

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВЗРЫВНОЙ РАНЕ

Шперлинг И.А., Семакин Р.В., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В.,

Баженов М.В., Васильев С.Б.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Лесопарковая 4, Санкт-Петербург, Россия.

Телефон: +7(921)756-90-42, e-mail: rtr1i@yandex.ru

Резюме

На модели экспериментальной взрывной раны мягких тканей бедра у крыс с помощью методов лазерной доплеровской флоуметрии, оптической тканевой оксиметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии установлено, что в динамике заживления после первичной хирургической обработки и последующего ведения раны по стандартной схеме (перевязки с антисептиком, мазью «Левомеколь», антибактериальными препаратами) в паравульнарных тканях развиваются выраженные нарушения микроциркуляции и окислительно-восстановительных процессов, что свидетельствует о развивающейся тканевой гипоксии. Однократное локальное вверное внутримышечное введение 1,75% водного раствора гиалуроновой кислоты (смесь высоко-, средне-, низкомолекулярных фрагментов) в область повреждения через 3 ч после травмы предупреждало прогрессирование выявленных нарушений, сокращало сроки заживления раны в 1,5 раза ($p \leq 0,05$). Наиболее значимые микроциркуляторные и метаболические эффекты локального применения гиалуроновой кислоты проявлялись через 14 сут после травмы и сохранялись на протяжении всего периода наблюдения (28 сут). Результаты исследования служат основой для разработки саногенетически обоснованного лечения взрывных ранений мягких тканей с целью восстановления их функциональной активности в области повреждения.

Ключевые слова: взрывная травма, рана мягких тканей, микроциркуляция, метаболизм, тканевая оксигенация, лазерная доплеровская флоуметрия, гиалуроновая кислота.

MICROCIRCULATOR AND METABOLIC EFFECTS OF LOCAL INJECTION OF HYALURONIC ACID IN EXPERIMENTAL EXPLOSIVE WOUND

Shperling I.A., Semakin R.V., Shulepov A.V., Shperling N.V., Bazhenov M.V.,
Vasilyev S.B.

*Federal State Budgetary Establishment «State Scientific Research Test Institute of the military
medicine of the Russian Federation Defense Ministry», 4, Lesoparkovaya Str., Saint-Petersburg,
195043, Russian Federation*

Телефон: +7(921)756-90-42, e-mail: rtr1i@yandex.ru

Abstract

On a model of an experimental explosive wound of soft tissues of the femur in rats using laser Doppler flowmetry, optical tissue oximetry and laser fluorescence spectroscopy, it was found that in near-wounded tissues, pronounced disorders of microcirculation and redox processes develop, which indicates the developing tissue hypoxia. A single local near-wounded intramuscular injection of a 1,75% aqueous solution of hyaluronic acid (a mixture of high-, medium-, low-molecular-weight fragments into the damaged area 3 hours after the injury prevented the progression of the identified disorders, reduced the wound healing time in 1,5 times ($p \leq 0,05$). The most significant microcirculatory and metabolic effects of local injection intramuscular of hyaluronic acid were manifested 14 days after injury and persisted throughout the entire observation period (28 days). The results of the study serve as the basis for the development of a sanogenetically based treatment of explosive wounds of soft tissues in order to restore their functional activity in the area of damage.

Key words: explosive injury, wound of soft tissues, microcirculation, metabolism, tissue oxygenation, laser Doppler flowmetry, hyaluronic acid.

Введение

Взрывные ранения (ВР) – комбинированные термомеханические повреждения в результате воздействия факторов взрыва зарядов различного устройства и происхождения, характеризуются длительными сроками заживления, ограничением трудоспособности и инвалидизацией раненых [1, 2].

В патогенезе взрывной раны ключевое значение имеет формирование зоны прямого поражения тканей ударной волной с гибелью клеток, разрушением тканей, внутренних органов, отрывом сегментов конечностей. Одновременно изменяется местный и локальный обмен веществ, гемостаз и микроциркуляция, клеточный состав раны, активируется высвобождение медиаторов воспаления. Развивающийся раневой процесс

характеризуется локальными трансформациями и связанными с ними множественными общими реакциями со стороны органов и систем, направленными на ограничение, устранение и изоляцию патогенного агента, на восстановление тканей в области повреждения [1, 3].

Регенерация тканей в области повреждения представляет собой многокомпонентный процесс, затрагивающий механизмы мио- и ангиогенеза, при этом вопрос раннего лечения расстройств микроциркуляции области повреждения носит ключевой характер [4, 5]. Имеющийся в настоящее время арсенал методов активации репарации тканей не позволяет в полной мере решить вопросы качественного восстановления, в связи, с чем поиск эффективных методов регенерации поврежденных тканей при взрывной ране остается актуальным.

В настоящее время активно изучаются ранозаживляющие свойства гиалуроновой кислоты (ГК). Локальное применение препаратов на ее основе положительно влияет на динамику раневого процесса при травматическом повреждении мягких тканей [8, 9, 10]. Основным эффектом ГК направленными на регенерацию тканей считается активация процессов в модулях микроциркуляции и метаболических процессов, обеспечивающих пролиферацию в области повреждения, формирование тканевой архитектуры [11, 12]. Вместе с тем, динамика микроциркуляторных и метаболических процессов в поврежденных тканях при ранениях, формирующихся многокомпонентным воздействием факторов взрыва на ткани, после применения ГК не исследованы, что обосновало цель исследования.

Цель исследования: оценить динамику микроциркуляторных и метаболических показателей мягких тканей после локального применения гиалуроновой кислоты при экспериментальной взрывной ране у крыс.

Материал и методы

Эксперименты были одобрены локальным Комитетом по этике ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ (протокол № 11 от 05.11.2019 г.) и выполнены на 42 крысах-самцах линии Вистар в возрасте 4-4,5 мес. и весом 300-350 г. Содержание экспериментальных животных и уход за ними осуществлялись в соответствии с правилами лабораторной практики, все крысы имели свободный доступ к воде и пище [13].

Дизайн исследования предусматривал следующие этапы: моделирование раны; закрытие раны давящей повязкой и фиксацией её пластырем; первичная хирургическая обработка (ПХО) раны через 3 ч после повреждения; системное и местное лечение в течение 7 сут; динамическое наблюдение с контрольными исследованиями через 7, 14 и 28 сут после травмы.

Моделирование взрывной раны мягких тканей проводили в соответствии с методикой, разработанной в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ [14]. За 10 мин до нанесения травмы внутримышечно вводили золетил и ксилазин из расчета 15 мг/кг и 10 мг/кг веса тела соответственно каждого препарата. Через линейный разрез кожи длиной 0,8-1,0 см и контрапертуру такого же размера в средней трети бедра животного параллельно длиннику бедренной кости создавали канал, куда устанавливали взрывной заряд, который представлял собой терочную петарду (Корсар-2), состоящую из картонного оболочечного контейнера размерами: длиной 4,8-5,0 см, радиусом 0,8 см, толщиной оболочки 1,2 мм, начиненного пиротехнической смесью – порошковым магнием и перхлоратом калия и герметизированный цементно-силикатной смесью.



Рисунок 1. Внешний вид взрывной раны мягких тканей бедра у крысы.

При соблюдении условий моделирования удавалось создать повреждение кожных покровов и мягких тканей бедра крыс на всю их глубину, без массивного кровотечения и переломов костей конечности. Определялись участки опаления шкуры, разрывы кожи и мышечной ткани, компоненты оболочки и содержимое взрывного устройства. Визуальные размеры повреждения кожи и подкожно-жировой клетчатки в среднем составляли $3,0 \pm 0,5$ см в диаметре, мышцы и фасции в среднем $1,2 \pm 0,2$ см в диаметре (Рисунок 1). Для усиления тяжести взрывной травмы производили моделирования острой кровопотери в размере 15% объема циркулирующей крови (ОЦК), которую рассчитывали исходя из массы животного. ОЦК крысы составляет 7% от массы животного [15, 16]. Непосредственно после нанесения взрывной травмы с помощью автоматической пипетки осуществляли забор излившейся крови из раны и помещали её в градуированную

пробирку Microvette объемом 9 мл. Недостающее количество крови (до объема 15% ОЦК) получали из хвостовых сосудов путем отсечения части хвоста после его предварительного нагревания в воде при температуре 35-40°C в течении 1-2 мин. С целью остановки кровотечения и предупреждения ее загрязнения на рану накладывали асептическую марлевую повязку. Через 3 часа после нанесения взрывной травмы производили первичную хирургическую обработку раны (ПХО), накладывали асептическую повязку, фиксировали лейкопластырем. В течение 7 суток, ежедневно проводили стандартное лечение, которое включало в себя обработку раны антисептическим средством в виде водного 0,5% раствора хлоргексидина биглюконата, наружное применение мази «Левомеколь» и внутримышечное введение гентамицина сульфата в дозе 5 мг/кг/сут в конечность, противоположную поврежденной [17, 18].

Экспериментальные животные были распределены на 3 группы: опытную (18 особей), животным которой через 3 ч после нанесения взрывной раны паравульнарно внутримышечно вводили 1,75% водный раствор гиалуроновой кислоты; контрольную (18 особей) – животные без локального лечения. Все крысы опытной и контрольной группы получали стандартную терапию. Интактную группу составляли здоровые животные (6 особей).

Для исследований применяли ГК в виде водного раствора гидрогеля Hyalift 3,5 («Aesthetic Dermal S.L.», Испания), содержащего смесь высоко-, средне-, низкомолекулярных фрагментов ГК. Непосредственно перед введением гидрогель Hyalift 3,5 разводили 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении 1:1 и получали рабочий 1,75% раствор ГК с необходимой текучестью, что способствовало продолжительному удержанию ее в поврежденных мягких тканях. Раствор ГК вводили животным внутримышечно паравульнарно путем веерного обкалывания в 5 точек, суммарный объем составил 0,5-0,8 мл/животное. Такое количество ГК соответствует объему, который рекомендуется вводить в толщу мышц при проведении доклинических исследований [11,19].

В ходе динамического наблюдения за животными проводили визуальную макроскопическую оценку взрывной раны (выраженность воспалительной реакции, сроки появления грануляций и образования рубца), определяли состояние микроциркуляции и метаболизма мягких тканей в области повреждения. Оценка микроциркуляции и метаболизма в мягких тканях паравульнарной области проводили с помощью многофункционального диагностического комплекса «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия) через 7, 14 и 28 сут после нанесения травмы. После наркотизации крыс производили небольшой разрез кожи в области раны и обнажали мышцы бедра в месте их наибольшего

дефекта, устанавливали датчик прибора на поверхность мышц бедра в 2-3 мм от края раневого дефекта. Продолжительность каждого измерения составляла 10 мин. Глубина зондирования объема биоткани составляла 1,0-1,5 мм [20]. В режиме лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) работы прибора оценивали интенсивность микроциркуляции по коэффициенту вариации (K_v , %): $K_v = \sigma/M \cdot 100\%$. Увеличение или уменьшение величины K_v отражает соответственно улучшение или ухудшение состояния микроциркуляции. В режиме оптической тканевой оксиметрии (ОТО) работы прибора оценивали уровень сатурации кислорода в системе микроциркуляции по величине показателя кислородной сатурации микрокровотока (SO_2 , %), определяли величину удельного потребления кислорода тканями (U , усл. ед.). Для оценки интенсивности окислительно-восстановительных процессов в режиме лазерной флуоресцентной диагностики (ЛФД) работы прибора измеряли амплитуду (A , усл. ед.) спектров флуоресценции коферментов, участвующих в дыхательной цепи: восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и окисленной формы флавинадениндинуклеотида (ФАД). Далее, полученные значения амплитуды флуоресценции использовали для расчета флуоресцентного показателя потребления кислорода (ФПК, отн. ед.): $ФПК = A_{НАДН}/A_{ФАД}$. Состояние микроциркуляции, сатурацию кислорода тканями и окислительный метаболизм оценивали с помощью комплексного показателя эффективности кислородного обмена (ЭКО, отн. ед.): $ЭКО = M \cdot U \cdot ФПК$. Показатели ФПК и ЭКО являются более информативными характеристиками состояния микроциркуляции крови и обмена веществ мышечной ткани по сравнению с их оценкой отдельными способами [21].

Использована программа Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). После проверки гипотезы на нормальность для сравнения данных использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни; различие между величинами считали достоверным, если вероятность их тождества оказывалась менее 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты

По сравнению с животными в контрольной группе, получавшими только стандартное лечение, у крыс с дополнительным применением ГК динамика внешних признаков ранозаживления была лучше: в среднем в 1,7 раза ($p < 0,05$) сокращалось время исчезновения признаков воспаления, в 1,5 раза ($p < 0,05$) уменьшались сроки начала появления грануляций и полного заживления ран (табл. 1).

Таблица 1

Макроскопическая характеристика раневого процесса при экспериментальной взрывной ране у крыс, ($M \pm s$)

Способ лечения	Средние сроки проявления признаков заживления ран, сутки		
	Исчезновение признаков воспаления	Появление грануляций	Полное заживление ран
Стандартное лечение, n=18	11,3±0,5	9,8±0,4	27,7±0,5
Стандартное лечение + галуриновая кислота, n= 18	6,8±0,4 ¹	6,7±0,5 ¹	18,5±0,5 ¹

Примечание: ¹- достоверность различий ($p \leq 0,05$) с контрольной группой; М – среднее арифметическое значение; s - стандартное отклонение; n - количество животных в группе.

В целом, визуальная оценка динамики внешних проявлений раневого процесса у крыс с ВР мягких тканей тазовой конечности показала, что паравульнарное введение ГК через 3 ч после травмы сокращает продолжительность периодов раневого процесса и ускоряет заживление взрывной раны.

Определение параметров микроциркуляции в тканях области повреждения позволило выявить выраженное уменьшение тканевого кровотока в посттравматический период (табл. 2).

Таблица 2

Показатели микроциркуляции в тканях зоны взрывной раны бедра у крыс (Me (LQ;UQ))

Показатели	Группы животных (способ лечения)	Сроки наблюдения после травмы, сут		
		7	14	28
K _v , %	Интактные животные, n=6	13,6 (12,8; 14,6)		
	Стандартное лечение, n=18	7,5 (7,0; 8,2) ¹	8,7 (8,2; 9,5) ¹	6,7 (6,3; 7,4) ¹
	Стандартное лечение + галуриновая кислота, n=18	11,2 (10,6; 11,5) ^{1,2}	9,1 (8,4; 9,5) ¹	10,5 (10,0; 10,8) ^{1,2}
SO ₂ , %	Интактные животные, n=6	31,5 (29,7; 33,6)		
	Стандартное лечение, n=18	69,1 (67,2; 72,3) ¹	68,9 (67,2; 70,9) ¹	65,2 (63,6; 67,1) ¹
	Стандартное лечение + галуриновая кислота, n=18	63,4 (61,0; 66,7) ^{1,2}	61,9 (59,5; 65,1) ^{1,2}	49,6 (47,3; 52,6) ^{1,2}

	n=18			
	Интактные животные, n=6	3,10 (2,94; 3,41)		
U, усл. ед.	Стандартное лечение, n=18	1,33 (1,27; 1,41) ¹	1,39 (1,34; 1,47) ¹	1,52 (1,40; 1,66) ¹
	Стандартное лечение + галуроновая кислота, n=18	1,45 (1,34; 1,53) ¹	1,55 (1,43; 1,64) ¹	2,00 (1,89; 2,08) ^{1,2}

Примечание: ¹- достоверность различий ($p \leq 0,05$) с интактной группой; ²- достоверность различий ($p \leq 0,05$) с контрольной группой; Me – медиана; LQ/UQ – верхний/нижний квартили; n – количество животных.

Состояние мягких тканей характеризовалось существенным угнетением микроциркуляции в зоне повреждения у всех крыс с ВР. Так, через 7 - 28 сут после травмы у животных в условиях стандартного лечения Kv был снижен в 1,8-2,0 ($p \leq 0,05$) раза относительно данных у интактных животных, что говорит о возникновении нарушений перфузии. Снижение Kv у животных после локального введения ГК было статистически значимо менее выраженным.

Функционально ответ системы микроциркуляции на местное введение геля ГК проявлялся при анализе состояния кислородного снабжения поврежденных тканей по показателю SO_2 (увеличение значения свидетельствует об уменьшении потребления кислорода тканями) и U (критерий относительного потребления кислорода на единицу объема крови; снижение U указывает на отсутствие активности захвата кислорода биотканью). В течение всего периода наблюдения (28 сут) у крыс с ВР регистрировалось повышение SO_2 . При этом в ранний период после травмы (7 сут) SO_2 относительно нормы был меньше в 2,0-2,2 раза ($p \leq 0,05$) независимо от варианта лечения. В последующие сроки у животных со стандартным лечением величина SO_2 сохранялась стабильно высокой на фоне динамичного снижения у животных после локального введения ГК. У животных в контрольной группе, получавших стандартное лечение, в период 7-14 сут после травмы показатель U был снижен в среднем в 2,3 – 2,0 раза ($p \leq 0,05$) с незначительной положительной динамикой к 28 сут наблюдения. Локальное введение ГК дополнительно к стандартному лечению статистически значимо ($p \leq 0,05$) уменьшило выраженность аналогичных изменений к 28 сут наблюдения.

Таким образом, данные полученные с помощью ЛДФ и ОТО на 7, 14, 28 сут после травмы свидетельствовали о достоверном положительном влиянии локального введения

1,75% водного раствора ГК на восстановление микроциркуляции на всех этапах раневого процесса при ВР.

Учитывая, что SO_2 и U отражают уровень неутилизованного кислорода тканями, можно предположить о нарушении метаболической активности в тканях при ВР. Подтверждением тому служили результаты измерения амплитуды флуоресценции НАДН и ФАД методом лазерной флуоресцентной спектроскопии, соотношение которых использовали в комплексных параметрах ФПК и ЭКО для оценки интенсивности окислительно-восстановительных процессов тканей (табл. 3) [22].

Таблица 3

Комплексные показатели эффективности микроциркуляции в рамках обеспечения метаболической активности мягких тканей зоны взрывной раны у крыс (Me (LQ;UQ))

Показатели	Группы животных (способ лечения)	Сроки наблюдения после травмы, сут		
		7	14	28
ФПК, усл.ед.	Интактные животные, n=6	1,98 (1,85; 2,17)		
	Стандартное лечение, n=18	1,09 (1,03; 1,17) ¹	0,77 (0,72; 0,83) ¹	0,84 (0,79; 0,90) ¹
	Стандартное лечение + галуроновая кислота, n=18	1,52 (1,41; 1,60) ^{1,2}	0,92 (0,80; 1,01) ¹	1,20 (1,09; 1,28) ^{1,2}
ЭКО, усл.ед.	Интактные животные, n=6	73,00 (68,8; 77,6)		
	Стандартное лечение, n=18	9,42 (9,04; 9,95) ¹	8,46 (8,18; 8,89) ¹	10,34 (9,82; 10,75) ¹
	Стандартное лечение + галуроновая кислота, n=18	17,41 (16,90; 18,04) ^{1,2}	12,12 (11,63; 12,76) ^{1,2}	24,96 (24,45; 25,61) ^{1,2}

Примечание: ¹- достоверность различий ($p \leq 0,05$) с интактной группой; ²- достоверность различий ($p \leq 0,05$) с контрольной группой; Me – медиана; LQ/UQ – верхний/нижний квартили; n – количество животных.

Во все исследуемые сроки после моделирования ВР у животных группы со стандартным лечением наблюдалось существенное изменение соотношения амплитуды флуоресценции НАДН к амплитуде флуоресценции ФАД. Как следствие, ФПК в данной

группе значимо снижался в 1,8-2,7 раза ($p \leq 0,05$), свидетельствуя о слабой утилизации тканями кислорода и преобладании процессов анаэробного пути метаболизма.

Динамика окислительно-восстановительных процессов в травмированных тканях при внутримышечном местном введении геля ГК была схожей с группой со стандартным лечением, но показатели были более приближены к таковым у интактных животных.

Начиная с 7 сут у травмированных животных после локального введения ГК ФПК в 1,4 раза ($p \leq 0,05$) превышал соответствующий показатель у животных в группе со стандартным лечением.

В целом, у крыс с ВР местное введение ГК препятствовало снижению ФПК, что свидетельствовало о предотвращении прогрессирования нарушения окислительно-восстановительных процессов в паравульнарных тканях.

Итоговым отображением прослеживаемых изменений явилась оценка комплексного показателя ЭКО в области экспериментальной ВР. Показатель ЭКО прямо пропорционально связан с микроциркуляцией в зоне повреждения, с потреблением кислорода тканями и метаболическими процессами в них. Выявлено выраженное уменьшение в 7,1-8,6 раз ($p \leq 0,05$) данного показателя в контрольной группе животных с ВР на протяжении всего периода исследования.

Лучшая положительная динамика исследуемого показателя была зарегистрирована в группе животных с локальным введением ГК через 3 ч после травмы: на 28 сут наблюдения ЭКО увеличился в 2,2 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению с положением на 14 сут и значительно приближался к показателю интактных животных.

Заключение.

Таким образом, на модели экспериментальной взрывной раны мягких тканей бедра у крыс с помощью методов лазерной доплеровской флоуметрии, оптической тканевой оксиметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии установлено, что в динамике заживления после первичной хирургической обработки и последующего ведения раны по стандартной схеме (перевязки с антисептиком, мазью «Левомеколь», антибактериальными препаратами) в паравульнарных тканях развиваются выраженные нарушения микроциркуляции и окислительно-восстановительных процессов, что свидетельствует о развивающейся тканевой гипоксии. Однократное локальное веерное внутримышечное введение 1,75% водного раствора гиалуроновой кислоты (смесь высоко-, средне-, низкомолекулярных фрагментов) в область повреждения через 3 ч после травмы предупреждало прогрессирование выявленных нарушений, сокращало сроки заживления раны в 1,5 раза ($p \leq 0,05$). Наиболее значимые микроциркуляторные и метаболические эффекты локального применения гиалуроновой кислоты проявлялись через 14 сут после

травмы и сохранялись на протяжении всего периода наблюдения (28 сут). Результаты исследования служат основой для разработки саногенетически обоснованного лечения взрывных ранений мягких тканей с целью восстановления их функциональной активности в области повреждения.

Литература

1. Военно-полевая хирургия. Национальное руководство / И.Ю. Быков [и др.]; под общ. ред. И.Ю. Быкова, Н.А. Ефименко, Е.К. Гуманенко. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009. - 841 с.
2. Озерецковский Л.Б. Раневая баллистика. История и современное состояние огнестрельного оружия и средств индивидуальной бронезащиты / Л.Б. Озерецковский, Е.К. Гуманенко, В.В. Бояринцев. - СПб. : «Калашников», 2006. - 224 с.
3. Hart J. Inflammation and its role in the healing of the acute wounds / J. Hart // J. Wound Care. - 2002. - Vol. 11 - No 6. - P. 205-209.
4. Чемидронов С.Н. Регенераторные процессы в модулях микроциркуляторного кровеносного русла скелетных мышц после травмы и свободной пластики измельченной мышечной тканью в эксперименте: экспериментально-морфологическое исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.02 / Чемидронов Сергей Николаевич; [Башк. гос. мед. ун-т] – Уфа, 2008. – 25 с.
5. Османова А.А. Динамика микроциркуляторного русла при компрессионной травме мягких тканей конечностей и коррекции инфузией перфторана: автореф. дис. ... канд. мед. наук.:14.03.01 / Османова Асият Абдулбасировна; [ГОУ ВПО Дагестанская гос. мед. академия] – Волгоград, 2010. – 19 с.
6. Ермолов А.С. Применение биологически активных раневых покрытий, стимулирующих регенерацию эпителия ожоговых ран IIIА степени / А.С. Ермолов, С.В. Смирнов, В.Б. Хватов // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2008. – Т. 3. – С. 166-172.
7. Чепур С.В., Юдин А.Б., Шперлинг И.А., Юркевич Ю.В., Венгерович Н.Г., Щипанов С.Г., Шулепов А.В. Направления исследований в области применения клеточных технологий в военной медицине // Военно-медицинский журнал. 2015. Т. 336, № 2. С. 10-15.
8. Венгерович Н.Г., Шперлинг И.А., Юркевич Ю.В. и др. Морфологическая характеристика посттравматической регенерации скелетных мышц при экспериментальной взрывной травме // Бюллетень сибирской медицины, 2015, том 14, № 4, с. 17–24.
9. Хлусов И.А. Основы взаимодействия биологических тканей с искусственными материалами / И.А. Хлусов, В.Ф. Пичугин, А.А. Пустовалова, [и др.] – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2013. – 125 с.
10. Москвин С.В., Антипов Е.В., Зарубина Е.Г., Рязанова Е.А. Низкоинтенсивное лазерное излучение и лазерофорез гиалуроновой кислоты как методы коррекции возрастных изменений кожи: дальнейшее расширение доказательной базы. Влияние на микроциркуляцию. Косметика и медицина. 2011;1: 48-52.

11. Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Юркевич Ю.В. и др. Регенеративные эффекты регионарного применения мезенхимных стромальных клеток человека в геле гиалуроновой кислоты при экспериментальной компрессионной травме мягких тканей // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 1. С. 75-83.
12. Хабаров В.Н. Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине / В.Н. Хабаров, П.Я. Бойко, М.А. Селянин. – М.: Практическая медицина, 2012. – 250 с.
13. Об утверждении «Правил лабораторной практики». Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г. № 708 н. – М., 2010.
14. Пат. № 2741238 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ моделирования взрывной травмы мягких тканей конечности / И.А. Шперлинг, Н.В. Шперлинг, А.В. Шулепов и др.; опубл. 22.01.2021, Бюл. № 3.
15. Гематология : учебное пособие / О.Н. Полозюк, Т.М. Ушакова; Донской ГАУ. - Персиановский : Донской ГАУ, 2019. – 159 с.
16. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев : Вища школа., 1983. 383 с.
17. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Москва. -2009. -89 с.
18. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1247н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при ране области тазобедренного сустава, ране бедра, множественных ранах области тазобедренного сустава и бедра, ране другой и неуточненной тазовой области».
19. Shimazaki J. Systemic involvement of high-mobility group box 1 protein and therapeutic effect of anti-high-mobility group box 1 protein antibody in a rat model of crush injury / J. Shimazaki, N. Matsumoto, H. Ogura, [et al.] // Shock. – 2012. – Vol. 37, № 6. – P. 634–638.
20. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Методическое пособие для врачей. - М.; 2012.
21. Оптическая биомедицинская диагностика. В 2 т. М.: Физматлит; 2007.
22. Горенков Р.В., Карпов В.Н. и др. Хроническая гипоксия как один из факторов повышенной флуоресценции эндогенных порфиринов в живых биологических тканях // Биофизика. 2007. Т. 52. № 4. С. 711–717.