

УДК 616-018:616-001.52:57.084.5

РЕГЕНЕРАЦИЯ ПОВРЕЖДЕННОЙ КОСТИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОМЗГОВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**Майборodin И.В., Дровосеков М.Н., Тодер М.С., Матвеева В.А.,
Колесников И.С., Шевела А.И.***Центр новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, e-mail: imai@mail.ru*

Методами световой микроскопии и рентгеновской денситометрии изучали процессы регенерации участка повреждения кости нижней челюсти крыс после введения в дефект суспензии аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения (АМСККМП) в культуральной среде. Морфологическими методами исследования было обнаружено, что после применения АМСККМП в костной мозоли значительно раньше формируются структуры красного костного мозга, чем при естественном ходе репарации. Образование полостей с костным мозгом приводит к тому, что на 4 и 5 неделях наблюдения плотность тканей в участке повреждения после применения АМСККМП меньше, относительно состояния при спонтанном заживлении. Указанные изменения прогрессируют в течение всего времени наблюдения и являются свидетельством ускоренного развития процессов восстановления целостности костной ткани.

Ключевые слова: аутологичные мезенхимальные стволовые клетки костномозгового происхождения, регенерация костной ткани, красный костный мозг

**THE REGENERATION OF DAMAGED RAT BOTTOM JAW BONE AFTER
ADMINISTRATION OF AUTOLOGOUS MESENCHYMAL STEM CELLS
OF BONE MARROW ORIGIN****Maiborodin I.V., Drovosekov M.N., Toder M.S., Matveeva V.A.,
Kolesnikov I.S., Shevela A.I.***The Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The
Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: imai@mail.ru*

The regeneration processes after introduction in site of damaged bone of rat bottom jaw of autologous mesenchymal stem cells of bone marrow origin (AMSCBMO) in suspension were studied by methods of light microscopy and x-ray densitometry. Morphological methods showed that formation of red bone marrow in bone callosity occurs much earlier after use AMSCBMO than in the time of natural course of reparation. Formation of cavities with a marrow decreases tissue density after application AMSCBMO in a site of damage in 4 and 5 weeks of supervision. The specified changes progress during all time of observation and are the certificate of accelerated development of regenerative processes in bone tissue.

Keywords: autologous mesenchymal stem cells of bone marrow origin, regeneration of bone tissue, red bone marrow

Несмотря на развитие травматологии и ортопедии, полное восстановление костной и хрящевой ткани является проблемным, поскольку большие дефекты не могут спонтанно заживать. Использование стволовых клеток – это регенеративная биология и регенеративная медицина, являющиеся все более расширяющимися областями исследования с надеждой на успех терапевтических методов лечения ран и травм, на которые невозможно эффективно воздействовать современными хирургическими методами [2, 4, 5].

Красный костный мозг содержит прогениторные клетки (мезенхимальные стволовые клетки), способные к дифференцировке в кость, хрящ, сухожилия и другие виды соединительной ткани, что позволяет широко применять такие клетки для ускорения регенерации костной ткани [2, 6, 7, 9].

Использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) приводит к ускорению регенерации поврежденных костей, увеличению их плотности, по сравнению с

результатами при естественном течении репаративных процессов [3, 10, 11, 15].

В связи с вышеизложенным, в эксперименте на крысах изучали процессы регенерации участка повреждения кости нижней челюсти крыс в различное время после введения суспензии аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения (АМСККМП) в культуральной среде.

Материал и методы исследования

В качестве модели были использованы самцы крыс линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. 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 использовано не менее 10 животных.

Модель дефекта костной ткани [1, 12] и применения АМСККМП в эксперименте:

Под общим ингаляционным эфирным наркозом, в условиях чистой операционной, при соблюдении

правил асептики и антисептики, после 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 делали круглое отверстие диаметром 2 мм в кости угла нижней челюсти, с полостью рта дефект кости не сообщался. Затем послойно ушивали рану викрилом.

Животные были разделены на 2 группы в зависимости от хода регенерации участка поврежденной кости нижней челюсти:

1-я группа – естественное течение репаративного процесса – 70 крыс;

2-я группа – репарация на фоне введения в искусственный дефект нижней челюсти 100 мкл суспензии АМСККМП в культуральной среде (1×10^6 клеток в 1 мл) – 70 животных.

АМСККМП выделяли, вымывая костный мозг из эпифизов бедренных костей у крыс-самцов линии Wag. Полученную суспензию клеток помещали в пластиковые флаконы («Nunk», Дания), через 48 ч после эксплантации костного мозга неприкрепившиеся клетки сливали. Прикрепившиеся клетки культивировали в среде α -MEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки («Biological», Россия) при 37 °C в CO₂ – инкубаторе с 5% CO₂ в условиях насыщенной влажности. Смену среды производили каждые три дня. При субкультивировании монослойную культуру рассеивали в плотности 1000–5000 клеток/см² (в зависимости от ростовых свойств используемой эмбриональной сыворотки), используя стандартные растворы Версена и трипсина.

Методами световой и флуоресцентной микроскопии и цитологическими методами окрашивания было показано, что культивируемые клетки костного мозга крысы:

- были CD90+, CD105+, CD34-, CD45-,
- *in vitro* прикреплялись к поверхности пластика культивирования,
- имели фибробластоподобную морфологию, которую сохраняли все время культивирования,
- поддерживались в культуре в течение нескольких пересевов,
- формировали колонии фибробластоподобных клеток при посеве в низкой плотности,
- в присутствии линейно-специфичных факторов дифференцировались в клетки костной ткани.

Для исследования использовали клетки 2–3 пассажей.

Однако физические, морфологические и фенотипические признаки также не являются специфическими критериями, которые могут быть использованы для специфической идентификации АМСККМП. Способность АМСККМП к индуцированной дифференцировке *in vitro* в кости, жир и хрящ является единственным критическим требованием для определения предполагаемых популяций стволовых клеток.

Индукция остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток *in vitro*: Поскольку АМСККМП свойственна дифференцировка в клетки костной ткани и условия ее проведения наиболее воспроизводимы, этот вид дифференцирования обычно используется для характеристики культур стволовых клеток *in vitro* и он является типичным заданным по умолчанию путем развития для большинства АМСККМП в культуре. Для индукции осте-

огенной дифференцировки использовали 0,1 μ M дексаметазон, 50 μ M аскорбиновую кислоту и 10 mM β -глицерофосфат («Sigma», США), вызывающие остеогенную дифференцировку.

Остеогенную дифференцировку определяли по 2 маркерам: по активности щелочной фосфатазы и минерализации межклеточного матрикса ионами кальция. Цитохимическое выявление щелочной фосфатазы проводили с использованием нитротетразолиевого синего в присутствии субстрата щелочной фосфатазы 5-бromo-4-хлоро-3-индолила. Накопление кальция в межклеточном матриксе регистрировали по окрашиванию Ализарином красным.

Животных выводили из эксперимента через 1, 2, 3, 4 и 5 недель после операции. Участок нижней челюсти с искусственно созданным дефектом фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее 24 часов.

При оценке результатов методом рентгеновской денситометрии использовали фиксированные и препарированные фрагменты нижней челюсти крыс с удаленной кожей и подкожной клетчаткой. 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 на прикладной статистической программе MS Excel (Microsoft, USA), определяли среднее арифметическое и стандартное отклонение. Различия между средними считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Далее фрагменты нижней челюсти декальцинировали в растворе «Биодек R» (Bio Optica Milano, Италия) в течение суток, обезживляли в градиенте этанола возрастающей концентрации, просветляли в скиндоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Романовскому, изучали при увеличении светового микроскопа Axioimager M1 (Zeiss, Германия) до 1200 раз.

Результаты исследования и их обсуждение

Через 1 неделю после повреждения кости нижней челюсти при спонтанной регенерации было найдено, что отверстие частично заполнено кровью, на некоторых участках в дефекте кости уже присутствовали фрагменты рыхлой волокнистой соединительной ткани и грануляции. Следует отметить начало образования кости в дефекте (формирование отдельных островков молодой кости и хряща среди грануляций). Кроме того, было найдено присутствие нежизнеспособных фрагментов костной ткани, скорее всего, образованных при создании дефекта (опилки). Вокруг этих фрагментов были расположены макрофаги и многоядерные клетки, видимо, остеокласты или гигантские клетки инородных тел, сформированные для лизиса крупных фрагментов нежизнеспособных тканей.

Через 2 недели после создания дефекта кости нижней челюсти отверстие было пол-

ностью закрыто молодой костной тканью с большим числом полнокровных кровеносных сосудов по краю дефекта. Среди вновь образованных структур часто присутствовала хрящевая ткань, особенно в центре искусственного отверстия.

На 3 неделе после повреждения кости нижней челюсти 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). Иногда кость в дефекте практически не отличалась от окружающей ткани, однако расположенные в некоторых участках структуры костной мозоли позволяли найти место хирургического вмешательства (рис. 1а, б).

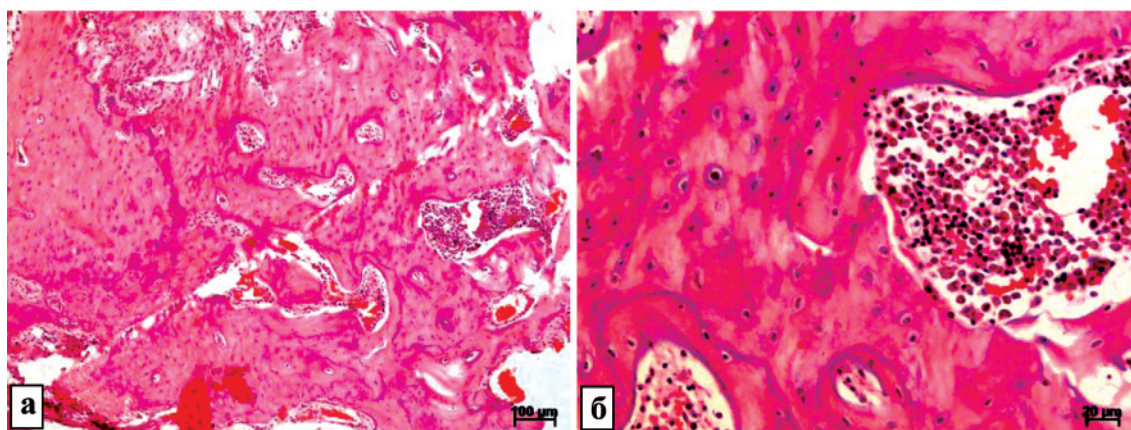


Рис. 1. Естественное течение репаративной регенерации участка повреждения кости нижней челюсти спустя 3 недели после операции. Окраска гематоксилином и эозином:

а – дефект заполнен молодой костной тканью, где присутствует красный костный мозг; б – фрагмент рис. 1а на большем увеличении, начало формирования полостей с красным костным мозгом в молодой костной ткани

Через 4 недели в большинстве случаев самостоятельного заживления только по следам костной мозоли можно было найти место операции. К этому моменту появились полностью сформированные полости с костным мозгом. В одном наблюдении практически все отверстие кости представляло собой полость, заполненную красным костным мозгом, где присутствует много крупных полнокровных кровеносных сосудов.

Спустя 5 недель в контроле отверстие было полностью закрыто костной тканью со следами образования костной мозоли.

На фоне введения АМСККМП в культуральной среде спустя 1 неделю дефект кости полностью заполнен кровью, между кровяным сгустком и краем дефекта были найдены типичные грануляции. Необходимо отметить начало образования кости в дефекте (формирование отдельных островков молодой кости и хряща среди грануляций). То есть состояние тканей в дефекте кости на этот срок практически соответствует контролю, однако, следует обратить внимание на значительно большее число кровеносных сосудов в структурах, заполняющих отверстие в кости, в том числе и в грануляциях.

На 2-й неделе после введения АМСККМП отверстие в кости нижней челюсти было полностью замещено молодой костной и

хрящевой тканью (множество слившихся островков) с большим содержанием полнокровных тонкостенных кровеносных сосудов. Необходимо отметить формирование структур красного костного мозга уже на этот срок. На некоторых участках можно было найти отдельные небольшие фрагменты различных типов соединительной ткани с крупными тонкостенными кровеносными сосудами и большими многоядерными клетками, скорее всего, мегакариоцитами, что является одним из признаков развития красного костного мозга. То есть к этому времени наблюдали резкое ускорение процессов, приведшее к быстрому развитию или регенерации в костной мозоли гемопоэтической структуры – костного мозга (рис. 2а, б).

Через 3 недели после введения АМСККМП в культуральной среде дефект кости был полностью замещен слившимися островками молодой костной ткани также со структурами красного костного мозга между ними.

На срок в 4 и 5 недель после введения АМСККМП в культуральной среде в большинстве случаев отверстие в кости было полностью закрыто костной мозолью с полностью сформировавшимися структурами красного костного мозга между ними.

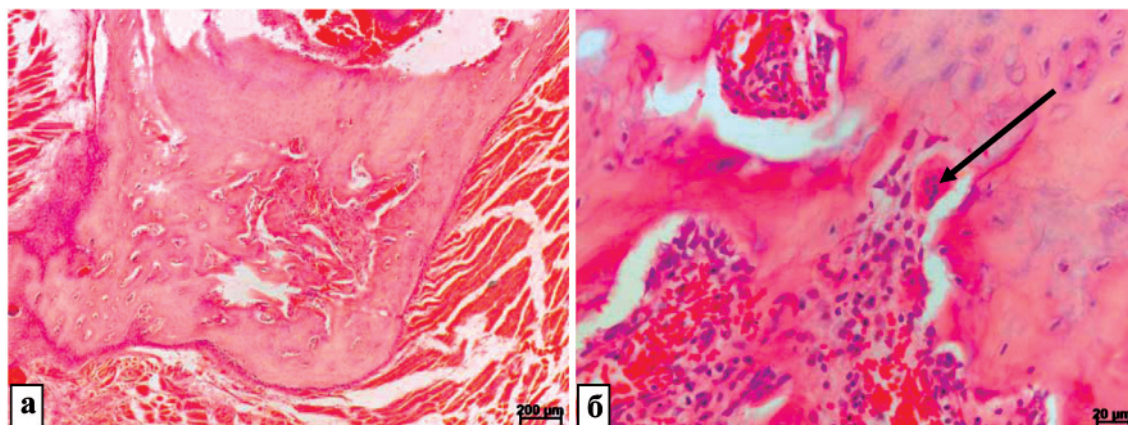


Рис. 2. Результаты применения АМСККМП спустя 2 недели после операции.

Окраска гематоксилином и эозином:

- а* – отверстие нижней челюсти полностью замещено молодой костной тканью со сформированными структурами красного костного мозга между ними;
б – фрагмент рис. 2а на большом увеличении, в цитограмме костного мозга на некоторых участках присутствуют большие многоядерные клетки – мегакариоциты (указано стрелкой)

После статистической обработки данных денситометрии процессов регенерации дефекта кости нижней челюсти крыс при естественном заживлении и после применения АМСККМП было обнаружено отсутствие достоверных различий плотности тканей в очаге между сравниваемыми группами животных на каждую точку исследования. Однако плотность тканей и при естественном

ходе репаративных процессов, и на фоне использования АМСККМП статистически значимо была меньше, чем в здоровой кости на 2-й неделе на 11 и 10,7% соответственно, а через 5 недель – на 9,5 и 16,8% также соответственно. То есть плотность тканей в участке повреждения на эти сроки была на уровне или даже меньше, чем спустя 1 неделю после операции (рис. 3) (таблица).

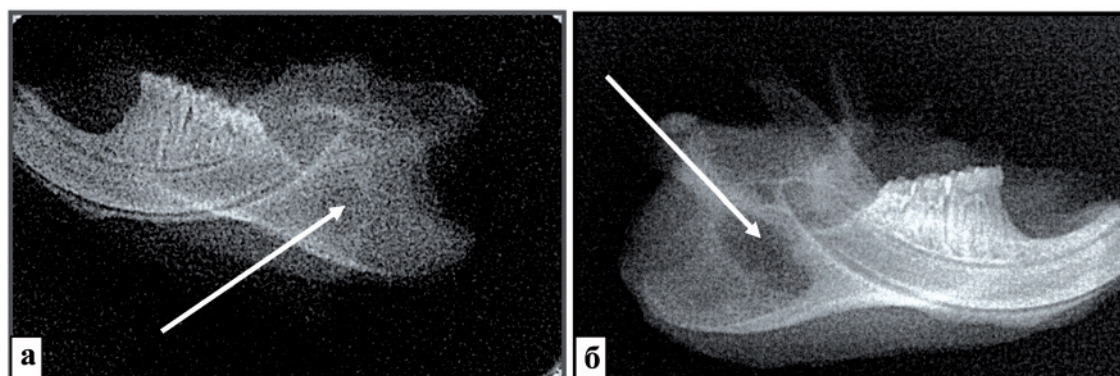


Рис. 3. Участок повреждения кости нижней челюсти через 5 недель после операции по данным радиовизиографического исследования. Искусственно созданное отверстие указано стрелкой:
а – естественное течение репаративной регенерации спустя 5 недель после операции, дефект кости сохраняется, плотность тканей в участке повреждения приближается к плотности на соседних участках; *б* – регенерация поврежденной кости нижней челюсти в условиях использования суспензии АМСККМП, дефект кости сохраняется, плотность тканей меньше, по сравнению с состоянием при естественной репарации, полость в кости шире

Кроме этого необходимо отметить, что на 4-й и 5-й неделях наблюдения плотность тканей в участке повреждения после применения АМСККМП была несколько меньше, относительно состояния при спонтанном заживлении, причем спустя 5 недель эти различия были более выраженными (см. рис. 3) (таблица).

На фоне введения АМСККМП в культуральной среде спустя 1 неделю состояние тканей в дефекте кости практически соответствует контролю, однако, было найдено значительно большее число кровеносных сосудов в структурах, заполняющих отверстие в кости, в том числе и в грануляциях.

Плотность кости в дефекте нижней челюсти относительно окружающих неповрежденных тканей при регенерации дефекта нижней челюсти в условиях введения АМСККМП ($M \pm m$)

Срок после операции	Репаративный процесс		Разность плотности (АМСККМП-контроль) в дефекте
	Естественное течение	В условиях применения АМСККМП	
1-я неделя	$0,885 \pm 0,081$	$0,928 \pm 0,044$	$0,043 \pm 0,102$
2 недели	$0,901 \pm 0,035^*$	$0,903 \pm 0,046^*$	$0,002 \pm 0,042$
3 недели	$0,901 \pm 0,061$	$0,96 \pm 0,086$	$0,059 \pm 0,067$
4 недели	$0,944 \pm 0,057$	$0,932 \pm 0,052$	$-0,012 \pm 0,055$
5 недель	$0,913 \pm 0,042^*$	$0,856 \pm 0,028^*$	$-0,058 \pm 0,015$

Примечание: * – величины, достоверно отличающиеся от интактной кости контрлатеральной стороны ($p < 0,05$); 2, 3 – величины, достоверно различающиеся между собой в данных колонках ($p < 0,05$).

На 2 неделе после введения АМСККМП необходимо отметить формирование красного костного мозга уже на этот срок. То есть к этому времени наблюдали резкое ускорение процессов, приведшее к быстрому развитию или регенерации в костной мозоли гемопоэтической структуры – костного мозга.

На последующие сроки происходило дальнейшее слияние островков костной ткани с последующим формированием костной мозоли и прогрессирующее восстановление красного костного мозга.

Согласно литературным данным, мезенхимальные стромальные (стволовые) клетки формируют строу костного мозга, а гемопоэтические стволовые клетки участвуют в регенерации красного костного мозга. Поэтому не происходит образования костного мозга при введении только гемопоэтических клеток в различные участки тела [13]. Однако в последнее время появились данные о возможности трансдифференцировки гемопоэтических клеток костного мозга в тканеспецифичные стволовые клетки и обратно [14].

Введение в модели на грызунах суспензии МСК и деминерализованного костного матрикса в пустую костномозговую полость трубчатой кости привело к образованию трабекул и стромы, поддерживающей гематопоз [8]. После применения графта из композиции гидроксиапатита и коллагенового геля с МСК для замещения средней трети бедренной кости у кроликов, кроме формирования новой костной ткани с постепенной биодеградацией искусственного материала, были найдены структуры костного мозга [3].

Так как в данном эксперименте были использованы МСК костномозгового происхождения, не исключено присутствие среди них небольшого числа гемопоэтических клеток. Видимо, за счет действия этих кле-

точных элементов и объясняется быстрая и ранняя регенерация гемопоэтической структуры – красного костного мозга. Необходимо отметить возможность трансдифференцировки АМСККП в гемопоэтические стволовые клетки [14].

По результатам денситометрии дефекта кости нижней челюсти крыс при естественном заживлении и после применения АМСККМП, было обнаружено, что плотность тканей статистически значимо отличалась от здоровой кости на 2-й и 5-й неделях. При этом спустя 4-й и 5-й недель после операции плотность кости в дефекте на фоне применения АМСККМП была меньше, чем при естественном ходе репаративного процесса.

На основании данных литературы [3, 10, 11, 15], мы ожидали ускорения регенерации поврежденной кости и соответственно большей ее плотности, по сравнению с результатами денситометрии челюсти при естественном течении репаративных процессов.

Скорее всего, падение плотности в очаге, по данным денситометрии, на 2-й и 5-й неделях после операции в обеих группах связано с развитием красного костного мозга. На 1-й неделе идет активное развитие кости и было отмечено повышение плотности, далее формируется красный костный мозг, который расположен в полостях и соответственно плотность костной ткани падает. После введения АМСККМП костный мозг образуется быстрее и более выражен, поэтому значительно уменьшается плотность костной ткани в участке повреждения и становится даже ниже, чем при заживлении без использования клеток. Однако следует учитывать возможность снижения прочностных свойств восстановленной кости из-за присутствия больших полостей, заполненных костным мозгом.

Таким образом, основные особенности регенерации участка повреждения кости

нижней челюсти крыс в условиях введения АМСКМП заключаются в значительно более раннем появлении структур красного костного мозга в формирующейся костной мозоли. Эти изменения прогрессируют в течение всего времени наблюдения и являются свидетельством ускоренного развития репаративных процессов.

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 биодegradуемых полимеров»).

Заключение

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать заключение, что после применения АМСКМП в костной мозоли значительно раньше формируются структуры красного костного мозга, чем при естественном ходе регенерации. Образование полостей с костным мозгом приводит к тому, что на 4-й и 5-й неделях наблюдения плотность тканей в участке повреждения после применения АМСКМП меньше, относительно состояния при спонтанном заживлении. Указанные изменения прогрессируют в течение всего времени наблюдения и являются свидетельством ускоренного развития репаративных процессов. Однако возможно снижение прочностных свойств восстановленной кости из-за присутствия больших полостей, заполненных костным мозгом.

Список литературы

1. Субмандибулярные лимфатические узлы крыс с артериальной гипертензией после повреждения кости нижней челюсти / И.В. Майбородин, И.С. Колесников, Д.М. Козодий, М.С. Выборнов, М.Н. Дровосеков // *Стоматология*. – 2010. – Т. 89, № 5. – С. 11–14.
2. Chanda D., Kumar S., Ponnazhagan S. Therapeutic potential of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells in diseases of the skeleton // *J. Cell. Biochem.* – 2010. – Vol. 111, № 2. – P. 249–257.
3. Fabrication of vascularized bone grafts of predetermined shape with hydroxyapatite-collagen gel beads and autogenous mesenchymal stem cell composites / S.H. Chang, K.Y. Tung, Y.J. Wang, Y.P. Tsao, T.S. Ni, H.K. Liu // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2010. – Vol. 125, № 5. – P. 1393–1402.
4. Clines G.A. Prospects for osteoprogenitor stem cells in fracture repair and osteoporosis. // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 73–78.
5. Mesenchymal stem cells in cartilage repair: state of the art and methods to monitor cell growth, differentiation and cartilage regeneration / J. Galle, A. Bader, P. Hepp, W. Grill, B. Fuchs, J.A. Käs, A. Krinner, B. Marquäß, K. Müller, J. Schiller, R.M. Schulz, M. Buttlar von, E. Burg von der, M. Zscharnack, M. Löffler // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17, № 21. – P. 2274–2291.
6. Cartilage engineering from mesenchymal stem cells / C. Goepfert, A. Slobodianski, A.F. Schilling, P. Adamietz, R. Pörtner // *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 123. – P. 163–200.
7. Potential applications for using stem cells in spine surgery / T. Goldschlager, G. Jenkin, P. Ghosh, A. Zannettino, J.V. Rosenfeld // *Curr. Stem Cell. Res. Ther.* – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. 345–355.
8. Reconstruction of cartilage, bone, and hematopoietic microenvironment with demineralized bone matrix and bone marrow cells / O. Gurevitch, B.G. Kurkalli, T. Prigozhina, J. Kasir, A. Gaft, S. Slavin // *Stem Cells*. – 2003. – Vol. 21, № 5. – P. 588–597.
9. Genetically engineered mesenchymal stem cells: The ongoing research for bone tissue engineering / D. Hong, H.X. Chen, R. Ge, J.C. Li // *Anat. Rec. (Hoboken)*. – 2010. – Vol. 293, № 3. – P. 531–537.
10. Quantitative, structural, and image-based mechanical analysis of nonunion fracture repaired by genetically engineered mesenchymal stem cells / I. Kallai, G.H. van Lenthe, D. Ruffoni, Y. Zilberman, R. Müller, G. Pelled, D. Gazit // *J. Biomech.* – 2010. – Vol. 43, № 12. – P. 2315–2320.
11. Kumar S., Nagy T.R., Ponnazhagan S. Therapeutic potential of genetically modified adult stem cells for osteopenia // *Gene Ther.* – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 105–116.
12. Experimental results of the fibrin clot use to accelerate the regeneration of damaged bone in the rat lower jaw / I. Maiborodin, A. Shevela, T. Perrin, I. Kolesnikov, V. Matveeva, A. Shevela, B. Sheplev, I. Kolmakova, M. Drovosekov // *Surgical Science*. – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 1–6.
13. Patt H.M., Maloney M.A. Bone marrow regeneration after local injury: a review // *Exp. Hematol.* – 1975. – Vol. 3, № 2. – P. 135–148.
14. Stem cell plasticity revisited: CXCR4-positive cells expressing mRNA for early muscle, liver and neural cells 'hide out' in the bone marrow / M.Z. Ratajczak, M. Kucia, R. Reza, M. Majka, A. Janowska-Wieczorek, J. Ratajczak // *Leukemia*. – 2004. – Vol. 18, № 1. – P. 29–40.
15. Neo-vascularization and bone formation mediated by fetal mesenchymal stem cell tissue-engineered bone grafts in critical-size femoral defects / Z.Y. Zhang, S.H. Teoh, M.S. Chong, E.S. Lee, L.G. Tan, C.N. Mattar, N.M. Fisk, M. Choolani, J. Chan // *Biomaterials*. – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 608–620.

Рецензенты:

Склянов Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Новосибирск;

Бгатова Н.П., д.б.н., профессор, зав. лабораторией ультраструктурных исследований НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 04.05.2011.