

# СТРОЕНИЕ И РЕГЕНЕРАЦИЯ СУХОЖИЛИЙ

Проф. А. Н. Хвисяк, В. В. Пастух

Харьковская медицинская академия последипломного образования

*Реконструктивно-восстановительное лечение пациентов с повреждениями сухожильного аппарата остается актуальной проблемой ортопедии и травматологии. Основные разногласия возникают по вопросам: образуется ли при регенерации истинная ткань сухожилия со свойственной ей типичной структурой или дефект замещается рубцовой тканью, возможно, имеет место их комбинация.*

**Ключевые слова:** сухожилие, морфология, регенерация.

## БУДОВА ТА РЕГЕНЕРАЦІЯ СУХОЖИЛЬ

Проф. О. М. Хвисяк, В. В. Пастух

*Реконструктивно-відновне лікування пацієнтів з ушкодженнями сухожильного апарату залишається актуальною проблемою ортопедії і травматології. Основні розбіжності виникають із питань: чи утворюється за регенерації істинна тканина сухожилля з властивою їй типовою структурою або дефект замщується рубцевою тканиною, можливо, наявна їхня комбінація.*

**Ключові слова:** сухожилля, морфологія, регенерація.

## THE STRUCTURE AND REGENERATION OF TENDONS

A. N. Khvisiuk, V. V. Pastukh

*Reconstructive-restorative treatment of patients with injuries of the tendon unit is the actual problem of Orthopedics and Traumatology. The main differences arise on: Do the regeneration true tendon tissue with her usual typical structure, or the defect is replaced by scar tissue, may be a combination of both.*

**Key words:** tendon, morphology, regeneration.

Травматические повреждения сухожилий связаны со спортом, автодорожным, производственным и бытовым травматизмом, ожогами, перенесенными операциями и т. д. Повреждение сухожилия может быть результатом длительно протекающего в нем дегенеративного процесса, что в конечном счете приводит к спонтанным разрывам [17]. Распространенность спонтанных разрывов ахиллова сухожилия имеет тенденцию к увеличению, что связывают с расширением спортивного досуга у людей. Так, в период с 1980 по 1994 год этот показатель в промышленно развитых странах значительно увеличился [22].

Изменения тканей после травм сухожилий могут длиться годами. От 3 до 9% пациентов с разрывами сухожилия после первоначальной травмы через 3–12 мес. имеют повторные разрывы [20].

Изменения, произошедшие в травмированном сухожилии, также влияют на состояние

мышечной ткани. В мышцах прогрессируют атрофические нарушения и формируются спайки [16], что способствует усугублению дисфункции и приводит к ухудшению прогноза на выздоровление.

Реконструктивно-восстановительное лечение пациентов с повреждениями сухожильного аппарата остается актуальной проблемой ортопедии и травматологии. Неудовлетворительные результаты по наблюдению различных авторов в зависимости от зоны повреждения достигают 13–45% [1]. Лечение каждого четвертого больного с застарелой травмой заканчивается неудачей.

Наиболее распространенным методом лечения травматических повреждений сухожилий является хирургический. Выбор метода требует от хирурга четких представлений о принципах тендопластики, познания структурных и функциональных свойств сухожилий, основных механизмов их регенерации и биомеханики [3, 25].

*Строение сухожильного аппарата.* Сухожилия — важнейшее звено практически любой кинематической цепи. Их основная функция — передача механических усилий от мышцы к местам прикрепления кости, что достигается в совокупности с функцией других звеньев: мышц, связок, костей и суставов. Сухожилия анатомически могут иметь различную длину, форму и различаться характером прикрепления к кости, однако морфологически они имеют однотипное строение. Сухожильный аппарат включает как непосредственно сами сухожилия — специально организованные участки плотной оформленной соединительной ткани, так и дополнительные образования, способствующие этому (сухожильные влагалища, околосуставные сумки) [4].

Плотная соединительная ткань сухожилия состоит из параллельно упакованных пучков коллагеновых волокон, построенных из коллагеновых фибрилл на основе молекул тропоколлагена со специальным способом укладки [3]. Коллагеновые фибриллы представлены двумя группами, различающимися диаметром — 30–70 и 120–150 нм, что способствует их плотному расположению в сухожилии. Каждый пучок коллагеновых волокон (первого порядка) отграничивается от соседнего цепочками теноцитов — клеток фибробластического дифферона. Рыхлая соединительная ткань (эндотений) отделяет пучки коллагеновых волокон второго порядка. Снаружи сухожилие окружено перитением — плотной соединительнотканной оболочкой. В эндотении и перитении содержатся кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания, в эпителии пучки коллагеновых волокон связаны между собой и снабжаются также кровеносными сосудами. Перитений — рыхлая соединительная ткань, через которую проходят кровеносные сосуды, обеспечивающие васкуляризацию эндотения и перитения.

Межклеточное вещество сухожилия состоит из воды, протеогликанов, коллагенов I, III и V типов, на долю которых приходится около 86 % сухого веса сухожилия (из них около 98 % составляет коллаген I типа и 1–1,5% коллаген III типа, небольшое количество коллагена V типа) и эластина (1–2%).

Коллаген I типа составляет основу коллагеновых волокон сухожилия, располагается в его

оболочках — эндотении и перитении, а также в области мышечно-сухожильного соединения. Коллаген III типа обнаружен только в оболочках сухожилия, в области мышечно-сухожильного соединения и в стенках сосудов. В сухожилии также обнаруживается коллаген V типа, поперечно связывающий коллагены других типов и регулирующих фибриллярную структуру.

В межклеточном веществе сухожилий около 1% приходится на долю гликопротеинов и протеогликанов, таких как декорин, агрекан и бигликан. Эластиновые волокна также входят в состав межклеточного вещества сухожилия, обеспечивая функциональную стабильность коллагеновых структур.

В незначительном количестве в сухожилии содержатся неорганические вещества. Процентное содержание воды меняется в зависимости от вида сухожилия, стадии развития, анатомического расположения, физиологических и патологических условий [5, 10]. Хотя по составу сухожилия представлены коллагеновыми и неколлагеновыми белками и другими компонентами, но их адаптационные возможности и механическая прочность зависят от темпов биосинтеза коллагеновых белков тенобластами.

В сухожилии находится всего 1–3% теноцитов и тенобластов, которые подобны фибробластам и имеют уплощенный вид, удлиненную форму, содержат длинные отростки. Клетки располагаются вдоль коллагеновых волокон. Биосинтетической активностью обладают тенобласты, а трансформация их в теноциты сопровождается низкой метаболической активностью.

Сухожилия как структурно, так и метаболически адаптированы к нагрузкам, повышение которых способствует стимуляции тенобластами биосинтеза коллагена, утолщению коллагеновых фибрилл, ориентации их по линиям нагрузки, что в целом приводит к увеличению диаметра и веса сухожилия, способствует повышению механических свойств и резистентности к повреждению [11, 21]. Имобилизация сопровождается снижением плотности тенобластов и теноцитов в матриксе за счет их дегенерации, что приводит к редукции биосинтеза коллагена

и протеогликанов, формированию в матриксе тонких коллагеновых фибрилл без четкой ориентации [18, 27].

Деграция коллагеновых белков после прекращения нагрузки обеспечивается активацией биосинтеза матриксных металлопротеиназ в сухожилии и мышечной ткани [6].

Перестройка сухожилий вследствие «изнашивания» коллагеновых структур происходит за счет активизации биосинтеза коллагена фибробластами и одновременного выполнения ими функции фагоцитоза разрушенных коллагеновых волокон [3, 15].

Смещение сухожилия по отношению к окружающим тканям при движении обеспечивается за счет особой рыхлой соединительной ткани. В оболочках сухожилия содержится сеть эластических волокон, принимающих участие в сокращении. Прочностные качества сухожилий обеспечиваются продольно ориентированными коллагеновыми и эластическими волокнами. Подкожные разрывы сухожилий в основном происходят в области их перехода в мышечное брюшко или в точке фиксации к кости.

На участках сухожилия, где направление основной кинематической оси изменяется, сила трения при возросшем давлении сухожилия на окружающие анатомические образования уменьшается за счет сухожильных влагалищ и синовиальной жидкости, продуцируемой синовиоцитами, которые выстилают канал [26].

Удержание некоторых сухожилий в правильном положении достигается за счет поддерживающего аппарата — специальных связок, фиксирующих сухожилие вблизи кости. Если эти связки повреждены, то нарушается и функция передачи движения.

Подходы к проблеме регенерации сухожилия рассматриваются на основе особенностей его структурной организации.

*Регенерация сухожилия.* Теоретические аспекты репаративных процессов в сухожилии разработаны недостаточно. Основные разногласия возникают по вопросам: образуется ли при регенерации истинная ткань сухожилия со свойственной ей типичной структурой или дефект замещается рубцовой тканью, возможно, имеет место их комбинация [2, 11].

Обсуждаются источники клеток, принимающих участие в репаративном процессе, оцениваются факторы, нарушающие регенерацию, исследуется влияние трансплантационных материалов на процессы регенерации.

*Клеточные источники регенерации сухожилий.* Считают, что теноциты являются высокодифференцированными клетками и при повреждении не мигрируют в область травматического повреждения сухожилия, а процесс регенерации обеспечивается в основном за счет хемотаксиса и пролиферации камбиальных элементов оболочек сухожилия с участием фибробластов эпителия и эндотелия и окружающих сухожилие тканей — сухожильного влагалища и околоушной сумки, а также клеток крови [24].

Вклад тенобластов сухожилия в процесс регенерации заключается в секреции коллагена, формирующего длинные и более зрелые коллагеновые волокна, чем клетки эпителия [12]. Фибробласты эпителия способны продуцировать различные типы коллагена в зависимости от временного периода. Клетки эндотелия в биосинтез коллагена включаются позднее, чем эпителия [14]. Относительный вклад каждого клеточного дифферона может зависеть от типа травмы, анатомического расположения, наличия синовиальной оболочки и особенностей нагружения [19].

В последние годы в сухожилии выявлены стромальные клетки-предшественники, которые составляют нишу стволовых клеток и объединены бигликаном и фибромодулином. Предполагается их важная роль в регенерации сухожилия, основанная на том, что эти клетки, выращенные в условиях *in vitro*, при трансплантации в область травматического повреждения, формируют сухожильноподобную ткань [13].

Процесс регенерации сухожилия включает 3 стадии: 1 стадия — воспаление, 2 стадия — регенерация и 3 стадия — организация и ремоделирование [11, 23].

Первая стадия посттравматического повреждения сухожилия — воспаление, связана с формированием кровяного сгустка в области травмированного сухожилия, присутствием в этой области тканевого и клеточного детрита. Реорганизация кровяного

сгустка происходит за счет хемотаксиса макрофагов и лейкоцитов в область повреждения, осуществляющих фагоцитоз. В области кровяного сгустка располагаются эритроциты и тромбоциты. На этой стадии формируется фибронектин и продуцируются факторы роста, среди которых главную роль играет фактор роста фибробластов  $\beta$ , стимулирующий миграцию и пролиферацию клеток [9], а также другие факторы роста. Ангиогенные факторы, которые выделяются клетками и поступают из крови на этой фазе регенерации, инициируют ангиогенез [26]. В область повреждения мигрируют малодифференцированные клетки из тканей, окружающих сухожилие (мягкие ткани и периост), а также фибробласты собственных оболочек сухожилия эндотенония и перитенония. Для взаимодействия клеток большое значение имеют интегрины, осуществляющие интеграцию клеток между собой и их взаимодействие с матриксом. К окончанию первой стадии регенерации в зоне повреждения кумулируются фибробласты, активно синтезирующие коллаген I и III типов, при этом III тип коллагена ориентирован неупорядоченно. Параллельно протекает процесс организации коллагеновых волокон, состоящих из коллагена I типа и ориентированных по линии нагрузки. В качестве подложки для коллагеновых волокон выступает фибронектин. В этот период в регенерате имеется пиковое содержание трансформирующего фактора роста и ДНК. Вростание сосудов происходит из оболочек сухожилия и синовиальных сумок в область коллаген-фибронектиновой подложки, что обеспечивает высокую плотность сосудов в регенерате.

Вторая стадия регенерации сухожилия — стадия пролиферации фибробластов, характеризуется также активизацией в них биосинтетических процессов. Фибробласты синтезируют различные макромолекулы, среди которых преобладает коллаген I типа, формирующий межклеточное вещество грануляционной ткани. Биосинтез коллагена I типа достигает максимума к 3–4 недели регенерации. На этой же стадии синтезируется большое количество коллагена III типа и протеогликанов. Вследствие ангиогенеза в грануляционной ткани повышена

плотность сосудов. В регенерате обнаруживается высокое содержание факторов роста, участвующих в ангиогенезе, биосинтезе коллагенов I и III типов, а также других компонентов межклеточного вещества.

Третья стадия регенерации — стадия ремоделирования — заключается в стабилизации физиологического состояния сухожилия. Плотность клеток уменьшается, что сопровождается снижением биосинтеза макромолекул. В межклеточном веществе увеличивается содержание коллагена I типа, повышается плотность коллагеновых волокон, снижается содержание коллагена III типа. В соответствии с организацией коллагеновых волокон в пучки повышается прочность сухожилия на разрыв [8]. Однако полного восстановления сухожилия достичь трудно — в области травматического повреждения формируется рубцовая ткань, сохраняется повышенная плотность фибробластов и имеет место неравномерность толщины коллагеновых волокон с преобладанием тонких фибрилл, нарушена продольная ориентация волокон, присутствует и большое количество сосудов, что нарушает прочностные качества сухожилия.

Для объяснения механизма регенерации сухожилия предлагаются гипотезы [26]. Одна из них основана на том, что фибробласты и клетки воспаления восполняют зону повреждения путем миграции из периферических тканей, при этом имеет место единство биологического процесса образования спаек, за счет повышения адгезивных способностей клеток к матриксу, активизации ангиогенеза и, таким образом, восстанавливается целостность сухожилия, но не его анатомия. В основе второй гипотезы лежит представление о механизме регенерации, не требующем инвазии клеток с периферии, основанном на признании миграции клеток из эндотенона и эпитенона в область повреждения. Эти клетки путем биосинтеза макромолекул способствуют упрочению межклеточного вещества, а факторы роста стимулируют ангиогенез, однако и в этом случае исход может быть различным.

Функции факторов роста на каждом этапе регенерации сухожилия разнообразны, но они играют главную роль в управлении этим механизмом (табл.)

Таблиця

## Функции факторов роста на различных стадиях регенерации сухожилия

Фаза регенерации	Активация	Факторы роста*
Воспаление	Стимуляция миграции фибробластов и клеток воспаления в область травматического повреждения	IGF-1
	Регуляция миграции клеток	TGF- $\beta$
	Экспрессия и привлечение других факторов роста (например IGF-1)	PDGF
	Ангиогенез	VEGE, bFGF
Пролиферация	Клеточная пролиферация, биосинтез ДНК	IGF-1, PDGF, TGF- $\beta$ , bFGF, GDF-5, -6 и -7
	Стимуляция биосинтеза коллагена I типа и других компонентов межклеточного вещества	IGF-1 PDGF, bFGF
	Стимуляция клеточно-матриксного взаимодействия	TGF- $\beta$ , bFGF
	Биосинтез коллагена III типа	TGF- $\beta$ , GDF-5, -6, и -7
Ремоделирование	Ремоделирование межклеточного вещества	IGF-1
	Завершение пролиферации клеток	TFG- $\beta$
	Биосинтез коллагена I типа	TFG- $\beta$ , GDF-5, -6 и -7

**Примечания:** \*IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста  $\beta$ , PDGF — тромбоцитарный фактор роста, VEGE — эндотелиальный фактор роста сосудов, bFGF — базисный фактор роста фибробластов, GDF-5, -6 и -7 — факторы роста/дифференцировки 5, 6 и 7.

Осложнения после травматического повреждения сухожилия могут быть связаны с формированием псевдосухожилия — в пространстве между концами сухожилия может образоваться рубец, трансформирующийся в сухожильноподобную ткань. В этом случае кинематическая цепь восстанавливается, однако функция может ухудшаться по трем основным причинам: из-за удлинения сухожилия, вследствие снижения силы укороченной мышцы, а также в связи с нарушением баланса сил при наличии антагонистов.

В некоторых случаях спонтанное образование псевдосухожилий происходит на значительном расстоянии от области разрыва сухожилия. Они формируются под определяющим действием функции и по своей форме могут не отличаться от нормальных сухожилий.

Развитие псевдосухожилий и рубцовой ткани может быть связано с повышением адгезии за счет биосинтеза миофибробластами, выявленными в сухожилиях, изоформы актина  $\alpha$ , биосинтез которой характерен для гладких мышц [24]. Имеются три основных морфологических признака, которые связаны

с функционированием миофибробластов: формирование актиновых микрофиламентов, хорошо развитое прикрепление клеток к межклеточному веществу (фибронексус) и межклеточные щелевые контакты. Фибронексус передает силы растяжения к сети межклеточного матрикса. Миофибробласты играют определенную роль в гомеостазе сухожилия, но также могут способствовать формированию сухожильных спаек.

Имеющиеся знания в отношении биологии сухожилия и механизмах регуляции регенерации имеют большое значение, однако необходимо учитывать также целый ряд факторов, влияющих на этот процесс: интенсивность травмы, тип повреждения, период оказания помощи, состояние сухожилия и организма пациента до травматического повреждения, возраст, наличие метаболических изменений в организме (диабет и др.), прием лекарственных препаратов, а также особенности лечения и реабилитации — соединение концов сухожилия, стабилизация, нагрузка и движение. Результатом может быть восстановление оригинальной ткани сухожилия, формирование рубцовой

ткани, «чрезмерная» регенерация или нарушение регенерации [11].

Имеются данные о максимальной нагрузке, которую выдерживает сухожилие в процессе регенерации в зависимости от щели между фрагментами [7]. Выявлено, что на 42 день регенерации наименьшая прочность сухожилия была зарегистрирована в случае щели 3 мм и более. При расстоянии между фрагментами 1 мм или менее 3 мм — прочность сухожилия повышается практически в 3 и 2 раза, соответственно (по сравнению со щелью между фрагментами 3 мм и более). В связи с этими данными, для заживления сухожилия необходимо адекватное хирургическое соединение концов сухожилия и их стабилизация, минимальная

травматизация мягких тканей и создание оптимальных механических условий для регенерации. Доказано, что ранняя мобилизация способствует снижению формирования рубцовой ткани, стимулирует реконструкцию тканей регенерата. Однако чрезмерная нагрузка может привести к нарушению процесса регенерации.

### ВЫВОДЫ

Изучение механизмов заживления сухожилия, выявление причин формирования сухожильных спаек, глубокое понимание процессов, лежащих в основе посттравматических изменений в сухожилии, *перспективно*, т. к. будет способствовать повышению эффективности реабилитации пациентов.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Волкова А. М. Хирургия кисти / А. М. Волкова. — Екатеринбург: Уральское книжное изд-во. — 1991. — Т. 1. — 302 с.
2. Восстановительная хирургия повреждений опорно-двигательного аппарата / М. В. Казарезов, А. М. Королева, В. А. Головнев [и др.]. — М.: Новосибирск: НГМА — 2004. — С. 56–63.
3. Лаврищева Г. И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г. И. Лаврищева, Г. А. Оноприенко. — М.: Медицина. — 1996. — 208 с.
4. Панков Е. Я. Сухожилие / Е. Я. Панков // Рук-во по гистологии. — Т. 2. — СПб: Спецлит, 2001. — 735 с.
5. Adaptation of bone and tendon to prolonged hindlimb suspension in rats / A. C. Vailas, D. M. Deluna, L. L. Lewis [et al.] // J. Appl. Physiol. — 1988. — Vol. 65. — № 1. — P. 373–376.
6. Arnoczky S. P. Matrix metalloproteinase inhibitors prevent a decrease in the mechanical properties of stress-deprived tendons: an in vitro experimental study / S. P. Arnoczky, M. Lavagnino // Am. J. Sports Med. — 2007. — Vol. 35. — № 5. — P. 763–769.
7. Boyer M. I. Recent progress in flexor tendon healing. The modulation of tendon healing with rehabilitation variables / M. I. Boyer, C. A. Goldfarb, R. Gelberman // J. of Hand Therapy. — 2005. — April–June. — P. 80–85.
8. Collagen in tendon, ligament and bone healing. A current review / S. H. Liu, R. S. Yang, R. al-Shaikh, J. M. Lane // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1995. — Vol. 318. — P. 265–278.
9. Effects of transforming growth factor-beta 1 on the early stages of healing of the Achilles tendon in a rat model / K. Kashiwagi, Y. Mochizuki, Y. Yasunaga [et al.] // Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg. — 2004. — Vol. 38. — P. 193–197.
10. Elliott D. H. Structure and function of mammalian tendon / D. H. Elliott // Bio. Rev. Camb. Philos. Soc. — 1965. — Vol. 40. — P. 392–421.
11. Evans N. A. The basic science of tendon injuries / N. A. Evans, W. D. Stanish // Current Orthopaedics. — 2000. — Vol. 14. — P. 403–412.
12. Fujita M. Experimental study of intrinsic healing of the flexor tendon: collagen synthesis of the cultured flexor tendon cells of the canine / M. Fujita, S. Hukuda, Y. Doida // Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi. — 1992. — Vol. 66. — P. 326–333.
13. Identification of tendon stem/progenitor cells and the role of the extracellular matrix in their niche / Y. Bi, D. Ehrichtiou, T. M Kilts [et al.] // Nat Med. — 2007. — Vol. 13. — № 10. — P. 1219–1227.

14. *Ingraham J. M.* Is the tendon embryogenesis process resurrected during tendon healing? / J. M. Ingraham, R. M. Hauck, H. P. Ehrlich // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2003. — Vol. 112. — P. 844–854.
15. *Jaibaji M.* Advances in the biology of zone II flexor tendon healing and adhesion formation / M. Jaibaji // *Ann. Plast. Surg.* — 2000. — Vol. 45. — № 1. — P. 83–92.
16. *Jamali A. A.* Skeletal muscle response to tenotomy / A. A. Jamali // *Muscle Nerve.* — 2000. — Vol. 23. — № 6. — P. 851–862.
17. *Józsa L. G.* Human tendons: anatomy, physiology, and pathology / L. G. Józsa, P. Kannus, I. L. Champaign // *Human Kinetics.* — 1997. — Vol. IX. — P. 574.
18. *Kjaer M.* Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading / M. Kjaer // *Physiol Rev.* — 2004. — Vol. 84. — P. 649–698.
19. *Koob T. J.* Biomimetic approaches to tendon repair / T. J. Koob // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* — 2002. — Vol. 133. — P. 1171–1192.
20. *Leadbetter W. B.* Cell-matrix response in tendon injury / W. B. Leadbetter // *Clin. Sports Med.* — 1992. — Vol. 11. — P. 609–618.
21. Low-intensity tensile loading increases intratendinous glucose uptake in the Achilles tendon / J. Bojsen-Moller, K. K. Kalliokoski, M. Seppanen [et al.] // *J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 196–201.
22. *Marsolais D.* Modulation du processus inflammatoire et réparation tendineuse / D. Marsolais // Thèse présentée à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval dans le cadre du programme de doctorat en physiologie-endocrinologie pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor. — 2005. — P. 185.
23. *Seiler J. G.* Flexor tendon repair / J. G. Seiler // *J. of the American Society for surgery of the hand.* — 2001. — Vol. 3. — P. 177–191.
24. *Sharma P.* Tendon injury and tendinopathy: healing and repair / P. Sharma, N. Maffulli // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2005. — Vol. 87-A. — № 1. — P. 187–202.
25. Strength and stiffness of repaired tendons / A. M. Paleczny, F. J. Rojo, J. M. Atienza [et al.] // *Anales de Mecánica de la Fractura.* — 2011. — Vol. 1. — P. 28.
26. Tendon: Biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options / R. James, G. Kestruru, B. Gary [et al.] // *JHS.* — Vol. 33-A. — 2008. — P. 102–112.
27. Tendon collagen synthesis at rest and after exercise in women / B. F. Miller, M. Hansen, J. L. Olesen [et al.] // *J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 102. — P. 542–547.