

**И.В. МАЙБОРОДИН, Е.А. БЕРЕГОВОЙ, И.В. КУЗНЕЦОВА,
А.И. ШЕВЕЛА, М.И. БАРАННИК, В.И. МАЙБОРОДИНА**

ВНУТРИКОСТНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ КОЛЛОСТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Центр новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины
СО РАН, г. Новосибирск,
Российская Федерация

Цель. Изучить особенности деградации материала на основе коллагена при его использовании для замещения дефекта костной ткани.

Материал и методы. Эксперименты проведены на самцах крыс инбредной линии Wag весом 180-200 г возрастом 6 месяцев. Моделировался дефект костной ткани большеберцовой кости, в который помещали фрагмент коллоста. Спустя 1, 2, 6 и 12 месяцев после операции биоптировали коленный сустав вместе с окружающими тканями. На каждую точку исследования было использовано по 6 животных. Процессы интеграции коллагенового материала в участок поврежденной кости изучали методами световой микроскопии.

Результаты. Было обнаружено, что после внедрения такого материала он пропитывается кровью и за счет фибрина плотно прилипает к поврежденным тканям. Далее по кровяному сгустку в его толщу мигрируют клетки из окружающих тканей, в первую очередь, фибробласты, которые, располагаясь в сети волокон, начинают поглощать коллаген из окружающего материала и синтезировать свой коллаген. Постепенно коллагеновый материал становится похож на сеть, в ячейках которой располагаются клетки. Объем собственного синтезированного коллагена постепенно увеличивается и со временем весь инородный материал поглощается фибробластами и замещается соединительной тканью без формирования отграничивающей капсулы. По истечении 1 года достаточно большой фрагмент практически полностью деградировал и был замещен рыхлой волокнистой соединительной тканью. Однако оставшиеся нелизированными в течение длительного срока частицы такого материала инкапсулируются соединительной тканью. Возможной причиной оставшихся недеградируемыми фрагментов коллоста могут являться отличия структуры полимера в данных участках или какие-либо примеси. Полного восстановления структуры поврежденной кости не произошло, так же не произошло восстановления нормального объема тканей в месте имплантации к данному сроку.

Заключение. Имплантированный коллагеновый материал полностью интегрируется в организм без формирования отграничивающей соединительнотканной капсулы.

Ключевые слова: коллагеновый материал, деградация, имплантация

Objectives. To study the features of degradation of collagen-based material in its application to replace bone tissue defect.

Methods. The experiments were carried out in inbred Wag male rats 6-months old weighing 180-200 g. The fragment of collost was placed into the simulated defect of tibia bone tissue. After the 1st, 2nd, 6th and 12th months after surgery the knee joint with the surrounding tissues was biopied. 6 animals were used per each point of the study. The integration processes of a collagen material in an injured bone site have been studied by the methods of light microscopy.

Results. It has been revealed that after the introduction of such material, it is soaked with blood and due to fibrin tightly adhered to the damaged tissues. Then the cells from surrounding tissues migrate in a stratum of blood clot, first of all fibroblasts resided in a network of fibers, begin absorbing collagen from the surrounding material and synthesizing its own collagen. Gradually the collagen material becomes similar to a network with the cells disposed. The volume of own synthesized collagen little by little increases and over time all foreign material is absorbed by fibroblasts and replaced by connective tissue without formation of a delimiting capsule. In a year the big fragment almost completely was degraded and replaced by soft fibrous connective tissue. However, the particles remained non-absorbed during a long time have been encapsulated by the connective tissue. Any difference of polymer structure in the given sites or impurity are considered to be a possible reason of remained nondegraded fragments of collost. Complete restoration of the structure of the injured bone as well as restoration of normal volume of tissues in an implantation place by the given term have not occurred.

Conclusions. The implanted collagen material is completely integrated into an organism without formation of a delimiting capsule.

Keywords: collagen material, degradation, implantation

Novosti Khirurgii. 2013 Nov-Dec; Vol 21 (6): 17-23

Intraosteal collost implantation in experiment

I.V. Maiborodin, E.A. Beregovoy, I.V. Kuznetsova, A.I. Shevela, M.I. Barannick, V.I. Maiborodina

Введение

Изучение реакции организма на раз-

личные искусственные материалы имеет большое значение в связи с созданием эндопротезов в травматологии и ортопедии, вос-

становительной медицине и стоматологии. Среди биополимеров, применяемых для создания имплантатов, особое место занимают биodeградируемые материалы, которые с середины 80-х годов активно изучают в качестве материала для хирургии, тканевой инженерии и создания биоискусственных органов. В настоящее время в России существует необходимость создания новых полимерных материалов для медицины в связи с тем, что на рынке биоразлагаемых медицинских изделий предлагаются только изделия импортного производства из химически синтезируемых полимеров, часто не удовлетворяющие по своим характеристикам требованиям, предъявляемым к медицинским имплантатам. Коллагеновые материалы могут представлять большой интерес для клинической медицины в связи с их механической прочностью, высокой биосовместимостью и быстрой абсорбцией.

Согласно литературным данным, коллагеновые волокна, используемые в качестве матриц при реконструкции связок, должны быть тонкими, прочными и деградируемыми. В скорости деградации не отмечено зависимости от толщины и поперечных связей между волокнами, но есть зависимость прочности от этих показателей. Длительная деградация может способствовать инкапсуляции, а не разрушению материала. Небольшой диаметр волокон с их значительной поперечной связанностью обеспечивает высокую прочность и быструю деградацию материала [1]. По другим результатам, образование связей между волокнами коллагена в результате химического воздействия (обработка формальдегидом) приводит к развитию реакций на инородное тело у реципиента. Физическое воздействие (нагревание до 130-140°C в течение 40 часов) таких изменений не вызывает [2].

В научной литературе недостаточно данных о взаимодействии коллагеновых материалов с костной тканью при замещении дефектов трубчатых костей. Однако без учета таких результатов невозможно оценивать сроки полной деградации подобных материалов, разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения развивающихся осложнений при использовании коллагена для эндопротезирования.

В связи с вышеизложенным была поставлена **цель** исследования: изучить особенности деградации материала на основе коллагена при его использовании для замещения дефекта костной ткани.

Материал и методы

Эксперименты проводили на самцах крыс инбредной линии Wag весом 180-200 г возрастом 6 месяцев. Все животные получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН, виварий соответствует категории SPF. Крыс содержали при естественном освещении при свободном доступе к воде и стандартному рациону. Все манипуляции с животными осуществляли под эфирным наркозом и не были связаны с причинением им боли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 755 от 12 авг. 1977 г.). Крыс выводили из эксперимента передозировкой эфирного наркоза. На каждую точку исследования (1, 2, 6 и 12 месяцев) было использовано по 6 животных.

Использовали коллост (биопластический коллагеновый материал с полностью сохраненной волокнистой структурой, обеспечивающий регенерацию пораженных тканей), приобретенный в аптечной сети (стерильные мембраны 50×60 мм).

Модель дефекта костной ткани и применения коллоста в эксперименте. После обработки кожи спиртом производили разрез в области передненаружной поверхности правого коленного сустава длиной до 1 см. Пинцетом «Москит» отщепляли и удаляли часть медиального мыщелка большеберцовой кости 1-2 мм по ширине и 3-5 мм по длиннику кости. С полостью коленного сустава дефект кости не сообщался. В участок повреждения помещали подходящий по размеру фрагмент коллоста (вырезанный ex tempore ножницами). Полимер сразу пропитывался кровью и самостоятельно прочно фиксировался к дефекту костной ткани, видимо, из-за фибрина при гемостазе в губчатом веществе кости, так что дополнительной фиксации не требовалось. Викриловыми швами ушивали ткани над имплантируемым материалом, затем кожу и обрабатывали послеоперационный шов спиртом. В группе крыс со спонтанным заживлением участка повреждения кости (контроль) после отщепления мыщелка сразу накладывали швы.

Спустя 1, 2, 6 и 12 месяцев после операции биооптировали коленный сустав вместе с окружающими тканями, фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее 24 часов, декальцинировали в растворе «Biodec R» (Bio Optica Milano, Италия) в течение 24 часов, обезживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и за-

ключали в гистопласт. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз.

Результаты исследования

Сразу после контакта коллоста с поврежденной тканью мышелка большеберцовой кости инородный материал пропитывается кровью, видимо, за счет своей волокнистой гидрофильной структуры, и плотно прилипает к раневой поверхности.

Через 1 месяц после имплантации коллоста в участок поврежденной кости инородный материал был найден в области правого коленного сустава. Кожа и подкожно-жировая клетчатка над коллостом были подвижны и легко смещались, но коллост был плотно спаян с подлежащими тканями. Гиперемии и других признаков воспаления не было.

При гистологическом исследовании в области правого коленного сустава были обнаружены гомогенные эозинофильные массы. Четкого перехода между коллостом и окружающими тканями не было (рис. А).

Эти гомогенные эозинофильные депозиты с одной стороны прилегали непосредственно к костной ткани (иногда через очень тонкую полоску кости к структурам костного мозга), а с другой — были покрыты рыхлой волокнистой соединительной тканью.

Непосредственно в толще инородного материала были отмечены волокнистые структуры и овальные и вытянутые клеточные элементы. Эти клетки сходны по своей морфологии с молодыми фибробластами, а вместе с окружающими структурами похожи как на плотную соединительную ткань формирующегося рубца, так и на ткань надкостницы.

В центре имплантированного материала часто присутствовали слабобазофильные или слабозозинофильные волокнистые структуры с просветлениями. Клеточных элементов в таких структурах не было или было очень мало, но они были окружены по периферии множеством полнокровных сосудов с широким просветом и очень тонкими стенками, похожие на грануляции (рис. А).

Иногда встречались кистоподобные структуры с очень тонкой бесструктурной капсулой и практически гомогенным эозинофильным содержанием (рис. Б).

Спустя 2 месяца после операции были найдены практически такие же изменения.

Также под подвижными покровными тканями находился покрытый прозрачной капсулой имплантированный коллост без признаков воспаления.

При микроскопическом изучении отмечались более структурированные массы на месте коллоста, которые на периферии напоминали рыхлую соединительную ткань (рис. В), а ближе к центру — плотную. В центре имплантированного материала только в некоторых случаях были обнаружены разволокненные участки коллоста, но они уже были инфильтрированы клетками и там присутствовали молодые кровеносные сосуды.

Иногда в центре инородного тела были обнаружены полости с прозрачным содержимым или интенсивно окрашенными эозинофильными массами, окруженными очень тонкими структурами рыхлой соединительной ткани. Эти полости в коллосте (ткани на месте коллоста) были окружены капсулой из клеток, похожих на фибробласты или макрофаги. Многоядерных клеточных элементов там не было (рис. Г).

На точку наблюдения в **6 месяцев** коллост по-прежнему присутствовал в месте имплантации, что было отчетливо видно при сравнении поврежденного и интактного коленного сустава крысы. Признаков воспалительного процесса не было.

Микроскопически ткани на месте имплантации коллоста среди связочного аппарата коленного сустава можно было обнаружить только приблизительно: по рубцовым изменениям кости. Весь коллост был замещен ячеистыми структурами, похожими на волокнистую соединительную ткань с большим количеством коллагена, в волокнах которого располагались клетки, сходные с фибробластами. В ряде случаев ткань на месте коллоста была отграничена от структур костного мозга только тонкой пластинкой компактной кости (рис. Д, Е).

Объем ячеистых структур соответствовал размеру имплантированного инородного материала и был значительно больше объема нормальных тканей на соседних участках. Фрагменты коллоста с разволокнениями и инкапсуляцией найдены не были (рис. Д, Е).

К 12 месяцам после имплантации в области поврежденного коленного сустава визуально не было никаких признаков имплантированного материала. Можно было отметить несколько больший объем тканей, но не за счет отека, гиперемии или воспаления, а, по видимому, из-за замещения коллоста соединительной тканью.

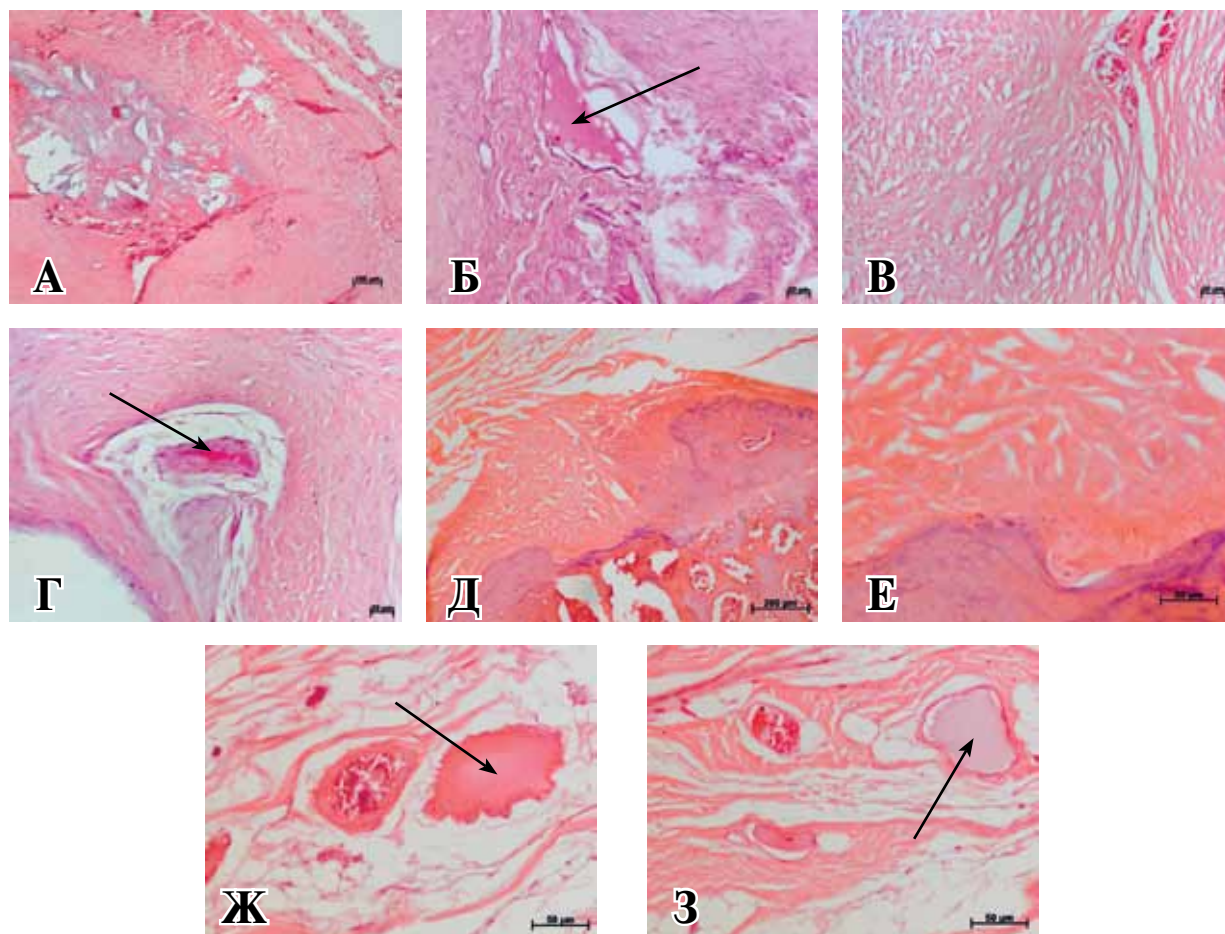


Рис. Результаты микроскопического изучения тканей крыс после внутрикостной имплантации коллоста. Окраска гематоксилином и эозином.

А - Коллост и окружающие ткани через 1 месяц после имплантации. Четкого перехода между коллостом и окружающими тканями нет. В центре имплантированного материала расположены слабо базофильные волокнистые структуры с просветлениями, окруженные по периферии множеством полнокровных сосудов с широким просветом и очень тонкими стенками.

Б - Спустя 1 месяц после внедрения коллоста в центре имплантированного материала расположены слабо эозинофильные волокнистые структуры с просветлениями. Рядом с остатками полимера присутствуют кистоподобные структуры с очень тонкой капсулой и гомогенным жидким эозинофильным содержимым (указано стрелкой).

В - Ткань на месте коллоста через 2 месяца после имплантации сходна по строению с рыхлой соединительной тканью, присутствуют молодые кровеносные сосуды.

Г - В центре инородного тела спустя 2 месяца после имплантации содержатся интенсивно окрашенные эозинофильные массы, окруженные очень тонкими структурами рыхлой соединительной ткани (указано стрелкой), гигантских клеток инородных тел нет.

Д - Через 6 месяцев после имплантации весь коллост замещен ячеистыми структурами, похожими на волокнистую соединительную ткань с большим количеством коллагена, в волокнах которого располагаются клетки, сходные по внешнему виду с фибробластами. Ткань на месте коллоста отграничена от структур костного мозга только тонкой пластинкой компактной кости, которая имеет рубцовые изменения.

Е - Коллост и окружающие ткани спустя 6 месяцев после имплантации. Четкой границы между коллостом и костной тканью, которая имеет признаки рубцовых изменений, нет.

Ж - Через 12 месяцев после имплантации коллоста в рыхлой волокнистой соединительной ткани присутствуют гомогенные, интенсивно окрашенные эозинофильные депозиты с тонкой капсулой и без клеточной реакции (указано стрелкой).

З - На месте имплантированного коллоста спустя 12 месяцев расположены структуры рыхлой волокнистой соединительной ткани где имеются гомогенные слабо эозинофильные депозиты с тонкой капсулой и без клеточной реакции вокруг (указано стрелкой).

При изучении гистологических образцов было найдено, что кость была покрыта надкостницей, непосредственно к которой прилегал большой слой рыхлой волокнистой соединительной ткани, видимо, сформированной на месте имплантированного материала. Обращает на себя внимание большое количество крупных полнокровных кровеносных сосудов со склерозированными стенками в этой ткани и небольшие инкапсулированные депозиты гомогенного вещества, окрашенного эозинофильно с различной интенсивностью. Клеточная реакция на такие структуры отсутствовала (рис. Ж, З).

Следует особо отметить, что ни в одном случае на все сроки эксперимента не было найдено формирования отграничивающей капсулы вокруг всего массива имплантированного материала.

Обсуждение

Благодаря своей биосовместимой структуре и строению, а также стерильным условиям имплантации коллост не вызывает фагоцитарной реакции на свое присутствие. Отсутствует также отграничение такого инородного тела капсулой. В литературе имеются данные о том, что только длительная деградация и образование поперечных связей между волокнами коллагена может способствовать его инкапсуляции и развитию реакций на инородное тело [1, 2].

После контакта с поврежденными тканями коллост, благодаря волокнистой структуре и гидрофильности коллагена, пропитывается кровью и фибрином. Таким образом, коллост достаточно быстро интегрируется в место имплантации. При этом контакт с кровью происходит не только по поверхности материала, но и в глубине его. Далее кровяной сгусток быстро лизируется, а по волокнам фибрина и по волокнам самого материала по его поверхности и сразу же вглубь его мигрируют клетки из окружающих тканей.

Фибрин в тканях, согласно литературным данным, уменьшает выраженность воспалительного процесса [3, 4] и ограничивает распространение инфекции [5]. В течение репарации раны фибрин действует как матрица для миграции и роста эндотелиальных и других клеток [6]. Продукты деградации фибрина вызывают миграцию остеогенных клеток *in vitro* и более быструю регенерацию хирургических костных дефектов *in vivo* в эксперименте. Фибриновые клеи и пленки могут служить своеобразным субстратом для поддержки роста фибробластов и их функций [7].

Видимо, после имплантации в участок по-

врежденной кости (мышцелок) коллагенового материала с волокнистой структурой между волокнами коллоста проникают клетки регенерирующей костной ткани и надкостницы, то есть остеобласты и фибробласты. С другой стороны, там, где коллост граничит с поврежденными покровными тканями, между волокнами имплантата проникают фибробласты дермы.

Мигрируя по фибрину [8], нейтрофилы более быстро достигают всех участков раны, даже покрытых наслоениями гноя и детрита и, таким образом, ткани более быстро очищаются от антигенных веществ (микроорганизмы и тот же детрит). Кроме того, при передвижении по фибриноному сгустку нейтрофилы частично «разжижают» его своими ферментами и даже плотный сгусток становится похожим на сеть.

Имеются результаты исследований, указывающие на аккумуляцию вокруг волокон имплантированного коллагена клеток фагоцитарного ряда и деградацию небольших фрагментов волокон [9]. Возможно, что фагоциты для лизиса такого имплантата также мигрируют в его толщу по нитям фибрина.

Клетки, как фибробластического, так и остеобластического рядов, проникшие в толщу инородного тела, сразу начинают синтез межклеточного вещества для заживления раны и репарации поврежденных тканей. Не исключено, что для синтеза межклеточного вещества, в том числе коллагена, клетки используют материал коллоста.

Следует особо отметить отсутствие в структуре имплантированного материала многоядерных макрофагов: гигантских клеток инородных тел и остеокластов, что еще раз свидетельствует в пользу биосовместимости коллоста и отсутствия макрофагальной реакции на его имплантацию.

Разволокненный материал с просветлениями в центре имплантата — это, по-видимому, коллост, еще не инфильтрированный клетками, но уже подвергшийся воздействию их ферментов (возможен экзоцитоз лизосомальных ферментов фагоцитами [10, 11]) для разжижения плотного материала и облегчения проникновения клеток в его толщу. Это совпадает с данными других исследователей, отмечающих энзиматическое разрушение волокон коллагена, в частности, коллагеназами, кетапсинами и металлпротеинами [9, 12]. Псевдокисты с жидким эозинофильным содержимым, видимо, являются скоплениями такого разжиженного материала коллоста, окруженными его плотными структурами.

Эндотелиоциты, также стимулированные к миграции фибрином [8], более быстро на-

чинают процессы ангиогенеза [13], и вновь образованные сосуды располагаются не только в грануляциях по дну раны, но и в объеме фибриновой сети. Более быстрый рост сосудов в свою очередь облегчает миграцию лейкоцитов из сосудистого русла и синтез компонентов соединительной ткани.

Большое число полнокровных сосудов с широким просветом и тонкими стенками (молодых сосудов) на границе инфильтрированного клетками и разволокненного коллоста, по-видимому, связано с процессами прорастания сосудов в инородное тело [12].

К 2-му месяцу продолжается биодеградация материала и постепенное замещение его клетками и структурами соединительной ткани. Гомогенные эозинофильные массы коллоста практически полностью инфильтрированы клетками и уже похожи на сеть из волокон и клеток. То есть, на отдельных участках ткань, замещающая коллост, похожа как на плотную соединительную ткань формирующегося рубца, так и на ткань надкостницы.

Видимо, когда клетки соединительной ткани постепенно инфильтрируют инородное тело, они используют его материал для своего роста, размножения и синтеза межклеточного вещества [12]. Лизированный вокруг клеток коллост становится светлее, в нем образуются своеобразные ячейки сети. Постепенно лизированного материала становится все больше, становятся шире светлые участки, и по мере выработки фибробластами собственного коллагена формируется плотная или рыхлая соединительная ткань. Объем этой ткани практически равен объему имплантированного материала. То есть, происходит замещение коллоста различными видами соединительной ткани.

В отдельных случаях, когда в центр имплантата клетки проникли несколько позже и еще не успели лизировать инородное тело, наблюдаются участки разволокнения коллоста. По-видимому, иногда в таких участках возможно и отграничение фибробластами или подобием соединительнотканной капсулы нелизированных фрагментов коллоста (фрагментов инородного тела), в силу каких-то причин (другая полимерная структура, неправильная сшивка мономеров, иная плотность и т.п.) не подавшихся попыткам проникновения клеток или лизиса ими [1, 2].

Через 6 месяцев значительный объем имплантированного коллоста имел ячеистое строение, был полностью инфильтрирован клетками и большим объемом волокон коллагена и был сходен по морфологии с плотной волокнистой соединительной тканью. То есть,

произошло замещение имплантированного материала соединительной тканью, но восстановления структуры поврежденной кости не произошло. Не произошло также к данному сроку восстановления нормального объема тканей в месте имплантации.

К истечению 1 года произошла полная биодеградация большого фрагмента коллоста с замещением инородного тела нормальными тканями организма. Остались только небольшие фрагменты имплантированного инородного материала, окруженные тонким слоем капсулы из плотной соединительной ткани. Возможной причиной оставшихся недеградируемых фрагментов коллоста могут являться отличия структуры полимера в данных участках [1, 2] или какие-либо примеси.

Заключение

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что сразу после имплантации большого фрагмента биопластического коллагенового материала с полностью сохраненной волокнистой структурой — коллоста в участок поврежденной кости, он пропитывается кровью и за счет фибрина плотно прилипает к поврежденным тканям. Далее по кровяному сгустку в толщу коллоста мигрируют клетки из окружающих тканей, в первую очередь, фибробласты, которые, располагаясь в сети волокон коллоста, начинают поглощать коллаген из окружающего материала и синтезировать собственный коллаген. Постепенно коллост становится похож на сеть, в ячейках которой располагаются клетки. Объем собственного синтезированного коллагена постепенно увеличивается, и со временем весь инородный материал поглощается фибробластами и замещается соединительной тканью, сначала - плотной, а затем — рыхлой. По истечении 1 года достаточной объемный фрагмент коллоста практически полностью деградировал и был замещен рыхлой волокнистой соединительной тканью. Имплантация коллоста не стимулирует формирование отграничивающей соединительнотканной капсулы. Однако оставшиеся нелизированными в течение длительного срока частицы такого материала инкапсулируются соединительной тканью.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Dunn M. G. Optimization of extruded collagen fibers for ACL reconstruction / M. G. Dunn, P. N. Avasarala, J. P. Zawadsky // J Biomed Mater Res. — 1993 Dec. —

Vol. 27, N 12. – P. 1545–52.

2. Thermal cross-linking for biologically degradable materials. Preliminary report / X. H. Ma [et al.] // *ASAIO J.* – 1996 Sep–Oct. – Vol. 42, N 5. – P. M866–71.

3. Морфология подлежащих тканей десны после дентальной имплантации с применением препаратов фибрина / И. В. Майбородин [и др.] // *Стоматология.* – 2009. – Т. 88, № 1. – С. 9–13.

4. Применение фибрина и его препаратов в стоматологии / И. В. Майбородин [и др.] // *Стоматология.* – 2010. – Т. 87, № 6. – С. 75–77.

5. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? / D. M. Dohan [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2006 Mar. – Vol. 101, N 3. – P. e51–e55.

6. Molecular weight fibrinogen variants determine angiogenesis rate in a fibrin matrix in vitro and in vivo / E. L. Kaijzel [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2006 Sep. – Vol. 4, N 9. – P. 1975–81.

7. Soffer E. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing / E. Soffer, J. P. Ouhayoun, F. Anagnostou // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2003 May. – Vol. 95, N 5. – P. 521–28.

8. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities / E. Anitua [et al.] // *J Biomed Mater Res A.* – 2006 May. – Vol. 77, N 2. – P. 285–93.

9. The enzymatic degradation of scaffolds and their replacement by vascularized extracellular matrix in the murine myocardium / M. J. Amerongen van [et al.]

// *Biomaterials.* – 2006 Apr. – Vol. 27, N 10. – P. 2247–57.

10. Constitutionally hyperreactive neutrophils in periodontitis / M. I. Fredriksson [et al.] // *J Periodontol.* – 2003 Feb. – Vol. 74, N 2. – P. 219–24.

11. Kanzler M. H. Basic mechanisms in the healing cutaneous wound / M. H. Kanzler // *J Dermatol Surg Oncol.* – 1986 Nov. – Vol. 12, N 11. – P. 1156–64.

12. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата Коллост и биорезорбируемых мембран Диплен-Гам и Пародонкол при удалении ретенированных и дистопированных нижних третьих моляров / С. В. Сирак [и др.] // *Стоматология.* – 2010. – Т. 87, № 2. – С. 10–14.

13. Platelets, thrombospondin-1 and human dermal fibroblasts cooperate for stimulation of endothelial cell tubulogenesis through VEGF and PAI-1 regulation / S. Kellouche [et al.] // *Exp Cell Res.* – 2007 Feb 1. – Vol. 313, N 3. – P. 486–99.

Адрес для корреспонденции

630090, Российская Федерация,
г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, д. 8,
Институт химической биологии
и фундаментальной медицины СО РАН,
Центр новых медицинских технологий,
лаборатория стволовой клетки,
тел.моб.: +7-913-753-07-67,
e-mail: imai@mail.ru,
Майбородин Игорь Валентинович

Сведения об авторах

Майбородин И.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории стволовой клетки Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Береговой Е.А., к.м.н., докторант лаборатории регенеративной хирургии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Кузнецова И.В., к.м.н., научный сотрудник лаборатории стволовой клетки Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Шевела А.И., д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, заместитель директора по науке Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Баранник М.И., к.м.н., докторант лаборатории стволовой клетки Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Майбородина В.И., д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории стволовой клетки Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Поступила 17.06.2013 г.