

## Фибриновые технологии в ускорении регенерации поврежденной кости в эксперименте

*Майбородин И.В., Шеплев Б.В., Дровосеков М.Н., Колесников И.С.,  
Тодер М.С., Шевела А.А.*

## The fibrin technologies in acceleration of damaged bone regeneration in experiment

*Maiborodin I.V., Sheplev B.V., Drovosekov M.N., Kolesnikov I.S.,  
Toder M.S., Shevela A.A.*

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск*

© Майбородин И.В., Шеплев Б.В., Дровосеков М.Н. и др.

Морфологическими и радиовизиографическими методами изучали процессы регенерации поврежденного участка кости нижней челюсти крыс после заполнения дефекта костной ткани обогащенным тромбоцитами фибриновым сгустком. После операции с применением фибриновых технологий уже спустя 1 нед весь дефект костной ткани заполнен слившимися островками вновь сформированной кости. Ко 2-й нед отмечено дальнейшее замещение дефекта костной тканью и формирование костной мозоли.

**Ключевые слова:** фибриновый сгусток, повреждение кости нижней челюсти, регенерация костной ткани.

The processes of regeneration of the damaged rat bottom jaw bone after application of enriched platelets a fibrin clot were studied by morphological and radiovisigraphic methods. After operation with use of fibrin technologies already after 1 week the bone tissue defect is filled by the merged islets of again generated bone. By second week after fibrin use the further formation of bone tissue in defect and formation of a bone callosity is noted.

**Key words:** fibrin clot, damaged bottom jaw bone, regeneration of bone tissue.

УДК 616.71-001-003.93:615.273.55

### Введение

Повреждение тканей приводит к разрыву кровеносных сосудов, что, в свою очередь, является первой ступенью активации тромбоцитов после контакта с коллагеном. Тромбоциты инициируют образование тромба через активацию коагуляционной системы, после образования тромбина фибриноген трансформируется в фибрин, и это — первый шаг заживления раны. Препараты фибрина воспроизводят данный процесс и облегчают процессы репарации [14, 20].

Первоначально фибрин и его препараты в стоматологии применяли для ускорения гемостаза после экстракции зубов, особенно при дефектах системы

свертывания крови, а также для закрытия дефектов костных тканей челюстно-лицевой области [5, 19].

Затем фибриновые клеи стали использовать для прикрепления тканей во время различных видов пластики, вместо шовного материала и для улучшения приживления имплантатов из искусственных и синтетических материалов [4, 6].

Обогащенная тромбоцитами плазма или богатый тромбоцитами фибриновый сгусток (БТФС) — это модификация фибринового клея, приготовленная из аутологичной крови и содержащая множество цитокинов. Эти релизы вызывают миграцию и деление всех мезенхимальных (включая хондроциты и мезенхимальные стволовые клетки) и эпителиальных кле-

ток, стимулируют синтез коллагена и матрикса соединительной ткани [17, 18].

Продукты деградации фибрина вызывают миграцию остеогенных клеток и гингивальных фибробластов *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. Таким образом, адгезивные материалы, содержащие фибрин и фибронектин, их мономеры или продукты деградации, ускоряют заживление периодонтальных, в том числе и костных, тканей [12, 16].

После применения БТФС относительно естественного хода заживления меньше выражены признаки остро и хронического воспаления в поврежденных тканях, фаза альтерации быстро сменяется регенераторно-репаративными процессами. Показана целесообразность применения препаратов фибрина для ускорения как регенерации тканей, так и приживления имплантатов в клинике и эксперименте [1—3].

Следует отметить, что наряду с положительной оценкой результатов применения препаратов фибрина, имеются данные о неэффективности подобных методик лечения в стоматологии [9, 10, 15].

Таким образом, в литературе содержится множество противоречивых и взаимоисключающих данных об эффективности использования препаратов фибрина в стоматологии. Однако, несмотря на это, явно недостаточно отражены результаты исследований регенерации костных тканей при лечении повреждений с использованием препаратов фибрина, в частности БТФС, приготовленного из аутологичной плазмы крови с тромбоцитами.

Цель исследования — морфологическими и радиовизиографическими методами сравнить процессы регенерации поврежденного участка кости нижней челюсти при естественном ходе заживления и после применения БТФС в эксперименте.

## Материал и методы

В качестве модели были использованы 6-месячные самцы крыс линии Wag массой тела 180—200 г. Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. На каждую точку исследования было

не менее шести животных. Количество животных в группах представлено в таблице. Распределение животных на группы было осуществлено случайным методом (компьютерная программа — генератор случайных чисел).

В данном случае было решено остановиться на создании дефекта костной ткани, который в меньшей степени имеет индивидуальные различия (особенности прохождения сосудов и нервов) и практически не смещается при работе мышц. Нижняя челюсть была выбрана вследствие того, что здесь достаточная прочность и ширина кости сочетается с легкостью доступа, кроме того, далее животное не сможет преждевременно избавиться от швов.

Приготовление БТФС: при декапитации нескольких крыс данной линии в стерильные стеклянные пробирки собирали 2—7 мл крови, которую центрифугировали при 2 800 об/мин в течение 12 мин [1, 2]. После этого из пробирок отбирали верхнюю часть (БТФС), помещали в стерильные чашки Петри, хранили в течение нескольких часов в термостате при температуре 37 °С до использования. Непосредственно перед применением стерильными ножницами от БТФС отрезали нужный по размерам фрагмент.

Модель дефекта костной ткани и применения БТФС в эксперименте: под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной, при соблюдении правил асептики и антисептики, после выстригания шерсти ножницами и обработки кожи спиртом скальпелем производили разрез кожи длиной 1,5—2 см по нижнему краю нижней челюсти. Тупым способом при помощи распатора отслаивали жевательную мышцу и обнажали поверхность кости нижней челюсти в области ее угла. Стоматологическим бором при определенных оборотах (одинаковый размер, ровные края, контроль глубины, одинаковая скорость вращения и, следовательно, нагрев тканей, возможность охлаждения) делали сквозное круглое отверстие диаметром 2 мм в кости угла нижней челюсти, с полостью рта дефект кости не сообщался. В группе крыс со спонтанным заживлением участка повреждения кости нижней челюсти (контроль) после прикрывания костного дефекта жевательной мышцей ушивали кожную рану непрерывным викриловым швом и снова обрабатывали кожу спиртом. В группе с использованием фибрина в круглый дефект кости пинцетом вводили БТФС, размер которого был незна-

чительно больше диаметра отверстия. После плотного заполнения отверстия кости его прикрывали жевательной мышцей, ушивали кожу викриловым швом и обрабатывали кожу спиртом. Все имплантированные материалы были стерильными.

Животных выводили из эксперимента через 1, 2, 3, 4 и 5 нед после операции передозировкой эфирного наркоза. Объектом исследования служила костная ткань нижней челюсти с искусственно созданным дефектом.

Фрагменты нижней челюсти фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) не менее 24 ч. После фиксации удаляли кожу, подкожную клетчатку и жевательные мышцы, декальцинировали в растворе Biodec R (Bio Optica Milano, Италия) в течение 24 ч, обезживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении до 1 200 раз.

Рентгенологические исследования проводили для наблюдений за репаративными процессами в кости нижней челюсти экспериментальных животных в различные сроки после ее повреждения, использовали препарированные фрагменты нижней челюсти с удаленной кожей и подкожной клетчаткой (рис. 1, 2). В компьютере радиовизиографа (Россия, 2004) установлена программа по исследованию плотности костной ткани, которая представлена в условных единицах: отношение полученных данных плотности кости в участке повреждения к результатам исследования аналогичных неповрежденных участков на контрлатеральной стороне.

Статистическую обработку результатов проводили в прикладной статистической программе MS Excel (Microsoft, США), определяли среднее арифметическое и стандартное отклонение. Различия между средними считали достоверными при  $p \leq 0,05$ , использовали  $t$ -критерий Стьюдента.

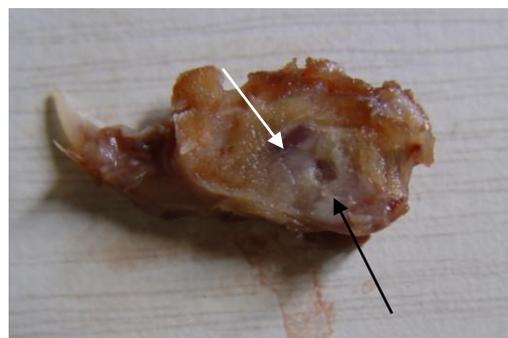


Рис. 1. Макропрепарат нижней челюсти крысы с удаленными жевательными мышцами через 1 нед после ее повреждения и естественной регенерации. Признаков гнойного воспалительного процесса нет. Черной стрелкой указано искусственно созданное отверстие, заполненное кровяным сгустком, белой стрелкой — корень центрального резца



Рис. 2. Макропрепарат фрагмента нижней челюсти крысы через 1 нед после создания дефекта кости и заполнения его БТФС. Искусственно созданное отверстие не имеет макроскопических признаков воспаления, заполнено и находится на уровне окружающих тканей. Черной стрелкой указано искусственно созданное отверстие, заполненное БТФС, белой стрелкой — корень центрального резца

## Результаты

Через 1 нед после повреждения кости нижней челюсти при спонтанной регенерации было обнаружено, что отверстие частично заполнено кровью, на некоторых участках в дефекте кости уже присутствовали фрагменты рыхлой волокнистой соединительной ткани и грануляции (рис. 3). Следует отметить начало образования кости в дефекте (формирование отдельных островков молодой костной ткани и хряща среди грануляций) (рис. 3).

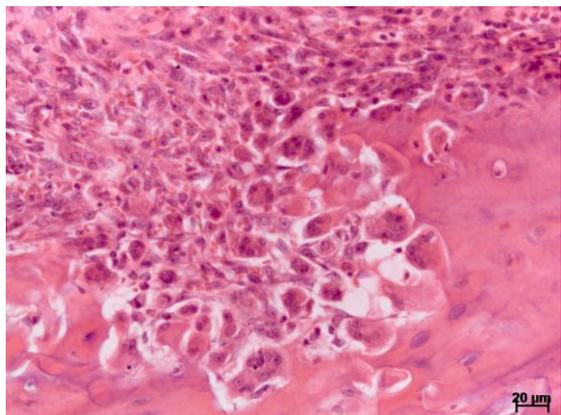


Рис. 3. Начало образования островков костной ткани в кровяном сгустке, заполняющем участок повреждения кости нижней челюсти при естественном заживлении спустя 1 нед после операции. Окраска гематоксилином и эозином

Через 2 нед отверстие было полностью закрыто молодой костной тканью с большим числом полнокровных кровеносных сосудов по краю дефекта. Среди вновь образованных костных структур также присутствовала хрящевая ткань, особенно в центре искусственного отверстия.

На 3-й нед отверстие было полностью закрыто вновь образованной костной тканью. О месте операции можно было судить по оставшимся крупным сосудам и хаотично расположенным костным балкам (костная мозоль). К этому моменту появились полностью сформированные полости с костным мозгом.

Через 4 и 5 нед в большинстве случаев самостоятельного заживления только по следам костной мозоли можно было определить место операции (рис. 4).

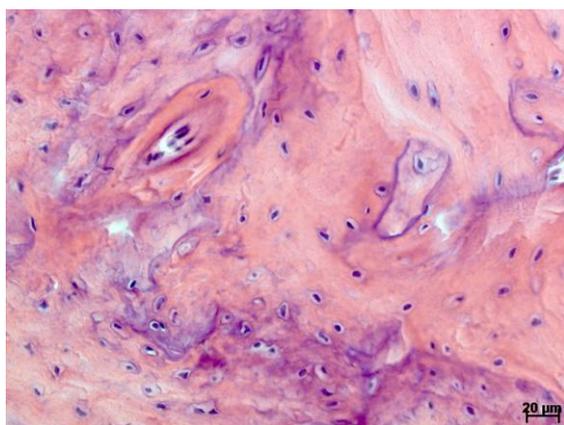


Рис. 4. Дефект кости нижней челюсти крысы при самостоятельной регенерации через 4 нед после операции. Хаотично расположенные балки костной ткани в костной мозоли. Окраска гематоксилином и эозином

Спустя 1 нед после повреждения кости и заполнения дефекта БТФС отверстие было полностью заполнено слившимися островками вновь сформированной костной ткани (рис. 5). То есть регенерация кости после применения БТФС уже к 1-й нед привела к полному заполнению искусственного дефекта.

В большинстве случаев через 2 нед после повреждения кости и заполнения дефекта БТФС отверстие так же, как и при спонтанной регенерации, было закрыто вновь образованной костной тканью с большим числом полнокровных кровеносных сосудов на периферии дефекта и хрящевой тканью в центре.

Спустя 3, 4 и 5 нед после повреждения кости нижней челюсти и применения БТФС, также как и без использования фибрина, отверстие было полностью закрыто вновь образованной костной тканью с хаотично расположенными костными балками сформированной костной мозоли и полостями с костным мозгом (рис. 6).

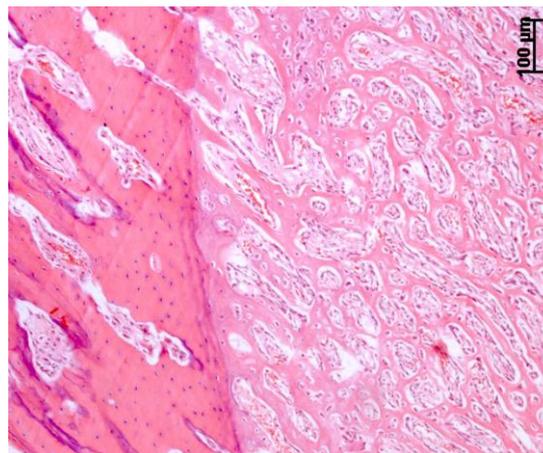


Рис. 5. Заживление участка повреждения кости нижней челюсти спустя 1 нед после операции с использованием БТФС. Дефект кости заполнен слившимися островками молодой костной ткани с большим числом сосудов. Окраска гематоксилином и эозином

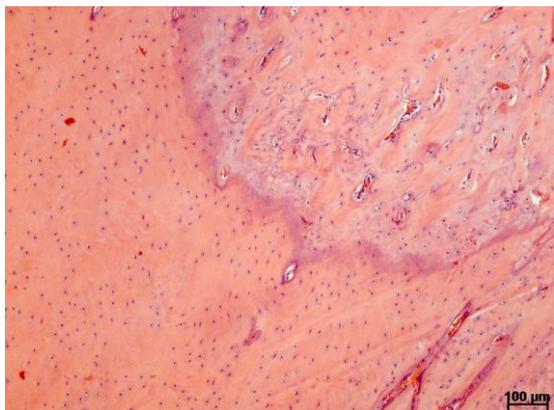


Рис. 6. Структуры костной мозоли на месте отверстия в кости нижней челюсти спустя 4 нед после операции и применения БТФС. Окраска гематоксилином и эозином

После статистической обработки данных денситометрии процессов регенерации дефекта кости нижней челюсти крыс при естественном заживлении и после применения БТФС было обнаружено отсутствие достоверных различий плотности тканей в очаге между сравниваемыми группами животных на каждую точку исследования. Однако плотность тканей при естественном ходе репаративных процессов статистически значимо отличалась от здоровой кости на контрлатеральной стороне в течение 3 нед, а на фоне использования БТФС — только на 1-й и 2-й нед (рис. 7, 8) (см. таблицу). То есть плотность тканей в участке повреждения после применения фибрина была выше, и раньше происходила нормализация значения этого показателя.

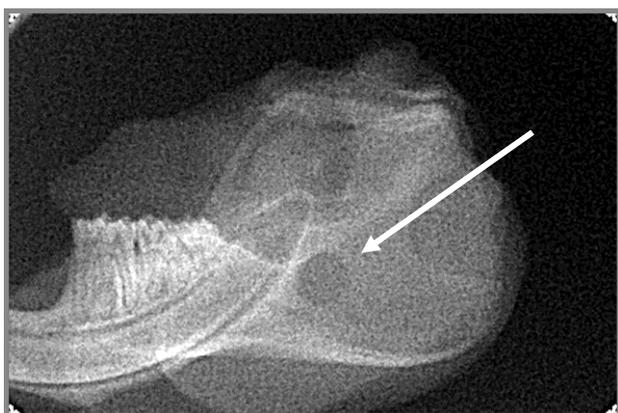


Рис. 7. Дефект кости нижней челюсти при естественном ходе регенерации через 3 нед после операции по данным радиовизиографического исследования, искусственно созданное отверстие (указано стрелкой) сохраняется



Рис. 8. Искусственно созданное отверстие в кости нижней челюсти (указано стрелкой) сохраняется по данным радиовизиографического исследования спустя 3 нед после операции с использованием БТФС. Плотность тканей в дефекте после применения БТФС выше

Плотность кости в дефекте нижней челюсти относительно окружающих неповрежденных тканей ( $M \pm m$ )

Срок после операции	Репаративный процесс		Разность плотности (фибрин — контроль) в дефекте
	Естественное течение	После применения БТФС	
	2	3	
1 нед	$0,892 \pm 0,053^* (12)$	$0,913 \pm 0,017^* (12)$	$0,021 \pm 0,05$
2 нед	$0,922 \pm 0,038^* (12)$	$0,953 \pm 0,021^* (12)$	$0,031 \pm 0,033$
3 нед	$0,914 \pm 0,033^* (12)$	$0,949 \pm 0,036 (12)$	$0,035 \pm 0,051$
4 нед	$0,912 \pm 0,059 (9)$	$0,942 \pm 0,048 (8)$	$0,030 \pm 0,043$
5 нед	$0,913 \pm 0,064 (8)$	$0,924 \pm 0,063 (6)$	$0,011 \pm 0,008$

Примечание. В скобках указано количество животных в группе; \* — величины, достоверно отличающиеся от интактной кости контрлатеральной стороны ( $p \leq 0,05$ ).

Кроме того, необходимо отметить, что во все сроки наблюдения плотность тканей в патологическом очаге после применения БТФС была несколько больше, чем при естественном ходе репарации (рис. 7, 8), хотя такая разница и была недостоверной. Однако при естественном ходе репаративной регенерации на 3-й нед плотность костной ткани в участке повреждения еще достоверно отличалась от контроля на контрлатеральной стороне, тогда как после использования БТФС в этот срок отличий не выявлено. Максимальные различия плотности тканей были отмечены в период со 2-й по 4-ю нед, к 5-й нед эти различия несколько сглаживаются (таблица).

## Обсуждение

После повреждения кости нижней челюсти в эксперименте в тканях развивается острая воспалительная реакция. Этот процесс возникает как ответ на прямое повреждение тканей в результате хирургического вмешательства. Со временем стихает воспалительная реакция, вызванная операцией, и начинается восстановление поврежденных тканей.

При повреждении кости нижней челюсти и спонтанном заживлении отверстие сразу после травмы заполняется кровью, и там формируется сгусток из фибрина с большим числом эритроцитов. Постепенно этот сгусток лизируется фагоцитами (сначала нейтрофилами, потом макрофагами), и по мере его удаления туда мигрируют остеогенные клетки. За счет функционирования этих остеобластов начинается формирование молодой костной ткани с краев дефекта. Постепенно эти островки молодой кости становятся шире, сливаются, и практически во всех случаях ко 2—3-й нед (3 наблюдения ко 2-й нед, 9 — к 3-й нед) у крыс происходит полная регенерация кости в искусственно созданном дефекте. Следует отметить, что морфологические данные о регенерации кости к указанным срокам подтверждены результатами денситометрии.

Фибрин в тканях, согласно литературным данным, уменьшает выраженность воспалительного процесса [1—3] и ограничивает распространение инфекции [7, 8]. То есть при введении фибринового сгустка в полость раны, видимо, можно защитить окружающие ткани как от распространения микроорганизмов, так и от излишнего воздействия лизосомальных ферментов фагоцитов. Происходит ограничение деструкции, и в связи с этим раньше начинаются регенераторные процессы, в тканях оказывается меньший объем антигенов и детрита, происходит более быстрое очищение раны.

Кроме этого, фибриновый сгусток является матрицей, по которой мигрируют лейкоциты (нейтрофилы), эндотелиоциты и фибробласты [12, 16—18]. Тромбоспондин-1 из тромбоцитов стимулирует тубулогенез (начальная стадия ангиогенеза) эндотелиоцитами [13].

Мигрируя по фибрину [17, 18], нейтрофилы быстро достигают всех участков раны, даже покрытых наслоениями гноя и детрита, и, таким образом, ткани более эффективно очищаются от антигенных веществ (микроорганизмы и тот же детрит). Кроме

того, при передвижении по фибриновому сгустку нейтрофилы частично разжижают его своими ферментами и даже плотный сгусток становится похожим на сеть.

Фибробласты, располагаясь в фибриновой сети [16—18], начинают синтез коллагена не только со дна раны, но и из ее полости, таким образом, на месте ускоренно формируется рубцовая ткань.

Следует отметить, что фибрин не только облегчает миграцию фибробластов, но и ускоряет синтез соединительной ткани [1—4, 11, 17, 18].

Эндотелиоциты, также стимулированные к миграции фибрином [12, 17, 18], сразу начинают процессы ангиогенеза [13], и вновь образованные сосуды располагаются не только в грануляциях по дну раны, но и в объеме фибриновой сети. Быстрый рост сосудов, в свою очередь, облегчает миграцию лейкоцитов из сосудистого русла и синтез компонентов соединительной ткани.

Спустя 1 нед после операции с последующим заполнением отверстия в кости нижней челюсти БТФС не происходит заполнения дефекта костной ткани кровяным сгустком, нет необходимости тратить время на лизис и элиминацию эритроцитов посредством фагоцитоза. В некоторых случаях (4 животных из 12, 33%) уже к этому сроку весь дефект костной ткани был заполнен слившимися островками вновь сформированной кости. То есть регенерация кости после применения БТФС уже к 1-й нед привела к практически полному заполнению искусственного дефекта.

Ко 2-й нед после использования БТФС происходило дальнейшее постепенное заполнение дефекта вновь образованной костной тканью с большим числом полнокровных кровеносных сосудов на периферии и формирование костной мозоли, которая полностью закрывала отверстие кости уже к 3-й нед, к этому же сроку было отмечено образование в месте хирургического вмешательства полостей с красным костным мозгом. Указанные изменения той или иной степени выраженности сохранялись и в последующие сроки наблюдения.

Основным отличием в данном случае является наличие большого числа эритроцитов в естественном сгустке. Фибрин, присутствующий в нем, также будет облегчать миграцию нейтрофилов, эндотелиоцитов,

макрофагов, остеобластов и других клеточных элементов. Однако эритроциты в петлях фибриновой сети будут препятствовать этому процессу. Кроме того, не исключено, что часть потенциала фагоцитов будет расходоваться не только на поглощение детрита, но и на фагоцитоз эритроцитов из сгустка.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что начало репарационных процессов при применении БТФС проходит интенсивнее, чем при спонтанном заживлении. Отверстие в кости быстрее заполняется островками костной ткани, которые раньше сливаются. Видимо, формирование молодой костной ткани начинается сразу после операции без потери времени на лизис и удаление кровяного сгустка с большим числом эритроцитов.

В предыдущих работах показано, что после применения БТФС меньше выражены признаки острого и хронического воспаления в поврежденных тканях, фаза альтерации быстро сменяется регенераторно-репаративными процессами. Показана целесообразность применения препаратов фибрина для ускорения как регенерации тканей, так и приживления имплантатов в клинических условиях [1, 2]. Однако для коррекции повреждений костей челюстно-лицевой области препараты фибрина ранее не применяли. В связи с тем что после использования БТФС происходит более интенсивная регенерация участка повреждения кости нижней челюсти в эксперименте, по-видимому, целесообразно применение препаратов фибрина, приготовленных из аутологичной крови, для ускорения репаративных процессов костных тканей в стоматологии, хирургии и травматологии.

## Выводы

1. После повреждения кости нижней челюсти у крыс в естественном ходе регенерации дефект костной ткани заполняется кровью, и там формируется сгусток с большим числом эритроцитов. Спустя 1 нед в участке повреждения кости среди фрагментов кровяного сгустка и грануляций уже присутствуют отдельные островки молодой костной ткани. Через 3 нед отверстие в кости нижней челюсти полностью замещается молодой костной тканью.

2. После операции с последующим заполнением дефекта кости нижней челюсти БТФС не происходит

образования кровяного сгустка. Уже спустя 1 нед весь дефект костной ткани заполнен слившимися островками вновь сформированной кости. Ко 2-й нед после использования БТФС отмечено дальнейшее замещение дефекта костной тканью, а с 3-й нед — формирование костной мозоли. Эффективность применения фибриновых технологий подтверждается тем, что после использования БТФС уже на 3-й нед отсутствовали статистически значимые отличия плотности костной ткани между участком повреждения и аналогичным местом контрлатеральной стороны.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине» (проект № 21.31 «Разработка технологий управления процессами регенерации костных тканей с применением биodeградируемых полимеров»).*

## Литература

1. Майбородин И.В., Колесников И.С., Шеплев и др. Гранулематозное воспаление после применения препаратов фибрина // Морфологические ведомости. 2007. № 3—4. С. 116—118.
2. Майбородин И.В., Колесников И.С., Шеплев Б.В. и др. Морфология подлежащих тканей десны после дентальной имплантации с применением препаратов фибрина // Стоматология. 2009. Т. 88, № 1. С. 9—13.
3. Майбородин И.В., Колесников И.С., Шеплев Б.В., Рагимова Т.М. Применение фибрина и его препаратов в стоматологии // Стоматология. 2008. Т. 87, № 6. С. 75—77.
4. Becker W. Fibrin sealants in implant and periodontal treatment: case presentations // Compend. Contin. Educ. Dent. 2005. V. 26, № 8. P. 539—545.
5. Carter G., Goss A., Lloyd J., Tocchetti R. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study // J. Oral Maxillofac. Surg. 2003. V. 61, № 12. P. 1432—1435.
6. Choukroun J., Diss A., Simonpiéri A., Girard M.O. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2006. V. 101, № 3. P. e56—e60.
7. Choukroun J., Diss A., Simonpiéri A. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2006. V. 101, № 3. P. 299—303.
8. Dohan D.M., Choukroun J., Diss A. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III:

- leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2006. V. 101, № 3. P. e51—e55.
9. Froum S.J., Wallace S.S., Tarnow D.P., Cho S.C. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports // Int. J. Periodontics Restorative Dent. 2002. V. 22, № 1. P. 45—53.
10. Fuerst G., Gruber R., Tangl S. et al. Effects of fibrin sealant protein concentrate with and without platelet-released growth factors on bony healing of cortical mandibular defects. An experimental study in minipigs // Clin. Oral Implants Res. 2004. V. 15, № 3. P. 301—307.
11. Ito K., Yamada Y., Naiki T., Ueda M. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma // Clin. Oral Implants Res. 2006. V. 17, № 5. P. 579—586.
12. Kaijzel E.L., Koolwijk P., Erck van M.G. et al. Molecular weight fibrinogen variants determine angiogenesis rate in a fibrin matrix *in vitro* and *in vivo* // J. Thromb. Haemost. 2006. V. 4, № 9. P. 1975—1981.
13. Kellouche S., Mourah S., Bonnefoy A. et al. Platelets, thrombospondin-1 and human dermal fibroblasts cooperate for stimulation of endothelial cell tubulogenesis through VEGF and PAI-1 regulation // Exp. Cell. Res. 2007. V. 313, № 3. P. 486—499.
14. Laidmae I., McCormick M.E., Herod J.L. et al. Stability, sterility, coagulation, and immunologic studies of salmon coagulation proteins with potential use for mammalian wound healing and cell engineering // Biomaterials. 2006. V. 27, № 34. P. 5771—5779.
15. London R.M., Roberts F.A., Baker D.A. et al. Histologic comparison of a thermal dual-etched implant surface to machined, TPS, and HA surfaces: bone contact *in vivo* in rabbits // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 2002. V. 17, № 3. P. 369—376.
16. McDougall S., Dallon J., Sherratt J., Maini P. Fibroblast migration and collagen deposition during dermal wound healing: mathematical modelling and clinical implications // Philos Transact. A Math. Phys. Eng. Sci. 2006. V. 364, № 1843. P. 1385—1405.
17. Schmidt M.B., Chen E.H., Lynch S.E. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on *in vivo* cartilage healing and repair // Osteoarthritis Cartilage. 2006. V. 14, № 5. P. 403—412.
18. Schwartz-Arad D., Levin L., Aba M. The use of platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRF) extracts in dental implantology and oral surgery // Refuat Hapeh Vehashinayim. 2007. V. 24, № 1. P. 51—55, 84.
19. Spotnitz W.D., Prabhu R. Fibrin sealant tissue adhesive—review and update // J. Long Term Eff. Med. Implants. 2005. V. 15, № 3. P. 245—270.
20. Valbonesi M. Fibrin glues of human origin // Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2006. V. 19, № 1. P. 191—203.

Поступила в редакцию 09.02.2012 г.

Утверждена к печати 30.05.2012 г.

#### Сведения об авторах

**И.В. Майбородин** — д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник лаборатории стволовой клетки Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

**Б.В. Шеплев** — канд. мед. наук, зав. лабораторией восстановительной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

**М.Н. Дровосеков** — канд. мед. наук, докторант лаборатории стволовой клетки Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

**И.С. Колесников** — канд. мед. наук, науч. сотрудник лаборатории восстановительной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

**М.С. Тодер** — науч. сотрудник лаборатории стволовой клетки Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

**А.А. Шевела** — аспирант лаборатории стволовой клетки Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

#### Для корреспонденции

**Майбородин Игорь Валентинович**, тел. 8-913-753-0767; e-mail: imai@mail.ru