

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ НЕБА

© Ю.В. Степанова<sup>1</sup>, М.С. Цыплакова<sup>1</sup>, А.С. Усольцева<sup>1</sup>, Н.И. Енукашвили<sup>2, 4</sup>, В.В. Багаева<sup>2</sup>, М.Г. Семенов<sup>3</sup>, Т.В. Мурашко<sup>1</sup>, К.Г. Понамарева<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup> Покровский банк стволовых клеток, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> ФГБУ «Институт цитологии РАН», Санкт-Петербург;

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Статья поступила в редакцию: 27.09.2017

Статья принята к печати: 16.11.2017

**Актуальность.** Мезенхимные стромальные клетки (МСК) являются мультипотентными стволовыми клетками, способными к дифференцировке в остеогенном, хондрогенном и адипогенном направлениях и широко используются для разработки новых клеточных биомедицинских технологий.

**Цель работы** — улучшение результатов лечения детей с врожденными расщелинами неба, изучение влияния мезенхимных стволовых клеток на остеогенез в области врожденного дефекта альвеолярного отростка верхней челюсти.

**Материалы и методы.** На отделении челюстно-лицевой хирургии НИДОИ им. Г.И. Турнера в 2017 г. наблюдались 46 пациентов с диагнозом «врожденная расщелина неба». При проведении операции уранопластики 6 пациентам с врожденными расщелинами неба в область дефекта твердого неба и альвеолярного отростка верхней челюсти была имплантирована смесь (1 : 4) МСК и полученных из них преостеоцитов на остеогенной мембране. Контрольная группа составила 40 человек, оперированных по аналогичной методике, но без применения МСК. Все пациенты были одной возрастной группы. Расстояния между расщепленными участками альвеолярного отростка верхней челюсти было 0,5–1,0 см. Срок наблюдения составил от 6 до 9 мес.

**Результаты.** При рентгенологическом обследовании через 6–9 месяцев после операции в области костного дефекта после применения МСК у всех пациентов обнаружена ткань, по плотности соответствующая костной. В контрольной группе в диастазе альвеолярного отростка костная ткань не формировалась. Достоверных различий в сроках заживления раны и течения послеоперационного периода не было.

**Заключение.** Тканевая инженерия помогает в лечении наиболее тяжелой врожденной патологии челюстно-лицевой области. Открываются хорошие перспективы использования МСК для оперативного лечения дефектов лицевого скелета.

**Ключевые слова:** врожденная расщелина неба; клеточные технологии; мезенхимальные стромальные стволовые клетки; тканевая инженерия; реконструктивно-восстановительная хирургия; дети.

## THE USE OF CELLULAR TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH CONGENITAL CLEFT PALATE

© Yu.V. Stepanova<sup>1</sup>, M.S. Tsyplakova<sup>1</sup>, A.S. Usoltseva<sup>1</sup>, N.I. Enukashvili<sup>2, 4</sup>, V.V. Bagaeva<sup>2</sup>, M.G. Semyonov<sup>3</sup>, T.V. Murashko<sup>1</sup>, K.G. Ponomareva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Pokrovsky Bank of Stem Cells, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Institute of Cytology of RAS, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery. 2017;5(4):31-37

Received: 27.09.2017

Accepted: 16.11.2017

**Background.** Mesenchymal stromal cells (MSCs) are multipotent stem cells capable of differentiation in the osteogenic, chondrogenic, and adipogenic directions that are widely used in the development of new cellular biomedical technologies.

**Aim.** We investigated the effect of MSCs on osteogenesis in the congenital defect of the alveolar process of the upper jaw with the aim of improving the treatment results for children with congenital cleft palate.

**Materials and methods.** At the department of maxillofacial surgery of the Turner Institute for Children's Orthopedics, 46 patients with a diagnosis of congenital cleft palate were observed in 2017. Six patients with congenital cleft palate in the region of the defect of the hard palate and the alveolar process of the upper jaw underwent uranoplasty and implantation of a mixture (1 : 4) of MSCs and preosteocytes derived from them on the osteogenic membrane. The control group consisted of 40 age-matched patients who underwent the same surgery but without the use of MSCs. The distance between the cleaved portions of the alveolar process of the upper jaw ranged from 0.5–1.0 cm. The follow-up period was 6–9 months.

**Results.** On X-ray examination 6–9 months after the operation in the bone defect area and implantation of MSCs in all patients, tissue with a density corresponding to that of bone was found. In the control group, bone tissue was not formed in the diastasis of the alveolar bone. There were no significant differences in the timing of wound healing and course of the postoperative period.

**Conclusion.** Tissue engineering helped in the treatment of severe congenital malformations of the maxillofacial area. There are good prospects for using MSCs in the surgical treatment of defects of the facial skeleton.

**Keywords:** congenital cleft palate; cell technologies; mesenchymal stromal cells; tissue engineering; restorative surgery; children.

## Введение

Стволовые клетки — недифференцированные клетки, которые способны самообновляться, делиться посредством митоза и дифференцироваться в остеогенном, хондрогенном и адипогенном направлениях. Они широко используются для разработки новых клеточных биомедицинских технологий.

Ученые А.А. Максимов и А.Я. Фриденштейн открыли два вида стволовых клеток: гемопоэтические стволовые клетки — предшественники клеток крови и мезенхимальные стволовые (или стромальные) клетки — долгоживущие и редко делящиеся стволовые клетки, которые постоянно циркулируют в кровотоке.

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) успешно применяются при лечении и профилактике различных заболеваний [1]. Использование МСК — одно из самых перспективных направлений развития современной медицины. Значительное количество научных фактов свидетельствует об эффективности применения МСК при целом ряде тяжелых заболеваний, в том числе челюстно-лицевой области (ЧЛО) и опорно-двигательного аппарата. Остеогенная дифференцировка МСК предполагает способность данных клеток «развиваться» в остеобласты, что определяет перспективы их применения для обеспечения репаративной регенерации костной ткани, в том числе для лечения несовершенного остеогенеза. Для индукции остеогенной дифференцировки МСК в культуральную среду добавляют дексаметазон, аскорбиновую кислоту и  $\beta$ -глицерофосфат. Дифференцировка МСК в остеобласты подтверждается появлением мРНК остеокальцина, *cdfal*,

повышением активности щелочной фосфатазы, наличием внеклеточных преципитатов солей кальция [2–5].

Для получения МСК чаще всего используют следующие донорские зоны: костный мозг (основной источник) и жировую ткань, которая является наиболее доступным биологическим материалом. МСК, полученные из жировой ткани, эффективно дифференцируются в клетки костной ткани, стимулируют рост сосудов благодаря секреции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что обеспечивает большую их эффективность.

Твердое и мягкое небо — структуры, которые разделяют ротовую и носовую полость. Формирование неба происходит в эмбриональном периоде на 8–15-й неделе эмбрионального развития плода. При формировании врожденной расщелины неба возникают тяжелые анатомические и функциональные нарушения, связанные с сообщением ротовой и носовой полости, нарушением функции небно-глоточного кольца. Происходит нарушение жизненно важных функций дыхания, питания, речеобразования. Задачи хирургического лечения при врожденных расщелинах неба — разобщение ротовой и носовой полости.

Одна из проблем пациентов с полными односторонними и двусторонними расщелинами неба — отсутствие костной ткани и врожденное недоразвитие верхней челюсти в области щелей альвеолярного отростка. В настоящее время наиболее популярными способами альвеолопластики являются методики с использованием костных аутотрансплантатов из гребня подвздошной кости, реберных аутотрансплантатов. Однако результаты

этих оперативных вмешательств не всегда удовлетворительные и могут привести к формированию изъязнов переднего отдела неба, ороназальных фистул.

Для лечения детей с врожденной патологией ЧЛО (врожденными расщелинами губы и неба) применяются МСК при проведении операций по закрытию изъязнов твердого неба, а также при закрытии щелей альвеолярного отростка верхней челюсти в условиях ее врожденного недоразвития [6]. Недостаток кости представляет собой проблему, с которой сталкивается врач если возникает необходимость восстановления зубного ряда или структур лица. Целостность альвеолярного отростка верхней челюсти играет огромную роль для имплантации и восстановления зубного ряда, а также сформированная кость служит опорой для основания крыла носа, что значительно улучшает эстетический результат лечения детей с врожденными расщелинами губы и неба.

## Материалы и методы

Для изучения влияния МСК на формирование костной ткани у детей с различными формами расщелин неба были отобраны 6 пациентов (рис. 1, 2). Один пациент наблюдался с врожденной срединной расщелиной неба, 2 пациента — с врожденными полными односторонними расщелинами неба, 3 пациента — с полными врожденными двусторонними расщелинами неба. Возраст пациентов составил от 2 до 4 лет. Все дети наблюдались врачами клиники с рождения, им проводилось комплексное хирургическое и ортодонтическое лечение. Критериями выбора сроков хирургического лечения были общее соматическое здоровье пациентов, удовлетворительное состояние зубочелюстной системы, отсутствие деформации альвеолярной дуги.

Всем пациентам ( $n = 6$ ) проводили щадящую одномоментную уранопластику с мезофарингоконстрикцией. Мы использовали методику щадящей уранопластики, которая позволяет в один этап сформировать анатомически правильное полноценное в функциональном отношении небо при лечении расщелины любой формы (патент на изобретение № 2202965). Детям с полными односторонними и двусторонними расщелинами неба ( $n = 5$ ) одновременно выполняли закрытие щели альвеолярного отростка верхней челюсти.

Необходимым условием получения биологического материала было наличие информированного согласия доноров и пациентов. Все пациенты

дали согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета.

Мы использовали аутологичные стромальные клетки, полученные из собственной жировой ткани у 4 пациентов, и аллогенные МСК из пупочного канатика доноров у 2 пациентов. МСК выделяли из жировой ткани и пупочного канатика.

Аллогенные МСК периваскулярного пространства пупочной вены (Покровский банк стволовых клеток, СПб, Россия) были получены при неосложненных родах. Транспортировку из родильных домов Санкт-Петербурга осуществляли в стерильном контейнере с 1 % раствором смеси пенициллина, стрептомицина и фунгицида в физиологическом растворе. Пупочную вену канатика промывали раствором Версена, заполняли 0,2 % раствором коллагеназ I и IV типов в фосфатно-солевом буфере (ФСБ), клеммировали с двух сторон и инкубировали в течение 1 ч при 37 °C. Полученную взвесь клеток отмывали от фермента центрифугированием (400 g, 10 мин) и высевали во флаконы при плотности 100–400 тыс. кл/см<sup>2</sup>. Далее просвет вены повторно заполняли раствором коллагеназ, клеммировали и повторяли описанные выше шаги (патент РФ № 2620981). Селекцию МСК осуществляли на основе их способности к адгезии и пролиферации. Все образцы тестировали на отсутствие ВИЧ 1, 2, гепатиты В, С; сифилис, CMV вне зависимости от данных обследования матери. Также проводили анализ на бактериальную и грибковую контаминацию биологического материала и кариотипирование исходного образца.

МСК первичных культур выращивали в питательной среде AdvanceSTEM Mesenchymal Stem Cell media (HyClone, США), содержащей 10 % заменитель сыворотки AdvanceSTEM Mesenchymal Stem Cell Supplement (HyClone), 50 ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина, при 37 °C в атмосфере 5 % CO<sub>2</sub> и 5 % (условия гипоксии) O<sub>2</sub> с использованием мультигазовых инкубаторов (BBD 6220, Thermo Scientific, США). Смену среды проводили через 3 суток после эксплантации. По достижении 70–80 % конфлюентности монослоя МСК пересевали (пассировали) при плотности 1000 кл/см<sup>2</sup> и культивировали далее. Всего в процессе культивирования допускалось не более 4 пересевов (пассажей). За три дня до введения клеток пациенту культуральную среду в первичной культуре заменяли на так называемую xeno-free, no animal components (без ксеногенных материалов, без животных компонентов) среду StemPro<sup>®</sup> MSC SFM XenoFree Kit (Life Technologies, США). Перед



**Рис. 1.** Пациентка Х., 6 мес., диагноз: «Врожденная двусторонняя расщелина верхней губы и неба»



**Рис. 2.** Пациентка Х., 2 года 6 мес. После первого этапа хирургического лечения — операции хейлоринопластики



**Рис. 3.** Этап забора жировой ткани из ягодичной складки



**Рис. 4.** Жировая ткань помещена в контейнер для транспортировки в банк стволовых клеток



**Рис. 5.** Пропитывание остеогенного матрикса стволовыми клетками



**Рис. 6.** Матрикс, пропитанный стволовыми клетками, помещен в область дефекта альвеолярного отростка верхней челюсти

выдачей пациенту материал повторно тестировали на инфекционные агенты, кариотипировали и иммунофенотипировали методом проточной цитометрии — определяли процентное содержание МСК в образце. Использовали только образцы с содержанием МСК не менее 98 %. В день введения клетки (25 млн) снимали с подложки хено-free, no animal components заменителем животного трипсина — рекомбинантным трипсином Trypsin recombinant (BioInd, Израиль), инактивировали трипсин 1 % раствором альбумина (Baxter) в изотоническом растворе NaCl, отмывали центрифугированием и ресуспендировали в 3 мл изотонического раствора NaCl.

При использовании аутологических МСК за 3–4 недели до предполагаемой операции у пациентов проводили забор подкожно-жировой клетчатки из ягодичной области в количестве 3 см<sup>3</sup> (рис. 3, 4). Ткань механически измельчали, затем инкубировали при 37 °С в 0,2 % растворе коллагеназ (тип I, IV, Sigma-Aldrich, США) в ФСБ. Диссоциированные клетки отмывали от фермента центрифугированием (400 g, 10 мин) и высеивали во флаконы при плотности 100–400 тыс. кл/см<sup>2</sup>. Образцы культивировали и анализировали так же, как описано выше для аллогенного материала.

В случае аутологических трансплантаций использовали смесь МСК и полученных из них

преостеоцитов (1 : 4,5 : 20 млн). Для получения преостеоцитов к культуре МСК (80–90 % конfluence) добавляли остеогенную среду, не содержащую животных компонентов (BioInd, Израиль), и культивировали без дополнительных пересевов 10 дней, сменяя среду каждые 3 дня. Ход дифференцировки контролировали методом ПЦР по появлению в образцах мРНК остеокальцина и cbfa1 и окрашиванием контрольных образцов на кальцификаты 2 % ализарином. В день трансплантации МСК и преостеоциты снимали с подложки, как описано выше, для аллогенного материала.

В качестве остеогенного матрикса, который заполняли стволовыми клетками, была выбрана мембрана «Биоматрикс» — декальцинированный материал: 100 % коллаген и костные сульфатированные гликозаминогликаны (сГАГ) не менее 1,5 мг/см<sup>3</sup>. Это коллагеновый, полностью резорбируемый материал.

Остеогенный матрикс пропитывали мезенхимными стволовыми клетками и помещали в область костного дефекта (рис. 5, 6). Предварительно с помощью бор-машины удаляли компактную пластинку концевых отделов кости в области фрагментов альвеолярного отростка верхней челюсти или в области небных отростков верхней челюсти.



Контрольная группа пациентов составила 40 человек в возрасте 2–4 лет с такой же патологией. Оперативное лечение проводилось по аналогичной методике, но без применения МСК.

## Обсуждение и результаты

Результаты лечения оценивались по трехбалльной шкале: хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный. Критериями оценки были наличие послеоперационных осложнений, восстановление функции небно-глоточного кольца, разобщение ротовой и носовой полости, рентгенологические признаки формирования костной ткани в области дефекта верхней челюсти.

Хорошим результатом считалось отсутствие послеоперационных осложнений, восстановление функции небно-глоточного кольца, разобщение ротовой и носовой полости, рентгенологические признаки формирования костной ткани в области дефекта верхней челюсти.

Удовлетворительный результат — отсутствие послеоперационных осложнений, восстановление функции небно-глоточного кольца, разобщение ротовой и носовой полости.

Неудовлетворительный результат — формирование оростомы и отсутствие замыкания небно-глоточного кольца.

Для оценки формирования костной ткани в области диастаза применялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) черепа. При использовании метода компьютерной томографии для визуального и количественного определения плотности структур применяется шкала ослабления рентгеновского излучения, получившая название шкалы Хаунсфилда (черно-белый спектр

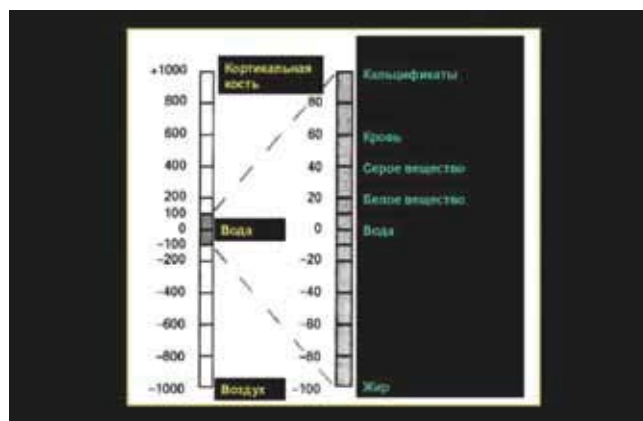


Рис. 7. Шкала Хаунсфилда

изображения). Диапазон единиц шкалы (денситометрических показателей, англ. Hounsfieldunits) составляет в среднем от  $-1024$  до  $+1024$ .  $0$  HU — средний показатель в шкале Хаунсфилда соответствует плотности воды, отрицательные величины шкалы соответствуют воздуху и жировой ткани, положительные — мягким тканям и более плотной костной ткани (рис. 7).

У 6 пациентов, при лечении которых применялись МСК, был получен хороший результат. Было достигнуто полное разобщение ротовой и носовой полости. Восстановлена функция небно-глоточного кольца. При лечении детей с односторонними и двусторонними расщелинами неба восстановлена непрерывность альвеолярного отростка верхней челюсти (устранена щель преддверия полости рта). При рентгенологическом обследовании в отдаленные сроки после операции в области костного дефекта после применения клеточных технологий обнаружена ткань, по плотности соответствующая костной ткани (рис. 8, 9). Плотность по шкале Хаунсфилда колебалась от 65 до 110 HU.

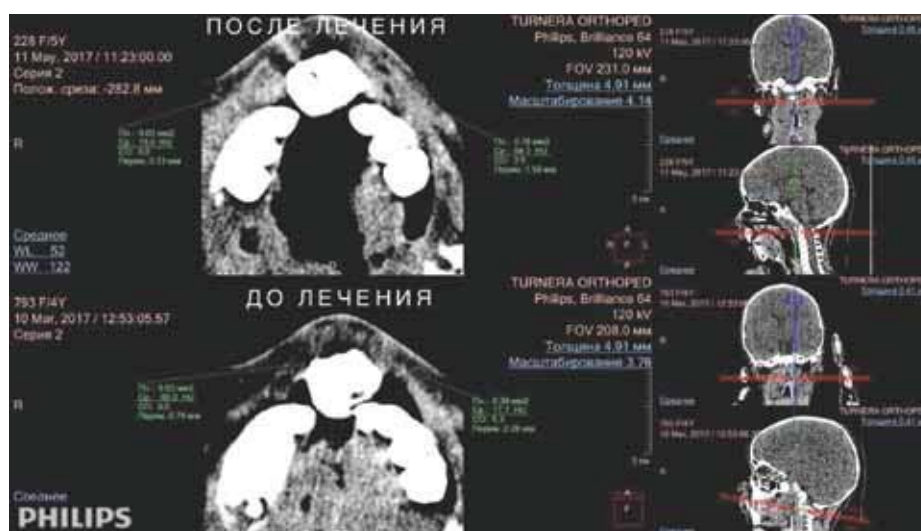
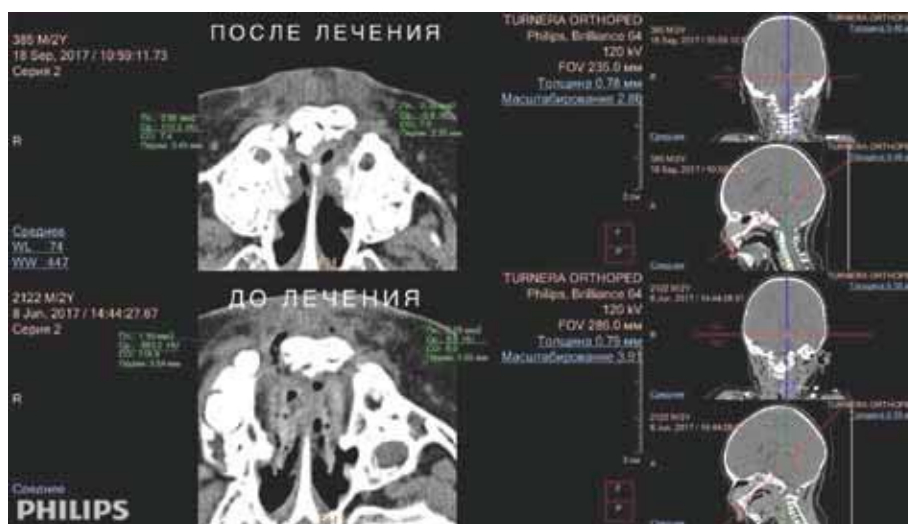
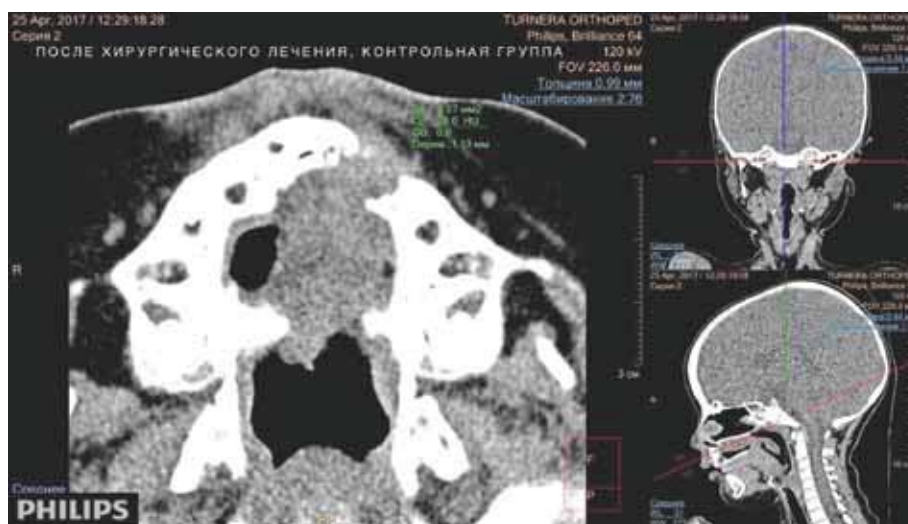


Рис. 8. Компьютерная томография пациентов с двусторонними расщелинами альвеолярного отростка верхней челюсти до и после лечения с использованием мезенхимных стромальных клеток с двух сторон, после лечения плотность указывает на формирование костной ткани



**Рис. 9.** Компьютерная томография пациентов с двусторонними расщелинами альвеолярного отростка верхней челюсти до и после лечения с использованием мезенхимных стромальных клеток только справа. Слева сохраняется дефект между расщепленными участками альвеолярного отростка, а справа, где применялись мезенхимные стромальные клетки, дефект заполнен костной тканью



**Рис. 10.** Компьютерная томография пациента из контрольной группы после операции. Костная ткань не формируется

В контрольной группе ( $n = 40$ ) формирования костной ткани в области дефекта не наблюдалось ни в одном случае, что позволило расценить результат лечения как удовлетворительный (были получены удовлетворительные результаты потому, что в области дефекта ткань по плотности не приближалась к костной) (рис. 10).

Мы оценивали как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения детей с врожденными расщелинами неба.

Достоверных различий в сроках заживления раны и течении послеоперационного периода не было.

## Заключение

Тканевая инженерия помогает в лечении наиболее тяжелой патологии челюстно-лицевой хи-

рургии — врожденной патологии ЧЛО. Открываются хорошие перспективы использования МСК для оперативного лечения обширных дефектов лицевого скелета. Эти возможности связаны с высокой регенеративной активностью трансплантируемых стволовых клеток за счет стимулирующих воздействий на ангиогенез и способности дифференцироваться в остеобласты и хондробласты для восстановления костной и хрящевой ткани.

Для достоверного изучения регенераторных способностей тканевой инженерии с целью восстановления костных дефектов необходимо последовательно проводить доклинические и клинические испытания под контролем лабораторных и морфологических методов исследования, позволяющих в динамике оценивать степень выраженности и направленность регенераторных процессов.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование осуществлено в рамках НИР при поддержке ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы

1. Айзенштадт А.А., Енукашвили Н.И., Золина Т.Л., и др. Сравнение пролиферативной активности и фенотипа МСК, полученных из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7. – № 2. – С. 14–22. [Ajzenshtadt AA, Enukashvili NI, Zolina TL, et al. Sravnenie proliferativnoy ktivnosti i fenotipa MSK, poluchennyh iz kostnogo mozga, zhirovoj tkani i pupochnogo kanatika. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2015;7(2):14-22 (In Russ.)]
2. Омельяненко Н.П., Илизаров Г.А., Стецулла В.И. Регенерация костной ткани // Травматология и ортопедия: руководство для врачей / Под ред. Ю.Г. Шапошниковой. – М.: Медицина, 1997. – С. 393–482. [Omel'yanchenko NP, Ilizarov GA, Steculla VI. Regeneraciya kostnoj tkani. In: *Travmatologiya i ortopediya: Rukovodstvo dlya vrachej*. Ed by Yu.G. Shaposhnikova. Moscow: Medicina; 1997. P. 393-482 (In Russ.)]
3. 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.
4. 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.
5. Семенов М.Г., Степанова Ю.В., Трошичева Д.О. Перспективы применения стволовых клеток в реконструктивно-восстановительной хирургии челюстно-лицевой области: обзор литературы // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2016. – Т. 4. – № 4. – С. 84–92. [Semenov MG, Stepanova YuV, Troshchieva DO. Perspektivy primeneniya stvolovyh kletok v rekonstruktivno-vosstanovitel'noj hirurgii chelyustno-lichevoj oblasti: obzor literatury. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya detskogo vozrasta*. 2016;4(4):84-92 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PTORS4484-92.
6. Sima Tavakolinejad, Alireza Ebrahimzadeh Bidskan, Hani Ashraf, et al. A Glance at Methods for Cleft Palate Repair. *Iran Red Crencler Med J*. 2014;(16):9.

## Сведения об авторах

**Юлия Владимировна Степанова** — канд. мед. наук, доцент, заведующая челюстно-лицевым отделением ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург.

**Маргарита Сергеевна Цыплакова** — канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник челюстно-лицевого отделения ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург.

**Анна Сергеевна Усольцева** — врач челюстно-лицевого отделения ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург.

**Натэла Иосифовна Енукашвили** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории морфологии клетки Института цитологии РАН; руководитель отдела научных исследований и разработок, Покровский банк стволовых клеток, Санкт-Петербург.

**Варвара Владимировна Багаева** — специалист отдела научных исследований и разработок, Покровский банк стволовых клеток, Санкт-Петербург.

**Михаил Георгиевич Семенов** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А.А. Лимберга, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

**Татьяна Валерьевна Мурашко** — врач-рентгенолог ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург.

**Карина Геннадьевна Понамарева** — канд. мед. наук, доцент кафедры стоматологии факультета стоматологии и медицинских технологии СПбГУ, Санкт-Петербург.

**Yulia V. Stepanova** — MD, PhD, chief of the Department of Maxillofacial Surgery. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. E-mail: turner8ord@gmail.com.

**Margarita S. Tsyplakova** — MD, PhD, senior research associate of Department of Maxillofacial Surgery. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia.

**Anna S. Usoltseva** — MD, maxillofacial surgeon of the Department of Maxillofacial Surgery. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia.

**Natela I. Enukashvili** — PhD in Biological Sciences, senior researcher of Laboratory of Cell Morphology of the Institute of Cytology of RAS; head of the Research and Development Department, Pokrovsky Bank of Stem Cells, Saint Petersburg, Russia.

**Varvara V. Bagaeva** — specialist of the Research and Development Department, Pokrovsky Bank of Stem Cells, Saint Petersburg, Russia.

**Mikhail G. Semyonov** — MD, PhD, professor, head of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry n.a. A.A. Limberg, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia.

**Tatiana V. Murashko** — MD, radiologist. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia.

**Karina G. Ponomareva** — MD, PhD, associate professor of the Department of Stomatology, Faculty of Stomatology and Medical Technology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia.