

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ КОЛЛАГЕНОВОЙ МЕМБРАНЫ С АДСОРБИРОВАННЫМИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Хоменюк С.В.¹, Шевела А.И.¹, Клиникова М.Г.², Майбородин И.В.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск;

²Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, e-mail: imai@mail.ru

Методами люминесцентной и световой микроскопии изучали развитие сосудов и воспалительную инфильтрацию на периферии коллагеновой мембраны, имплантированной подкожно без и с применением пассивно адсорбированных на поверхности мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток костномозгового происхождения (МСК) в эксперименте. После внедрения коллагенового материала крысам из окружающих тканей в его периферию прорастают сосуды и мигрируют клетки. Плотность васкуляризации и клеточной инфильтрации быстро увеличивается до 3-й недели и далее остается на достигнутом уровне до окончания полной деструкции инородного тела. Уменьшение процента лимфоцитов и нейтрофилов при нарастании численной плотности лимфоцитов указывает, что воспалительная реакция вокруг коллагеновой мембраны, в том числе и на его границах, обусловлена не присоединением инфекции, а является асептической и поддерживается, скорее всего, присутствием самого инородного коллагенового материала в тканях организма. В основном процессы деградации коллагенового изделия идут через лизис макрофагами, в связи с этим количество фагоцитов в лизируемом материале постепенно нарастает. Особенностью применения коллагенового материала с МСК является отмеченное в периферических отделах через 1 и 2 недели после операции усиление васкуляризации (в том числе и за счет формирования сосудов с участием адсорбированных МСК) и клеточной инфильтрации.

Ключевые слова: коллагеновый материал, имплантация, мультипотентные стромальные клетки, клеточная инфильтрация, васкуляризация.

Работа выполнена при финансовой поддержке ПФНИ ГАН на 2022–2024 гг. «Изучение фундаментальных основ и молекулярно-клеточных механизмов формирования патологических процессов в органах и тканях при социально-значимых инфекционно-вирусных и опухолевых заболеваниях» (код темы FGMU-2022-0008, № гос. регистрации 122032200246-0). Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691). Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей оборудования, реактивов и лекарственных препаратов авторы не получали.

MORPHOLOGICAL RESULTS TO THE IMPLANTATION OF A MEMBRANE FROM COLLAGEN WITH ADSORBED MULTIPOTENT STROMAL CELLS IN THE EXPERIMENT

Khomenyuk S.V.¹, Shevela A.I.¹, Klinnikova M.G.², Maiborodin I.V.^{1,2}

¹Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS», Novosibirsk;

³Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, e-mail: imai@mail.ru

Vascular development and inflammatory infiltration at the periphery of a collagen membrane implanted subcutaneously without and with the applying mesenchymal multipotent stromal cells of bone marrow origin (MSCs) passively adsorbed on the surface were studied using luminescence and light microscopy. After the introduction of the collagen material in rats, vessels grow and cells migrate from the surrounding tissues into periphery of collagen. The vessel and cell numbers increase sharply up to 3 weeks and remains until the end of complete destruction of the foreign body. A decrease in the percentage of lymphocytes and neutrophils with an increase in the numerical density of lymphocytes indicates that the inflammatory reaction around the collagen membrane, including at its borders, is not due to the addition of an infection, but is aseptic and is supported, most likely, by the presence of the foreign collagen material itself in tissues. Basically, the processes of degradation of the collagen product are associated with macrophagal lysis, in connection with this, the number of phagocytes in

the lysed material gradually increases. distinctive feature of the applying collagen membrane with MSCs are an increase of vascularization (including due to the formation of vessels with the participation of adsorbed MSCs) and cell infiltration in the peripheral regions 1 and 2 weeks after the operation.

Keywords: collagen material, implantation, multipotent stromal cells, cell infiltration, vascularization.

Отдельное место среди материалов, применяемых для внедрения в клинику и эксперименте, занимают биodeградируемые материалы, которые деструктируются без инкапсуляции соединительной тканью. С целью практического применения особо привлекательны изделия из коллагена, главным образом, из-за хороших прочностных характеристик, деформируемости, упругости, биосовместимости, относительно быстрой деградации без остаточных фрагментов [1].

Вместе с этим отдельные публикации демонстрируют возможность образования соединительнотканной капсулы в тканях организма вокруг лизируемых шовных материалов, созданных из коллагена, и развития гранулематозного воспалительного процесса на внедрение таких изделий [2, 3]. Кроме этого, есть результаты работ, которые показывают, пусть и косвенно, вероятность запуска неблагоприятных процессов после имплантации других изделий из коллагена [4, 5].

Мультипотентные стромальные клетки (МСК) в настоящее время достаточно широко используют в регенеративной медицине вследствие их важного значения для тканевой репарации. В клинику и эксперименте МСК чаще всего вводят в ткани в виде суспензии или на матрицах. Коллагеновые материалы очень часто применяют в качестве матриц для доставки МСК в различные ткани организма. Значительная часть работ, посвященных использованию коллагена для изготовления 2- и 3-мерных скаффолдов для МСК, описывают замечательные результаты выживаемости МСК, даже при постепенном разрушении матрицы [6–8].

Вместе с этим научные публикации содержат явно недостаточно результатов о воздействии МСК, адсорбированных на коллагене, на процессы его взаимодействия с тканями живого организма. В связи с вышеизложенным была определена цель исследования: изучить морфологическими методами тканевые реакции на внедрение коллагена после пассивной адсорбции мезенхимальных МСК (ММСККП) в эксперименте.

Материал и методы исследования. В экспериментах были использованы самцы крыс инбредной линии Wag возрастом 6 месяцев и массой 180–200 г. Все манипуляции не были связаны с причинением крысам боли и были проведены с соблюдением ГОСТ 33215-2014 (Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными).

Методы получения, выращивания, характеристики и возможностей дифференцировки ММСККП находились в соответствии с данными литературы [9, 10]. Липиды цитоплазматических мембран ММСККП были мечены Vybrant® CM-Dil (Thermo Fisher

Scientific, USA) [9]. Как коллаген применяли «Коллост» (ООО «БиоФАРМАХОЛДИНГ», Россия). Ex tempore из коллагена размером 60x50x1,5 мм вырезали более мелкие фрагменты размером около 5x5 мм, на которые пассивно адсорбировали ММСККП: мембраны оставляли в клеточной взвеси на 120 мин.

Коллаген имплантировали подкожно следующим образом: разрежали кожу на спине на 10–20 мм от основания черепа до лопаток. Мембрану из коллагена с или без адсорбированных ММСККП имплантировали в канал длиной 15–20 мм, сформированный в сторону от разреза. Крыс декапитировали спустя 1; 2; 3 и 4 недели после хирургического вмешательства с внедрением коллагена и ММСККП [9, 10]. В каждой группе на каждую точку наблюдения было 12 животных, всего 96 крыс.

Клетчатку с остатками коллагена фиксировали в 4%-ном растворе параформальдегида в течение 24 часов, обезжовивали в спиртах, просветляли в реактиве «Изопреп» (БиоВитрум, Россия) и заключали в пластифицированный парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, исследовали при увеличении до 1200 раз на световом микроскопе Axioimager M1 (Carl Zeiss, Germany). Кроме того, неокрашенные срезы изучали в люминесцентном режиме указанного микроскопа с фильтрами Alexa Fluor 488 и для родамина.

Измерения изображений были сделаны на экране компьютера, применяли комплекс программ Axiovision (Zeiss, Германия) для морфометрии. На протяжении первой недели после операции инфильтрация клетками и прорастание сосудов клеточных элементов и сосудов были найдены только по краям коллагена, поэтому были исследованы периферические отделы внедренных мембран (до 0,5 см от края).

Статистический анализ полученных морфометрических численных данных проводили на программе MS Excel 7.0 (Microsoft, USA), были получены среднее арифметическое и стандартное отклонение. Статистическую значимость различий сравниваемых полученных вариационных рядов устанавливали с использованием критерия Стьюдента. Статистически значимым считали отличие между сравниваемыми средними с уровнем доверительной вероятности не менее 95%, при этом было учтено, что распределение полученных величин значений было нормальным или близким к таковому.

Результаты исследования и их обсуждение. Адсорбция на коллагеновой мембране ММСККП, а также их дифференцировка в сосуды с последующей элиминацией через макрофагальную адсорбцию были показаны ранее при использовании люминесценции. Через 1 неделю после применения коллагена с адсорбированными ММСККП рядом с имплантатом были найдены типичные очень мелкие сосуды с однослойной оболочкой, которая очень интенсивно флюоресцировала при установке фильтра для родамина (рис. 1). На 2-й неделе и

последующие сроки на периферии коллагенового материала и рядом с имплантатом на фоне применения родаминового фильтра красным цветом светились только мелкие включения в макрофагах [9].

Также уже были описаны особенности биодegradации коллагенового материала. Обнаружено, что из-за значительного ангиогенеза и инфильтрации лейкоцитами вследствие адсорбции на коллагене ММСККП к 4-й неделе вся мембрана подвергается деструкции и лизису макрофагами, а на месте имплантата присутствует только плотная волокнистая соединительная ткань [10].

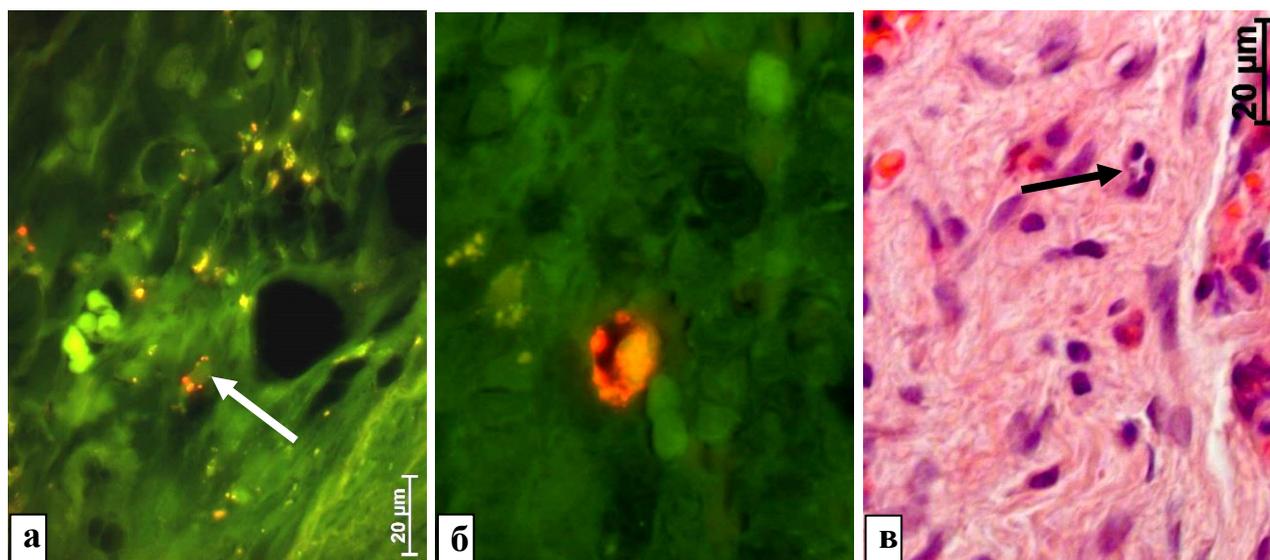


Рис. 1. Край коллагенового материала на 1-й неделе после имплантации с адсорбированными ММСККП. а – Макрофаги (стрелка) с оптически темным центром содержат в цитоплазме множество мелких овальных включений с очень ярким свечением в условиях использования фильтра для родамина. б – Сосуд со сформированным просветом и тонкой однослойной стенкой из ярко светящихся при установке родаминового фильтра клеток. в – Мелкий сосуд с пустым просветом и однослойной оболочкой (стрелка), ядра эндотелиоцитов выступают в просвет сосуда. а, б – Результат совмещения флуоресцентных изображений с применением фильтров Alexa 488 и для родамина. в – Окраска гематоксилином и эозином

После внедрения коллагена без ММСККП процент, занимаемый кровеносными сосудами на краю имплантата спустя 3 и 4 недели после его внедрения, стал больше в 2,1 раза, чем на 1-й неделе (таблица). Постепенно происходит прорастание сосудов в мембрану, и этот процесс начинается с границ материала.

Структурная организация периферии имплантированной коллагеновой мембраны ($S \pm \sigma$)

Параметр	Срок после имплантации			
	1 неделя	2 недели	3 недели	4 недели

а	б	в	г	д
Имплантация без ММСККП				
Кровеносные капилляры (A _A)	3,47±1,06 ^{г, д}	5,53±0,915	7,2±0,941 ^б	7,27±0,961 ^б
Коллагеновая мембрана и соединительная ткань (A _A)	89,9±2,5 ^{в, г, д}	67,6±2,23 ^{б, г, д}	50,7±2,87 ^{б, в}	57,3±1,84 ^{б, в}
Численная плотность клеток (N _A)	223±49,2 ^{в, г, д}	373±45,8 ^б	547±113 ^б	600±113 ^б
Лимфоциты (%)	53,5±3,6 ^г	47,6±3,64 ^г	32,3±4,65 ^{б, в}	45,2±4,55
Лимфоциты (N _A)	120±27,6 ^д	177±24,1	174±32,9	270±55,1 ^б
Нейтрофилы (%)	20,8±2 ^{г, д}	16±1,89 ^{г, д}	9,4±1,12 ^{б, в}	8,07±0,961 ^{б, в}
Нейтрофилы (N _A)	46,7±13	59,7±9,53	50,6±8,25	48,2±10,1
Макрофаги (%)	15,9±2,05 ^{в, г, д}	24,6±2,35 ^{б, г}	40,3±4,51 ^{б, в, д}	26,4±3,27 ^{б, г}
Макрофаги (N _A)	35,3±8,6 ^{в, г, д}	91,9±14,5 ^б	223±64,3 ^б	159±36,2 ^б
Имплантация после пассивной адсорбции ММСККП				
Кровеносные капилляры (A _A)	11,7±1,68 ^{д*}	9,6±1,18 ^{д*}	7,8±1,42 ^д	2,8±0,862 ^{б, в, г*}
Коллагеновая мембрана и соединительная ткань (A _A)	73,9±1,75 ^{в, г*}	64,8±1,32 ^{б, д}	60,9±2,7 ^{б, д*}	77,9±1,58 ^{в, г*}
Численная плотность клеток (N _A)	371±34 ^{в, г, д*}	593±88,4 ^{б, д*}	640±118 ^{б, д}	221±44,3 ^{б, в, г*}
Лимфоциты (%)	46,5±3,58 ^г	41,1±5,12 ^д	29,7±5,39 ^{б, д}	55,2±3,78 ^{в, г}
Лимфоциты (N _A)	173±24,6	245±55,1	192±57,6	123±29,3 [*]
Нейтрофилы (%)	16,9±1,94 ^{г, д}	16,1±3,18 ^{г, д}	8,53±1,51 ^{б, в}	8,2±1,37 ^{б, в}
Нейтрофилы (N _A)	63,2±11,3 ^д	94,5±16,1 ^{г, д}	54,1±11,9 ^{в, д}	18±4,13 ^{б, в, г*}
Макрофаги (%)	24±3,21 ^{г*}	28,3±2,41 ^г	41,6±3,94 ^{б, в, д}	25,5±2,13 ^г
Макрофаги (N _A)	88,7±11,8 ^{в, г*}	168±26,2 ^{б, д*}	265±49,5 ^{б, д}	56,2±11,5 ^{в, г*}

Примечание: A_A – относительная площадь структур на срезе (%). N_A – численная плотность клеток на 10⁵ мкм² площади среза. ^{б, в, г, д} – величины, статистически значимо различающиеся между собой в данных колонках (p≤0,05). * – величины, статистически значимо отличающиеся от соответствующих у животных после имплантации без ММСККП (p≤0,05).

Как результат применения ММСККП следует отметить, что площадь кровеносных сосудов на 1-й и 2-й неделях стала больше в 3,4 раза и на 73,6% соответственно, а к 4-й неделе, наоборот, сократилась в 2,6 раза, чем на такие же сроки после имплантации без ММСККП (таблица).

Согласно литературным данным, трансплантация ММСККП в ткани после операции приводит к их дифференцировке в клетки сосудистых оболочек [9] и увеличению численности сосудов грануляционной ткани. По-видимому, за счет этого быстро нарастает васкуляризация периферии коллагеновой мембраны, что способствует миграции в коллаген клеток и более быстрой его деградации. По мере разрушения изделия, более быстрого, чем при естественном процессе, воспаление, индуцированное операцией и поддерживаемое присутствием лизируемого коллагена, затихает, и там уменьшается количество сосудов [10].

На фоне внедрения мембраны без ММСККП плотность клеточной инфильтрации края коллагена спустя 2; 3 и 4 недели увеличилась соответственно на 67,3%; в 2,5 и 2,7 раза по

сравнению с состоянием на 1-й неделе (таблица). Рост лейкоцитарной инфильтрации края имплантата является свидетельством как ускорения его деструкции, так и увеличивающейся активности асептического воспаления, поддерживаемого наличием самого коллагена.

Содержание лимфоцитов среди всех клеток на краю коллагена на 3-й неделе стало ниже на 65,6% и 47,4%, чем на 1-й и 2-й неделях соответственно. Численная плотность этих клеток к 4-й неделе по сравнению с 1-й неделей увеличилась в 2,3 раза (таблица).

Среди клеток на краю коллагена нейтрофильных лейкоцитов на 3-й неделе стало меньше в 2,2 раза и на 70,2%, чем на 1-й и 2-й неделях соответственно. А на 4-й неделе было меньше уже в 2,6 раза и на 98,3% также относительно состояния на 1-й и 2-й неделях и также соответственно (таблица).

Уменьшение процента лимфоцитов и нейтрофилов при нарастании численной плотности лимфоцитов указывает, что воспалительная реакция вокруг коллагеновой мембраны, в том числе и на ее границах, обусловлена не присоединением инфекции, а является асептической и поддерживается, скорее всего, присутствием самого инородного коллагенового материала в тканях организма.

Процентное количество макрофагов на 1-й неделе было ниже на 54,7%; в 2,5 раза и на 66% относительно 2-й; 3-й и 4-й недель соответственно. При этом к 3-й неделе величина таких фагоцитов было больше на 63,8% и 52,7%, чем спустя 2 и 4 недели, также соответственно. Плотность макрофагов к 2-й; 3-й и 4-й неделям возросла относительно состояния на 1-й неделе соответственно в 2,6; 6,3 и 4,5 раза (таблица). По-видимому, в основном процессы деградации коллагенового изделия идут через лизис макрофагами, что совпадает с нашими ранее опубликованными результатами [10] и данными других исследователей [11]. В связи с этим количество макрофагов в лизируемом материале постепенно нарастает.

В результате адсорбции ММСККП плотность лейкоцитов в инфильтрате на 1-й и 2-й неделях возросла соответственно на 66,4% и 59%, тогда как на 4-й неделе, наоборот, сократилась в 2,7 раза, чем на указанные даты после внедрения чистого коллагена, без ММСККП. Абсолютное содержание лимфоцитов и нейтрофилов к 4-й неделе после операции было меньше соответственно в 2,2 и 2,7 раза по сравнению с этой же 4-й неделей после применения инородного тела без адсорбированных ММСККП (таблица).

Во-первых, такой эффект может быть связан с самими ММСККП, которые после имплантации с коллагеном мигрируют в его край, где и дифференцируются в клеточные элементы сосудистых оболочек [9]. Во-вторых, усиление васкуляризации в результате применения ММСККП облегчает миграцию различных клеток из сосудистого русла непосредственно в коллаген. Там клетки появляются раньше, и их численность растет быстрее. В-третьих, сами ММСККП и их детрит обладают какой-то антигенностью [12, 13],

скорее всего, приобретенной при стимулированной пролиферации во время поддержания в культуре. Вследствие этого к таким ММСККП, а тем более к их детриту мигрируют фагоциты, и за счет этого на краю коллагенового изделия возрастает содержание клеток. Кроме того, фагоциты, движущиеся к детриту ММСККП, параллельно лизируют и сам коллаген, ускоряя его деградацию [4, 5, 10], давая возможность роста сосудов при ангиогенезе и миграции различных клеток, например фибробластов. По мере исчезновения инородного коллагенового материала затихает и воспаление, связанное с его присутствием в тканях, что, не исключено, служит главной причиной резкого сокращения общей клеточной инфильтрации, содержания лимфоцитов и нейтрофилов на 4-й неделе.

Процент макрофагов на 1-й неделе и их абсолютное количество через 1 и 2 недели были больше на 50,9%; в 2,5 раза и на 82,8% соответственно, чем на эти же 1 и 2 недели после использования коллагена без ММСККП. При этом к 4-й неделе численная плотность таких фагоцитов после применения клеточных технологий стала уже меньше в 2,8 раза (таблица).

В ткани вместе с коллагеновой мембраной попадают ММСККП, часть из которых нежизнеспособна и быстро подвергается деструкции, к таким местам активно мигрируют макрофаги [9] и инфильтрируют край коллагеновой мембраны. Из-за этого на периферии изделия в первые сроки резко растет количество макрофагов, которые лизируют и поглощают не только клеточный дебрис, происходящий из ММСККП, но и сам инородный коллаген. В результате деструкция имплантата происходит быстрее [10], снижается активность воспалительной реакции, поддерживаемой инородным телом. Вследствие полного разрушения инородного тела и стихания воспалительного процесса через 4 недели в тканях на месте коллагена уменьшается не только общее количество лейкоцитов, но и содержание макрофагов.

Выводы

1. Сразу после подкожной имплантации коллагена инициируется асептический воспалительный процесс, сначала в ответ на операцию с повреждением тканей для внедрения инородного материала, а затем – на само присутствие в организме чужеродного объекта.

2. После имплантации в подкожную клетчатку крыс коллагеновой мембраны из окружающих тканей в ее периферию прорастают сосуды и мигрируют клетки. Численность сосудов и клеточных элементов резко нарастает до 3-й недели и остается на этом уровне до окончания полной деструкции инородного тела.

3. Отличительной особенностью применения коллагеновой мембраны с адсорбированными ММСККП являются отмеченные на периферических отделах через 1 и 2 недели после операции усиление васкуляризации (в том числе и за счет формирования сосудов с участием введенных ММСККП) в 3,4 раза и на 73,6%, соответственно, и клеточной

инфильтрации, возможно, вследствие привлечения иммунокомпетентных клеток детритом ММСККП, на 66,4% и 59%, также соответственно. Такой эффект клеточных технологий в дальнейшем приводит к более быстрой деградации всего имплантированного коллагена, в том числе и более плотных его участков. Сразу после полного лизиса инородного материала резко падает выраженность воспаления: снижаются васкуляризация и клеточная инфильтрация тканей.

4. В течение 2–3 недель все ММСККП, введенные в ткани вместе с коллагеновой мембраной, разрушаются и фагоцитируются макрофагами, одновременно исчезают структуры, созданные из этих ММСККП в результате их дифференцировки. Возможно, что, разрушаясь, ММСККП стимулируют миграцию иммунокомпетентных клеток к своему детриту в силу определенной его антигенности. Лейкоциты фагоцитируют и лизируют не только дебрис ММСККП, но и коллагеновую матрицу, на которой эти клеточные элементы были внесены в организм, что также способствует более быстрой деструкции внедренного коллагена.

Список литературы

1. Lin K., Zhang D., Macedo M.H., Cui W., Sarmiento B., Shen G. Advanced Collagen-Based Biomaterials for Regenerative Biomedicine. *Adv. Funct. Mater.* 2019. vol. 29. no. 3. P. 1804943. DOI: 10.1002/adfm.201804943.
2. Майборodin И.В., Майбородина Е.И., Якимова Н.В., Моторина Ю.П., Пекарев О.Г., Пекарева Е.О. Абсорбируемый шовный материал в организме // *Архив патологии.* 2008. Т. 70. № 2. С. 51-53.
3. Кузнецова И.В., Майборodin И.В., Шевела А.И., Баранник М.И., Манаев А.А., Бромбин А.И., Майбородина В.И. Реакция окружающих тканей на имплантацию абсорбируемых шовных материалов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014. Т. 157. № 3. С. 375-380.
4. Kwiecien J.M., Zhang L., Yaron J.R., Schutz L.N., Kwiecien-Delaney C.J., Awo E.A., Burgin M., Dabrowski W., Lucas A.R. Local Serpin Treatment via Chitosan-Collagen Hydrogel after Spinal Cord Injury Reduces Tissue Damage and Improves Neurologic Function. *J. Clin. Med.* 2020. vol. 9. no. 4. P. 1221. DOI: 10.3390/jcm9041221.
5. Oka N., Nishimura S., Tanaka H., Hashimoto K., Kakinoki R., Akagi M. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia in a hand treated with a reverse digital island flap and artificial skin: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2019. vol. 13. no. 1. P. 87. DOI: 10.1186/s13256-019-2021-z.
6. Aubert L., Dubus M., Rammal H., Bour C., Mongaret C., Boulagnon-Rombi C., Garnotel R.,

Schneider C., Rahouadj R., Laurent C., Gangloff S.C., Velard F., Mauprivez C., Kerdjoudj H. Collagen-based medical device as a stem cell carrier for regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 2017. vol. 18. no. 10. P. 2210. DOI: 10.3390/ijms18102210.

7. Basan T., Welly D., Kriebel K., Scholz M., Brosemann A., Liese J., Vollmar B., Frerich B., Lang H. Enhanced periodontal regeneration using collagen, stem cells or growth factors. *Front. Biosci. (Schol Ed)*. 2017. vol. 9. P. 180-193. DOI: 10.2741/s482.

8. Nguyen B.B., Moriarty R.A., Kamalidinov T., Etheridge J.M., Fisher J.P. Collagen hydrogel scaffold promotes mesenchymal stem cell and endothelial cell coculture for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*. 2017. vol. 105. no. 4. P. 1123-1131. DOI: 10.1002/jbm.a.36008.

9. Майбородин И.В., Хоменюк С.В., Михеева Т.В., Ярин Г. Ю., Майбородина В.И., Оноприенко Н.В., Вильгельми И.А., Шевела А.И. Имплантация коллагеновой мембраны с адсорбированными мультипотентными стромальными клетками в эксперименте // *Клиническая хирургия*. 2019. Т. 86. № 6. С. 53-59. DOI: 10.26779/2522-1396.2019.06.53.

10. Майбородин И.В., Хоменюк С.В., Михеева Т.В., Ярин Г.Ю., Майбородина В.И., Вильгельми И.А., Шевела А.И. Ускорение биодеградации полимера на основе коллагена после адсорбции мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток в эксперименте // *Трансляционная медицина*. 2019. Т. 6. № 5. С. 55–67. DOI: 10.18705/2311-4495-2019-6-5-55-67.

11. Gueldenpfennig T., Houshmand A., Najman S., Stojanovic S., Korzinskas T., Smeets R., Gosau M., Pissarek J., Emmert S., Jung O., Barbeck M. The Condensation of Collagen Leads to an Extended Standing Time and a Decreased Pro-inflammatory Tissue Response to a Newly Developed Pericardium-based Barrier Membrane for Guided Bone Regeneration. *In Vivo*. 2020. vol. 34. no. 3. P. 985-1000. DOI: 10.21873/invivo.11867.

12. Camp D.M., Loeffler D.A., Farrah D.M., Borneman J.N., LeWitt P.A. Cellular immune response to intrastrially implanted allogeneic bone marrow stromal cells in a rat model of Parkinson's disease. *J. Neuroinflammation*. 2009. vol. 6. P. 17. DOI: 10.1186/1742-2094-6-17.

13. Amadeo F., Hanson V., Liptrott N.J., Wilm B., Murray P., Taylor A. Fate of intravenously administered umbilical cord mesenchymal stromal cells and interactions with the host's immune system. *Biomed Pharmacother*. 2023. vol. 7. P. 114191. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114191.