

Хелминская Н.М.¹, Эттингер А.П.², Кравец В.И.¹, Поливода М.Д.², Гончарова А.В.¹, Краснов Н.М.¹
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОГРАНИЧЕННЫХ
ДЕФЕКТАХ ТЕМЕННОЙ КОСТИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
НА МОДЕЛЯХ ЖИВОТНЫХ)

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, стоматологический факультет, кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, 117997, г. Москва;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, НИИ трансляционной медицины, отдел экспериментальной хирургии, 117997, г. Москва

♦ В настоящее время в практике хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов широко применяются синтетические костно-пластические материалы, содержащие в своём составе в различных сочетаниях и пропорциях гидроксиапатит, трикальцийфосфат, коллаген, гликозаминогликаны, хондроитин сульфат, сульфат и фосфат кальция, антибактериальные и противовоспалительные препараты. Костнозамещающие материалы выполняют функцию каркаса, на основе которого впоследствии формируется зрелая костная ткань. Однако добиться полного восстановления утраченного объёма костной ткани не представляется возможным, и в большинстве случаев наблюдается неоконченная регенерация. В данной работе приведена сравнительная оценка эффективности использования остеопластических материалов для замещения ограниченных дефектов костной ткани в экспериментах на животных.

Ключевые слова: плазма, богатая факторами роста; репаративная регенерация; стимуляция остеогенеза; дефекты костной ткани.

Для цитирования: Хелминская Н.М., Эттингер А.П., Кравец В.И., Поливода М.Д., Гончарова А.В., Краснов Н.М. Сравнительная оценка регенерации костной ткани при ограниченных дефектах теменной кости (экспериментальное исследование на моделях животных). *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(4): 180-184.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-180-184>

Для корреспонденции: Хелминская Наталья Михайловна, д-р мед. наук, проф. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; E-mail: khelminskaya@mail.ru

Khelminskaya N.M., Ettinger A.P., Kravets V.I., Polivoda M.D., Goncharova A.V., Krasnov N.M.

COMPARATIVE EVALUATION OF BONE TISSUE REGENERATION WITH LIMITED DEFECTS OF THE PARIETAL BONE (EXPERIMENTAL STUDY ON ANIMAL MODELS)

“The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University”, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ At today, in practice of dental surgeons and maxillofacial surgeons often used synthetic osteoplastic material which contain in its constitution hydroxyapatite, tricalcium phosphate, collagen, glycosaminoglycans (GAG), chondroitin sulfate, calcium sulfate and phosphate, antibacterial and anti-inflammatory drugs in various combinations and proportions. The bone replacement materials serve as a framework on the basis of which in afterwards mature bone tissue forming. It should be noted that it is not possible to achieve full recovery of the lost bone tissue, in most cases unfinished regeneration is observed. In the presented work was made a comparative evaluation of the effectiveness usage osteoplastic materials for replacement of limited defects of bone tissue in animal experiments.

Keywords: plasma rich in growth factor, reparative regeneration, stimulation of osteogenesis, bone defect.

For citation: Khelminskaya N.M., Ettinger A.P., Kravets V.I., Polivoda M.D., Goncharova A.V., Krasnov N.M. Comparative evaluation of bone tissue regeneration with limited defects of the parietal bone (experimental study on animal models). *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(3): 180-184. (In Russ.)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-180-184>

For correspondence: Natalia M. Helminskaya, doctor of medical sciences, professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry Dentists' faculty, Dean of Dentists' faculty “Nhe N.I. Pirogov Russian National Research Medical University”, 117997, Moscow, Russian Federation, E-mail: khelminskaya@mail.ru

Information about authors:

Khelminskaya N.M., <https://orcid.org/0000-0002-3627-9109>

Kravets V.I., <https://orcid.org/0000-0002-6345-3993>

Goncharova A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5926-8541>

Krasnov N.M., <https://orcid.org/0000-0003-1394-251>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.05.18

Accepted 26.06.18

Введение

Репаративный остеогенез является общебиологическим процессом регенерации тканей и проявляется стереотипной воспалительно-репаративной реакцией [1]. Основой полноценного процесса репарации является наличие всех компонентов триады тканевой регенерации: матрицы, клеток, способных к формированию

желаемого фенотипа, и сигнальных молекул. Последние представлены в виде факторов роста и цитокинов, рецепторы к которым экспрессируются на мембранах клеток в линейной прогрессии от незрелых предшественников к высокодифференцированным клеткам. Морфогенетические белки и факторы роста на определённом этапе включаются в процесс регенерации, однако продолжительность действия, необходимая концентрация и прин-

цип их взаимодействия окончательно не изучены [2]. Наиболее известными факторами роста являются PDGF, TGF- β , IGF, VEGF, bFGF, EGF, которые содержатся в α -гранулах цитоплазмы тромбоцитов. Факторы роста получают из цельной крови путём центрифугирования, фракционирования и последующей активации тромбоцитов, в результате выделяют плазму, богатую факторами роста (plasma rich in growth factors – PRGF) и обладающую мощными индуцирующими свойствами [3].

Согласно данным периодической литературы, результаты гистологических исследований, полученные в ходе экспериментальных работ с животными, показывают, что заполнения дефекта зрелой костной тканью не происходит. Некоторые авторы отмечают, что при использовании синтетических костных материалов костеобразование происходит по периметру препарата, непосредственно в области, заполненной синтетическим материалом, остеогенеза не происходит [4]. Другие исследователи обращают внимание на отсутствие формирования полноценного костного регенерата вследствие инкапсуляции частиц материала [5, 6] либо полной или частичной их резорбции [7]. В результате в большинстве случаев выявляется неоконченная регенерация, которая наиболее выражена при больших размерах костного дефекта. Необходимо учитывать тот факт, что рост костной ткани возможен по мере резорбции остеопластического материала, а пролонгирование этого процесса непосредственно влияет на качество остеогенеза [8].

Из вышеизложенного следует, что идеального синтетического материала, соответствующего необходимым характеристикам и имеющего в своем составе все компоненты «триады тканевой регенерации», на сегодняшний день не существует [9–14]. Однако существующие на данный момент теоретические предпосылки и данные лабораторных и клинических исследований могут значительно расширить научный подход к решению этой проблемы в виде комплекса мер, направленных на создание материала, обладающего всеми необходимыми свойствами для полноценной регенерации костной ткани [13–21].

Таким образом, проведение сравнительного анализа динамики процесса репаративного остеогенеза на экспериментальных моделях с применением PRGF и остеопластического материала по отдельности и в сочетании – в виде биоконплекса является актуальной и перспективной задачей всей регенеративной медицины в целом и хирургической стоматологии в частности.

Цель исследования – изучить особенности влияния плазмы, богатой факторами роста, на репаративный остеогенез костной ткани теменных костей на экспериментальных моделях.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе отдела экспериментальной хирургии НИИ трансляционной медицины и кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии СФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Основные правила содержания и ухода соответствовали нормативам Национального стандарта РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и согласованы с этическим комитетом при ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Для выполнения экспериментального исследования использовали 16 кроликов, самцов породы советская шиншилла. Возраст животных к моменту хирургическо-

го вмешательства составлял 4–6 мес, масса тела 3500–5000 кг.

В зависимости от метода пластики дефекта костной ткани экспериментальные модели были разделены на четыре группы, по четыре кролика в каждой:

- ♦ 1-я группа – дефект заполняли кровяным сгустком;
- ♦ 2-я группа – дефект заполняли фибриновым гелем PRGF;
- ♦ 3-я группа – дефект заполняли материалом Osteobiol Gen-oss;
- ♦ 4-я группа – дефект заполняли комплексом Osteobiol Gen-oss и PRGF.

В ходе экспериментального исследования группы сформировали следующим образом: 1-я и 3-я группы – контрольные, 2-я и 4-я – группы исследования.

В качестве остеопластического материала в 3-й и 4-й группе использовали препарат Osteobiol Gen-oss, который представляет собой гидратизированную и коллагенизированную измельчённую свиную костную ткань. PRGF получали путём центрифугирования крови на роторной центрифуге BTI PRFG Система IV, её использовали во 2-й группе в виде геля, в 4-й группе в виде жидкости. В качестве анестезиологического пособия применяли препарат Золетил 100. Для проведения оперативного вмешательства использовали набор хирургических инструментов, в качестве шовного материала применяли хирургическую нить Vicryl 4-0 и Полиамид 3-0.

Хирургическое вмешательство осуществляли под общей анестезией препаратом Золетил 100, 15 мг/кг массы тела животного, вводимым внутримышечно. Животное фиксировали на станке, теменную область освобождали от волосяного покрова и обрабатывали антисептическим раствором. В теменной области по срединной линии скальпелем производили разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки, надкостницы, теменную кость скелетировали, обнажали костную ткань. В области теменной кости остеотомом диаметром 6 мм прерывисто на малых оборотах с охлаждением создавали округлый дефект, 7 мм в диаметре и 3 мм в глубину, до внутренней кортикальной пластинки. Дефект заполняли исследуемым материалом, укрывали надкостницей и ушивали узловыми швами хирургической нитью Vicryl 4-0. На кожу накладывали узловые швы нитью Полиамид 3-0. Гемостаз производили по ходу операции.

Для получения PRGF непосредственно перед оперативным пособием экспериментальным моделям 2-й и 4-й группы производили венепункцию краевой ушной вены, забор крови осуществляли в вакуумные стеклянные пробирки ёмкостью 4,5 мл, содержащие 3,2% цитрата натрия. Центрифугирование крови производили на роторной центрифуге BTI PRFG Система IV 8 мин в режиме 2400 об/мин. После центрифугирования цельная кровь разделялась на три фракции (плазма крови, лейкоцитарная плёнка, эритроцитарная взвесь). Цельная плазма в свою очередь разделялась на три фракции, первые две с низким содержанием тромбоцитов, и плазменная часть с самой высокой концентрацией тромбоцитов (фракция 3). Третью фракцию, богатую тромбоцитами и факторами роста, при помощи дозатора перемещали в одноразовые стеклянные пробирки ёмкостью 4,5 мл, без наполнителя. Полученную PRGF смешивали с 10% раствором CaCl в соотношении 50 мкл:1мл. Далее в пробирку добавляли 0,2 г гранул остеопластического материала, таким образом получали биоконплекс вязко-пластичной консистенции, состоящий из матери-

Таблица 1
Сравнительная оценка восстановления костной ткани (в мм)

Исследуемая группа	Через 30 сут		Через 60 сут		Через 90 сут	
	диаметр	глубина	диаметр	глубина	диаметр	глубина
1-я	3,7 ± 0,4	2,7 ± 0,2	3,1 ± 0,4	2,2 ± 0,4	2,2 ± 0,4	1,4 ± 0,4
2-я	2,6 ± 0,5	2,2 ± 0,3	2,0 ± 0,5	1,4 ± 0,3	1,6 ± 0,5	1,1 ± 0,3
3-я	2,1 ± 0,3	1,5 ± 0,4	1,7 ± 0,3	0,8 ± 0,4	0,0 ± 0,0	0,5 ± 0,1
4-я	1,8 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

ала Osteobiol Gen-oss и PRGF, который использовали у животных 4-й группы. У животных 2-й группы PRGF использовалась в виде геля. В 3-й группе животных пластику дефекта костной ткани производили материалом Osteobiol Gen-oss, предварительно смешанным с 0,9% раствором натрия хлорида.

После наложения швов на операционную рану всем 100% животных внутримышечно вводили раствор антибиотика Байтрил (энрофлоксацин) 5% из расчёта 10 мг/кг. Продолжительность антибактериальной терапии составляла 7 дн. В послеоперационном периоде осмотры животных проводились на 1-е, 3-е, 5-е и 7-е сутки, в дальнейшем – 2 раза в неделю. Животных выводили из опыта на 30-е, 60-е и 90-е сутки эксперимента, подвергая эвтаназии путём передозировки этилового эфира, при этом наступала остановка дыхания и смерть.

Для проведения гистологического исследования производили забор участка теменной кости экспериментальной модели в виде блока прямоугольной формы размером 1,5 × 0,5 × 0,5 см, материал помещали в гистологические кассеты размером 40 × 26 × 7 мм и фиксировали в 10% растворе формалина. По окончании фиксации кассеты помещали в корзину гистопроцессора TLP-144, в котором в автоматическом режиме происходило обезвоживание и декальцинация тканей. Заливку препарата производили в заливочном модуле ESD-2800 гранулированной парафиновой средой. После заливки препарат помещали в ротационный автоматический микротом RMD-4000, при помощи которого в ручном режиме производили гистологические срезы толщиной 12–15 мкм. Перед окрашиванием со срезов удаляли парафин при помощи раствора о-ксилола, затем препарат помещали в дистиллированную воду. Окраску микропрепарата проводили при помощи линейного автоматического стейнера ALS-96, в качестве красителей использовали гематоксилин и водный раствор эозина. Заключение срезов под покровные стекла производили аппаратом HCM 6000, монтирующей средой являлась смесь акриловых смол в ксилоле. Анализ гистологических препаратов производили при помощи микроскопа MEIJI MT 4300 L (Япония) и программного обеспечения Levenhuk TourView (Китай), гистологические срезы визуализировали при 10-, 40- и 100-кратном увеличении микроскопа.

Результаты и обсуждение

Послеоперационный период в 100% случаев наблюдений протекал без осложнений. Явления экссудации из послеоперационной раны серозно-сукровичным отделяемым наблюдались 2,6 ± 0,9 дня. Послеоперационный отёк мягких тканей теменной области сохранялся до 3,2 ± 0,7 дня. Послеоперационные раны заживали на 7,1 ± 0,6 дня (см. рисунок на 2-й стр. обложки).

В 1-й группе животных репаративный остеогенез происходил в условиях естественной регенерации

костной ткани под сгустком крови. При изучении макропрепаратов на 90-е сутки костные дефекты представляли собой воронкообразное углубление диаметром 2,2 ± 0,4 мм и глубиной 1,4 ± 0,4 мм (табл. 1). Согласно данным гистологического исследования, наблюдалась картина фибро- и ангиогенеза, где визуализировались участки соединительной ткани с тонкими, хаотично расположенными коллагеновыми волокнами и новообразованными кровеносными сосудами (см. рисунок, А на 2-й стр. обложки).

Клеточный состав соединительной ткани во всех наблюдениях представлен фиброцитами и фибробластами. Грубоволокнистая костная ткань визуализировалась в пристеночных участках дефекта. Выявлены остеоны пластинчатой костной ткани, ориентированные перпендикулярно и вдоль по отношению к дефекту. Просматривались костные пластинки, крупные костные полости и костные каналы, в составе которых находились остеобласты, остеокласты и единичные макрофаги. В пластинчатой костной ткани, расположенной ближе к центру дефекта, выражены процессы пролиферации, дегенерации (остеомалиция и резорбция) с незначительно выраженным воспалительным инфильтратом, представленным нейтрофильно-макрофагальными клетками. Данную морфологическую картину можно объяснить наличием гранулематозного воспалительного процесса в зоне дефекта, который создавал препятствие процессу остеогенеза (табл. 2). Даже через 90 сут искусственно созданный дефект определялся на фоне здоровой кости.

Во 2-й группе животных дефект костной ткани заполняли фибриновым гелем PRGF. Макроскопически на 90-е сутки в области дефекта также определялось воронкообразное углубление диаметром 1,6 ± 0,5 мм и глубиной 1,2 ± 0,3 мм. При микроскопическом исследовании помимо формирования очагов плотной волокнистой соединительной ткани наблюдалась пролиферация хрящевой ткани в виде мелкоочаговых фокусов гиалинового хряща, представленного молодыми и зрелыми хондроцитами и хондробластами, которые формировали изогенные группы клеток и располагались хаотично в соединительной ткани вблизи трабекул (см. рисунок, Б на 2-й стр. обложки). По сравнению с 1-й группой здесь преобладала доля фиброваскулярной ткани. По перифе-

Таблица 2
Сравнительный анализ данных гистологического исследования микропрепаратов, полученных на 90-е сутки

Исследуемые критерии	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Объём грануляционной ткани (рыхлая соединительная ткань, клетки воспалительного ряда, сосуды)	+++	++	+	–
Объём соединительной ткани	–	++	–	–
Объём хрящевой ткани	–	++	–	–
Количество новообразованных сосудов	+	+++	++	++
Объём грубоволокнистой костной ткани	+	–	++	+
Объём пластинчатой костной ткани	+	+	++	+++
Количество сформированных костномозговых полостей	+	+	++	+++
Выраженность замещения остеопластического материала	–	–	+	++

рии гиалинового хряща визуализировались вторичные центры окостенения. Выявлены участки омелевшего хряща, которые окружены множеством мелких кровеносных сосудов с периваскулярной миграцией остеогенных клеток и клеток мезенхимального происхождения из периоста в область дефекта. Данные клетки активно участвуют в процессе замещения омелевшего хряща новообразованной костной тканью. Остеогенные зоны ориентированы вдоль костного дефекта. Полученная гистологическая картина свидетельствует о положительном эффекте использования фибринового геля PRGF на процесс репарации костной ткани вследствие уменьшения доли клеток воспалительного ряда и ускорения пролиферации клеток и элементов костной ткани.

В 3-й группе пластика дефекта производилась гранулами остеопластического материала Osteobiol Gen-oss. На 90-е сутки после хирургического вмешательства в большинстве случаев костный дефект не определялся. При микроскопии наблюдали умеренную гиперплазию волокнистого слоя периоста, со стороны которого происходило прорастание соединительной ткани и кровеносных сосудов в остеопластический материал, что в свою очередь создавало благоприятные условия для оксификации остеопластического материала (см. рисунок, В на 2-й стр. обложки). В участках периоста, прилежащих непосредственно к остеопластическому материалу, определялись гигантские многоядерные клетки типа остеокластов и единичные остеобласты. В большей части дефекта определялся активный процесс замещения незрелой грубоволокнистой костной ткани в зрелую пластинчатую кость, с формированием полостей, заполненных клетками красного костного мозга и ретикулярной ткани.

В 4-й группе в качестве остеопластического материала использовали биокомплекс, состоящий из гранул материала Osteobiol Gen-oss и PRGF. На 90-е сутки дефект не определялся. Гистологическая картина указывает на уменьшение интенсивности прорастания соединительной ткани в зоны остеопластического материала по сравнению с таковой у 3-й группы исследования. Количество остеобластов в пери- и эндосте незначительно по сравнению с таковым в других группах исследования, что соответствует завершению процесса ремоделирования грубоволокнистой костной ткани в зрелую пластинчатую костную ткань, которая заполняла основной объем дефекта, также выявлены многочисленные интерстициальные пространства, заполненные клетками гемального и стромального компонента, включающего ретикулярную ткань и сосуды (см. рисунок, Г на 3-й стр. обложки). Можно констатировать, что полного замещения остеопластического материала на момент окончания эксперимента не произошло, тем не менее по сравнению с 3-й группой экспериментальных животных выявлено наиболее выраженное замещение искусственной кости. Описанные изменения соответствуют картине непрямого остеогенеза с резорбцией остеопластического материала и выраженного пролиферативного замещения тканей различного гистогенеза.

Заключение

На основании сравнительного анализа результатов экспериментального исследования процесса остеогенеза костной ткани теменных костей установлена эффективность использования PRGF в процессе репаративной регенерации кости, что выражалось в уменьшении доли клеток воспалительного ряда, ускорении пролиферации

скелетогенных клеток и синтеза элементов костного матрикса. Отмечено сокращение срока ремоделирования грубоволокнистой костной ткани в зрелую пластинчатую кость с активным вовлечением имплантированного остеопластического материала.

Сравнительная оценка динамики восстановления костной ткани в 1-й и 2-й группах указывает на эффективность использования PRGF в процессе репаративной регенерации в виде ускорения сроков замещения ограниченных дефектов костной ткани на 30 сут от периода наблюдения.

При изучении и сравнительном исследовании репаративного остеогенеза костной ткани теменных костей доказано, что применение плазмы крови, богатой факторами роста, в сочетании с остеопластическими материалами для заполнения ограниченных костных дефектов челюстей является эффективным и перспективным методом устранения ограниченных дефектов костной ткани.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

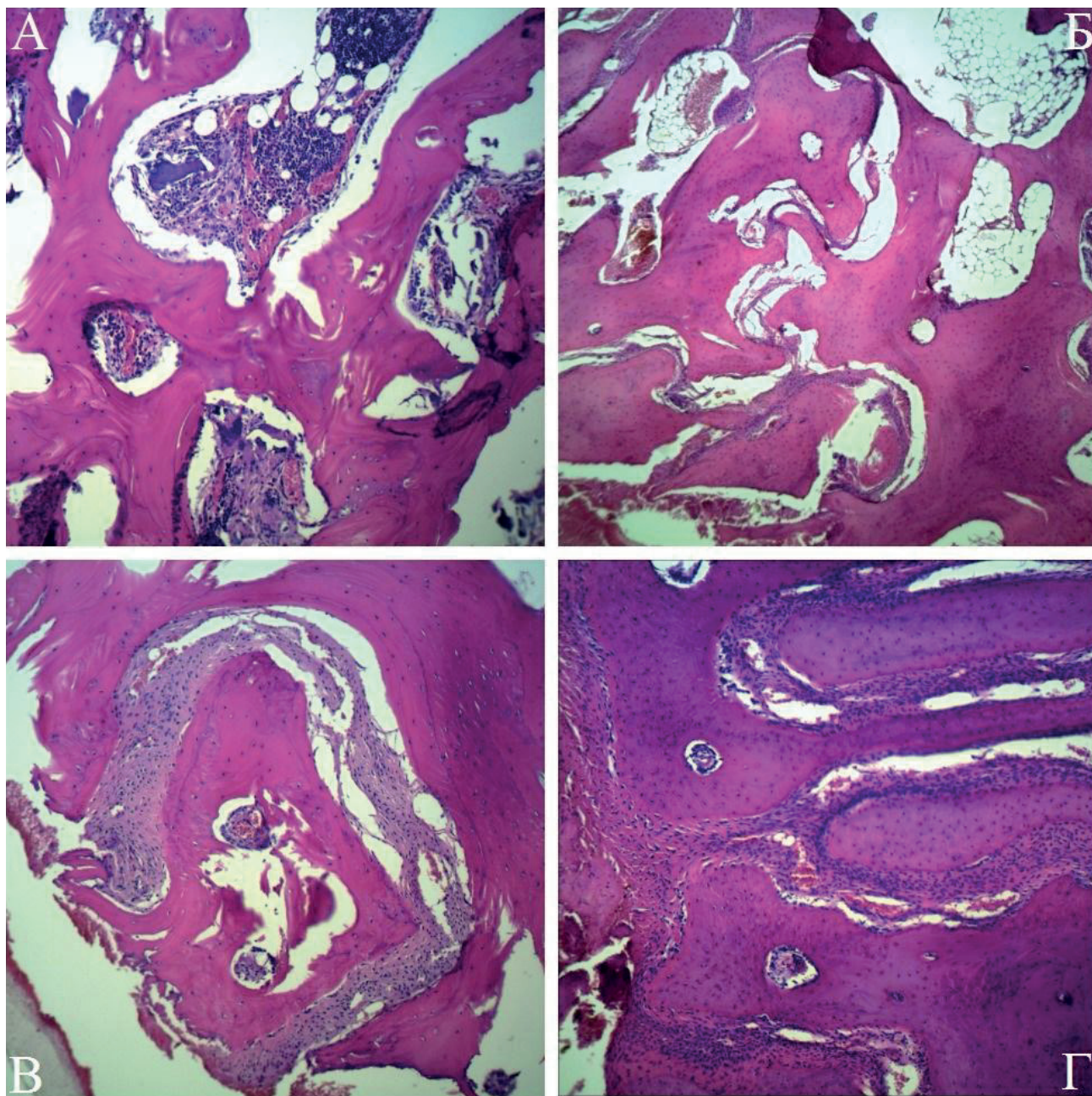
(п. п. 2-4, 6, 7, 12, 14-21 см. REFERENCES)

1. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. *Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей*. М.: Медицина; 1996.
5. Безруков В.М., Григорьянц Л.А., Зуев В.П., Панкратов А.С. Оперативное лечение кист с использованием гидроксиапатита ультравысокой дисперсности. *Стоматология*. 1998; 77 (1): 31-5.
8. Григорьян А.С., Емцев А.Я., Лизункое В.И., Добриденев А.И. Судьба гранулята керамики гидроксиапатита при его имплантации во вторичный костный дефект нижней челюсти. *Стоматология*. 1996; 75 (5): 24-7.
9. Кулаков А.А., Григорьян А.С., Кротова Л.И., Попов Л.И., Воложин А.И., Лосев В.Ф. Процессы регенерации в костных дефектах при имплантации в них композиционного материала различной плотности на основе полилактида, наполненного гидроксиапатитом. *Стоматология*. 2009; (1): 17-23.
10. Вольпер У.В., Янушевич О.О., Григорьян А.С., Мальгинов Н.Н., Воложин А.И. Заживление костных дефектов ветви нижней челюсти кроликов под биоинженерными конструкциями из титана и золотого сплава с ксеногенными мезенхимальными стволовыми клетками. *Стоматология*. 2009; (1): 4-8.
11. Лошкарёв В.П., Баученкова Е.В. Сравнительная характеристика отдаленных результатов применения биопланта и колапола-КП-3 и методики ведения костной раны под кровяным сгустком при хирургическом лечении хронического периодонтита, околокорневых кист. *Стоматология*. 2000; (6): 23-6.
13. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства. *Хирургия позвоночника*. 2012; 3: 72-83.

REFERENCES:

1. Lavrishcheva G.I., Onoprienko G.A. *Morphological and clinical aspects of reparative regeneration of supporting organs and tissues*. M.: Medicina; 1996. (in Russian)
2. Douglas A. Autologous platelet-based therapies. *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. 2006; 6: 283-304.
3. Anitua E., Sanchez M., Merayo-Llodes J., De la Fuente M., Muruzabal F., Orive G. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) Stimulates Proliferation and Migration of Primary Keratocytes and Conjunctival Fibroblasts and Inhibits and Reverts TGF-1- Induced Myodifferentiation. *Investigative ophthalmology & visual science*. August 2011; 52 (9): 6066-73.
4. Shin Y., Akao M. Tissue reactions to various percutaneous materials with different properties and structures. *Artif. Organs*. 1997; 21 (9): 995-1001.

5. Bezrukov V.M., Grigor'janc L.A., Zuev V.P., Pankratov A.C. Surgical treatment of cysts using ultra-high dispersity hydroxyapatite. *Stomatology*. 1998; 77 (1): 31-5. (in Russian)
6. Gao T., Lindholm T.S., Marttinen A., Urist M.R. Composites of bone morphogenetic protein and type 4 collagen, coral-derived coral hydroxy apatite, and tricalcium phosphate ceramics. *Int. orthop*. 1996; 20 (5): 321-5.
7. Klein A.A. Biodegradation behavior of various calcium phosphates. *J. Biomaterials Res*. 1983; 17 (5): 769-84.
8. Grigor'jan A.C., Emcev A.Ja., Lizunkoe V.I., Dobridenev A.I. The fate of the granulate of hydroxyapatite ceramics when implanted into the secondary bone defect of the lower jaw. *Stomatology*. 1996; 75 (5): 24-7.
9. Kulakov A.A., Grigor'jan A.S., Krotova L.I., Popov L.I., Volozhin A.I., Losev V.F. Regeneration processes in bone defects while implanting in them a composite material of various densities based on polylactide filled with hydroxyapatite. *Stomatology*. 2009; 1: 17-23. (in Russian)
10. Vol'per U.V., Janushevich O.O., Grigor'jan A.S., Mal'ginov N.N., Volozhin A.I. Healing of bone defects in the branch of the lower jaw of rabbits under bioengineering constructions of titanium and gold alloy with xenogeneic mesenchymal stem cells. *Stomatology*. 2009; 1: 4-8. (in Russian)
11. V.P. Loshkarev, E.V. Bauchenkova. Sravnitel'nayaharakteristikaotd alennuhrezul'tatovprimeneniyabiopiantai kolapola-KP-3 imetodiki-vedeniyakostnoiranu pod krovianumsgustkomprihirurgicheskomelecheniihronicheskogoperiodontita, okolokornevuhkist. *Stomatologiy*. 2000; (6): 23-6. (in Russian)
12. Figueiredo M., Henriques J., Martins G., Guerra F., Judas F., Figueiredo H. Physicochemical characterization of biomaterials commonly used in dentistry as bone substitutes – Comparison with human bone. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2010; 92 (2): 409-19.
13. Kirilova I.A., Sadovoj M.A., Podorozhnaja V.T. Comparative characteristics of materials for bone plastic: composition and properties. *Surgery of the spine*. 2012; (3): 72-83. (in Russian)
14. Rodriguez I.A., Sell S.A., McCool J.M., Saxena G., Spence A.J., Bowlin G.L. A Preliminary Evaluation of Lyophilized Gelatin Sponges, Enhanced with Platelet-Rich Plasma, Hydroxyapatite and Chitin Whiskers for Bone Regeneration. *Cells*. 2013; (2): 244-65. DOI:10.3390/cells2020244.
15. Borriero P., Grasso L., Chierio E., Geuna S., Racca S., Abbadessa G., Ronchi G., Faiola F., Di Gianfrancesco A., Pigozzi F. Experimental model for the study of the effects of platelet-rich plasma on the early phases of muscle healing. *Blood Transfusion*. 2014; 12 (1): 221-228. DOI 10.2450/2013.0275-12.
16. Rodriguez I.A., GowneyKalaf E.A., Bowlin G.L., Sell S.A. Platelet-Rich Plasma in Bone Regeneration: Engineering the Delivery for Improved Clinical Efficacy. *BioMed Research International*. 2014; Article ID 392398: 15. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/392398>.
17. Barona-Dorado C., González-Regueiro I., Martín-Ares M., Arias-Irimia O., Martínez-González J.M. Efficacy of platelet-rich plasma applied to postextraction retained lower third molar alveoli. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014; 19 (2): 142-8.
18. Dimauro I., Grasso L., Fittipaldi S., Fantini C., Mercatelli N., Racca S., Geuna S., Di Gianfrancesco A., Caporossi D., Pigozzi F., Borriero P. Platelet-Rich Plasma and Skeletal Muscle Healing: A Molecular Analysis of the Early Phases of the Regeneration Process in an Experimental Animal Model. *PLOS ONE*. 2014; 9 (7): 1-13.
19. Gentile P., Orlandi A., Scioli M.G., Di Pasquali C., Bocchini I., Cervelli V. Concise Review: Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Platelet-Rich Plasma: Basic and Clinical Implications for Tissue Engineering Therapies in Regenerative Surgery. *Stem Cells Translational Medicine*. 2012; 1: 230-6.
20. DohanEhrenfest D.M., Andia I., Zumstein M.A., Zhang C., Pinto N.R., Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. 2014; 4 (1): 3-9.
21. Lee J.W., Kwon O.H., Kim T.K., Cho Y.K., Choi K.Y., Chung H.Y., Cho B.C., Yang J. D., Shin J.H. Platelet-Rich Plasma: Quantitative Assessment of Growth Factor Levels and Comparative Analysis of Activated and Inactivated Groups. *Archives of Plastic Surgery*. 2013; 40: 530-5.



Гистологический срез костной ткани теменной кости кролика на 90-е сутки после хирургического вмешательства: А – 1-я группа, Б – 2-я группа, В – 3-я группа, Г – 4-я группа (световая микроскопия, окрашивание гематоксилин и эозином, ув. 10).