

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

© М.Г. Семенов^{1, 2}, Ю.В. Степанова¹, Д.О. Трошчиева²

¹ ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Статья поступила в редакцию: 24.10.2016

Статья принята к печати: 25.11.2016

Резюме. Открытие стволовых клеток является одним из крупнейших достижений молекулярной и клеточной биологии, так как исследованиями была доказана возможность самообновления и дифференцировки в специализированные ткани стволовых клеток. Использование клеточных технологий является одним из актуальных направлений в современной медицине. В статье проведен краткий обзор современных данных об использовании стволовых клеток в кардиологии, эндокринологии, неврологии, травматологии и челюстно-лицевой хирургии. Представлены данные экспериментальных исследований и клинических испытаний с применением различных клеточных технологий. Приведенный материал является частью исследования челюстно-лицевых хирургов по изучению возможности применения стволовых клеток в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии патологии челюстных костей у детей. Методы тканевой инженерии предоставляют определенные возможности для решения трудных клинических задач, в том числе в челюстно-лицевой хирургии. Несмотря на определенный мировой опыт эффективного применения стволовых клеток при различных заболеваниях, клиническое применение в реконструктивной хирургии требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: тканевая инженерия, стволовые клетки, реконструктивно-восстановительная хирургия.

PERSPECTIVES OF STEM CELL USE IN RECONSTRUCTIVE MAXILLOFACIAL SURGERY

© M.G. Semenov^{1,2}, Yu.V. Stepanova¹, D.O. Troshchieva²

¹ The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

For citation: Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery, 2016;4(4):84-92

Received: 24.10.2016

Accepted: 25.11.2016

The discovery of stem cells is one of the greatest achievements of molecular and cell biology, and associated research has confirmed the possibility of self-renewal and differentiation into specialized tissue stem cells. The use of cellular technologies is an important trend in modern medicine. The aim of this article is to briefly review current findings on the use of stem cells in cardiology, endocrinology, neurology, traumatology, and maxillofacial surgery. All data were retrieved from experimental and clinical studies using various cell technologies. The material is part of ongoing maxillofacial surgery research to investigate the possible use of stem cells in reconstructive maxillofacial surgery for jaw bone pathologies in children. Present tissue engineering methods provide some opportunities for solving difficult clinical problems in oral and maxillofacial surgery. Despite some international achievements of effective application of IC in various diseases, clinical use in reconstructive surgery requires further investigation..

Keywords: tissue engineering, stem cells, reconstructive surgery.

Большой вклад в историю открытия стволовых клеток (СК) внес Александр Александрович Мак-

симов (1874–1928) — русский ученый-гистолог, основоположник унитарной теории кроветворения.

А.А. Максимов отмечал, что в организме человека в течение жизни вокруг мелких сосудов сохраняются малодифференцированные клетки, приближающиеся по своей плюрипотентности к клеткам мезенхимы эмбриона. Позднее он назвал эти клетки «стволовыми», говоря о том, что они находятся в «стволе» — основе кроветворного древа [1, 2].

А.Я. Фриденштейн и И.Л. Чертков открыли два вида мультипотентных стволовых клеток костного мозга (МСК КМ): гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), предшественники всех типов клеток крови, и стромальные (мезенхимальные) стволовые клетки (ССК), которые редко делятся. Их исследования обобщены в монографии «Клеточные основы кроветворения (кроветворные клетки-предшественники)» [3–5].

Джеймс Томсон (США, 1998) опубликовал информацию в журнале *Science* о возможности выделения эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) из бластоцист человека. Одновременно с ним подобные исследования были опубликованы Джоном Герхартом (США). По утверждению журнала *Science*, выделение и культивирование вне организма (размножение в питательной среде в специальных флаконах) ЭСК является третьим по значимости открытием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и завершения расшифровки генома человека [3].

Понятие о стволовых клетках. Стволовая клетка — это клетка или группа клеток-предшественников, которые обладают способностью к самообновлению и дифференцировке в специализированные ткани.

В литературе используются две основные классификации [4, 6–10], в основу которых положена либо способность клеток к дифференцировке, либо их происхождение.

По способности к дифференцировке различают следующие виды клеток:

- тотипотентные — дифференцируются в полноценный организм. Это эмбриональные клетки и клетки внезародышевых структур до имплантации (11-й день после оплодотворения);
- полипотентные — дифференцируются в целостный орган или тканевые структуры. Это эмбриональные клетки с постимплантационного периода до 8-й недели включительно;
- мультипотентные — образуют клетки нескольких типов;
- унипотентные — сохраняют способность к дифференцировке только в один тип клеток.

По происхождению различают следующие виды клеток:

- эмбриональные стволовые клетки — стволовые клетки, которые выделяются на ранних

стадиях развития эмбрионов (на этапе бластоцисты или из зачатка 5-недельных эмбрионов), или тератокарциномы (опухолевой линии) *in vitro*;

- фетальные стволовые клетки, которые трансформируются в разные типы клеток и находятся в пуповинной крови и плаценте;
- стволовые клетки, которые находятся во взрослом организме: гемопоэтические стволовые клетки — в кроветворных органах и крови. В основном они дают начало различным росткам кроветворения. Мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки — в костном мозге, обладают способностью к дифференцировке в остеобласты, хондроциты, теноциты, адипоциты, миобласты, фибробласты. Также стволовые клетки присутствуют и в других тканях (регионарные СК), например в коже, сосудах, нервной ткани и др., и дифференцируются в клетки этих соответствующих тканей.

Наиболее примитивными считаются ЭСК, которые формируются к 5-му дню после оплодотворения как внутренняя клеточная масса. Они обладают высоким потенциалом к дифференцировке и воспроизведению клеток других видов. Применение ЭСК ограничивается нерешенностью законодательных и этических проблем, отсутствием коллекционного банка ЭСК, годных к клиническому применению. Кроме того, ЭСК экспрессируют большую часть своего генома «случайным образом».

ЭСК позволили впервые верифицировать источники хондроцитов. Из мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в ходе эмбриогенеза *in situ* образуется преобладающая клеточная масса хрящевой ткани. Стало известно, что в культуре под влиянием комбинации определенных сигналов тотипотентные клетки тератокарциномы или линии ЭСК мышей дифференцируются в хондроциты и адипоциты в обход мезенхимы [11]. Под влиянием других сигналов тотипотентные МСК человека могут быть легко дифференцированы в адипоциты [12].

Ученые активно проводят исследования в области получения плюрипотентных соматических клеток животных и человека. Описаны два принципиальных пути, посредством которых это может быть достигнуто. Во-первых, это использование методов клонирования, таких как клеточное слияние, перенос ядер соматических клеток в овоцит второго деления мейоза (somatic cell nuclear transfer, SCNT) [13], и, во-вторых, индукция репрограммирования с получением индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (induced pluripotent stem cells, iPScells), сходных с ЭСК [13, 14].

В 2006 году японским ученым впервые удалось получить СК, не отличающиеся по своим свойствам от ЭСК млекопитающих.

Исследования в области тканевой инженерии и регенерации тканей проводят с использованием эмбриональных стволовых, индуцированных плюрипотентных и соматических стволовых клеток. Но клиническое применение нашли аутологичные МСК, выделяемые из костного мозга, жировой ткани, кожи, пупочного канатика и плаценты. Мировой опыт их использования, с положительным эффектом, представлен десятками миллионов трансплантаций при различных заболеваниях. Эмбриональные стволовые и индуцированные плюрипотентные клетки в клинической практике не применяют из-за ряда проблем, в том числе из-за нестабильности генома и онкогенности.

Международным обществом клеточной терапии (International Society for Cellular Therapy, ISCT) были установлены минимальные критерии, характеризующие МСК [15]. Согласно определению «МСК — это группа гетерогенных клеток, адгезивных к пластику, которые могут быть выделены из костного мозга, жировой ткани, плаценты, пуповинной крови или из любых других тканей. Наименование МСК просто характеризует мезенхимальное происхождение этих клеток и не обязательно ограничивает потенциал их дифференцировки. Четыре популяции стромальных клеток неоднородны, и лишь небольшое их число обладает свойствами стволовых или подобных стволовым клеток» [16, 17].

МСК можно выделить из различных тканей — мышечной, эмбриональной, соединительной [18]. Однако наиболее перспективным считают получение МСК из жировой ткани практически в любом количестве у людей различной конституции, например во время липоаспирации [19]. Из 1 см³ можно получить около 2–6 × 10⁸ клеток. От одного донора можно выделить более 300 см³ — это около 150 × 10⁹ кариоцитов. Этого количества МСК достаточно для терапевтических процедур без предварительного культивирования. При культивировании можно увеличить концентрацию МСК нужного фенотипа в сотни раз. Для набора остеогенных клеток-предшественников в стандартную культуру добавляют бета-глицерофосфат (донор неорганического фосфата), аскорбиновую кислоту и дексаметазон. Для роста хондроцитов используют инсулин, бета-трансформирующий фактор роста и аскорбиновую кислоту [19].

За счет мультипотентности СК способны к дифференцировке в различных направлениях: остеогенном, хондрогенном и адипогенном, что можно широко использовать для разработки

новых клеточных биомедицинских технологий. Способность давать множество разнообразных клеточных типов делает их важнейшим восстановительным резервом в организме, который используется для замещения дефектов.

Клиническое применение. Использование СК — одно из самых перспективных направлений развития современной медицины. Значительное количество научных исследований свидетельствует о высокой эффективности методов применения СК при целом ряде заболеваний, в том числе челюстно-лицевой области. В то же время непосредственное применение СК вызывает много вопросов, связанных с соблюдением законодательных норм, риском малигнизации в процессе их культивирования и в посттрансплантационном периоде, а также с регулированием дифференцировки клеток [20].

Министерством здравоохранения РФ рассмотрен очередной вариант проекта Федерального закона «Об обращении биомедицинских клеточных технологий» (Федеральный закон «О биомедицинских клеточных продуктах» от 23.06.2016 № 180-ФЗ) [21, 22], регулирующий отношения, которые возникают в связи с разработками, доклиническими и клиническими исследованиями, экспертизами, государственной регистрацией, производством, хранением, утилизацией, применением, мониторингом применения, ввозом в РФ, вывозом из РФ биомедицинских клеточных продуктов.

Каждый образец МСК, который применяется для лечения, оценивают с позиции наличия у клеток, необходимых в данной клинической ситуации, полезных биологических свойств и безопасности для пациента. Проводят оценку чистоты полученной культуры — иммунофенотипирование МСК. Далее оценивают биологические свойства и безопасность полученных МСК *in vitro* путем изучения ряда показателей. Проводят оценку пролиферативного потенциала полученных клеток (культуральные методы, цитохимические методы определения старения клеток, молекулярно-генетические методы), оценку способности мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) к дифференцировке в культуре и экспрессии генов, участвующих в дифференцировке, оценку взаимодействия ММСК с другими клетками, оценку генетической стабильности и туморогенного потенциала ММСК (кариологическое исследование — обнаружение геномных и хромосомных aberrаций, проводят молекулярно-генетическое исследование — обнаружение мутаций генов-онкогенов и опухолевых супрессоров), а также оценку микробиологической безопасности (бактериологическое и вирусологическое исследования) [23, 24].

Способность МСК к дифференцировке является их неотъемлемым признаком. Потенциал дифференцировки определяют в процессе культивирования клеток в специальных условиях, с выявлением специфических изменений в направлении дифференцировки [25].

Для лечения нейродегенеративных заболеваний и реабилитации больных с острыми и хроническими нарушениями кровообращения головного мозга представляет интерес способность МСК к нейроноподобной дифференцировке [26].

Открывается перспектива использования МСК с кардиомиогенной дифференцировкой в регенеративной терапии сердечно-сосудистых заболеваний [27]. По результатам последних экспериментально-клинических данных положительный эффект МСК на течение сердечно-сосудистых заболеваний связан с их паракринным действием — продукцией цитокинов, способствующих устойчивости кардиомиоцитов к гипоксии и апоптозу [28]. При помощи СК костного мозга воссоздана ткань сердечных клапанов человека. Данная методика может быть перспективна в будущем для выращивания из СК полноценного сердца для трансплантации больным (Великобритания, 2007). Выращены полноценные по структуре капиллярные кровеносные сосуды из СК человеческого эмбриона (Япония, 2004). Испытана технология AngioStem — трансплантация СК пуповинной крови для восстановления кровеносных сосудов, проведены клинические испытания лечения болезней периферических артерий аутологичными СК костного мозга (Indiana Center, 2007) [29]. Наиболее эффективны методы трансплантации аутологичных миобластов и СК костного мозга в ткани сердца. Опытом трансплантации располагают медицинские центры Европы, Азии, США и России.

Обнаружено, что в гепатоцитоподобные клетки способны дифференцироваться неонатальные МСК, они также могут быть получены из взрослых источников. Исследуется возможность использования МСК для гистотипического восстановления ткани печени [30]. По данным исследований, МСК за счет паракринного эффекта повышают трофику гепатоцитов и снижают уровень апоптоза [31]. Способность дифференцироваться в клетки островков поджелудочной железы дает возможность использовать МСК в лечении сахарного диабета. За счет их иммуномодулирующих свойств возможен терапевтический эффект от трансплантации МСК при аутоиммунном диабете I типа [32, 33].

Применение в ортопедии, травматологии, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. Остеогенная дифференцировка МСК предпо-

лагает способность данных клеток развиваться в остеобласты, что перспективно для применения ММСК в обеспечении репаративной регенерации костной ткани, в том числе для лечения несовершенного остеогенеза. Для индукции остеогенной дифференцировки ММСК в культуральную среду добавляют дексаметазон, аскорбиновую кислоту и β -глицерофосфат. Дифференцировка ММСК в остеобласты подтверждается экспрессией щелочной фосфатазы, наличием внеклеточных преципитатов солей кальция [15, 34].

Исследование P. Janickiet al. (2011) показало, что МСК разных доноров обладают различным остеогенным потенциалом. Остеогенный потенциал МСК, полученных из разных тканевых источников, также отличается. Оценку остеогенных потенциалов осуществляли методом определения щелочной фосфатазы в клеточном лизате культуры МСК на 7, 14 и 21-й день остеогенной индукции. Хондрогенная дифференцировка МСК открывает перспективы клинического применения клеток с целью восстановления хрящевой ткани, прежде всего суставных хрящей. Хондрогенную дифференцировку МСК индуцируют *in vitro*, добавляя в культуральную среду основной фактор роста фибробластов (bFGF) и TGF β 3 или костный морфогенетический белок-2 (BMP-2). Процессы хондрогенеза *in vitro* могут быть подтверждены окрашиванием сафранином O или алцианом синим, определением глюкозаминогликанов — основного компонента аморфного вещества хрящевого межклеточного матрикса [35, 36].

Самостоятельное использование МСК в травматологии и ортопедии для восполнения их дефицита или стимуляции костеобразования до настоящего времени не нашло широкого применения, так как оказалось малоэффективно. Но возможно активно развивать биомиметический принцип [37]. Согласно ему для восстановления костного дефекта используют гибридный имплантат, состоящий из носителя (гидроксилатапит, трикальцийфосфат, коллаген, полимеры и т. п.), МСК и ростового фактора, преимущественно МБК и/или ТФР [38–40]. Опыты по эктопическому костеобразованию показывают, что данная система может работать в прямом и опосредованном режиме. В первом случае в ней присутствуют экзогенные МСК, а во втором — СК мигрируют из окружающих тканей и аккумулируются на носителе [41].

По мнению ряда авторов, СК могут быть использованы в лечении тяжелых форм артроза, вплоть до полного излечения. Стволовые клетки оказывают влияние на повышение питания пораженных участков суставов и улучшение обмена

веществ в организме. Боль в суставах при поражении артрозом значительно сокращается при внутривенном введении СК. При местном введении СК в область сустава болевой синдром может быть полностью купирован. Эффективность СК при лечении артроза и сопутствующих заболеваниях составляет в среднем 85 %, при этом результат применения СК заметен клинически сразу. СК нашли применение в лечении остеохондрозов позвоночника, обеспечивая активацию восстановительных процессов в пораженных позвонках [42, 43].

У взрослых пациентов с нарушениями опорно-двигательного аппарата МСК применяются чаще. При нарушении целостности хрящевого покрова после травмы или в результате остеохондропатии происходит раннее дегенеративно-дистрофическое поражение сустава. Введение клеток осуществляют путем инъекции в полость сустава в 1–2 мл плазмы крови пациента или внутрисуставной жидкости, взятой из здорового крупного сустава пациента. Малоинвазивный способ обеспечивает восполнение дефектов суставного хряща, создавая условия для оптимизации репаративных процессов при лечении наиболее тяжелых и часто встречающихся повреждений суставов. Также этот метод используют в комбинации с хирургическими методами лечения. При этом в качестве трансплантата используют МСК. За время лечения хрящ увеличивается в размере, получает достаточное питание вследствие диффузии веществ из синовиальной жидкости, что позволяет осуществить полное замещение дефекта гиалинового хряща (материалы банка стволовых клеток Покровской больницы). Подобная методика была разработана и применяется у больных с патологией крупных суставов в ЦИТО им. Н.Н. Приорова в Москве. Проводили остеотомию большой и малой берцовых костей с последующей их distraction. Во время операции остеотомии осуществляли забор костного мозга пациента. Далее в лаборатории из костного мозга производили выделение и культивирование МСК. Через 3 недели после операции остеотомии в область регенерата, образованного во время distraction, вводили по 5 мл физиологического раствора с 5 млн МСК. Кратность курса составляла пять инъекций с интервалом в 5–7 дней.

Подобный подход предусматривает использование культуры клеток, обогащенных МСК, или культуры МСК, культивированных *in vitro*. Экспансия клеток *in vitro* необходима для получения эффективной дозы МСК. Клиническим примером эффективности применения клеток могут служить операции спондилодеза с аутотрансплантацией кости и поверхностным нанесением суспензии

аутологичных МСК с β -трикальцийфосфатом. Перспективным также является метод «инъекциируемой кости» (МСК КМ в геле из плазмы, обогащенной тромбоцитами), который применили на пациентах для одномоментной аугментации альвеолярного отростка челюсти и установки дентального имплантата [44].

По данным литературы, в челюстно-лицевой хирургии для восстановления костной ткани чаще других типов клеток используют МСК КМ [34]. Регенеративный потенциал МСК КМ был продемонстрирован как в экспериментальных исследованиях [45, 46], так и в клинических испытаниях [47]. Важной особенностью МСК является иммуносупрессивное воздействие на Т- и В-клетки и натуральные клетки-киллеры, которое может быть полезным при лечении патологий мезенхимальной ткани, а также для подавления возможной воспалительной реакции на компоненты тканеинженерного продукта. Y. Yamada et al. (2008) [48] использовали аутологичные МСК КМ в своих клинических и экспериментальных исследованиях, в которых показали высокую эффективность восстановления костных дефектов. В эксперименте на собаках [49] эта группа исследователей создавала дефекты костной ткани на поверхности альвеолярной части нижней челюсти глубиной 10 мм, куда были имплантированы костнозаместительные материалы. Были осуществлены следующие серии экспериментов: с использованием плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP); МСК КМ совместно с PRP; МСК временного зуба совместно с PRP; МСК дентального сосочка совместно с PRP; контрольная серия без использования костнозаместительного материала. Степень костной регенерации и резорбцию имплантата контролировали гистологически на 2, 4 и 8-й неделе. Контрольный дефект и дефект с PRP-имплантатом имели низкую скорость остеогенеза, в то время как дефекты, заполненные МСК КМ совместно с PRP, МСК временного зуба/PRP, МСК дентального сосочка/PRP, показали хорошую степень костной регенерации [50].

Донорские зоны. МСК могут быть получены из жировой ткани, так как эта ткань является более легкодоступным биологическим материалом по сравнению с костным мозгом — основным источником МСК. Материал, полученный из жировой ткани, лучше подходит для применения в травматологии и ортопедии, поскольку его более эффективно можно дифференцировать в клетки костной ткани. Кроме того, МСК жировой ткани могут стимулировать рост сосудов благодаря секреции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что обеспечивает большую их эффективность

(материал банка стволовых клеток Покровской больницы).

Зачатки и пульпа третьих моляров и временных зубов человека могут быть использованы как источники СК. Этот биологический материал вполне доступен, а клеточные популяции по своим свойствам сходны с МСК жировой ткани и способны к пролиферации как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* и являются мультипотентными. По результатам исследований клетки из зачатков третьих моляров человека обладают свойствами, аналогичными МСК, экспрессируют высокий уровень мРНК генов факторов транскрипции, что характерно для плюрипотентных СК, и способны к дифференцировке в адипогенном, хондрогенном, остеогенном и нейрональном направлениях.

Одним из интересных направлений в тканевой инженерии, в том числе в челюстно-лицевой хирургии, является использование скаффолдов. Скаффолдами являются трехмерные пористые или волокнистые матрицы, которые выполняют функцию механического каркаса для клеток. К таким материалам относят натуральные полимеры (коллаген, целлюлоза, фибронектин, хитозан, альгинат и агароза, фиброин), синтетические полимеры (полилактид, полигликолид, поликапролактон, поливиниловый спирт) и биокерамику (гидроксиапатит, трикальцийфосфат и биоактивные стекла). Особое внимание уделяют в последнее время инновационным технологиям быстрого прототипирования — процессам формирования трехмерного объекта по цифровой модели, из которых наиболее удобными в применении для биополимеров являются лазерная стереолитография, селективное лазерное спекание, моделирование методом наплавки и 3D-печать. В процессе получения биоинженерных конструкций на основе скаффолдов (посадке СК на матрицы перед трансплантацией их в место дефекта) используют биоактивные вещества, индуцирующие остеогенную дифференцировку и привлекающие новые клетки носителя, а также стимулирующие ангиогенез. Данные вещества в основном представлены различными ростовыми факторами [51–53].

Таким образом, анализ научной литературы показал, что в последнее десятилетие внимание клиницистов все в большей степени обращается к такому «идеальному» пластическому материалу, как аутологичные МСК. Несомненно, этот материал не может не заинтересовать и хирургов, занимающихся реконструктивно-восстановительной хирургией в детском возрасте. Мультипотентность МСК и их способность дифференцироваться в хондрогенном и особенно остеогенном направлениях в перспективе может дать практически не-

ограниченное количество пластического материала, что позволит решить одну из самых сложных задач в реконструктивно-пластической хирургии скелета у детей — проблему выбора аутологичного костнозамещающего материала.

Для более полного суждения о регенераторных возможностях тканевой инженерии при восстановлении костных дефектов необходимо последовательно проводить доклинические и клинические испытания под контролем информативных клинических, лабораторных и морфологических методов исследования, позволяющих в динамике оценивать степень выраженности и направленность регенераторных процессов.

Несмотря на определенный мировой опыт эффективного применения СК при различных заболеваниях, в основном с терапевтической и косметической целью, их клиническое применение в хирургии требует дальнейшего изучения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа проведена при поддержке НИДОИ им. Г.И. Турнера и СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Клишов А.А. Научная деятельность профессора А.А. Максимова в Военно-медицинской академии // Арх. анат. — 1988. — Т. 95. — Вып. 12. — С. 86–89. [Klishov AA. Nauchnaya deyatel'nost' professora A.A. Maksimova v voenno-meditsinskoy akademii. *Arh. anat.* 1988;95(12):86-89. (In Russ.)]
2. Мяделец О.Д., Кичигина Т.Н. А.А. Максимов и его революционное учение о мезенхимальных стволовых клетках // Вестник ВГМУ. — 2007. — Т. 6. — № 3. — С. 139–147. [Myadelets OD, Kichigina TN. A.A. Maksimov i ego revolyutsionnoe uchenie o mezenhimalnykh stvolovykh kletkakh. *Vestnik VGMU.* 2007;6(3):139-147. (In Russ.)]
3. Вермель А.Е. Стволовые клетки: общая характеристика и перспективы применения в клинической практике // Клиническая медицина. — 2004. — № 1. — С. 5–11 [Vermel AE. Stvolovyye kletki: obshchaya kharakteristika i perspektivy primeneniya v klinicheskoy praktike. *Klinicheskaya meditsina.* 2004;1:5-11. (In Russ.)]
4. Зуева Е.Е., Куртова А.В., Комарова Л.С. Стволовые клетки. Некоторые биологические особенности и терапевтические возможности // Гематология. — 2005. — Т. 6. — С. 705–724. [Zueva EE, Kurtova AV, Komarova LS. Stvolovyye kletki. Nekotoryye biologicheskiye osobennosti i terapevticheskiye vozmozhnosti. *Gematologiya.* 2005;6:705-724. (In Russ.)]

5. Фриденштейн А.Я., Лалыкина К.С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники. — М.: Медицина, 1973. — 220 с. [Fridenshteyn AYa, Lalyikina KS. Induktsiya kostnoy tkani i osteogennyye kletki-predshestvenniki. Moscow: Meditsina; 1973. 220 p. (In Russ.)]
6. Белоусов Ю.Б. Некоторые актуальные проблемы клинических исследований стволовых клеток // Этическая экспертиза биомедицинских исследований. — 2005. — Т. 7. — № 1. — С. 131–138. [Belousov YuB. Nekotorye aktualnyie problemyi klinicheskikh issledovaniy stvolovykh kletok. *Eticheskaya ekspertiza biomeditsinskih issledovaniy*. 2005;7(1):131-138. (In Russ.)]
7. Кузнецов С.Л., Мушкхамбаров Н.Н., Горячкина В.Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии. — М.: МИА, 2002. [Kuznetsov SL, Mushkhambarov NN, Goryachkina VL. Atlas po gistologii, tsitologii i embriologii. Moscow: MIA; 2002. (In Russ.)]
8. Мезен Н.И., Квачева З.Б., Сычик Л.М. Стволовые клетки: Учебно-методическое пособие. — Минск: БГМУ, 2014. [Mezen NI, Kvacheva ZB, Syichik LM. Stvolovyye kletki. Uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk: BGMU; 2014. (In Russ.)]
9. Хэм А., Кормак Д. Гистология / Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — Т. 3. — 292 с. [Hem A, Kormak D. Gistologiya. Translation from English. Moscow: Mir; 1983;3:292. (In Russ.)]
10. Шахов В.П. Введение в методы культуры клеток, биоинженерии органов и тканей. — Томск, 2004. — 385 с. [Shahov VP. Vvedenie v metodyi kulturyi kletok, bioinzhenerii organov i tkaney. Tomsk; 2004. 385 p. (In Russ.)]
11. Kramer J, Hegert C, Guan K, et al. Embryonic stem cell-derived chondrogenic differentiation in vitro: activation by BMP-2 and BMP-4. *Mech. Dev.* 2000;92:193-205. doi: 10.1016/S0925-4773(99)00339-1.
12. Репин В.С., Ржанинова А.А., Шаменков Д.А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. — М.: Реметэкс, 2002. — С. 79–83 [Repin VS, Rzhaniнова AA, Shamenkov DA. Embrionalnyie stvolovyye kletki: fundamentalnaya biologiya i Meditsina. Moscow: Remetek; 2002; p. 79-83. (In Russ.)]
13. Byrne JA, et al. Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature*. 2007;450:497-502. doi: 10.1038/nature06357.
14. Takahashi K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;5:861-872. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
15. Horwitz EM, Gordon PL, Koo WK, et al. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. *PNAS*. 2002;99:8932. doi: 10.1073/pnas.132252399.
16. Нимер С.Н. Стволовые клетки (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. — 2009. — № 1. — С. 46–51. [Nimer SN. Stem cells (references review). *Health and Environment Issues*. 2009;(1):46-51. (In Russ.)]
17. Pate DW, Southerland SS, Gande DA, et al. Isolation and differentiation of mesenchymal stem cells from rabbit muscle. *Surg Forum*.1993;43:587.
18. Lucas PA, Calcutt AF, Ossi P, et al. Mesenchymal stem cells from granulation tissue. *J Cell Biochem*. 1993;17E:122.
19. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Engineering*. 2001;4(2):211-228. doi: 10.1089/107632701300062859.
20. Смолянинов А.Б. Современные условия становления рынка клеточных технологий России и его развитие // Вестник Росздравнадзора. — 2009. — № 6. — С. 38–44. [Smolyaninov AB. Sovremennyye usloviya stanovleniya ryinka kletochnykh tehnologiy Rossii i ego razvitie. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2009;(6):38-44. (In Russ.)]
21. О биомедицинских клеточных технологиях. Проект ФЗ РФ от 18 января 2013 г. [O biomeditsinskihkletochnyhtehnologiyah. Proekt FZ RF from 18.01.2013. (In Russ.)]
22. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [Federalnyiy zakon ot 23 iyunya 2016. No 180-FZ “O biomeditsinskih kletochnykh produktah”. (In Russ.)]
23. Шахпазян Н.К., Астрелина Т.А., Яковлева М.В. Мезенхимальные стволовые клетки из различных тканей человека: биологические свойства, оценка качества и безопасности для клинического применения // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2012. — Т. 7. — № 1. — С. 23–33. [Shahpazyan NK, Astrelina TA, Yakovleva MV. Mesenchymalstem cells from various human tissues: biological properties, assessment of quality and safetyfor clinical use. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2012;7(1):23-33. (In Russ.)]
24. Lee CH, Shah B, Moiola EK, Mao JJ. CTGF directs fibroblast differentiation from human mesenchymal stem/stromal cells and defines connective tissue healing in a rodent injury model. *J Clin Invest*. 2010;120(9):3340-3349. doi: org/10.1172/jci43230.
25. Квачева З.Б. Стволовые клетки. Перспективы их применения в медицине // Медицинский журнал. — 2005. — № 4. — С. 4–6. [Kvacheva ZB. Stem cells. Prospects of their use in medicine. *Meditsinskiy zhurnal*. 2005;4(14):4-6. (In Russ.)]
26. Cai S, Shea GK, Tsui AY, et al. Derivation of clinically applicable schwann cells from bone marrow stromal cells for neural repair and regeneration. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(4):500-8. doi: 10.2174/187152711795563930.
27. Соколова И.Б., Павличенко Н.Н. Механизмы воздействия экзогенных мезенхимальных стволовых клеток на ишемизированную ткань при сердечно-сосудистых заболеваниях // Цитология. — 2010. — Т. 52. — № 11. — С. 911–917. [Sokolova IB, Pavlichenko NN. Possible ways of MSCs influence on the ischemic tissue in the case of cardiovascular diseases. *Tsitologiya*. 2010;52(11):911-7. (In Russ.)]

28. Chen TS, Lai RC, Lee MM, et al. Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(1):215-24. doi: 10.1093 / NAR / gkp857.
29. Li Q, Turdi S, Thomas DP, et al. Intra-myocardial delivery of mesenchymal stem cells ameliorates left ventricular and cardiomyocyte contractile dysfunction following myocardial infarction. *Toxicol Lett.* 2010;195(2-3):119-26. doi: org/10.1016/j.toxlet.2010.03.009.
30. Puglisi MA, Saulnier N, Piscaglia AC, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and hepatic differentiation: old concepts and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(4):355-64.
31. Kanazawa H, Fujimoto Y, Teratani T, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate hepatic ischemia reperfusion injury in a rat model. *PLoS One.* 2011;6(4):e19195. doi: 10.1371/journal.pone.0019195.
32. Aurich I, Mueller LP, Aurich H, et al. Functional integration of hepatocytes derived from human mesenchymal stem cells into mouse livers. *Gut.* 2007;56:405-15. doi: 10.1136/gut.2005.090050.
33. Vija L, Farge D, Gautier JF, et al. Mesenchymal stem cells: Stem cell therapy perspectives for type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2009;35(2):85-93. doi: 10.1016/j.diabet.2008.10.003.
34. Janicki P, Boeuf S, Steck E, et al. Prediction of *in vivo* bone forming potency of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells. *Eur Cell Mater.* 2011;21:488-507.
35. Giovannini S, Diaz-Romero J, Aigner T, et al. Micro-mass co-culture of human articular chondrocytes and human bone marrow mesenchymal stem cells to investigate stable neocartilage tissue formation *in vitro*. *Eur Cell Mater.* 2010;20:245-59.
36. Miyaki S, Nakasa T, Otsuki S, et al. MicroRNA-140 is expressed in differentiated human articular chondrocytes and modulates interleukin-1 responses. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2723-30. doi: 10.1002/art.24745.
37. Hench L. Lead presentation: biomimetic processing: a critical review. Sixth World biomaterial congress, 15-20 May 2000. Hawaii, USA, 2000. P. 404.
38. Орлов А.А., Сабурин И.Н. Репин В.С., и др. Экспериментальное моделирование 3-D заданного остеогенеза костной ткани на базе аутологичных культур мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток крысы остеопластических материалов для устранения дефектов кости // Вестник новых медицинских технологий. — 2011 — Т. 18. — № 1. — С. 70–11. [Orlov AA, Saburina IN, Repin VS, et al. Experimental modeling 3-d target osseous tissue osteogenesis on the basis of autologous cultures of multipotential mesenchymal stromal rat cells and osteoplastic materials for eliminating bone defects. *Journal of New Medical Technologies.* 2011;18(1):7-11. (In Russ.)]
39. Попков А.В. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии (обзор литературы) // Генный ортопедии. — 2014. — № 3. — С. 94–99 [Popkov AV. Biocompatible implants in traumatology and orthopaedics (A review of literature). *Orthopaedic Genus.* 2014;(3):94-99. (In Russ.)]
40. Han B, Reyes O, Tang BW, et al. Recombinant osteogenin with collagen binding domain composted with porous resorbable ceramic stimulates repair of bone and cartilages in dogs. Sixth World biomaterial congress, 15-20 May 2000. Hawaii, USA, 2000. P. 490.
41. Vehof JM, Mahmood J, Takita H, et al. Ectopic bone formation in BMP-loaded calcium Phosphate-coated titanium mesh. Sixth World biomaterial congress, 15-20 May 2000. Hawaii, USA, 2000. P. 640. doi: org/10.1097/00006534-200108000-00024.
42. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Хадарцев В.А., и др. Клиническое использование стволовых клеток // Вестник новых медицинских технологий. — 2009 — Т. 16. — № 4. — С. 31–33. [Ivanov DV, Hadartsev AA, Hadartsev VA, et al. Clinical Usage of Stem Cells. *Journal of New Medical Technologies.* 2009;16(4):31-33. (In Russ.)]
43. Омелянченко Н.П., Илизаров Г.А., Стецулла В.И. Регенерация костной ткани. Травматология и ортопедия: Руководство для врачей / Под ред. Ю.Г. Шапошникова. — М.: Медицина, 1997. — С. 393–482. [Omelyanchenko NP, Ilizarov GA, Stetsulla VI. Regeneratsiya kostnoy tkani. *Travmatologiya i ortopediya: Rukovodstvo dlya vrachey.* Ed. Yu.G. Shaposhnikov. Moscow: Meditsina; 1997. P. 393-482. (In Russ.)]
44. Gan Y, Dai K, Zhang P, et al. The clinical use of enriched bone marrow stem cells combined with porous β -tricalcium phosphate in posterior spinal fusion. *Biomaterials.* 2008;29(29):3973-3982. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.06.026.
45. Люндуп А.В., Медведев Ю.А., Баласанова К.В., и др. Методы тканевой инженерии костной ткани в челюстно-лицевой хирургии // Вестник РАМН. — 2013. — № 5. — С. 10–15. [Lyundup AV, Medvedev YuA, Balasanova KV, et al. Methods of Tissue Engineering of Bone Tissue in Maxillofacial Surgery. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2013;(5):10-15. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v68i5.658.
46. Люндуп А.В., Онищенко Н.А., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е. Стволовые прогениторные клетки печени и костного мозга как регуляторы восстановительной регенерации поврежденной печени // Вестн. трансплантол. и искусств. органов. — 2010. — Т. 12. — № 2. — С. 100–107. [Lyundup AV, Onischenko NA, Shagidulin MYu, Krashenninnikov ME. Liver and bone marrow stem/progenitor cells as regulators of reparative regeneration of damaged liver. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov.* 2010;12(2):100-107. (In Russ.)]. doi: 10.15825/1995-1191-2010-2-100-107.
47. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet.* 2008;372(9655):2023-2030. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61598-6.
48. Yamada Y, Nakamura S, Ito K, et al. Injectable tissue-engineered bone using autogenous bone marrow-derived stromal cells for maxillary sinus augmentation: clinical application report from a 2-6-year follow-up. *Tissue Eng. Part A.* 2008;14(10):1699-707. doi: org/10.1089/ten.tea.2007.0189.

49. Yamada Y, Ito K, Nakamura S, et al. Promising cell-based therapy for bone regeneration using stem cells from deciduous teeth, dental pulp, and bone marrow. *Cell Transplant.* 2011;20(7):1003-1013. doi: 10.3727/096368910X539128.
50. Kaigler D, Pagni G, Park CH, et al. Stem Cell Therapy for Craniofacial Bone Regeneration: A Randomized, Controlled Feasibility Trial. *Cell Transplant.* 2013;22(5):767-777. doi: org/10.3727/096368912x652968.
51. Кузнецова Д.С., Тимашев П.С., Баграташвили В.Н., Загайнова Е.В. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор) // Современные технологии в медицине. — 2014. — Т. 6. — № 4. — С. 201–212. [Kuznetsova DS, Timashev PS, Bagratashvili VN, Zagaynova EV. Scaffold- and cell system-based bone grafts in tissue engineering (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2014;6(4):201-212. (In Russ.)]
52. Садовой М.А., Ларионов П.М., Самохин А.Г., Рожнова О.М. Клеточные матрицы (скаффолды) для целей регенерации кости: современное состояние проблемы // Хирургия позвоночника. — 2014. — № 2. — С. 79–86. [Sadovoy MA, Larionov PM, Samohin AG, Rozhnova OM. Cellular matrices (scaffolds) for bone regeneration: state of the art. *Spine Surgery.* 2014;2:79-86. (In Russ.)]. doi: 10.14531/ss2014.2.79-86.
53. Стволовые клетки и регенеративная медицина / Под ред. В.А. Ткачука. — М.: Макс-пресс, 2012. — 88 с. [Stvolovye kletki i regenerativnaya medicina. Ed. V.A. Tkachuka. Moscow: Maks-press; 2012. 88 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Михаил Георгиевич Семенов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А.А. Лимберга ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. E-mail: sem_mikhail@mail.ru.

Юлия Владимировна Степанова — канд. мед. наук, заведующая отделением детской челюстно-лицевой хирургии ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. E-mail: turner8ord@gmail.com.

Дарья Олеговна Трошчиева — аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А.А. Лимберга ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: troschieva_dariya@mail.ru.

Mikhail G. Semyonov — MD, PhD, professor, head of the department of maxillofacial surgery and surgical dentistry n.a. A.A. Limberg of the North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov. Leading research associate of the of the department of maxillofacial surgery. The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: sem_mikhail@mail.ru

Yulia V. Stepanova — MD, PhD, chief of the department of maxillofacial surgery. The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: turner8ord@gmail.com.

Darya O. Troshchieva — MD, PhD student of the department of maxillofacial surgery and surgical dentistry named after A.A. Limberg of the North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov. E-mail: troschieva_dariya@mail.ru.