

ВОССТАНОВЛЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ НА РАНЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ДЕРМАЛЬНОГО ЭКВИВАЛЕНТА НА ОСНОВЕ ФИБРИНА

© Н. М. Юдинцева,¹ Н. М. Плескач,¹ Л. В. Смагина,¹ М. И. Блинова,¹
И. А. Самусенко,² Г. П. Пинаев¹

¹ Институт цитологии РАН и ² Всероссийский центр экстренной
и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург;
¹ электронный адрес: yudintceva@mail.ru

В данной работе проведен анализ эффективности заживления ран у крыс при внесении в них дермального эквивалента (ДЭ) на основе фибрина с заключенными в него дермальными фибробластами. Результаты гистологических исследований биоптатов новообразованной дермы в процессе ее восстановления в модельной ране у лабораторных животных показали положительное влияние ДЭ на основе фибрина на заживление раны. Было выявлено достоверное увеличение площади коллагеновых волокон, увеличение количества прекапилляров, капилляров и посткапилляров в грануляционной ткани при внесении в них ДЭ на основе фибрина по сравнению с крысами контрольной группы, что характеризовало более интенсивные темпы репарации.

Ключевые слова: фибробласты, фибрин, коллаген.

Основными клетками, создающими структурную основу для формирования разных тканей в процессе морфогенеза и при регенерации после повреждения, являются фибробласты (Хэм, Кормак, 1983).

Интенсивно синтезируя белки внеклеточного матрикса (ВКМ), они восстанавливают поврежденную дерму, на которой затем формируется эпидермис. В экспериментальных условиях *in vitro* наиболее приближенным к условиям организма является культивирование клеток в трехмерных конструкциях, например таких, как коллагеновый гель. Однако при этом на синтез клетками белков ВКМ активно влияет микроокружение, в данном случае коллаген, и скорость продуцирования клетками белков ВКМ быстро снижается (Mauch et al., 1988).

В качестве компонента, который не оказывает такого влияния, как коллаген, на синтез клетками белков ВКМ, может быть предложен фибриновый гель. *In vitro* исследование действия фибрина на фибробласты демонстрирует, что фибрин незначительно ингибирует пролиферацию и увеличивает синтез коллагена фибробластами. Изучение функциональной активности клеток, культивируемых в фибриновом геле, представляет интерес в связи с тем, что в результате реорганизации фибринового сгустка образуется грануляционная ткань, которую активно синтезируют и реорганизуют фибробласты.

Раневое заживление начинается после разрыва сосудов и контакта плазмы крови с поврежденной тканью. Формируется фибриновый сгусток, который содержит главным образом фибрин, фибронектин, витронектин и другие белки (Clark et al., 1981; Yamada, Clark, 1996), которые формируют структурную основу для миграции клеток, вовлеченных в процесс ранней стадии заживления

(Clark, 1996). В фибриновый сгусток также немедленно поступают другие клетки, такие как нейтрофилы, лимфоциты, моноциты и макрофаги, а также фиброциты, которые затем дифференцируются в фибробласты (Postlethwaite et al., 2004). Эндотелиальные клетки, поступая в фибриновый сгусток, начинают формировать капилляры. В модели *in vitro* трехмерный фибриновый гель формирует структуру, сходную с фибриновым сгустком, образующимся после повреждения.

Фибробласты в фибриновом сгустке синтезируют большое количество белков внеклеточного матрикса, различных факторов роста и ферментов. В процессе ремоделирования клетками фибриновый матрикс постепенно разрушается. Контакт клеток с наработанным ими коллагеном снижает их синтетическую активность (Grinnell, 1994; Clark et al., 1995). Затем большая часть фибробластов уходит в апоптоз и происходит постепенный переход от грануляционной ткани к формированию рубца. В модели *in vitro* трехмерный коллагеновый гель имеет сходство с более поздней стадией заживления — образованием грануляционной ткани (Tonnesen et al., 2000).

В настоящее время в клинической практике для лечения ран различной этиологии применяются клеточные продукты, в том числе дермальный эквивалент на основе коллагена, который создается и в нашей лаборатории (Мельцова и др., 2007). Для приготовления ДЭ применяется коллаген I типа, полученный из сухожилий крысиных хвостов по стандартной методике (Chandrakasan et al., 1967). Использование эквивалента на основе фибрина может стать более адекватным для применения в клинике, так как фибрин является белком плазмы крови человека. Применение ДЭ на основе фибрина моделирует те

процессы, которые происходят на ранней стадии заживления раны. Известно, что фибробласты, заключенные в фибриновый гель, активно синтезируют белки ВКМ (Ikada, 2006), что может положительно повлиять на процесс репарации.

Таким образом, задача работы заключалась в сравнении влияния ДЭ на основе фибрина или коллагена на процесс раневого заживления на модельной ране у лабораторных животных (крыс) после трансплантации ДЭ в обеих модификациях. Эффективность действия вариантов ДЭ сравнивали по проявлению экссудативно-продуктивного воспаления в ране, ангиогенезу, продукции фибробластами коллагеновых волокон и экспрессии виментина — маркерного белка фибробластов.

Материал и методика

Выделение и культивирование фибробластов. Фибробласты человека выделяли методом миграции из кожи взрослых доноров. Была использована кожа лица, полученная в результате косметологических операций и любезно предоставленная сотрудниками косметологической фирмы Медакс (Санкт-Петербург). Кожу промывали физиологическим раствором PBS (137 мМ NaCl, 7 мМ Na₂HPO₄, 1.5 мМ KH₂PO₄ и 267 мМ KCl, pH 7.4) и нарезали на небольшие фрагменты (5—10 мм). Затем помещали в чашки Петри, накрывали покровным стеклом и добавляли среду DMEM (ICN, США), содержащую 18 % эмбриональной сыворотки коров (Gibco, США). Миграция клеток из кусочков кожи начиналась через 3—5 сут, через 14—20 сут на дне чашки фибробласты образовывали монослой. В работе были использованы фибробласты 3—5-го пассажей.

Приготовление ДЭ на основе фибрина. Для приготовления фибринового геля использовали коммерческий препарат фибриноген, выделенный из плазмы крови человека (Calbiochem, США). Фибриноген разводили в дистиллированной воде до концентрации 2 мг/мл и хранили при -20 °С. Суспензию дермальных фибробластов в среде DMEM (ICN, США), содержащей 10 % эмбриональной сыворотки коров (Gibco, США), добавляли к раствору фибриногена при комнатной температуре. Аликвоты приготовленной смеси вносили в лунки 24-луночной платы по 1 мл, к каждой аликвоте добавляли по 10 ед. тромбина (Sigma, США), так чтобы концентрация фибробластов составляла $1 \cdot 10^5$ кл./мл, а конечная концентрация фибрина — 1 мг/мл. Полученную смесь инкубировали при 37 °С в атмосфере 5 % CO₂ до полной полимеризации геля. Полимеризация и образование фибрина происходят благодаря действию тромбина, который отрезает от фибриногена фибринопептид А от α-цепи, иницируя таким образом полимеризацию. Через 60 мин в каждую лунку добавляли по 1 мл питательной среды DMEM, содержащей 10 % эмбриональной сыворотки коров (Gibco, США). ДЭ культивировали в течение 10 сут.

Приготовление ДЭ на основе коллагена. Для приготовления коллагенового геля использовали коллаген I типа, полученный из сухожилий крысиных хвостов по стандартной методике (Chandrakasan et al., 1967). Стерильный 0.34 М раствор NaOH добавляли в концентрированную питательную среду 199 в соотношении 1 : 1. Полученную смесь соединяли с охлажденным раствором коллагена, после чего добавляли суспензию фибробластов в питательной среде DMEM (ICN, США), содержа-

щей 10 % эмбриональной сыворотки (Gibco, США). Концентрация фибробластов на экспериментальную лунку 24-луночной платы составляла $1 \cdot 10^5$ кл./мл, а конечная концентрация коллагена в ДЭ — 2 мг/мл. Аликвоты приготовленной смеси по 1 мл помещали в лунки 24-луночной платы. Полученную смесь инкубировали при 37 °С в атмосфере 5 % CO₂ до полной полимеризации геля. Через 60 мин в каждую лунку добавляли по 1 мл питательной среды DMEM (ICN, США), содержащей 10 % эмбриональной сыворотки коров (Gibco, США). ДЭ культивировали в течение 10 сут.

Тестирование ДЭ проводили на трех группах крыс линии Wistar, в каждой группе было по 3 крысы: 1-я группа — животные с экспериментальной раной без внесения ДЭ (контроль); 2-я группа — животные с экспериментальной раной, в которую внесен ДЭ на основе коллагена; 3-я группа — животные с экспериментальной раной, в которую внесен ДЭ на основе фибрина.

На спине экспериментальной крысы срезали часть кожи нужного диаметра, примерно 2—2.5 см до мышечной фасции. Для предотвращения эпителизации раны за счет собственных клеток из ткани, окружающей рану, вшивали специальное кольцо из вакуумированной резины. В кольцо помещали имплантат, затем накрывали его неадгезивной повязкой и ватным тампоном. После этого верхний край кольца сшивали накрест, для того чтобы защищающие повязки остались на месте.

ДЭ вносили в рану и оставляли на 7 сут. На 8-е сут кожно-мышечный лоскут, взятый у крыс, фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина в течение 24 ч, после чего материал стандартно обрабатывали в спиртах возрастающей концентрации (70—95 %), ксилоле и парафине для изготовления гистологических, гистохимических и иммуногистохимических препаратов с толщиной серийных парафиновых срезов 3—5 мкм.

Гистологические методы. Для микроскопии срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Выявляли коллагеновые волокна окрашиванием по Ван-Гизону (Автандилов, 1998). Иммуногистохимически определяли содержание виментина (белка, синтезируемого фибробластами, клетками эндотелия, гладкомышечными клетками и лимфоцитами) с использованием моноклональных мышиных антител (DakoCytomation, Дания). Постановку реакции проводили непрямым трехступенчатым иммуноферментным методом визуализации LSAB (Labeled streptavidin—biotin, DakoCytomation, LSAB 2 System — HRP); выявление пероксидазной активности осуществляли с помощью 3,3-диаминобензидина, препараты докрашивали гематоксилином Майера. Полуколичественную оценку экспрессии виментина проводили тотально во всем срезе.

Морфологическое исследование гистологических препаратов, окрашенных гистохимическим и иммуногистохимическим методами, проводили при помощи светоптического микроскопа Leica DM LS (Германия). Микроморфометрические измерения выполняли с помощью окуляр-микрометра. Количественно оценивали площадь коллагена при помощи программы «Видеотест Морфология 4.0», оценивая 5 полей зрения под микроскопом при увеличении объектива 20×.

Эффективность восстановления ткани. Следующие параметры в поле зрения оценивали условно в баллах: состав и степень выраженности воспалительной инфильтрации раны лимфоцитами, гистиоцитами, лейкоцитами и гигантскими многоядерными клетками (выра-

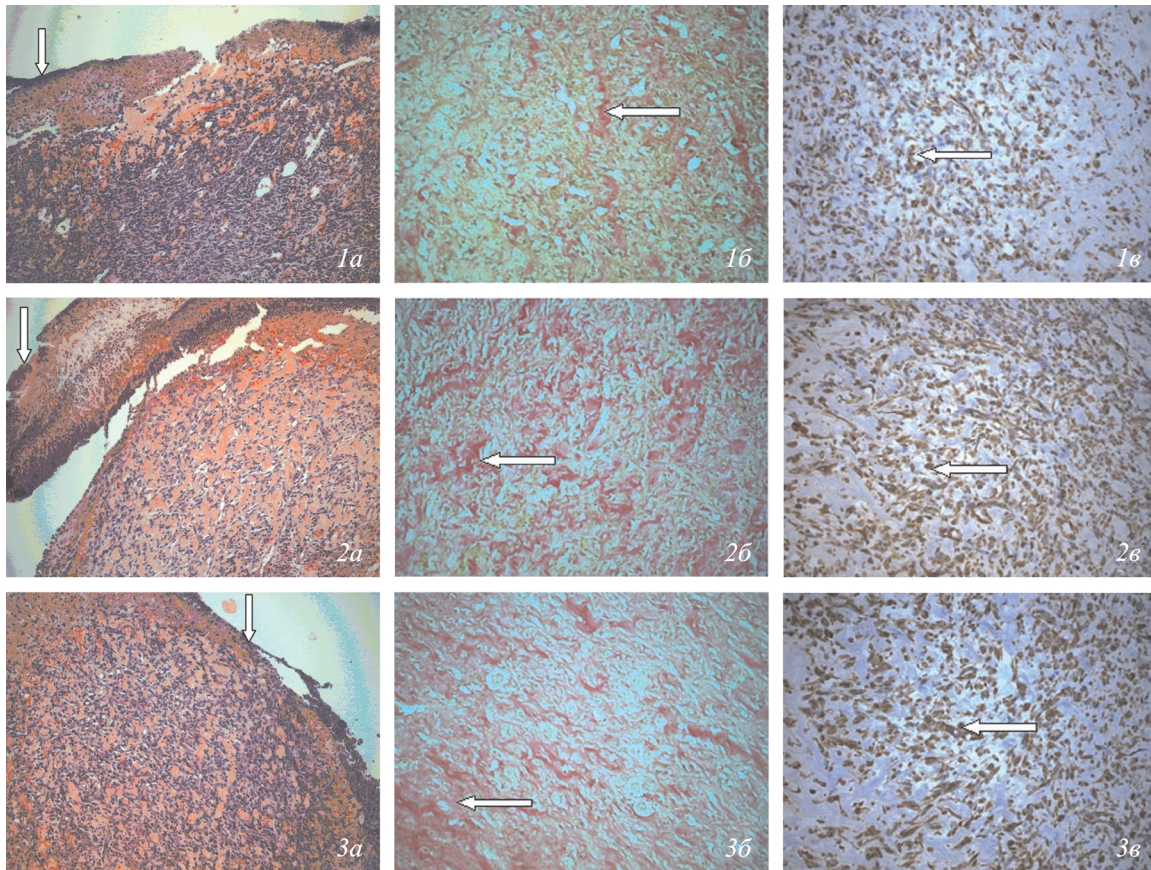


Рис. 1. Грануляционная ткань контрольной группы.

a — струп (показан *стрелкой*), окраска гематоксилином и эозином; *б* — новообразованный коллаген (показан *стрелкой*), окраска по Ван-Гизону; *в* — виментин в цитоплазме фибробластов и эндотелии капилляров (показан *стрелкой*). Увел.: об. 20× (*a*), 40× (*б*, *в*).

Рис. 2. Грануляционная ткань в присутствии ДЭ на основе коллагена.

a — струп (показан *стрелкой*), окраска гематоксилином и эозином; *б* — новообразованный коллаген (показан *стрелкой*), окраска по Ван-Гизону; *в* — виментин в цитоплазме фибробластов и эндотелии капилляров (показан *стрелкой*). Увел.: об. 20× (*a*), 40× (*б*, *в*).

Рис. 3. Грануляционная ткань в присутствии ДЭ на основе фибрина.

a — струп (показан *стрелкой*), окраска гематоксилином и эозином; *б* — новообразованный коллаген (показан *стрелкой*), окраска по Ван-Гизону; *в* — виментин в цитоплазме фибробластов, эндотелии капилляров (показан *стрелкой*). Увел.: об. 20× (*a*), 40× (*б*, *в*).

женная — 3, умеренно выраженная — 2, слабо выраженная — 1). Кроме того, определяли толщину струпа в ране в мкм, число микрососудов капиллярного типа в срезе (прекапилляры, капилляры в посткапилляры) и площадь коллагеновых волокон, мкм².

Математическую обработку полученных клинико-морфологических данных проводили методами вариационной статистики при помощи программы Microsoft Excel, определяя следующие показатели: среднее значение, ошибку среднего и достоверность различий между группами сравнения с вычислением критерия Стьюдента и уровня значимости (α), доверительного интервала (P); различия считали достоверными при $P < 0.05$.

Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры Leica DC320.

Результаты

Гистологический, гистохимический и иммуногистохимический анализ степени заживления ран у разных групп животных дал следующие результаты.

Биоптаты крыс группы 1 (контроль). На 7-е сут эпидермис в ране отсутствовал, так как раневая поверхность была изолирована от окружающих тканей, в том числе и от эпидермиса, кольцом из вакуумированной резины. Раневой дефект эпидермиса у крыс был покрыт струпом из фибрина с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Отек отсутствовал, лимфогистиоцитарная инфильтрация была умеренно выраженной и составляла 2 балла, лейкоцитарная инфильтрация в грануляционной ткани наблюдалась в виде единичных лейкоцитов, инфильтрация гигантскими многоядерными клетками отсутствовала. Среднее значение толщины струпа составляло 762.5 ± 12.6 мкм. В дерме имелось разрастание грануляционной ткани, среднее число прекапилляров, капилляров и посткапилляров в 10 полях зрения составляло 14.8 ± 3.1 (рис. 1, *a*).

Гистохимическое окрашивание коллагеновых волокон по Ван-Гизону показало, что коллагенообразование носило слабовыраженный характер, средняя площадь коллагена составляла 7663.4 ± 293.8 мкм² (рис. 1, *б*).

Иммуногистохимическое мечение виментина обнаружило его диффузное распределение в фибробластах и эн-

Количественные и полуколичественные показатели заживления ран у крыс различных групп

| Номер группы | Толщина струпа, мкм | Число сосудов капиллярного типа ($n = 10$) | Площадь КВ в поле зрения, мкм ² ($n = 5$) | Выраженность ЛГИ, баллы | Выраженность ГИ, баллы |
|----------------------------|----------------------------|--|--|-------------------------|------------------------|
| 1 (контроль) | 762.5 ± 12.6 | 14.8 ± 3.1 | 7663.4 ± 293.8 | 2 | Нет |
| 2 (ДЭ на основе коллагена) | 735.0 ± 15.0 $P < 0.05$ | 25.4 ± 4.1 $P < 0.05$ | 16 160.5 ± 481.5 $P < 0.05$ | 3 | 1 |
| 3 (ДЭ на основе фибрина) | 782.5 ± 32.6 $P < 0.05$ | 21.6 ± 3.8 $P < 0.05$ | 16 617.6 ± 219.9 $P < 0.05$ | 1 | Нет |

Примечание. Представлены средние значения и ошибки. КВ — коллагеновые волокна, ЛГИ — лимфогистиоцитарный инфильтрат, ГИ — гигантоклеточный инфильтрат, n — число обсчитанных полей зрения. Различия считали достоверными при $P < 0.05$.

дотелиальных клетках сосудов капиллярного типа в грануляционной ткани раны (рис. 1, в).

Таким образом, гистологическое исследование раны крыс контрольной группы выявило в ней формирование грануляционной ткани со слабовыраженным коллагенообразованием и сниженным образованием сосудов микроциркуляторного русла (см. таблицу).

Биоптаты крыс группы 2. В рану этих экспериментальных крыс вносили ДЭ на основе коллагена. На 7-е сут эпидермис в ране отсутствовал, так как раневая поверхность была изолирована от окружающих тканей, в том числе и от эпидермиса, кольцом из вакуумированной резины. Раневой дефект эпидермиса у крыс был покрыт струпом из фибрина с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, которая составляла 3 балла. Лейкоцитарная инфильтрация в грануляционной ткани была в виде единичных лейкоцитов и гигантских многоядерных клеток (рис. 2, а).

Среднее значение толщины струпа составляло 735.0 ± 15.0 мкм и не отличалось от значения контрольной группы. В дерме наблюдали разрастание грануляционной ткани, среднее число прекапилляров, капилляров и посткапилляров в 10 полях зрения составляло 25.4 ± 4.1, что выше по сравнению со значением группы контроля.

Гистохимическое окрашивание коллагеновых волокон по Ван-Гизону выявило умеренно выраженный характер коллагенообразования, средняя площадь коллагена составила 16 160.5 ± 481.5 мкм², что в 2 раза больше по сравнению со значением контрольной группы (рис. 2, б).

Виментин был диффузно распределен в фибробластах и эндотелиальных клетках сосудов капиллярного типа в грануляционной ткани раны (рис. 2, в).

Таким образом, во 2-й группе крыс происходило формирование грануляционной ткани с умеренно выраженным коллагенообразованием. Число выявленных сосудов капиллярного типа больше по сравнению с контролем (см. таблицу).

Биоптаты крыс группы 3. В рану этих экспериментальных крыс вносили ДЭ на основе фибрина. На 7-е сут эпидермис в ране отсутствовал. Раневой дефект эпидермиса был покрыт струпом из фибрина со слабовыраженной лейкоцитарной инфильтрацией, которая наблюдалась в виде единичных лейкоцитов, инфильтрация гигантскими многоядерными клетками отсутствовала (рис. 3, а). Среднее значение толщины струпа составляло 782.5 ± 32.6 мкм, что не отличалось от контроля. В дерме наблюдали разрастание грануляционной ткани, среднее

число прекапилляров, капилляров и посткапилляров в 10 полях зрения составляло 21.6 ± 3.8, что выше по сравнению со значением группы контроля.

Гистохимическое окрашивание коллагеновых волокон по Ван-Гизону носило умеренно выраженный характер, средняя площадь коллагена составляла 16 617.5 ± 219.9 мкм², что в 2 раза больше по сравнению со значением контрольной группой (рис. 3, б).

Виментин был диффузно распределен в фибробластах и эндотелиальных клетках сосудов капиллярного типа в грануляционной ткани раны (рис. 3, в).

Таким образом, в ране имело место формирование грануляционной ткани с умеренно выраженным коллагенообразованием. Количество выявленных сосудов капиллярного типа больше по сравнению с контролем (см. таблицу).

На основании проведенного гистологического, морфометрического, гистохимического и иммуногистохимического исследования ранозаживления у крыс, в раны которых вносили ДЭ в различных модификациях, было установлено, что их влияние на экссудацию при воспалении в группах крыс отражалось на степени выраженности клеточного инфильтрата и толщине струпа, покрывавшего раневую поверхность.

Различия в степени выраженности инфильтрации грануляционной ткани в ране лимфоцитами, гистиоцитами и лейкоцитами были незначительными, что указывало на приблизительно одинаковое влияние внесенных ДЭ в обеих модификациях на течение раневого процесса. Одновременно с проявлением продуктивной реакции на инородный материал в грануляционной ткани была обнаружена инфильтрация гигантскими многоядерными клетками у крыс с нанесением ДЭ на основе коллагена, что является свидетельством о наличии воспалительной реакции.

При подсчете числа сосудов микроциркуляторного русла у крыс различных групп была обнаружено приблизительно одинаковое увеличение их количества у крыс с внесением на рану ДЭ в обеих модификациях, что отражало увеличение темпов ангиогенеза и репарации по сравнению с группой контроля.

При гистохимическом окрашивании коллагеновых волокон и количественной оценке их площади было установлено более чем двукратное увеличение коллагена в ране с внесением ДЭ в обеих модификациях по сравнению с крысами контрольной группы. Площадь выявленного коллагена в группе 3 была больше по сравнению с

группой 2. Следует учитывать, что в ДЭ на основе коллагена уже присутствует этот белок, в то время как фибробласты в ДЭ на основе фибрина должны были активно его синтезировать, чтобы наработать выявленное количество.

Виментин был одинаково диффузно распределен в фибробластах и эндотелии микроциркуляторного русла в ране.

Обсуждение

Гистологическое исследование биоптатов новообразованной дермы в модельной ране у крыс показывает эффективное влияние ДЭ на основе фибрина на процесс заживления раны. Были установлены выраженное коллагенообразование с увеличением площади коллагеновых волокон, а также выраженный ангиогенез в грануляционной ткани. При внесении ДЭ на основе фибрина в грануляционной ткани не наблюдали инфильтрации гигантскими многоядерными клетками, что являлось свидетельством отсутствия продуктивной воспалительной реакции на инородный материал. Применение ДЭ на основе фибрина или коллагена по сравнению с крысами контрольной группы вызывало более интенсивные темпы репарации ткани.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения ДЭ на основе фибрина с целью лечения дермальных ран различной этиологии. Эквивалент, приготовленный на основе фибрина, показывает возможность использования аутологичного компонента в виде фибрина плазмы крови пациента для использования в клинике.

Выражаем благодарность сотрудникам косметологической фирмы Медакс за предоставленный донорский материал (кожу), полученный в результате косметологических операций, а также А. Р. Гребневу за выполнение операций на экспериментальных животных.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Исследования и разработ-

ки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007—2012 гг.» (Государственный контракт № 02.522.11.2006/3).

Список литературы

- Автандилов Г. Г. 1998. Основы патологоанатомической практики. Руководство. М.: РМАПО. 505 с.
- Мельцова А. Ж., Гриценко В. В., Орловский П. И., Томсон В. В., Сабельников В. В., Шулепова Е. К., Проконец А. И., Пинаев Г. П., Блинова М. И., Юдинцева Н. М. 2007. Применение дермальных фибробластов в комплексном лечении больных трофическими язвами венозной этиологии. Вестн. хирургии им. Грекова. 166 (1) : 72—77.
- Хэм А., Кормак Д. 1983. Гистология. М.: Мир. 4: 292 с.
- Chandrasekaran G., Torchia D.A., Piez K.A. 1967. Preparation of intact monomeric collagen from rat tail tendon and skin and the structure of the nonhelical ends in solution. J. Biol. Chem. 251: 6062—6067.
- Clark R. A. F. 1996. The molecular and cellular biology of wound repair. Br. J. Plastic Surgery. 49 : 502—522.
- Clark R. A. F., Lanigan J. M., DellaPelle P., Manseau E., Dvorak H. F., Colvin R. B. 1981. Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound repair. J. Invest. Dermatol. 79 : 264—269.
- Clark R. A., Nielsen L. D., Welch M. P., McPherson J. M. 1995. Collagen matrices attenuate the collagen-synthetic response of cultured fibroblasts to TGF-beta. J. Cell Sci. 995 : 1251—1261.
- Grinnell F. 1994. Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction. J. Cell Biol. 124 : 401—404.
- Ikada Y. 2006. Tissue engineering. Fundamentals and applications. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 103 (8) : 2480—2487.
- Mauch C., Hatamochi A., Scharffetter K., Krieg T. 1988. Regulation of collagen synthesis within a three-dimensional collagen gel. Exp. Cell Res. 178 : 493—503.
- Postlethwaite A. E., Shigemitsu H., Kanangat S. 2004. Cellular origins of fibroblasts: possible implications for organ fibrosis in systemic sclerosis. Curr. Opin. Rheumatol. 16 : 733—738.
- Tonnesen M. G., Feng X., Clark R. A. 2000. Angiogenesis in wound healing. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 5 : 40—46.
- Yamada K. M., Clark R. A. F. 1996. Cellular biology of wound. New York.: Plenum Press. 611 p.

Поступила 12 III 2010

RECONSTRUCTION OF THE CONNECTIVE TISSUE AS A RESULT OF TRANSPLANTATION OF FIBRINS DERMAL EQUIVALENT TO THE WOUNDS OF EXPERIMENTAL ANIMALS

N. Yudinseva,¹ N. Pleskach,¹ L. Smagina,¹ M. Blinova,¹ I. Samusenko,² G. Pinaev¹

¹ Institute of Cytology RAS and ² A. M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine Emercom of Russia, St. Petersburg;
e-mail: yudinseva@mail.ru

We analyzed the effectiveness of wound healing in rats after application of the dermal equivalent (DE) based on fibrin with dermal fibroblasts. Histological studies of newly formed dermis biopsy samples selected during its recovery in the model wound in laboratory animals have shown a positive effect of DE on wound healing. It was found a significant increase in the area of collagen fibers, in the number of prekapillaries, capillaries and postkapillaries in the granulation tissue after application of DE compared with the control group, suggesting a more intense repair.

Key words: fibroblasts, fibrin, collagen.