

## БИОМАТЕРИАЛЫ АЛЛОПЛАНТ — ИНГИБИТОРЫ РУБЦЕВАНИЯ КОЖИ ПОСЛЕ ОЖОГОВ

© *А.Б. Нураева, Л.А. Мусина, Е.М. Гареев*

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа

Для цитирования: Офтальмологические ведомости. — 2017. — Т. 10. — № 2. — С. 22–28

Дата поступления: 06.02.2017

Статья принята к печати: 30.03.2017

✧ Аллотрансплантаты для каркасной пластики век серии Аллоплант® способствуют восстановлению анатомического положения и функции века, препятствуют рубцовой тракции тканей после ожогов. Цель исследования — определить уровень фиброгенных факторов после применения биоматериалов Аллоплант для лечения ожоговых ран кожи в эксперименте. На 84 крысах линии Вистар иммуногистохимическим методом в тканях определяли уровень фиброгенных факторов TGF- $\beta$ 1 и FGF-1 после использования биоматериалов Аллоплант для лечения ожоговых ран кожи. Установлено, что после применения аллогенных биоматериалов уровень экспрессии в тканях профиброгенных цитокинов значительно снижается, что способствует торможению пролиферативных процессов фибробластов и препятствует избыточному синтезу коллагена. В процессе репарации тканей аллогенные биоматериалы ингибируют формирование грубого рубца.

✧ **Ключевые слова:** биоматериалы; ингибитор рубца; рубцевание ткани; фиброгенные факторы.

## ALLOPLANT BIOMATERIALS AS POSTBURN SKIN SCARRING INHIBITORS

© *A.B. Nuraeva, L.A. Musina, E.M. Gareev*

Russian Eye and Plastic Surgery Centre of the Russian Federation Health Ministry, Ufa, Russia

For citation: Ophthalmology Journal, 2017;10(2):22-28

Received: 06.02.2017

Accepted: 30.03.2017

✧ Allotransplants for eyelid frame plasty by “Alloplant”® may facilitate recovery of eyelid anatomical position and function and prevent postburn scar tissue traction. Purpose of the study. To determine the level of fibrogenic factors after skin burn wound treatment with Alloplant biomaterials in experiment. The tissue level of TGF- $\beta$ 1 and FGF-1 fibrogenic factors was detected immunohistochemically in 84 Wistar rats treated with Alloplant biomaterials for skin burn wounds. It was established that the tissue level of fibrogenic cytokines reduced significantly after treatment with allogenic biomaterials that leads to inhibition of fibroblast proliferation and prevents excessive collagen synthesis. At tissue reparation, allogenic biomaterials inhibit coarse scar formation.

✧ **Keywords:** biomaterials; scar inhibitor; tissue scarring; fibrogenic factors.

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что рубцевание тканей после повреждений происходит вследствие действия профиброгенных факторов, способствующих избыточному коллагеногенезу. Одним из главных противовоспалительных цитокинов, регулирующих ход событий, является трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$ 1, повышенная экспрессия которого в тканях обычно сопровождается увеличением экспрессии фактора роста фибробластов FGF-1, способствующего усиленной пролифера-

ции фибробластических клеток — главных источников синтеза коллагена при формировании коллагеновых волокон [2].

Ожоги век, впоследствии вызывающие рубцовые деформации, представляют собой не только эстетическую проблему, но и угрозу повреждения роговицы и могут приводить к потере зрительных функций глаза. Большинство осложнений со стороны органа зрения носят вторичный характер и связаны с послеожоговыми укорочениями и выворотами век [15]. Реконструктивные

операции при послеожоговых выворотах нижнего века с использованием аллосухожильных нитей и аллотрансплантата для каркасной пластики век серии Аллоплант® способствуют восстановлению анатомического положения и защитной функции века, а также получению хорошего косметического результата [8]. Аллогенные биоматериалы препятствуют рубцовой тракции и позволяют таким образом сохранить достигнутый во время операции результат по репозиции век [4, 7, 9]. Ранее нами были проведены исследования по изучению морфологических аспектов процессов заживления ожоговых ран после применения аллогенных биоматериалов [6, 10].

*Целью* настоящего исследования явилось определение уровня фиброгенных факторов после применения биоматериалов Аллоплант для лечения ожоговых ран кожи в эксперименте.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследований были использованы половозрелые крысы-самцы линии Вистар (84 крысы) с массой тела 250–300 г. Эксперименты на животных выполнялись с соблюдением Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ Минвуза от 13 ноября 1984 г. № 742). Так как было установлено, что регулирующее влияние на регенеративные процессы в тканях при применении аллогенных биоматериалов оказывают их компоненты и экстрагируемые из них вещества, для проведения экспериментов были использованы диспергированные формы аллогенных биоматериалов [5]. В лаборатории консервации тканей ВЦГПХ из дермы кожи и сухожилий крыс по технологии Аллоплант® были изготовлены инъекционные формы диспергированных аллогенных биоматериалов.

Ожоговые раны кожи у крыс создавали с помощью бытового электрического паяльника (220 В) мощностью 100 Вт [14]. Животным под эфирным наркозом в межлопаточной области спины сбривали шерсть и прикасались паяльником на 10 секунд, создавая при этом ожоговую рану площадью, соответствующей площади прикосновения паяльника (320 мм<sup>2</sup>). После моделирования ожоговой раны кожи животные были распределены на группы: 1-я контрольная группа — спонтанная регенерация без лечения; 2-я контрольная группа — на 3-и сутки после моделирования ожога подкожное введение в зоне поражения препарата актовегина; 3-я опытная группа — на 3-и сутки после моделирования ожога подкожное введение в зоне поражения аллогенного биоматери-

ала, изготовленного по технологии Аллоплант из дермы кожи крыс (ДАБ); 4-я опытная группа — на 3-и сутки после моделирования ожога подкожное введение в зоне поражения аллогенного биоматериала, изготовленного из сухожилий крыс (САБ).

Объектом морфологического и иммуногистохимического исследования стали фрагменты кожных покровов в области термического ожога. Забор материала производился на 4, 7, 14, 21, 30, 60 и 120-е сутки после введения актовегина и аллогенных биоматериалов. Материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафин по общепринятым стандартным методикам. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону. Для иммуногистохимических исследований срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В качестве первичных антител применяли TGF-β1 и FGF-1 в разведении 1 : 300 (Santa Cruz Biotechnology, США). Для демаскировки использовали непрямую стрептавидин-биотиновую систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первичных антител. Подсчет клеток производили в 20 полях зрения каждого образца ( $n = 6$ ) при увеличении  $\times 400$ . Исследование и визуализацию препаратов проводили с использованием микроскопа Leica DMD108 (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения.

Для оценки динамики экспрессии цитокинов в опытных и контрольных группах был использован ДА — метод двухфакторного параметрического дисперсионного анализа [11, 12]. В качестве контролируемых факторов выступали способы воздействия на участок кожи, подвергнутый термическому ожогу: три описанных выше варианта его лечения и его отсутствие в 1-й контрольной группе без лечения, а также сроки наблюдения за числом клеток, экспрессирующих TGF-β1 и FGF-1. Метод ДА позволяет оценивать степень влияния одного или нескольких контролируемых факторов и их сочетаний на средний уровень изучаемого признака в виде «коэффициента влияния фактора» ( $\eta^2$ ) — доли вариации (в %) изучаемого признака, детерминированной именно контролируемым фактором; достоверность этого влияния через критерий Фишера ( $F_d$ ) и автоматически оценивать достоверность различий средних значений признака

при разных грациях (степенях или способах проявления) контролируемого фактора по критерию *Fd*. Предварительный просмотр полученного массива данных показал, что число экспрессирующих клеток TGF- $\beta$ 1 и FGF-1 на отдаленных сроках наблюдения резко снижается, возникают часто повторяющиеся и нулевые значения. Чтобы избежать некорректных оценок, межгрупповые сравнения осуществлялись также и с применением непараметрического (рангового) метода Манна – Уитни [13].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й контрольной группе крыс без лечения заживление ожоговой раны кожи происходило с длительным сохранением струпа, запоздалой эпителизацией и торможением процесса созревания новообразованной соединительной ткани вследствие выраженных воспалительных процессов. Репаративная регенерация кожных покровов была неполной с формированием грубой рубцовой ткани (рис. 1, *a*).

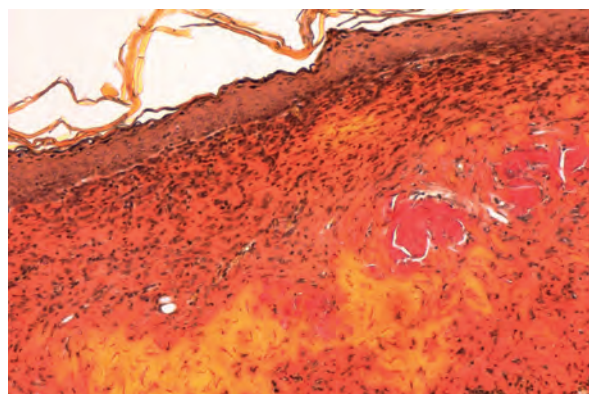
Во 2-й контрольной группе животных при лечении актовегином эпителизация раны происходила быстрее, но отмечалось торможение процессов регенерации в дермальной пластинке кожи. Воспалительные процессы превалировали над репаративными, грануляционная ткань длительно оставалась незрелой и в итоге также подвергалась грубому рубцеванию (рис. 1, *b*).

В опытных группах животных, которым в пораженную зону подкожно вводили диспергированные аллогенные биоматериалы (изготовленные из дермы кожи и сухожилий — ДАБ и САБ),

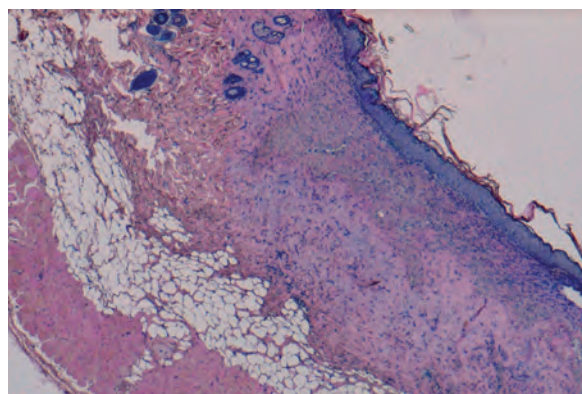
отмечались быстрая пролиферация эпителиального слоя, отграничение некротических масс и быстрая десквамация струпа с раны. Грануляционная ткань в ране созревала в собственную соединительнотканную пластинку кожи, почти идентичную по структуре неповрежденной окружающей ткани (рис. 2).

Неравнозначный механизм заживления ткани в контрольных и опытных группах объясняется определённым цитокиновым статусом клеток, участвующих в заживлении раны. Анализ последовательных изменений численности клеток, экспрессирующих противовоспалительный цитокин трансформирующий фактор TGF- $\beta$ 1, показал, что на 4-е сутки опыта средняя численность экспрессирующих клеток TGF- $\beta$ 1 во всех группах была примерно одинаково достаточно мала (рис. 3). Значимо не различались средние уровни основной контрольной группы без лечения и группы с лечением актовегином ( $p > 0,33$ ), а также опытных групп с введением ДАБ и САБ ( $p > 0,24$ ).

В дальнейшем наступала фаза роста средней численности клеток, экспрессирующих TGF- $\beta$ 1. В первой контрольной группе (без лечения) средний уровень численности клеток, экспрессирующих TGF- $\beta$ 1, был значимо выше на всей фазе роста, причём статистически значимый максимум ( $96,0 \pm 9,9$ ) достигался к 21-му дню. Максимального уровня во второй контрольной группе (лечение актовегином) численность таких клеток достигала к 14-му дню после ожога и составляла  $75,6 \pm 6,7$ , а в группах с введением ДАБ и САБ он был практически в 2 раза ниже ( $32,8 \pm 5,4$  и  $31,6 \pm 5,6$  соответственно) и значимо между



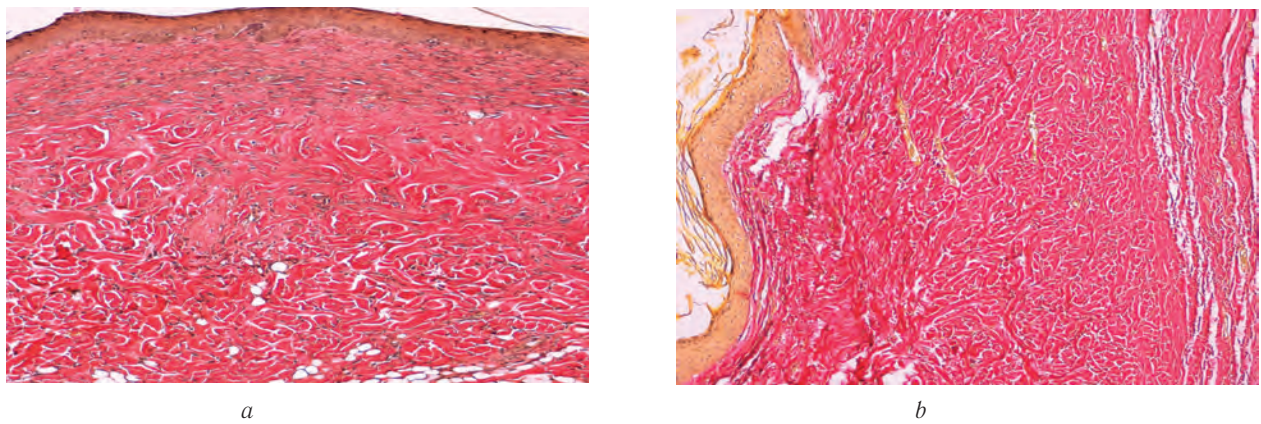
*a*



*b*

**Рис. 1.** Репаративная регенерация кожных покровов: *a*) формирование плотной рубцовой ткани на месте ожога у крысы 1-й контрольной группы (без лечения) через 4 месяца. Окраска по Ван Гизону. Увел.  $\times 100$ ; *b*) рубцовая ткань на месте ожоговой раны у крысы 2-й контрольной группы (лечение актовегином) через 4 месяца. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 40$

**Fig. 1.** *a*) Dense scar tissue formation at the burn site in the rat from the 1st control group (without treatment) after 4 months. Van Gieson staining. Magnification  $\times 100$ ; *b*) Scar tissue at the burn site in the rat from the 2nd control group (with actovegin treatment) after 4 months. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification  $\times 40$

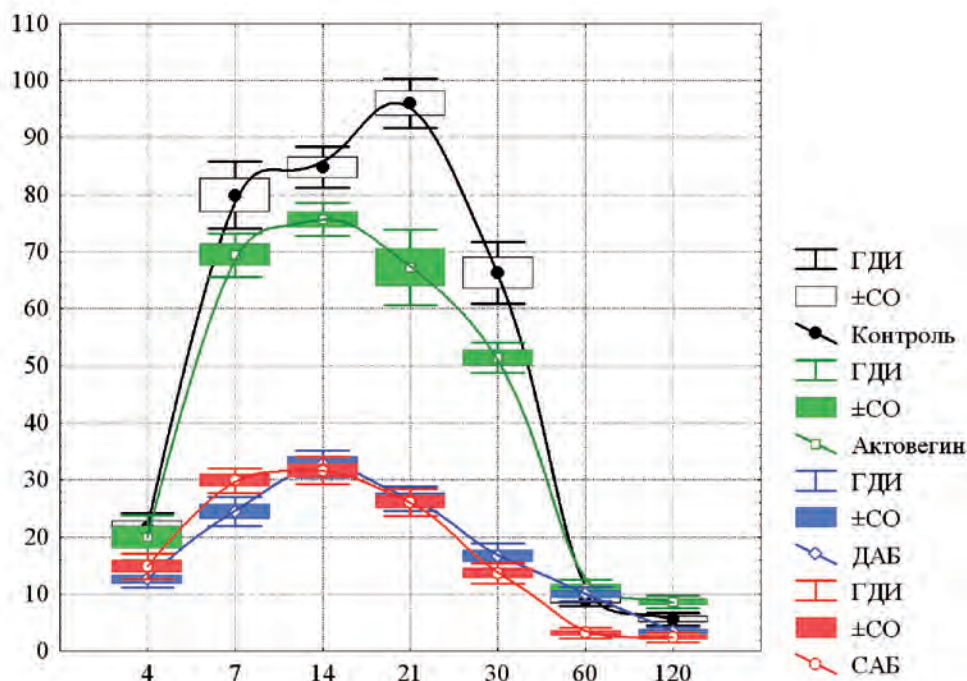


**Рис. 2.** Репаративная регенерация кожных покровов: *a)* область ожоговой раны у крысы опытной группы (подкожное введение ДАБ) через 4 месяца. Окраска по Ван Гизону. Увел.  $\times 100$ ; *b)* область ожоговой раны у крысы опытной группы (подкожное введение САБ) через 4 месяца. Окраска по Ван Гизону. Увел.  $\times 100$

**Fig. 2.** *a)* Burn wound area in the rat from the study group (subcutaneous dermal allogenic material injection) after 4 months. Van Gieson staining. Magnification  $\times 100$ ; *b)* Burn wound area in the rat from the study group (subcutaneous tendinous allogenic material injection) after 4 months. Van Gieson staining. Magnification  $\times 100$

опытными группами не различался ( $p > 0,56$ ). На фазе снижения значимо наименьшее среднее число клеток, экспрессирующих TGF- $\beta 1$ , достигалось к 60-му дню после ожога в опытной группе с введением САБ —  $3,2 \pm 2,1$ . К 120-м суткам количество таких клеток в данной группе снижалось до  $2,4 \pm 1,8$ , однако это снижение по сравнению с предыдущим сроком статистически незначимо

( $p > 0,10$  по обоим критериям), что позволяет говорить об определённой стабилизации их количества на минимальном уровне в отдалённые сроки наблюдения. В контрольных группах достаточное приближение к такому низкому уровню имеет место лишь к 120-му дню, когда рубец полностью сформировался:  $5,6 \pm 2,5$  в контрольной группе (без лечения),  $8,6 \pm 2,6$  при лечении актовегином.



**Рис. 3.** Динамика средней численности клеток, экспрессирующих TGF- $\beta 1$ , в коже крыс в разные сроки после термического ожога в 1-й контрольной группе (без лечения), при лечении актовегином и введении ДАБ и САБ. По оси абсцисс — сроки наблюдения в днях после нанесения термического ожога и начала лечения. По оси ординат — число клеток, экспрессирующих TGF- $\beta 1$

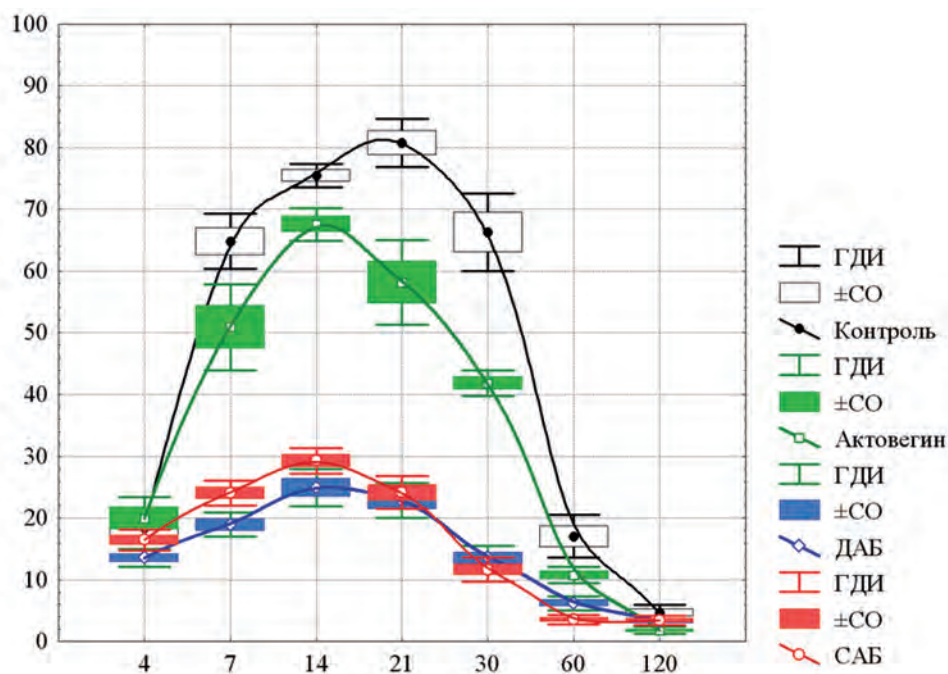
**Fig. 3.** The changes in the mean number of cells expressing TGF- $\beta 1$  in rats' skin at different time points after the thermal burn in the 1st control group (without treatment), after the actovegin treatment and after injections of the dermal and tendinous allogenic material. On the horizontal axis: the observation time (days) after thermal burn and treatment start. On the vertical axis: the number of cells expressing TGF- $\beta 1$

При этом сравнение по критерию Манна – Уитни показало, что отмеченные к этому сроку наблюдения различия в численности клеток, экспрессирующих TGF- $\beta$ 1, статистически значимы ( $p < 0,002$  и менее). На численность клеток, экспрессирующих цитокин FGF-1, наиболее мощное влияние оказывал «фактор времени» ( $\eta^2 = 47\%$ ,  $F = 539$ ,  $p \ll 0,0001$ ). Существенно более слабое влияние на этот параметр оказывал «фактор группы» ( $\eta^2 = 29\%$ ,  $F = 678$ ,  $p \ll 0,0001$ ) и гораздо более слабое ( $\eta^2 = 16\%$ ,  $F = 63$ ,  $p \ll 0,0001$ ) — сочетание обоих факторов.

Последовательные изменения численности клеток, экспрессирующих цитокин FGF-1, носят, безусловно, нелинейный характер и включают в себя фазу роста (первые 2–3 недели после ожога) и последующую фазу снижения численности (рис. 4). На диаграмме хорошо видно, что на первом этапе измерений (4-е сутки) средняя численность клеток, экспрессирующих цитокин FGF-1, достаточно близка или практически совпадает:  $18,4 \pm 5,7$  в контрольной группе,  $19,9 \pm 8,0$  при лечении актовегином,  $13,6 \pm 3,3$  при введении ДАБ и  $16,4 \pm 3,9$  при введении САБ. При этом значимо не различаются средние уровни контрольной группы и группы с приме-

нением актовегина ( $p > 0,37$ ), а также опытных групп с введением ДАБ и САБ ( $p > 0,10$ ). В последующие 2–3 недели численность клеток, экспрессирующих FGF-1, во всех четырёх группах возрастает, однако в контрольной группе и при применении актовегина это прирост практически четырёх- и трёхкратный, а в группах с введением ДАБ и САБ гораздо меньше. Заметно также, что в группах с лечением максимум средней численности таких клеток достигается к 14-му дню после ожога, а в контрольной группе — лишь к 21-му дню, что объясняется затяжным характером воспалительных процессов в ране без лечения.

Полученные результаты показали, что при лечении ожога кожи аллогенными биоматериалами максимальная численность клеток, экспрессирующих FGF-1, значимо ниже, чем в контрольной группе, причём в группах с введением ДАБ и САБ она ниже примерно втрое (  $24,9 \pm 6,9$  и  $29,3 \pm 4,7$  соответственно). При лечении актовегином «пиковая» средняя численность таких клеток значимо ниже, чем в контрольной группе без лечения, но всё же достаточно близка к ней ( $67,5 \pm 6,0$ ). По прошествии двух (в контрольной группе трёх) недель после воз-



**Рис. 4.** Динамика средней численности клеток, экспрессирующих FGF-1, в коже крыс в разные сроки после термического ожога в 1-й контрольной группе (без лечения), при лечении актовегином и введении ДАБ и САБ. По оси абсцисс — сроки наблюдения в днях после ожога и начала лечения. По оси ординат — число клеток, экспрессирующих FGF-1

**Fig. 4.** The changes in the mean number of cells expressing FGF-1 in the rats' skin at different times after the thermal burn in the 1st control group (without treatment), after the actovegin treatment and after injections of the dermal and tendinous allogenic material. On the horizontal axis: the observation time (days) after thermal burn and treatment start. On the vertical axis: the number of cells expressing FGF-1

никновения ожога численность экспрессирующих клеток FGF-1 во всех группах последовательно снижается. При этом к 60-му дню в группах с введением ДАБ и САБ она, составляя в среднем  $6,2 \pm 2,6$  и  $3,5 \pm 1,7$  ( $p > 0,06$ ) соответственно, значимо ( $p < 0,0001$ ) и значительно ниже, чем в контрольной группе ( $17,0 \pm 7,9$ ) и в группе с лечением актовегином ( $10,7 \pm 2,9$ ). Определённое выравнивание средней численности клеток, экспрессирующих FGF-1, на фоне дальнейшего общего падения их количества происходит к 120-му дню. В контрольных группах и группах с введением ДАБ и САБ эти значения оказались очень близки, составляя в среднем  $4,6 \pm 2,8$ ;  $3,3 \pm 2,0$  и  $3,4 \pm 1,7$  соответственно. Эти три значения статистически достоверно не различались ни по критерию *Fd*, ни по критерию Манна – Уитни. Причём средние значения для групп ДАБ и САБ можно считать практически совпадающими. Следует также отметить, что средняя численность клеток, экспрессирующих FGF-1, в группах с введением ДАБ и САБ на всех этапах наблюдения очень близка и значимо не различается ( $p > 0,06-0,68$ ), исключая 14-й день ( $p < 0,01$ ), когда в этих группах численность таких клеток принимает максимальные значения.

Таким образом, проведённые исследования показали, что при использовании аллогенных биоматериалов для лечения ожоговых ран кожи уровень экспрессии цитокинов TGF- $\beta$ 1 и FGF-1 в регенерирующих тканях значительно снижается (при сравнении с контрольными группами). Это способствует торможению пролиферативных процессов фибробластов и препятствует синтезу избыточного коллагена. Установлено, что экстракты аллогенных биоматериалов серии Аллоплант® обладают ингибирующими свойствами клеточной пролиферации, в частности фибробластов [3]. При имплантации аллогенных биоматериалов в ткани живого организма из них происходит дозированная экстракция гиалуроновой кислоты и сульфатированных гликозаминогликанов (дерматан- и кератансульфатов), которые играют структурно-информативную роль для фибробластов через макрофаги, регулирующих паренхиматозно-стромальные взаимоотношения [1]. Опираясь на полученные нами результаты экспериментального исследования, можно полагать, что продукты резорбции биоматериалов Аллоплант®, применяемых для пластики век после ожогов, создают в зоне регенерации микроокружение, которое оказывает тормозящее воздействие на миграцию и пролиферацию фибробластических клеток, пре-

пятствуя рубцовой тракции тканей, и способствует формированию структурно-функционального соединительнотканного регенерата.

## ВЫВОДЫ

1. При заживлении ожоговых ран кожи без лечения и при лечении актовегином в тканях выявляется выраженная экспрессия профиброгенных цитокинов TGF- $\beta$ 1 и FGF- $\beta$ , которая способствует избыточному синтезу коллагеновых волокон и формированию грубой рубцовой ткани.
2. При заживлении кожных ран после ожогов биоматериалы Аллоплант® оказывают супрессорное действие на фиброгенные факторы (противовоспалительные цитокины TGF- $\beta$ 1 и FGF- $\beta$ ), сдерживая пролиферацию фибробластов и синтез ими избыточного коллагена и таким образом ингибируя рубцевание кожи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лебедева А.И. Регуляция паренхиматозно-стромальных взаимоотношений при коррекции дефектов скелетной мышцы аллогенным биоматериалом // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. – № 1. – С. 51–56. [Lebedeva A.I. Reguljacija parenhimatozno-stromal'nyh vzaimootnoshenij pri korrekcii defektov skeletnoj myshcy allogennym biomaterialom. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja dermatokosmetologija*. 2014(1):51-56. (In Russ.)]
2. Лебедева А.И. Аллогенный губчатый биоматериал — ингибитор фиброза поврежденной скелетной мышечной ткани // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13. – № 4. – С. 37–44. [Lebedeva A.I. Allogennyj gubchatyj biomaterial — inhibitor fibroza povrezhdennoj skeletnoj myshechnoj tkani. *Rossijskij bioterapevtičeskij žurnal*. 2014;13(4):37-44. (In Russ.)]
3. Мулдашев Э.Р., Уимен Т.Дж., Курчатова Н.Н., и др. Влияние экстракта трансплантата для пластики века серии Аллоплант на синтез ДНК в культуре клеток // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – № 1. – С. 75–79. [Muldashiev JeR, Uimen TDzh, Kurchatova NN, et al. Vlijanie jekstrakta transplantata dlja plastiki veka serii Alloplant na sintez DNK v kul'ture kletok. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 1994;(1):75-79. (In Russ.)]
4. Мулдашев Э.Р. Пластическая офтальмохирургия // Регенеративная медицина. – Уфа: Башкортостан, 2014. – С. 77–118. [Muldashiev JeR. Plasticheskaja oftalmohirurgija. In: *Regenerativnaja medicina*. Ufa: Bashkortostan; 2014. P. 77-118. (In Russ.)]
5. Муслимов С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии. – Уфа: Башкортостан, 2000. – 168 с. [Muslimov SA. *Morfologičeskije aspekty regenerativnoj hirurgii*. Ufa: Bashkortostan; 2000. 168 p. (In Russ.)]
6. Мусина Л.А., Нураева А.Б. Заживление ожоговых ран при применении аллогенных биоматериалов (экспери-

- ментально-морфологическое исследование) // Вестник ОГУ. — 2015. — Т. 187. — № 12. — С. 142–145. [Musina LA, Nuraeva AB. Zazhivlenie ozhogovyh ran pri primenenii allogennyh biomaterialov (jeksperimental'no-morfologicheskoe issledovanie). *Vestnik OGU*. 2015;187(12):142-145 (In Russ.)]
7. Нураева А.Б. Восстановительная хирургия при последствиях травм и ожогов век // Вестник ОГУ. — 2010. — № 12. — С. 168–169. [Nuraeva AB. Vosstanovitel'naja hirurgija pri posledstvijah travm i ozhogov vek. *Vestnik OGU*. 2010;(12):168-169. (In Russ.)]
  8. Нураева А.Б. Способ хирургического лечения послеожогового выворота верхнего и нижнего век. Патент № 2578846. 2015. [Nuraeva AB. Sposob hirurgicheskogo lechenija posleozhogovogo vyvorota verhnego i nizhnego vek. Patent No 2578846. 2015 (In Russ.)]
  9. Нураева А.Б. Применение технологий «Аллоплант» в случаях одностороннего послеожогового рубцового выворота верхнего и нижнего век // Практическая медицина. — 2016. — № 6. — С. 122–125. [Nuraeva AB. Primenenie tehnologij "Alloplant" v sluchajah odnostoronnego posleozhogovogo rubcovogo vyvorota verhnego i nizhnego vek. *Prakticheskaja medicina*. 2016;(6):122-125 (In Russ.)]
  10. Нураева А.Б., Мусина Л.А. Структурные изменения биоматериалов Аллоплант при пластике послеожоговых дефектов век // Практическая медицина. — 2016. — № 6. — С. 126–129. [Nuraeva AB, Musina LA. Strukturnye izmenenija biomaterialov Alloplant pri plastike posleozhogovyh defektov vek. *Prakticheskaja medicina*. 2016;(6):126-129 (In Russ.)]
  11. Плохинский Н.А. Биометрия. — М.: Изд-во МГУ, 1970. — 367 с. [Plohinskij NA. Biometrija. Moscow: Izd-vo MGU; 1970. 367 p. (In Russ.)]
  12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ: STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. [Rebrova OJu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm: STATISTICA. Moscow: Mediasfera; 2002. (In Russ.)]
  13. Холлендер М., Вульф Д. Непараметрические методы статистики. — М.: Финансы и статистика, 1983. [Hollender M, Vul'f D. Neparametricheskie metody statistiki. Moscow: Finansy i statistika; 1983. (In Russ.)]
  14. Шин Ф.Е., Стрельников П.И., Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия экспериментальных ожоговых ран // Лазерная медицина. — 2009. — № 13. — С. 55–60. [Shin FE, Strel'nikov PI, Stranadko EF. Fotodinamicheskaja terapija jeksperimental'nyh ozhogovyh ran. *Lazernaja medicina*. 2009;(13):55-60. (In Russ.)]
  15. Malhotra R, Sheikh I, Dheansa B. The management of Eyelid Burns. *Survey of Ophthalmology*. 2009;54(3):356-371. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.02.009.

## Сведения об авторах:

**Айгуль Булатовна Нураева** — канд. мед. наук, заведующая отделением офтальмологии. ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа. E-mail: a.nuraeva@mail.ru.

**Ляля Ахияровна Мусина** — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела морфологии. ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа. E-mail: morphoplant@mail.ru.

**Евгений Мусинович Гареев** — канд. биол. наук, заведующий отделом медико-биологической статистики. ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа. E-mail: em46@list.ru.

## Information about the authors:

**Aygul B. Nuraeva** — PhD, the Head of the Ophthalmologic Department. Federal State Budgetary Institution "The Russian Eye and Plastic Surgery Centre of Ministry of Healthcare of Russia", Ufa, Russia. E-mail: a.nuraeva@mail.ru.

**Lyalya A. Musina** — Doctor of Science (Biology), Senior Research Fellow of Morphology Department. Federal State Budgetary Institution "The Russian Eye and Plastic Surgery Centre of Ministry of Healthcare of Russia", Ufa, Russia. E-mail: morphoplant@mail.ru.

**Evgeniy M. Gareev** — Candidate of Science (Biology), the Head of Medical and Biological Statistics the Department. Federal State Budgetary Institution "The Russian Eye and Plastic Surgery Centre of Ministry of Healthcare of Russia", Ufa, Russia. E-mail: em46@list.ru.