynamics has been evaluated during four weeks.

Morphological investigations performed after developing the pubic joint rupture showed that at early period (1<sup>st</sup> week) of experiment the cartilage defect was filling up with necrotic mass and blood elements, the circumflex cartilaginous tissue underwent disorganization, dystrophic and destructive alterations. Starting from week 4, further inflammatory, reparative/regenerative processes with the changes of both cartilaginous and circumflex soft tissues were observed. These late changes were accompanied by proliferative infiltration within the interstitium and around vessels with formation of lobulose chondromatous nodules of different sizes and fibromatosis of surrounding muscular, connective and bone tissues (Fig. 1 *a, b*).

In the second series of experiments after pubic joint rupture, the recovery of symphysis occurred following the use of cerclage from tantalum wire, 1,2 mm in diameter. Morphologic investigation results showed that during the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> weeks of experiment connective tissue and vascular elements were formed in the zone of rupture followed by the



**Рис. 1. Регенерация хрящевой ткани лонного сочленения таза в разные сроки 1-й и 2-й серии экспериментов.**

**Fig. 1. Cartilaginous tissue of symphysis pubis regeneration at different time points.**

**Note:** *a* – week 2. Necrosis and necrobiosis of cartilaginous tissue on the rupture border. Stained with hematoxylin and eosin ( $\times 10, 20$ ). *b* – week 4. Chaotic order of fibrous structures in cartilage and dense interlayers in fibromatous tissue. Van Gieson's stain ( $\times 10, 40$ ). *c* – week 1. Local intracellular edema of cartilaginous tissue. Stained with hematoxylin, eosin ( $\times 10, 40$ ). *d* – week 3. Adhesion of defect between cartilaginous tissue stumps with formation of vessels and connective tissue in it. Stained with hematoxylin, eosin ( $\times 10, 40$ ).

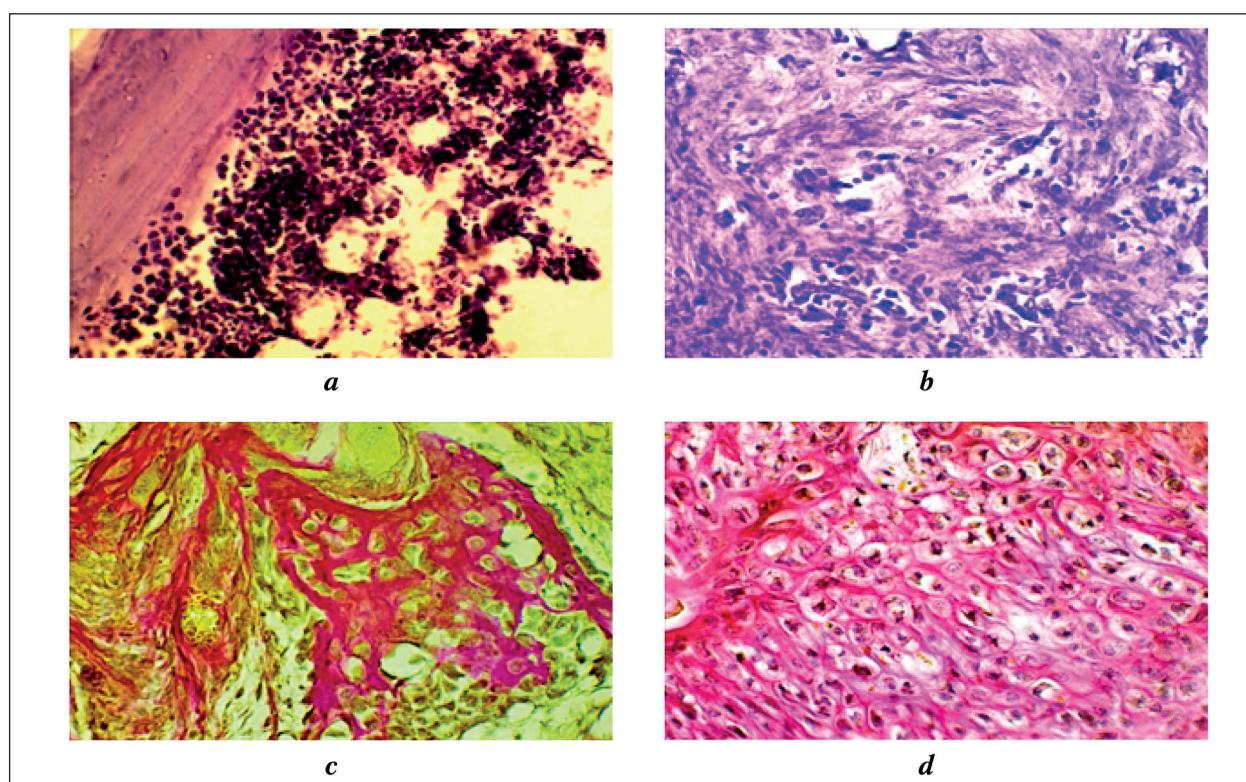
**Примечание:** 1-я серия экспериментов: *a* – 14-й день. Некроз и некробиоз хрящевой ткани на границе разрыва. Окраска гематоксилином и эозином. Ув: ок. 10, об. 20. *c* – 4-я неделя. Хаотичное расположение волокнистых структур в составе хряща и плотные прослойки в составе фиброматозной ткани. Окраска по Ван-Гизону. Ув: ок.10, об. 40. 2-я серия экспериментов: *c* – 7-й день. Локальный интрацеллюлярный отек хрящевой ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув: ок. 10, об. 40. *d* – 21-й день. Сращение дефекта между культиями хрящевой ткани с формированием в нем сосудов и соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув: ок. 10, об. 40.

Во 2-й серии экспериментов после разрушения лонного сочленения таза выполнили восстановление симфиза при помощи серкляжа из tantalовой проволоки диаметром 1,2 мм. Результаты морфологического исследования показали, что в первые 2 недели эксперимента в зоне разрыва формировались соединительнотканые и сосудистые элементы с последующим формированием хрящевой ткани и сращением симфиза. Развитие, как в хрящевой ткани, так и в окружающей соединительной ткани активных процессов регенерации в виде пролиферации юных клеточных элементов фибробластарного и хондробластарного происхождения, а также увеличение содержания основного межклеточного вещества, свидетельствуют о формировании смешанной первичной мозоли, состоящей из соединительнотканых и хрящевых тканевых элементов, на 21-й день эксперимента (рис. 1. *c, d*).

В третьей серии экспериментов при введении в дефект разрыва хрящевой части лонного сочленения костей таза аллофибробластов был ис-

адhesion of cartilaginous tissue. Development of active regenerative processes both in cartilaginous and surrounding connective tissues as proliferation of young cellular elements of fibro- and chondrocyte origin and also an increasing the basic intercellular substance demonstrate forming of mixed primary callus consisted of fibrocyte and chondrocyte tissue elements (week 3) (Fig. 1. *c, d*).

In the third series of experiments, the mass of embryonic fibroblasts were transferred into the defect of rupture of cartilaginous portion of a pubic joint and the process of cartilaginous tissue regeneration has been investigated. Morphologic investigation results during four weeks showed that at the initial period (1<sup>st</sup> week) allofibroblasts in some parts of the transplant were dying by necrobiosis whereas another portion of allografted cells were activated and moving into the depth of cartilaginous tissue. Starting from the second week, the differentiation of allofibroblasts into fibroblasts and chondroblasts with formation of neogenic bands of fibro- and chondromatous tissue was observed. Further the lobul



**Рис. 2. Регенерация хрящевой ткани лонного сочленения таза в разные сроки 3-й серии экспериментов.**

**Fig. 2. Cartilaginous tissue of symphysis pubis regeneration during different periods after allotransplantation of fibroblasts (3<sup>rd</sup> series of experiment).**

**Note:** a – week 1. Allofibroblasts replanting. Allofibroblasts adoption in cartilaginous tissue depth. Stain with hematoxylin, eosin ( $\times 10,40$ ). b – week 2. Allofibroblasts replanting. Formation of initial granulation callus from allofibroblasts and local tissue elements. Stain with hematoxylin, eosin ( $\times 10,40$ ). c – week 3. Neogenic chondromatous tissue with big quantity of fibrous structures. Van Gieson staining ( $\times 10,40$ ). d – Detection of fibrous structures in neogenic chondromatous tissue surrounding each chondrocyte. Van Gieson staining ( $\times 10,40$ ).

**Примечание:** 3-я серия экспериментов: a – 7-й день. Подсадка аллофибробластов. Внедрение аллофибробластов в толще хрящевой ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув: ок. 10, об. 40. b – 14-день эксперимента. Подсадка аллофибробластов. Формирование первичной грануляционнотканной мозоли из аллофибробластов и местных тканевых элементов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув: ок. 10, об. 40. c – 21-й день. Новообразованная хондроматозная ткань с большим количеством волокнистых структур. Окраска по Ван-Гизону. Ув: ок. 10, об. 40. d – Выявление в новообразованной хондроматозной ткани волокнистых структур, окружающих каждую хондроцитарную клетку. Окраска по Ван-Гизону. Ув: ок. 10, об. 40.

следован процесс регенерации хрящевой ткани. Результаты морфологического исследования в течение 4-х недель показали, что в начальных сроках (7-й день) отмечается развитие некробиоза части аллофибробластов, а другая их часть, активируясь, продвигается в толщу хрящевой ткани. Со 2-й недели опыта отмечали трансформацию аллофибробластов в фибробlastы и хондробlastы с формированием новообразованных тяжей фибро- и хондроматозной ткани. В последующем отмечали формирование дольчатых структур из новообразованной хрящевой ткани и, к 4-й неделе – формирование 2-х ее слоев. Причем в зоне дефекта определяли новообразованную хрящевую ткань, более интенсивно окрашенную гематоксилином в базофильный цвет и в окружности сливающуюся со старой хрящевой тканью, в которой отмечали гипертрофию и гипоплазию клеток. В динамике эксперимента со стороны эндоста окружающей костной ткани отметили пролиферацию, гипер-

structures of neogenic cartilaginous tissue were formed and the two-layer structure of tissue became visible by the fourth week. There is a neogenic tissue in the defect zone that was more intensively stained by hematoxylin as a basophilic color and was embedded by an old cartilaginous tissue portions within which cells the hypertrophy and hyperplasia have been observed. It is necessary to mention the fact that when observing the proliferation, hypertrophy and hyperchromatism of nuclei of fibroblasts and osteoblasts with thickening of bone beam have been observed from endost side. Regeneration of fibromatous tissue followed by formation of an cartilaginous tissue was observed within the surrounding soft tissue structures (3<sup>d</sup> week) (Fig. 2.).

## Conclusion

Hereby, the study of forming new cartilaginous tissue in pubic joint rupture area following trans-

трофию и гиперхромазию ядер фибробластов и остеобластов с утолщением костных балок. Со стороны окружающих мягкотканых структур также отмечали образование соединительной ткани с последующей трансформацией в хрящевую ткань уже на 21-й день эксперимента (рис. 2)

## Заключение

Процесс формирования новой хрящевой ткани в зоне разрыва лонного сочленения под влиянием аллофибробластов в эксперименте, происходит раньше, чем в контрольной группе, о чем свидетельствует образование хрящевой и частично костной ткани на 21–30-й дни эксперимента. Следовательно, аллогенные фибробласти оказывают стимулирующее действие на течение процесса регенерации хрящевой ткани в эксперименте, что дает предпосылки для применения данного метода в клинической практике.

## Выводы

- Под влиянием аллофибробластов процесс регенерации хрящевой ткани начинается раньше, проходит более активно и завершается к 21–28-му дню формированием хрящевой ткани.

## Литература

- Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В. Постреанимационные изменения экспрессии глиального нейротрофического фактора (GDNF): взаимосвязь с повреждением клеток Пуркинье мозжечка (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 59–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>
  - Савилов П.Н., Молчанов Д.В. Влияние гипербарической оксигенации на аммиакэкскретирующую функцию почек при резекции печени в эксперименте. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 56–63. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-56-63>
  - Mahmoudi Rad M., Talebpour Amiri F., Mirhoseini M., Ghasemi M., Mirzaei M., Mosaffa N. Application of allogeneic fibroblast cultured on acellular amniotic membrane for full-thickness wound healing in rats. *Wounds*. 2016; 28 (1): 14–19. PMID: 26779806
  - Larsen M., Willems W.F., Pelzer M., Friedrich P.F., Dadsetan M., Bishop A.T. Fibroblast growth factor-2 and vascular endothelial growth factor mediated augmentation of angiogenesis and bone formation in vascularized bone allotransplants. *Microsurgery*. 2014; 34 (4): 301–307. <http://dx.doi.org/10.1002/micr.22221>. PMID: 24395434
  - Sindberg G.M., Lindborg B.A., Wang Q., Clarkson C., Graham M., Donahue R., Hering B.J., Verfaillie C.M., Bansal-Pakala P., O'Brien T.D. Comparisons of phenotype and immunomodulatory capacity among rhesus bone-marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells, multipotent adult progenitor cells, and dermal fibroblasts. *J. Med. Primatol.* 2014; 43 (4): 231–241. <http://dx.doi.org/10.1111/jmp.12122>. PMID: 24825538
  - Larijani B., Ghahari A., Warnock G.L., Aghayan H.R., Goodarzi P., Falahzadeh K., Arjmand B. Human fetal skin fibroblasts: Extremely potent and allogenic candidates for treatment of diabetic wounds. *Med. Hypotheses*. 2015; 84 (6): 577–579. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.03.004>. PMID: 25784640
  - Teklemariam T., Zhao L., Hantash B.M. Heterologous expression of mutated HLA-G1 reduces alloreactivity of human dermal fibroblasts. *Regen. Med.* 2014; 9 (6): 775–784. <http://dx.doi.org/10.2217/rme.14.58>. PMID: 25431913
  - Арсеньев И.Г., Берченко Д.С., Уразгильдеев Г.Н. Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины. СПб.; 2007: 379–381.
  - Бобро Л.И. Фибробласти и их значение в тканевых реакциях. *Арх. патологии*. 1990; 52 (12): 65–68. PMID: 2091587
  - Гололов В.Г. Регенерация костной ткани при заживлении огнестрельных переломов. СПб.: Петербург – XXI век; 1997: 160.
- plantation of allogeneic fibroblasts has shown that compared to the control group, the cartilaginous tissue formation occurs earlier mainly due to transplanted fibroblasts and formation of cartilaginous tissue and partially – because of formation of bone tissues on days 21–30 days of the experiment. Data demonstrated the stimulating activity of allogeneic fibroblasts on cartilaginous tissue regeneration process exhibiting potentials for moving the methodology of allotransplantation toward employing in clinical practice.

## Resume

- Regeneration process starts early following transfer of allogeneic fibroblasts, then is actively continues and resulted in cartilaginous tissue formaqtion by 21–28 days after cell transfer.
- Transfer of allogeneic fibroblasts is recommended for stimulation of chondrogenesis.

## References

- Avrushchenko M.S., Ostrova I.V., Volkov A.V. Postreanimatsionnye izmeneniya ekspressii glialnogo neurotrophiceskogo faktora (GDNF): vzaimosvyaz s povrezhdeniem kletok Purkinje mozzhchka (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Postresuscitation changes in the expression of Glial Derived Neurotrophic Factor (GDNF): association with cerebellar Purkinje cell damage (an experimental study)]. *General Reanimatology*. 2014; 10 (5): 59–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>. [In Russ.]
- Savilov P.N., Molchanov D.V. Vliyanie giperbaricheskoi oksigenatsii na ammiakskretiruyushchuyu funktsiyu pochek pri rezektzii pecheni v eksperimente. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of hyperbaric oxygenation on renal ammonia excretion during experimental liver resection. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (2): 56–63. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-56-63>. [In Russ.]
- Mahmoudi Rad M., Talebpour Amiri F., Mirhoseini M., Ghasemi M., Mirzaei M., Mosaffa N. Application of allogeneic fibroblast cultured on acellular amniotic membrane for full-thickness wound healing in rats. *Wounds*. 2016; 28 (1): 14–19. PMID: 26779806
- Larsen M., Willems W.F., Pelzer M., Friedrich P.F., Dadsetan M., Bishop A.T. Fibroblast growth factor-2 and vascular endothelial growth factor mediated augmentation of angiogenesis and bone formation in vascularized bone allotransplants. *Microsurgery*. 2014; 34 (4): 301–307. <http://dx.doi.org/10.1002/micr.22221>. PMID: 24395434
- Sindberg G.M., Lindborg B.A., Wang Q., Clarkson C., Graham M., Donahue R., Hering B.J., Verfaillie C.M., Bansal-Pakala P., O'Brien T.D. Comparisons of phenotype and immunomodulatory capacity among rhesus bone-marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells, multipotent adult progenitor cells, and dermal fibroblasts. *J. Med. Primatol.* 2014; 43 (4): 231–241. <http://dx.doi.org/10.1111/jmp.12122>. PMID: 24825538
- Larijani B., Ghahari A., Warnock G.L., Aghayan H.R., Goodarzi P., Falahzadeh K., Arjmand B. Human fetal skin fibroblasts: Extremely potent and allogenic candidates for treatment of diabetic wounds. *Med. Hypotheses*. 2015; 84 (6): 577–579. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.03.004>. PMID: 25784640
- Teklemariam T., Zhao L., Hantash B.M. Heterologous expression of mutated HLA-G1 reduces alloreactivity of human dermal fibroblasts. *Regen. Med.* 2014; 9 (6): 775–784. <http://dx.doi.org/10.2217/rme.14.58>. PMID: 25431913
- Arsenev I.G., Berchenko D.S., Urazgildeev G.N. Aktualnye voprosy klinicheskoi i eksperimentalnoi meditsiny. [Actual problems of clinical and experimental medicine]. Sankt-Peterburg: 2007: 379–381. [In Russ.]

11. Еремеев А.В., Светлаков А.В., Большаков И.Н., Власов А.А., Арапова В.А. Функции культивируемых эмбриональных клеток на коллаген-хитозановой матрице. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2009; 4 (2): 55–62.
12. Озерская О.С., Щеголев В.В. Экспериментальные подходы к обоснованию применения клеточных композиций на основе фибробластов в дерматокосметологии. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2008; 3 (2): 66–67.
13. Швед Ю.Л., Кухарева Л.В., Зорин И.М., Соловьев А.Ю., Блинова М.И., Билибин А.Ю., Пинаев Г.П. Разработка полимерной подложки для культивирования фибробластов кожи человека. *Цитология*. 2006; 2: 161–168. PMID: 16737184
14. Кассин В.Ю., Абоянц Р.К., Миронова Л.Л., Конюшко О.И., Николаев М.П., Васильев А.В., Житков И.Л. Экспериментальное изучение реакции соединительной ткани на имплантацию гидрогелей с инкорпорированными фибробластами. *Биотехнология*. 2004; 6: 71–75.
15. Расулов М.Ф. Использование мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и эмбриональных фибробластов в лечении ожоговых ран. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2004; 1: 7–9.
16. Sonobe M., Hattori K., Tomita N., Yoshikawa T., Aoki H., Takakura Y., Suguro T. Stimulatory effects of statins on bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Study of a new therapeutic agent for fracture. *Biomed. Mater. Eng.* 2005; 15 (4): 261–267. PMID: 16010034
17. Lin C., Sun J.S., Hou S.M. External fixation with or without supplementary intramedullary Kirschner wires in the treatment of distal radial fractures. *Can. J. Surg.* 2004; 47 (6): 431–437. PMID: 15646442
18. Mangano C., Bartolucci E.G., Mazzocco C. A new porous hydroxyapatite for promotion of bone regeneration in maxillary sinus augmentation: clinical and histologic study in humans. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2003; 18 (1): 23–30. PMID: 12608665
19. Qu S.X., Guo X., Weng J., Cheng J.C.Y., Feng B., Yeung H.Y., Zhang X.D. Evaluation of the expression of collagen type I in porous calcium phosphate ceramics implanted in an extra-osseous site. *Biomaterials*. 2004; 25 (4): 659–667. PMID: 14607504
20. Уразметова М.Д., Шек А.А. Способ лечения ожогов и ран. Патент Республики Узбекистан №4995. 1998.

**Поступила 24.12.15**

9. Bobro L.I. Fibroblasty i ikh znachenie v tkanevykh reaktsiyakh. [Fibroblasts and their significance in tissue reactions]. *Arkhiv Patologii*. 1990; 52 (12): 65–68. PMID: 2091587. [In Russ.]
10. Gololobov V.G. Regeneratsiya kostnoi tkani pri zazhivlenii ognestrelnykh perelomov. [Regeneration of bone tissue in the healing of gunshot fractures]. Sankt-Peterburg: Peterburg – XXI vek; 1997: 160. [In Russ.]
11. Eremeyev A.V., Svetlakov A.V., Bolshakov I.N., Vlasov A.A., Arapova V.A. Funktsii kultiviruemikh embrionalnykh kletok na kollagen-khitozanovoi matrizse. [Functions of cultured embryonic stem cells on collagen-chitosan matrix]. *Kletochnaya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya*. 2009; 4 (2): 55–62. [In Russ.]
12. Ozerskaya O.S., Shchegolev V.V. Eksperimentalnye podkhody k obosnovaniyu primeneniya kletochnykh kompozitsii na osnove fibroblastov v dermatokosmetologii. [Experimental approaches to the justification of the use of cell-based compositions of fibroblasts in dermatology]. *Kletochnaya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya*. 2008; 3 (2): 66–67. [In Russ.]
13. Shved Yu.L., Kukhareva L.V., Zorin I.M., Solovyev A.Yu., Blinova M.I., Bilibin A.Yu., Pinaev G.P. Razrabotka polimernoi podlozhki dlya kul'tivirovaniya fibroblastov kozhi cheloveka. [Elaboration of biodegradable polymer substrate for cultivation of human dermal fibroblasts]. *Tsitologiya*. 2006; 2: 161–168. PMID: 16737184. [In Russ.]
14. Kassin V.Yu., Abayants R.K., Mironova L.L., Konyushko O.I., Nikolaev M.P., Vasilev A.V., Zhitkov I.L. Eksperimentalnoe izuchenie reaktsii soedinitelnoi tkani na implantatsiyu gidrogelei s inkorporirovannymi fibroblastami. [Experimental study on reaction of connective tissue to implanted fibroblast-containing hydrogels]. *Biotechnology in Russia*. 2004; 6: 99–106. [In Russ.]
15. Rasulov M.F. Ispolzovanie mezenkhimalnykh stvolovykh kletok kostnogo mozga i embrionalnykh fibroblastov v lechenii ozhogovykh ran. [Application of bone marrow mesenchimal stem cells and embryonal fibroblasts during burn wounds treatment]. *Tikhookeansky Meditsinsky Zhurnal*. 2004; 1: 7–9. [In Russ.]
16. Sonobe M., Hattori K., Tomita N., Yoshikawa T., Aoki H., Takakura Y., Suguro T. Stimulatory effects of statins on bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Study of a new therapeutic agent for fracture. *Biomed. Mater. Eng.* 2005; 15 (4): 261–267. PMID: 16010034
17. Lin C., Sun J.S., Hou S.M. External fixation with or without supplementary intramedullary Kirschner wires in the treatment of distal radial fractures. *Can. J. Surg.* 2004; 47 (6): 431–437. PMID: 15646442
18. Mangano C., Bartolucci E.G., Mazzocco C. A new porous hydroxyapatite for promotion of bone regeneration in maxillary sinus augmentation: clinical and histologic study in humans. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2003; 18 (1): 23–30. PMID: 12608665
19. Qu S.X., Guo X., Weng J., Cheng J.C.Y., Feng B., Yeung H.Y., Zhang X.D. Evaluation of the expression of collagen type I in porous calcium phosphate ceramics implanted in an extra-osseous site. *Biomaterials*. 2004; 25 (4): 659–667. PMID: 14607504
20. Urazmetova M.D., Shek A.A. Sposob lecheniya ozhogov i ran. Patent Respubliki Uzbekistan №4995. [A method of treating burns and wounds. Patent of the Republic of Uzbekistan №4995]. 1998. [In Russ.]

**Submitted 24.12.15**

## КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ – 2016

**ФГБНУ «НИИ общая реаниматология им. В. А. Неговского»**  
г. Москва, ул. Петровка, 25/2, +7 (495) 650-25-17  
[www.niiorramn.ru](http://www.niiorramn.ru) • [niiorramn@niiorramn.ru](mailto:niiorramn@niiorramn.ru)

Сертификационный цикл повышения квалификации врачей  
по специальности «Анестезиология-реаниматология»  
07 ноября – 02 декабря

Всероссийская конференция молодых ученых  
«Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии»  
16 ноября

XVIII Всероссийская конференция с международным участием  
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»  
17–18 ноября