

Ли Цзяци,
аспирант кафедры ортопедической
стоматологии стоматологического
факультета

С.О. Чикунев,
д.м.н., профессор кафедры ортопедической
стоматологии стоматологического
факультета

Ян Бовэнь,
аспирант кафедры ортопедической
стоматологии стоматологического
факультета

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Применение мезенхимальных стволовых клеток при внутрикостной имплантации. Особенности динамических морфологических изменений в эксперименте на животных

Резюме. В статье приводятся результаты динамического морфологического изучения регенераторных процессов в костной ткани полости рта при имплантации с применением мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте на животных, а также данные морфометрического исследования тканевых и клеточных соотношений в периимплантных тканях в разные сроки после проведения операции. Обсуждаются возможные причины активизации регенерации с формированием полноценной костной ткани, обеспечивающей высокие прочностные характеристики, влияющие на успешный исход имплантации.

Ключевые слова: стволовые мезенхимальные клетки, внутрикостная имплантация

В настоящее время имплантология является наиболее активно развивающимся направлением стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, поскольку частота патологии, требующей ортопедического лечения, остается на высоком уровне и в перспективе не будет иметь тенденции к уменьшению [1, 8]. В связи с этим актуальной проблемой является создание погружных конструкций, отвечающих определенным требованиям — они должны характеризоваться высокими биомеханическими свойствами, обеспечивая прочность, надежность, восстановление анатомических особенностей и полноценной жевательной функции; имплантированные материалы должны обладать не только биоинертностью, снижая осложнения до минимума [4, 7], но и активно и целенаправленно влиять на процессы остеогенеза в системе «имплантат—кость», обеспечивая продолжительное функционирование этого комплекса как единого целого [1, 2, 6].

Описано, что остеоинтеграция имплантата определяется едиными механизмами пролиферации и остеогенной дифференцировке собственных мезенхимальных стволовых клеток (МСК), формирования клеток остеобластического ряда, создающих кость, которая в дальнейшем подвергается перестройке [3, 9]. Существует ряд методик увеличения числа стволовых клеток

Summary. The article presents the results of the dynamic morphological study of regenerative processes in osseous tissue of the oral cavity in implantation using mesenchymal stem cells in an experiment on animals, as well as morphometric data study of tissue and cell ratios in periimplantitis tissues in different periods after the operation. Discusses the possible causes of the revitalization regeneration with the formation of a full bone, providing high strength characteristics that affect the successful outcome of the implantation.

Key words: mesenchymal stem cells, intraosseous implantation

в регенерате [10, 11], практические врачи широко используют эти методики, получая стабильные и прогнозируемые результаты [1]. В то же время накопленный клинический опыт существенно обогнал рост теоретической базы изучения процессов регенерации кости в зоне имплантации, что послужило поводом проведения междисциплинарных фундаментальных исследований, ориентированных на выяснение механизмов биосовместимости материала имплантата и характеристики особенностей регенераторного процесса на границе имплантат—кость [2].

Цель исследования — на основе экспериментального изучения процессов костной регенерации и остеоинтеграции с применением МСК обосновать технологию оптимизации репаративного процесса в системе «имплантат—кость» для клинического применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводили на 40 половозрелых крысах-самцах массой 250—320 г. Животным проводили операцию на наружной поверхности бедренной кости, чтобы избежать травматизации сосудисто-нервного пучка задней конечности. Под внутривенным гексеналовым наркозом после сбривания шерсти и обработки

операционной зоны производили линейный разрез кожи длиной 2 см, затем раздвигали мышцы и освобождали боковую поверхность средней трети бедренной кости. Острым путем производили насечку диафиза линейного вида размером 10×3×2 мм, в которую вставляли титановую пластинку размером 6×2×2 мм. По окончании операции кожу ушивали узловыми швами. Животные находились в условиях вивария при естественном освещении на натуральном корме.

Все животные были разделены на 2 группы: 25 крысам I группы имплантировали титановую пластинку с нанесенными на нее МСК, 15 крысам II группы, контрольной, вживляли пластинку без стволовых клеток.

Морфологическое и морфометрическое исследование костной ткани проводили на 3, 7, 15, 30, 60-е сутки эксперимента.

Для оценки динамики регенераторного процесса проводилось макро- и микроскопическое исследование гистологических препаратов кости с проведением морфометрического анализа. Макроскопически оценивалось состояние периимплантных тканей, а также прочность соединения металлической пластинки с окружающей ее костью.

Образцы костной ткани после фиксации в 10% растворе формалина и декальцинации в растворе уксусной кислоты проводили по спиртам восходящей крепости и заливали в парафин. С блоков изготавливали серийные срезы толщиной 6–8 мкм, окрашивали с применением обзорных окрасок и просматривали в световой микроскоп с увеличением окуляра – 15, объектива – 20 и 40 с последующим фотографированием цифровым фотоаппаратом.

Морфометрию серийных гистологических срезов, полученных с микроскопа цветной цифровой видеокамерой, выполняли на компьютере в системе анализа изображений ФСТ-2U.

В основу гистоморфометрических оценок было положено определение относительных показателей, которые получали посредством вычисления удельного веса площадей изучаемых структурных детерминант – костного матрикса (пластинчатого и фиброзного), низкодифференцированного костного матрикса, а также оценивалась площадь костных лакун (костно-мозговых пространств) и доля фиброзной соединительной ткани в составе костной части регенерата.

Для попарных межгрупповых различий применяли метод Манна – Уитни. Различия между группами считали достоверными при $t > 2$ и $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В раннем послеоперационном периоде животные контрольной и опытной групп проявляли одинаковый уровень гиподинамии и щадили оперированную конечность. Макроскопический осмотр зоны операции показал, что у всех животных швы на коже состоятельны, края раны дряблые, светло-розового цвета, выделения из раны отсутствуют.

Перед забором материала на гистологическое исследование были приготовлены мазки-отпечатки с области надкостницы в зоне операции, исследование которых показало отсутствие разницы в клеточном составе мазка, который состоял из эритроцитов, нейтрофильных лейкоцитов, макрофагальных элементов и участков некротизированной ткани.

Отсутствие в мазке-отпечатке в опытной группе животных МСК свидетельствует об их плотном прикреплении на металлической подложке.

Гистологическое исследование препаратов кости в области имплантации показало, что морфологическая картина периимплантной зоны дистантно от имплантата у животных контрольной и опытной групп не различается и характеризуется наличием участков некротизированной кости, отдельно лежащих мелких костных фрагментов, чередующихся с кровоизлияниями и клеточными инфильтратами.

У животных I группы на участках, приближенных к имплантату, определялись МСК, слой которых был соскоблен перед этапом декальцинации. Клеточные и ядерные мембраны фибробластов были сохранены, цитоплазма равномерно прокрашена, ядра содержали плотный хроматин. Иммуногистохимическое исследование показало умеренную активность экспрессии S-100 (2+) и виментина (2+). Морфометрический анализ клеточных и тканевых соотношений подтвердил описательные данные (табл. 1).

Данные в табл. 1 характеризуют ранний послеоперационный период как стадию альтерации, которая характеризует острый период травмы и является иницирующей фазой воспалительного процесса. В этот период доминирует процесс разрушения клеточных и тканевых элементов, возникает вторичная альтерация и еще не происходит активизации остеокластов, работа которых заключается в рассасывании структурно измененных костных фрагментов.

Таким образом, ранние сроки после травматизации (2–3-е сутки) характеризуются неспецифическим процессом альтерации, продолжительность которого

Таблица 1. Клеточные и тканевые соотношения в периимплантатной зоне (в %)

Показатель	Во время операции		На 3-и сутки		На 7-е сутки	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Эритроциты	61,5±11,6	66,0±7,9	67,9±8,9	65,7±11,0	7,1±2,1	4,4±1,0
Нейтрофилы	24,4±7,3	26,7±9,1	9,4±0,9	8,1±1,3	66,6±9,4	56,7±5,5
Мононуклеары	14,7±8,8	16,1±5,8	4,7±1,0	8,1±1,3	25,3±3,6	28,8±4,2
Тканевый детрит	19,7±5,0	15,7±4,2	19,7±5,9	20,1±6,6	–	–

отражает физиологический процесс, зависит лишь от силы травмирующего фактора и не может быть сокращена применением различных модифицирующих или стимулирующих воздействий.

Через неделю после имплантации экспериментальные животные выглядели здоровыми, передвигались, не опираясь на конечность, при пальпации отдергивали ногу. Операционная рана выглядела спокойно, раневого отделяемого не было.

Мазки-отпечатки в области имплантации были значительно более скудными по клеточному составу, что вызвало необходимость сделать мазок более концентрированным. Спектр клеток в мазке был практически однородным и представлен преимущественно нейтрофильными лейкоцитами (см. табл. 1). В эти сроки также не выявили разницы между I и II группами в плане развития регенераторного процесса, начинающегося с диapedеза нейтрофилов, развития экссудативного воспаления, смены реакции на пролиферативную, формирования грануляционной ткани.

Полученные данные также свидетельствуют о том, что экссудативная стадия воспалительного процесса также не зависит от применения модифицирующих и стимулирующих факторов воздействия. Вот почему в клинике важно соблюдение стерильности оперативного вмешательства, чтобы не удлинять и не утяжелить эту стадию воспаления путем создания благоприятных условий для развития патогенных микробов (сгустки крови, обширные некротизированные участки ткани и др.).

К 14-м суткам эксперимента животные выглядели спокойными, почти не щадили заднюю конечность при ходьбе. Зона операции обрастала шерстью.

Гистологическое исследование костных фрагментов в эти сроки показало, что у животных I группы существует разница между зоной контакта с имплантатом и дистантными участками на расстоянии 4–5 мм от него,

Таблица 2. Показатели остеокластического рассасывания некротизированных участков кости на 7-е сутки эксперимента

Группа	Длина фронта рассасывания кости, мкм	Число остеокластов	Коэффициент активности рассасывания кости
Зона контакта с имплантатом			
I	447,7±7,6*	50±7*	0,11
II	1134,91±91,1	189±27	0,16
Дистантная зона			
I	644,8±50,2	114±21	0,17
II	750,7±29,3	120±32	0,16

* $p < 0,001$.

Таблица 3. Тканевые соотношения в периимплантной ткани к 15-м суткам эксперимента (в %)

Группа	Зона альтерации	Зона воспаления	Соединительная ткань	Костная ткань	Кровеносные сосуды
I	24,2±1,3*	6,0±0,5	20,6±5,1	24,8±2,2	26,2±2,1
II	13,2±0,2	23,0±2,3	23,4±0,7	35,2±3,1	3,2±0,1

* $p < 0,005$.

тогда как в контроле морфологические изменения мало отличались в этих двух зонах.

Так, у животных II группы изменения в костной ткани характеризовались началом активизации остеокластов, которые разрушают структурно измененную кость в зонах операции. Этот процесс происходит у животных как контрольной, так и опытной групп.

В контроле доминирует лакунарное рассасывание костной ткани, когда формируется погружное движение остеокластов с образованием лакун, не содержащих костных структур. Причем в дистантных и контактных с имплантатом участках этот процесс выглядел одинаково выраженным.

В I группе в дистантных участках процесс рассасывания кости идет по тем же закономерностям, что и в контроле. Дистанционно определяются скопления остеокластов, которые также включаются в рассасывание костных фрагментов. Вдали от имплантата морфологическая картина костных процессов не отличается от контрольной, она характеризуется процессами активного остеокластического рассасывания фрагментов костной ткани. В то же время в зоне контакта с имплантатом процесс рассасывания кости происходит не так активно, как в контроле, что позволяет сохранить фрагменты разрушенной кости в виде элементов, на базе которых будет формироваться новообразованная кость.

Для объективизации наблюдений вычисляли длину зон рассасывания костной ткани и оценивали число остеокластов в 50 полях зрения при 400-кратном увеличении. По этим данным высчитали отношение числа остеокластов на единицу длины фронта рассасывания кости, который является косвенным показателем активности резорбции костной ткани (табл. 2).

При гистологическом исследовании зоны имплантации вблизи имплантата видны жизнеспособные МСК, имеющие полноценную структуру мембран. Сохранность структуры стволовых клеток к данным срокам опыта свидетельствует об их участии в процессах остеогенеза, что подтверждено рядом авторов. В некоторых образцах у животных в контактной зоне имело место начало формирования фиброзной ткани.

Морфометрический подсчет тканевых соотношений в целом в периимплантной ткани в 50 полях зрения при увеличении 400 показал, что в контрольной группе животных площадь некротизированных участков кости снижена в сравнении с контролем в результате начала остеокластического процесса резорбции. Это привело к относительно большему проценту присутствия участков костной ткани реципиента (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что в целом в I группе площадь зоны альтерации костной ткани достоверно выше, чем в контрольной группе. Это объясняется

более активным процессом резорбции костных фрагментов, образованных в ходе операции, у животных II группы. В контроле при этом уже начинает формироваться фиброзная ткань в контактной части операционной зоны, что подтверждает влияние метаболитов МСК на регенераторный процесс.

Гистологическое исследование образцов костной ткани вблизи имплантата с нанесенными на его поверхность жизнеспособных стволовых клеток показало, что уже к 15-му дню опыта экссудативная составляющая воспаления сведена к минимуму, а в области контакта определяется хорошо сформированная грануляционная ткань типичного строения с наличием многочисленных тонкостенных кровеносных сосудов и прилегающая к ней зона клеточно-волокнутой ткани, также содержащая большое количество сосудов с более зрелой сформированной стенкой. Этот факт свидетельствует о полноценно идущем процессе созревания грануляционной ткани в соединительную, при этом формируется не просто волокнистый компонент, а ткань, которая содержит все структурно-функциональные элементы — клетки, волокна и кровеносные сосуды, обеспечивающие полноценный метаболизм, пролиферацию и дифференцировку.

Таким образом, уже в ранние сроки эксперимента наблюдаются процессы, обеспечивающие в конечном итоге активный остеогенез: формирование кровеносного русла, обеспечивающего доступ питательных веществ и образование зрелой соединительной ткани, поскольку зрелая соединительная ткань, как предполагается, будет подвергаться остеогенной дифференцировке впоследствии.

Это предположение было подтверждено исследованиями костной ткани животных на 30-е сутки опыта.

К концу первого месяца опыта во II группе происходила физиологическая регенерация костной ткани как вблизи имплантата, так и дистантно. К этому сроку экссудативный компонент трансформировался в продуктивный с формированием грануляционной ткани, богатой тонкостенными кровеносными сосудами, формирующими обширное русло доставки питательных веществ и кислорода вновь образующейся костной ткани. Кроме того, активно шел процесс созревания грануляций с развитием рыхлой фиброзной ткани.

Доминирующей морфологической характеристикой зоны операции у животных I группы явилось наличие полноценно сформированной костной ткани. Так, в зоне границы с имплантатом отчетливо видна тонкая костная пластина в области дефекта, а за ней — зрелая сформированная губчатая костная ткань, которая обтурирует костно-мозговой канал. В сформированной костной ткани межтрабекулярные пространства заполнены красным костным мозгом. То есть, та соединительная ткань, которая в первом слое образовалась как предшественник новообразованной костной ткани, превратилась в тонкую костную пластинку, что свидетельствует о более выраженных

остеогенных процессах в сравнении с контрольной группой.

Тканевые соотношения к этому сроку характеризуются увеличением площади кровеносного русла в контроле и снижением у животных I группы. В контрольных образцах доминировали площади фиброзной ткани и пластинчатой кости, отражая ход физиологической регенерации костной ткани к данному сроку. У животных опытной группы имел место уже следующий этап регенерации — формирование остеонов, заполненных костным мозгом.

Морфометрический анализ тканевых соотношений у контрольных и опытных животных представлен в табл. 4.

Как следует из данных табл. 4, у животных I группы более длительное время существуют некротизированные фрагменты кости, которые впоследствии будут работать подобно костной крошке, которая выполняет роль опорных костных фокусов будущего остеогенеза.

Наряду с этим у животных I группы площадь новообразованной костной ткани достоверно выше, чем в контроле, что обусловлено, по-видимому, влиянием активных метаболитов МСК. Площадь сосудов при этом снижается в сравнении с животными контрольной группы, поскольку у них все еще продолжается стадия физиологической регенерации в виде формирования грануляционной ткани, богатой кровеносными сосудами.

К концу второго месяца животные обеих групп выглядели спокойными, не реагировали на пальпацию зоны операции, которая покрыта шерстью. Формирование фрагмента кости для гистологического исследования осложнено удалением металлического имплантата, который плотно был прикреплен к окружающим тканям, выделить его без потерь периимплантных тканей не удалось.

Гистологическое исследование костной ткани показало, что у животных I и II групп доминирующим морфологическим признаком явилась костная ткань как вблизи зоны имплантации, так и дистанционно.

Так, к 60-м суткам эксперимента в гистологических препаратах всех животных определяется широкая костная пластинка в крае и на дне полости дефекта. При этом в контроле кость, прилегающая к дефекту, еще не завершила процесс созревания, тогда как на периферии она уже трансформировалась в губчатую кость с наличием костного мозга. У животных опытной группы контактный с зоной имплантации участок кости состоит из зрелого пластинчатого матрикса. Костно-мозговой канал заполнен губчатой костью, а в межтрабекулярных пространствах находится красный костный мозг,

Таблица 4. Тканевые соотношения в зоне имплантации к 30-м суткам эксперимента (в %)

Группа	Зона альтерации	Соединительная ткань	Костная ткань	Сосуды
I	13,0±0,2*	24,7±3,0**	55,6±4,5*	19,6±0,9
II	1,2±0,1	41,3±5,8	34,1±15,9	30,4±5,7**

* $p < 0,001$, ** $p < 0,05$.

в котором полноценно представлены все ростки кровотока. Костное вещество выглядит более дифференцированным и продолжает проявлять тенденцию к компактизации.

Таким образом, данные гистологического исследования свидетельствуют о том, что при наличии на поверхности имплантата жизнеспособных МСК происходит ускорение процессов остеогенеза в области сформированного костного дефекта с формированием зрелой костной ткани.

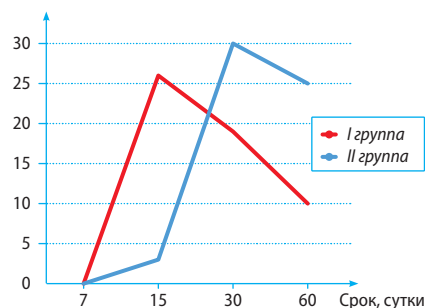
Данные гистологического исследования подтверждены морфометрическими показателями соотношений соединительной ткани, незрелой и зрелой костной ткани в зонах, близких к имплантату (табл. 5).

Таблица 5. Тканевые соотношения в участках контактного остеогенеза у животных на 60-е сутки опыта (в %)

Группа	Фиброзная ткань	Незрелая костная ткань	Зрелая компактная кость	Кровеносные сосуды
I	17,6±11,0	26,7±5,2*	42,9±7,9*	10,6±2,0*
II	14,0±3,3	43,6±4,4	23,4±6,7	25,3±5,1

* $p < 0,001$.

Другим доказательством созревания и компактизации кости являются морфометрические показатели площади сосудистого русла, которые являются максимальными в стадию формирования грануляционной ткани, затем снижаются в период образования зрелой соединительной ткани. Дальнейшее снижение числа сосудов и площади кровеносного русла свидетельствует о трансформации соединительной ткани в костную с последующим уплотнением ее, формированием компактной кости с остеонами и губчатой кости с островками костного мозга (см. рисунок).



Динамика изменений площади кровеносного русла в зоне имплантации по мере развития регенераторного процесса

альтерации и экссудативной фазы воспаления при несложном течении процесса протекал в те же сроки, что и в физиологических условиях.

В то же время присутствие МСК проявляет свое воздействие на непосредственный период восстановления костной ткани. На первом этапе МСК тормозят остеокластическую функцию макрофагов, оставляя сохранными некротизированные фрагменты предшествующей кости, которые стали в последующем платформой формирования новообразованной кости, выполняя функцию «костной крошки». Грануляционная ткань при этом имеет более выраженную тенденцию к быстрому созреванию и превращению в зрелую фиброзную ткань, имеющую все типовые компоненты — клетки, волокна и кровеносные сосуды. В дальнейшем происходила трансформация фиброзной ткани в костную с формированием зрелой, полноценной в структурном отношении кости, обеспечивающей прочностные характеристики имплантата.

В ранние сроки эксперимента (7-е сутки) цитологическое исследование и морфометрический анализ в мазках, взятых из области операции, не выявили существенных различий в клеточных соотношениях. Мазки содержали наряду с большим количеством эритроцитов клетки воспалительного ряда с доминированием нейтрофильных лейкоцитов.

В контрольной группе животных с использованием бесклеточного имплантата в области его поверхности после альтеративных изменений и воспалительных процессов формировалась грануляционная ткань, которая созревала к концу второй недели наблюдения с образованием фиброзной капсулы, дистальнее которой в прилегающей материнской ткани активно происходили процессы резорбции с последующим формированием волокнистой соединительной ткани. Кнаружи от этой зоны образовывалась костная ткань без гаверсовых каналов, формирование которой завершалось к 60-м суткам эксперимента.

Для подтверждения данных гистологического исследования провели морфометрический анализ клеточного состава воспалительного инфильтрата и тканевых соотношений в зонах вокруг имплантата, который показал снижение альтеративных изменений к 30-м суткам эксперимента, нарастание процессов заместительного образования соединительной ткани к концу первого месяца наблюдений с последующей метаплазией ее в новообразованную костную ткань к концу второго месяца опыта.

Гистологическое исследование образцов костной ткани вблизи титанового имплантата с нанесенными на его поверхность жизнеспособных стволовых клеток показал, что уже к 15-му дню опыта экссудативная составляющая воспаления сведена к минимуму, а в зоне

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ течения репаративного процесса в кости на границе с имплантатом показал, что он зависит от наличия стимулирующего фактора, которым в данном эксперименте являются МСК и их метаболиты.

Так, в отсутствие МСК остеогенез был выражен слабее в перимплантационной зоне, и к концу эксперимента в зоне дефекта формировались поля фиброзной соединительной ткани, кнаружи от которых шло формирование незрелой костной ткани, которая вместе с фиброзной заполняла зону костной раны. Это отражает естественный регенерационный процесс в кости, который далек от завершения даже к концу второго месяца после имплантации.

При использовании МСК ранний посттравматический период не отличался от контрольного. Период

контакта определяется хорошо сформированная грануляционная ткань типичного строения с наличием многочисленных тонкостенных кровеносных сосудов и прилегающая к ней зона клеточно-волокнутой ткани, также содержащей большое количество сосудов с более зрелой сформированной стенкой. Этот факт свидетельствует о полноценно идущем процессе созревания и перехода грануляционной ткани в соединительную, при этом формируется не просто волокнистый компонент, а ткань, содержащая все структурно-функциональные элементы, обеспечивающие полноценный метаболизм, пролиферацию и дифференцировку.

К 30-м суткам наблюдения в зоне границы с имплантатом отчетливо видна тонкая костная пластина в области дефекта, а за ней — зрелая сформированная губчатая костная ткань, которая также obtурирует костно-мозговой канал. В сформированной костной ткани межтрабекулярные пространства заполнены красным костным мозгом.

К 60-м суткам эксперимента в гистологических препаратах всех животных определялась широкая костная

пластинка по краю и на дне полости дефекта, при этом кость состояла из зрелого пластинчатого матрикса, а в межтрабекулярных пространствах определялся красный костный мозг, в котором полноценно представлены все ростки кроветворения.

Для подтверждения данных гистологического исследования периимплантационной зоны о наличии большого количества вновь сформированных кровеносных сосудов провели морфометрический анализ площади кровеносного русла, который показал, что к 15-м суткам эксперимента площадь микроциркуляторного русла в опытной группе животных является максимальной, достигая в среднем 345 мкм^2 (в контроле 173 мкм^2 , $p \leq 0,001$) за счет новообразованных капилляров грануляционной ткани.

Морфометрический анализ выявил достоверное увеличение числа капилляров и площади кровеносного русла в периимплантных тканях в опыте с использованием МСК, что является, по всей видимости, одним из ключевых механизмов ускорения регенерации и формирования полноценной кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воложин А.И., Денисов-Никольский Ю.И., Татаренко-Козьмина Т.Ю. и др. Создание имплантационных материалов нового поколения на основе биостабильных композитов с костными клетками, полученными из стромальных клеток костного мозга. — В кн.: Наука — городу Москве. — М.: Московский комитет по науке и технике, 2005. — С. 36—40.
2. Вольперт У.В., Янушевич О.О., Григорьян А.С., Мальгинов Н.Н., Воложин А.И. Заживление костных дефектов ветви нижней челюсти кроликов под имплантатами из титанового и золотого сплава с ксеногенными мезенхимальными стволовыми клетками. — *Российский стоматологический журнал*. — 2008; 5: 5—7.
3. Киселева Е.В., Черняев С.Е., Васильев А.В., Воложин А.И. Перспективы использования стволовых клеток в реконструкции черепно-лицевого скелета. — *Стоматология*. — 2009; 4: 77—9.
4. Кулаков А.А., Григорьян А.С., Филонов М.Р., Штанский Д.В., Топоркова А.К. Влияние различных по химическому составу покрытий интраоссальных титановых имплантатов на их интеграцию в кость. — *Росс. вест. дент. имплантологии*. — 2007; 2: 132—8.
5. Миронов С.П. Современное положение и перспективы российской биоимплантологии. — В сб. матер. III Всерос. симпозиума с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии». — М., 2007. — С. 6—7.
6. Перова М.Д., Шубин М.Г., Карпюк В.Б., Фомичева А.В., Мельник Е.А. Возможности использования стволовых стромальных клеток в регенерации тканей пародонта и их взаимодействие с тканевым микроокружением. — *Морфология*. — 2007; 3: 7—15.
7. Ярыгин К.Н. Роль резидентных и циркулирующих стволовых клеток в физиологической и репаративной регенерации. — *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2008; 1: 2—7.
8. Albrektsson T., Wennerberg A. The impact of oral implants — past and future, 1966—2042. — *J Can Dent Assoc.* — 2005; 71 (5): 327.
9. Derubeis A., Penesi G., Cancedda R. Mesenchymal stem cells: where can you find them? How can you find them. — In: Battler A., Leor J. (eds) Stem cell and gene-based therapy. — London: Springer, 2006. — Pp. 159—168.
10. Leong D.T., Khor W.M., Chew F.T., Lim T.C., Huttmacher D.W. Characterization of osteogenically induced adipose tissue-derived precursor cells in 2-dimensional and 3-dimensional environments. — *Cells Tissues Organs*. — 2006; 182 (1): 1—11.
11. Minguell J.J., Erices A., Conget P. Mesenchymal stem cells. — *Exp Biol Med (Maywood)*. — 2001; 226 (6): 507—20. doi: 10.1177/153537020122600603