

УДК 616.311.2-003.93:[616.314.17-002.4-08:615.36:611-013.85-032]

**РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ ДЕСНЫ ПРИ КОРРЕКЦИИ ПАРОДОНТИТА
БИОМАТЕРИАЛОМ «АЛЛОПЛАНТ»**

Аристова А. И., Мусина Л. А., Булгакова А. И., Гизатуллина Э. Р.

Государственное Учреждение Всероссийский Центр глазной
и пластической хирургии МЗ РФ.

Г. Уфа.

Реферат.

С использованием комплекса гистологических, электронно-микроскопических и иммуногистохимических методов было изучено морфофункциональное состояние тканей десны при патологии и лечении диспергированным биоматериалом Аллоплант (ДБМА). Были исследованы биоптаты десны до лечения и через 3, 7, 14 дней, 1, 6, 10, 12 месяцев после введения ДБМА. В слизистой оболочке десен обнаруживались признаки хронического воспаления с деструкцией клеточных и волокнистых элементов. Иммуногистохимически (PCNA) обнаружено, что после введения ДБМА регенерация эпителия происходила за счет деления и дифференциации клеток базального слоя, т.е. приобретала физиологический характер. В соединительной ткани собственной пластинки восстанавливалась архитектура коллагеновых волокон, кровеносных сосудов, происходило снижение экспрессии трансформирующего фактора роста (TGF β). У пациентов контрольной группы (введение аскорбиновой кислоты) структура эпителия не восстанавливалась, а в собственной пластинке слизистой десны наблюдался фиброз с образованием плотного рубца.

Ключевые слова: пародонтит, биоматериал «Аллоплант», хроническое воспаление, регенерация.

Пародонтит – хроническое заболевание тканей, при котором в эпителии и в собственной пластинке десен происходят деструктивные изменения. Токсины микроорганизмов и продукты обмена вызывают повреждение эпителия, за счет чего снижается его барьерная функция [1, 2]. Морфологически это выражается в отеке и десквамации эпителия. В последующем, развивается воспалительная реакция и в подлежащей соединительной ткани, которая характеризуется лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией с наличием плазматических клеток [1, 3, 4, 5, 6, 7]. Большую роль в процессе деструкции тканей пародонта отводят действию ферментов грамотрицательной микрофлоры: гиалуронидазе, хондроитинсульфатазе, протеазам, глюкуронидазе, коллагеназе. В ответ на микробную инвазию из гранул полиморфноядерных лейкоцитов высвобождаются активные антибактериальные вещества, действие которых направлено не только на уничтожение инфекционных агентов, но и на разрушение интерцеллюлярного матрикса тканей десны [8]. Под влиянием этих ферментов происходит деполимеризация белков соединительной ткани, нарушается их ресинтез [8].

В настоящее время исследователями выявлен аутоиммунный компонент в патогенезе пародонтита [9], т. е. патология протекает по типу гиперчувствительности замедленного типа [10].

Одним из патогенетических звеньев в развитии заболевания являются также гемодинамические расстройства: дилатация сосудов, увеличение их проницаемости, ухудшающие трофику тканей десны [11].

В результате вышеописанных явлений заболевание приобретает хронический характер со склерозированием очага повреждения. В качестве компенсаторной реакции и проявлением пролиферативной фазы воспаления отмечается нерегулируемый синтез коллагена фибробластами [12]. Как известно, большую роль в регуляции коллагеногенеза играют макрофаги [13]. Поэтому, как правило, при фиброзе соединительной ткани выявляется либо снижение количества гистиоцитов, либо их фенотипическая незрелость [12]. В результате деструктивных изменений и последующего фиброза нарушается зубо-десневое соединение, приводящее к элиминации зубов [1, 14].

Несмотря на множество существующих методов местной противовоспалительной терапии, они не всегда эффективны и имеют кратковременный характер [15]. В результате, вместо восстановления поврежденных тканей в большинстве случаев процесс заканчивается фиброзом собственной пластинки с нарушением механических свойств [15]. Поэтому, проблема лечения пародонтита, а именно, достижение полноценной регенерации десен является одной из наиболее актуальных задач в стоматологии.

Эффективным стимулятором регенерации тканей, как показали исследования [16, 17], является диспергированный биоматериал Аллоплант (ДБМА), разработанный во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии. ДБМА представляет собой продукт измельчения предварительно обработанной соединительной ткани и содержит коллаген, протеогликаны и гликопротеины [18]. Показано, что в очаге введения ДБМА наблюдается концентрация моноцитов и их созревание в полноценные макрофаги, которые резорбируют частицы биоматериала [17]. Постепенное замещение биоматериала новообразованной тканью приводит к формированию полноценного регенерата [16, 19, 20, 21].

Поэтому, целью нашего исследования явилось изучение морфологических изменений в тканях десны при пародонтите и после введения биоматериала Аллоплант.

Материалы и методы исследования.

Нами было исследовано 89 биоптатов мягких тканей десны, взятых у лиц мужского и женского пола в возрасте от 13 до 60 лет. Из них, 52 было взято у больных пародонтитом различных степеней тяжести, 7 - у больных после комплексного лечения с применением аскорбиновой кислоты (контрольная группа) и 30 - после лечения биоматериалом Аллоплант. Забор тканей проводился в различные сроки (через 3, 7, 14 дней, 1, 6, 10, 12 месяцев) в области межзубных сосочков и маргинальной десны.

Использованный нами диспергированный биоматериал Аллоплант изготавливается из соединительнотканых образований по специальной технологии и разрешен к применению в клинической практике приказом МЗ СССР № 87901-87 от 22.07.1987. ДБМА вводился однократно, инъекционно в область переходной складки верхней и нижней челюстей.

Для гистологического исследования биопсийные кусочки фиксировали в 10% нейтральном формалине и после обезвоживания заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы окрашивали по методам Ван-Гизона, Маллори, по Футу, гематоксилином и эозином.

Для электронномикроскопического исследования биоптаты фиксировали в 2,5% глютаральдегиде, приготовленном на какодилатном буфере (рН 7,2-7,4) с последующей дофиксацией в 1% растворе OsO₄. Материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812 по общепринятой методике [22]. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме ЛКВ-III 8800 (Швеция). Ультратонкие срезы контрастировали 2% водным раствором уранилацетата, цитратом свинца по Рейнольдсу

[22] и изучали в трансмиссионном микроскопе Jeol-100XB при увеличениях 8000 – 13000 раз.

Иммуногистохимические исследования проводили на парафиновых срезах с помощью моноклональных антител к трансформирующему фактору роста TGF- β , к его рецепторам TGF β -RI, а также к ядерному антигену пролиферирующих клеток PCNA (Santa Cruz Biotechnology, Inc., США).

Подсчет клеток проводили на гистологических препаратах при увеличении X60 в 20 полях зрения из расчета на 100 клеток. Достоверность оценивали по критерию Стьюдента ($p < 0,05$) [23]. Построение диаграмм производили в программе Microsoft Excel.

Результаты исследования.

Результаты наших гистологических исследований показали наличие в той или иной степени хронического воспалительного процесса в деснах у больных пародонтитом. При легкой степени заболевания в эпителии наблюдалось повышенное сращивание клеток рогового слоя, выявлялся отек клеток и компонентов межклеточного матрикса (рис. 1). В соединительнотканной основе обнаруживались признаки деструкции коллагеновых волокон в виде мукоидного набухания и слабо выраженной пикринофилии при окраске по Ван-Гизону. В сосочковом слое дермы наблюдались расширенные капилляры с признаками стаза эритроцитов.

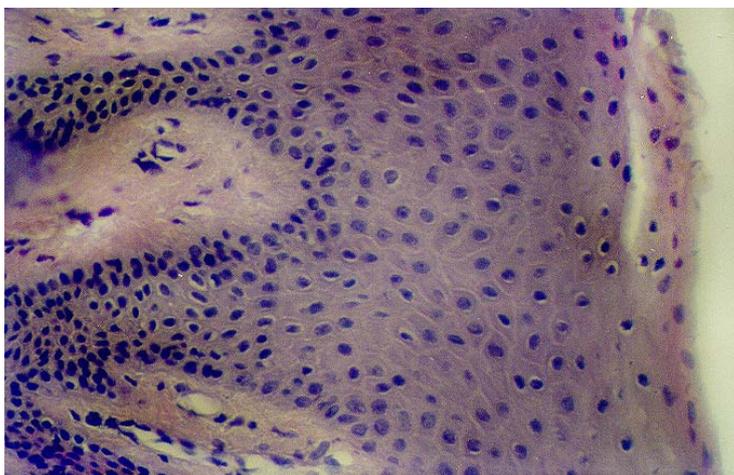


Рис.1. Легкая степень пародонтита. Акантоз, отек и усиление десквамации клеток рогового слоя. Ув. x 100. Окраска гематоксилином и эозином.

При средней и тяжелой степенях заболевания патоморфологическая картина усугублялась наличием полиморфно-ядерных лейкоцитов и иммунокомпетентных клеток в строме десны. При средней степени преобладала лимфо-макрофагальная инфильтрация с присутствием сегментоядерных лейкоцитов, а при тяжелой - преимущественно лимфо-плазмочитарная (рис. 2).

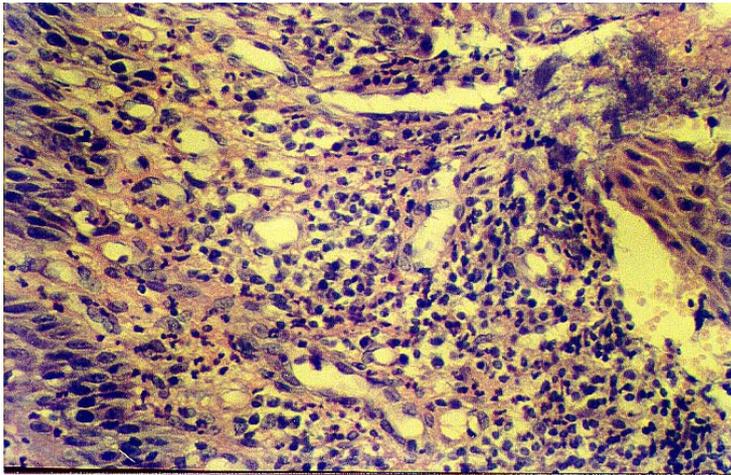


Рис. 2. Тяжелая степень пародонтита. Плазмацитарная и лимфо-макрофагальная инфильтрация стромы. Геморрагическое пропитывание. Ув. x 60. Окраска гематоксилином и эозином.

В коллагеновых волокнах обнаруживались изменения фибриллярной структуры и общей архитектоники. При тяжелой степени заболевания на электронномикроскопическом уровне обнаруживались фрагментация и гомогенизация коллагеновых волокон в большей части стромы, исчезновение поперечной исчерченности сохранившихся фибрилл (рис.3). С другой стороны, при окраске препаратов по Маллори выявлялись новообразованные коллагеновые волокна с хаотичной архитектоникой.



Рис. 3. Тяжелая степень пародонтита. Деструкция коллагеновых волокон. Ув. x 8000. Электронная микрофотография.

В собственной пластинке выявлялось интенсивное геморрагическое пропитывание. В капиллярах обнаруживалось полнокровие и сладж эритроцитов. При тяжелой степени наблюдались признаки редукции капиллярной сети с полной облитерацией просвета капилляров.

Иммуногистохимически в соединительной ткани выявлялась экспрессия TGF- β , выраженность которой коррелировала со степенью тяжести пародонтита (рис. 4). Следует отметить, что при тяжелой степени данный цитокин обнаруживался как внутри клеток, так и во внеклеточном матриксе (рис.5).

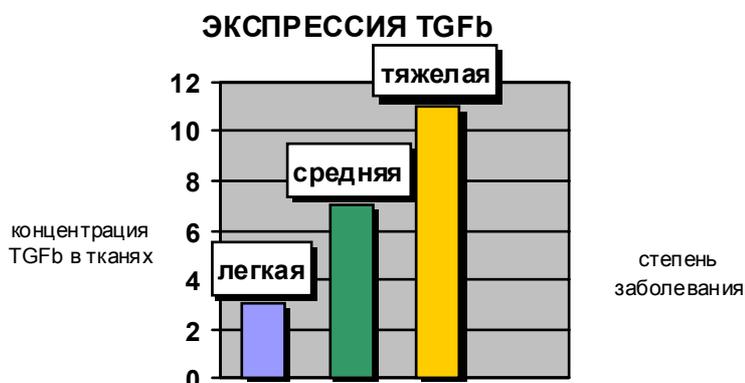


Рис. 4. Экспрессия TGF β в зависимости от степени тяжести пародонтита.

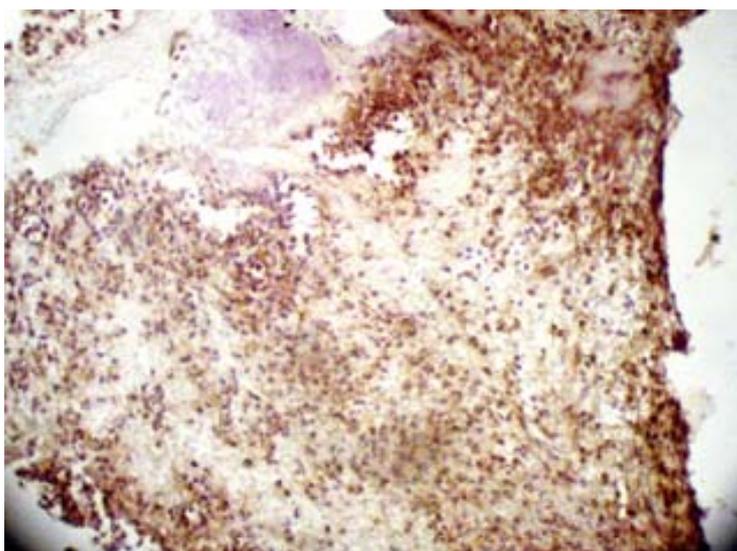


Рис. 5. Тяжелая степень пародонтита. Выраженная экспрессия TGF- β в строме десны. Ув. x 60. Докраска гематоксилином.

При тяжелой степени пародонтита патологические изменения в эпителии достигали своего предельного уровня. Наряду с усилением десквамация клеток рогового слоя, менялась микро- и ультраструктура эпителиоцитов базального и шиповатого слоев: выявлялись вакуоли перинуклеарных пространств, в цитоплазме клеток уменьшалось количество органелл, определялись многочисленные вакуоли и пиноцитозные пузырьки, а тоно- и микрофиламенты почти не просматривались. В расширенных межклеточных пространствах обнаруживались окантолитические пузырьки, мелкозернистый материал и обломки разрушенных соединительных мостиков (рис. 6).

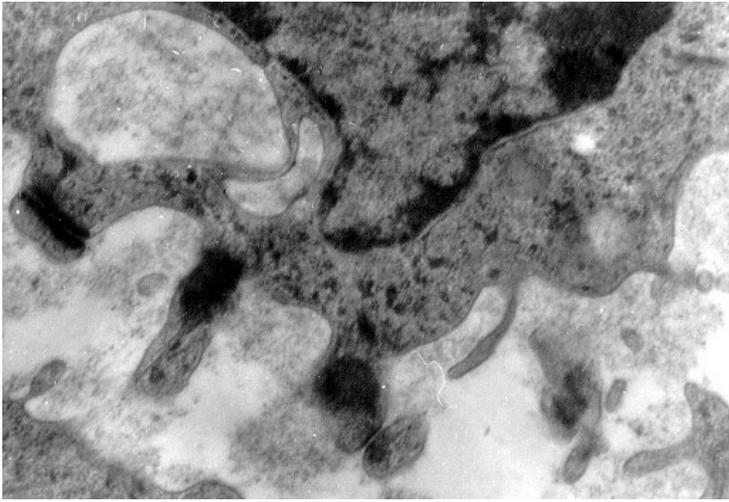


Рис. 6. Средняя степень пародонтита. Вакуолизация цитоплазмы и разрушение десмосом эпителиоцитов. Ув. x 13000. Электронная микрофотография.

При иммуногистохимическом исследовании (PCNA) пролиферирующие эпителиоциты обнаруживались не только в базальном слое, но и в шиповатом (рис.7).

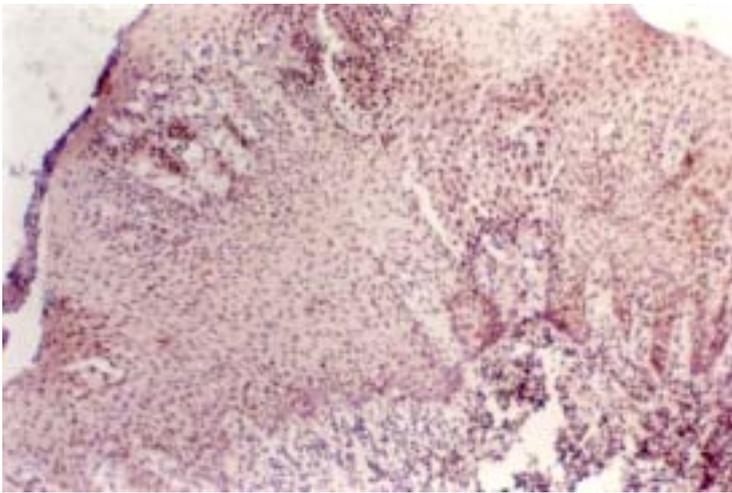


Рис. 7. Тяжелая степень пародонтита. Экспрессия PCNA в клетках базального и шиповатого слоев эпителия. Ув. x 60. Докраска гематоксилином.

После введения ДБМА в тканях десны уже через 7 суток обнаруживались определенные морфофункциональные изменения с положительной динамикой. В многослойном плоском эпителии уменьшался отек клеток и межклеточных пространств. Десквамация клеток рогового слоя была заметно снижена или исчезала вовсе. При электронномикроскопическом исследовании в эпителиальных клетках шиповатого и зернистого слоев выявлялось увеличение количества пучков тоно- и микрофиламентов. Зерна кератогиалина выявлялись внутри клеток и за пределами цитоплазмы (рис. 8). Цитоплазма клеток базального слоя содержала большое количество свободных рибосом, развитую сеть гранулярного эндоплазматического ретикулума, комплекс Гольджи.

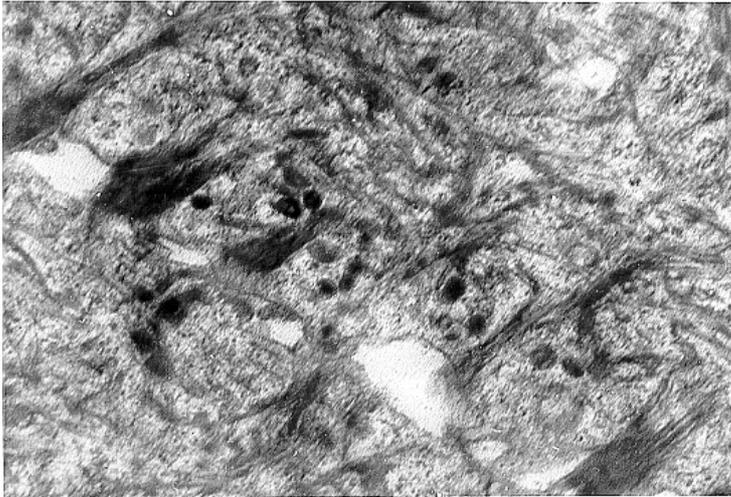


Рис. 8. Средняя степень пародонтита через 7 суток после введения ДБМА. Тонofilamenty, зерна кератогиалина в эпителии. Ув. x 10000. Электронная микрофотография.

При иммуногистохимическом исследовании PCNA в эпителии выявлялся только в клетках базального слоя (рис. 9). Количество клеток в состоянии митоза было значительно снижено по сравнению с эпителием десен до введения ДБМА (рис.10).

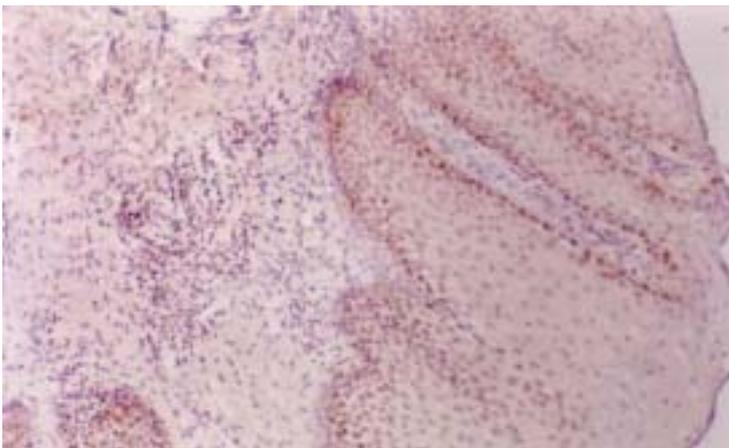


Рис 9. Экспрессия PCNA в клетках базального слоя через 14 суток после введения ДБМА в десна при средней степени пародонтита. Ув. x 60. Докраска гематоксилином.

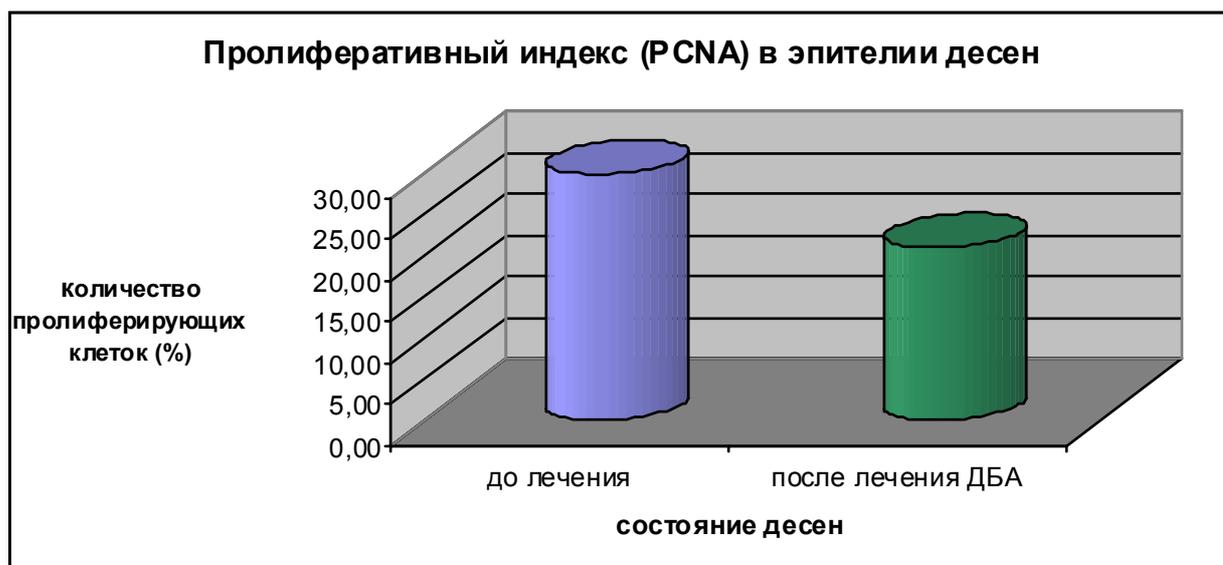


Рис. 10. Пролиферативный индекс (PCNA) в эпителиальном слое.

В соединительнотканной основе десны снижалась степень воспалительной инфильтрации с постепенной сменой ее на макрофагально-фибробластическую. При электронномикроскопическом исследовании было зафиксировано большое количество контактов этих клеток. Было обнаружено большое количество мигрирующих незрелых макрофагов и гистиоцитов, фагоцитирующих раневой детрит.

В сосочковом слое появлялись новообразованные кровеносные сосуды с веретеновидными эндотелиальными клетками, ультраструктура которых явно указывала на усиление секреторной деятельности и интенсификацию трансэндотелиального обмена. Вдоль цитоплазматической мембраны выявлялось большое количество пиноцитозных пузырьков. Плазмалемма эндотелиоцитов образовывала ворсинки направленные в просвет сосуда, что увеличивало площадь соприкосновения клеток с жидкой средой.

Через 30 суток после введения ДБМА архитектура и структура многослойного плоского эпителия полностью восстанавливались. Соединительнотканная основа была без очагов выраженной воспалительной инфильтрации. Клеточный состав представляли преимущественно клетки фибробластического ряда: фибробласты и фиброкласты. Соединительная ткань десны достигала своей максимальной васкуляризации (рис.11).

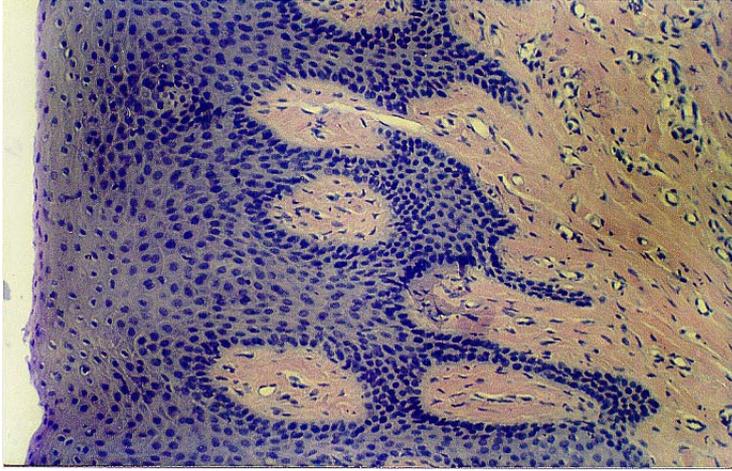


Рис 11. Средняя степень пародонтита через 30 суток после введения биоматериала «Аллоплант». Исчезновение воспалительной инфильтрации, появление новообразованных кровеносных сосудов. Ув. х 60. Окраска гематоксилином и эозином.

В сосочковом слое выявлялись тонкие ретикулиновые волокна (коллаген III типа), выявляющиеся при серебрении препаратов по Футу (рис. 12).

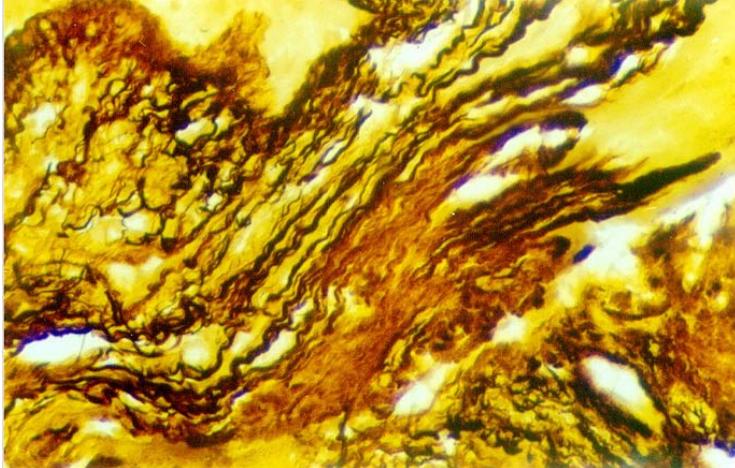


Рис.12. Ретикулиновые волокна в соединительной ткани десны через 40 суток после введения биоматериала у пациента с тяжелой степенью пародонтита Ув. х 60. Импрегнация по Футу.

В более глубоких слоях стромы определялись плотно упакованные, расположенные под углом относительно друг друга, фуксинофильные пучки коллагеновых волокон (рис. 13).

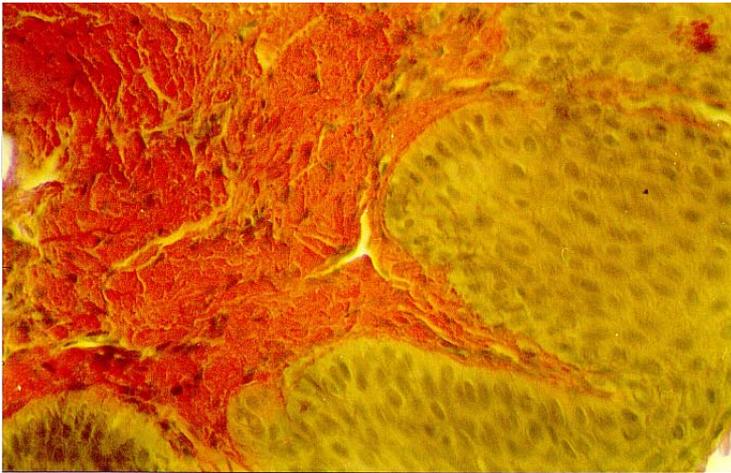


Рис. 13. Восстановление соединительнотканной основы десны через 40 суток после введения биоматериала. До лечения - средняя степень пародонтита. Ув. х 60. Окраска по Ван-Гизону.

Экспрессия TGF- β в собственной пластинке слизистой оболочке десны значительно снижалась уже в ранние сроки (7 дней), а через месяц этот фактор вовсе не выявлялся (рис. 14).

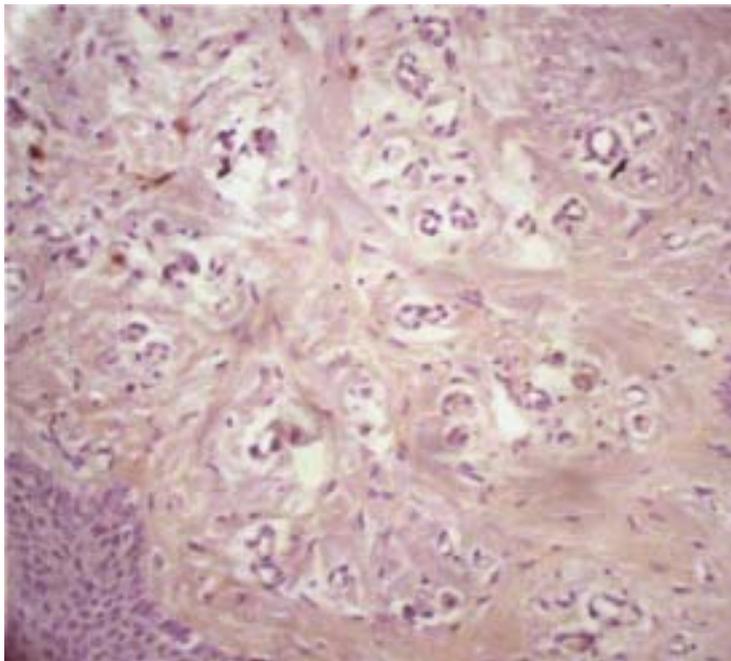


Рис. 14. Значительное снижение экспрессии TGF- β в клетках стромы через 14 суток после введения биоматериала. До лечения - тяжелая степень пародонтита. Ув. х 60. Докраска гематоксилином.

В биоптатах, взятых у пациентов контрольной группы в сроки от 7 суток до 1 года (лечение с применением аскорбиновой кислоты) в эпителии сохранялись акантоз, признаки гидропической дистрофии эпителиоцитов и десквамация клеток рогового слоя.

Соединительнотканная основа представляла собой плотный аваскулярный рубец с неупорядоченной архитектурой коллагеновых волокон (рис.15).

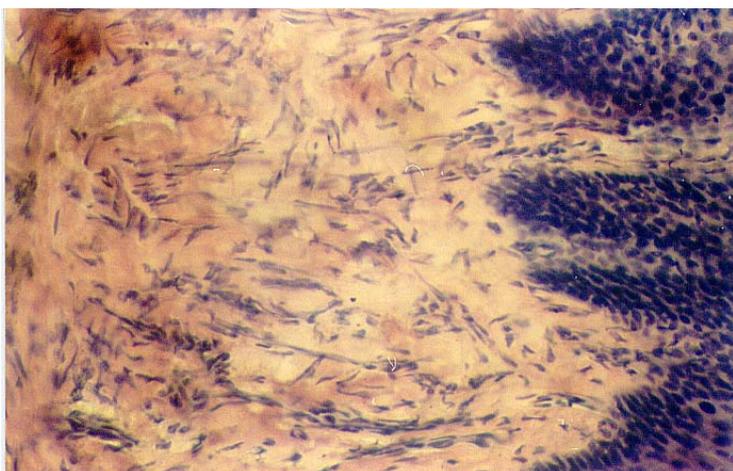


Рис. 15. Средняя степень пародонтита через 2 месяца после лечения аскорбиновой кислотой. Дезорганизация стромальных элементов. Ув. ок.4, об.12,5. Окраска гематоксилином и эозином.

Обсуждение.

Результаты, проведенного нами исследования показали, что при пародонтите патологические изменения деструктивного характера затрагивают все слои десны, что согласуется с данными других исследователей [8, 15].

При легкой степени заболевания морфологические изменения обнаруживаются преимущественно в эпителии в виде десквамации и акантоза. Известно, что акантоз (разрастание эпителия) обусловлен нарушением целостности базальной мембраны [24]. Нами обнаружено ее набухание с последующим лизисом. При выявлении эпителиальных клеток, экспрессирующих PCNA, мы отмечали, что разрастание эпителия осуществляется за счет пролиферации не только клеток базального слоя, но и шиповатого слоев. Можно полагать, что разрастание эпителия является проявлением компенсаторной реакции в ответ на деструктивные изменения, но это не приводит к восстановлению нормальной архитектуры эпителиального пласта.

В результате повреждения эпителия как защитного барьера воспалительные изменения обнаруживаются и в собственной пластинке десны. Наиболее ранние изменения выявляются в сосудах микроциркуляторного русла. О сосудистых нарушениях свидетельствовали обнаруженные нами явления стаза эритроцитов, микротромбозы в просветах капилляров, а также разрушение эндотелиоцитов и базальной мембраны. По мере прогрессирования заболевания отмечались такие явления как гиалиноз и склерозирование стенок сосудов и редукция капиллярной сети. Вышеописанные признаки позволяют судить о выраженности трофических нарушений, усугубляющих течение воспалительного процесса.

По мере развития патологии наблюдалась определенная динамика и в составе клеточного инфильтрата в собственной пластинке десны: полиморфноядерные лейкоциты – макрофаги – лимфоциты - плазмциты. Приведенные данные указывают на иммунный характер воспаления тканей десны. Известно, что микробная гиалуронидаза за счет разрушения гликозаминогликанов основного вещества приводит к повышению проницаемости соединительной ткани, а ее повреждение - к нарушению антигенной структуры с появлением аутоантигенов [6, 25, 26]. К. Takahashi и соавт. (2001) также указывают на аутоиммунный механизм повреждения пародонта на основе обнаруженной массивной лимфо-макрофагальной инфильтрации и выраженного клеточного цитолиза [27].

Как известно, клетками соединительной ткани при повреждении экспрессируется TGF- β . Высвобождение этого цитокина способствует привлечению нейтрофилов, макрофагов/моноцитов, фибробластов, индуцирует фибрилlogenез [28]. Рядом авторов [29, 30 31] обнаружено повышение экспрессии TGF- β , коррелирующее с развитием фиброза. Динамика экспрессии TGF- β , выявленная в нашем исследовании, свидетельствует об усилении фиброза в собственной пластинке соответственно тяжести заболевания.

Таким образом, как показывают результаты наших исследований, заживление тканей десны при пародонтите заканчивается формированием рубца.

После введения ДБМА в патологически измененные ткани десны характер инфильтрации в соединительнотканной основе постепенно меняется: наблюдается исчезновение нейтрофилов и лимфоцитов, начинают преобладать активные макрофаги и фибробласты. В строме, наряду с секреторными макрофагами, нами были обнаружены как коллагенобласты, так и фиброкласты. В начальные сроки после введения ДБМА (3-10 дней) обнаруживались признаки активного фибрилlogenеза. Уже спустя 2-4 недели коллагеновые фибриллы располагались упорядоченными рядами и имели четкую поперечную исчерченность. Сформированные пучки коллагеновых волокон имели разнонаправленную ориентацию и тинкториальные свойства, указывающие на их зрелость (фуксинофилия).

О восстановлении нормальной архитектоники волокон и исчезновение рубцовых изменений свидетельствовало также снижение уровня экспрессии TGF- β в тканях пародонта. Приведенные факты могут указывать на то, что продукты резорбции биоматериала способствуют устранению дисбаланса процессов синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса. Предполагается, что продукты деградации ДБМА являются факторами, способствующими полноценному созреванию и активации

макрофагов [17]. Особая роль в процессе регенерации отводится секреторным макрофагам, которые при помощи коротко- и длиннодистантных цитокинов формируют микроокружение и регулируют дифференциацию клеток, в том числе и фибробластов [32, 33].

Наряду с упорядоченным фибрилlogenезом нами обнаружены признаки восстановления сосудистого русла, что свидетельствует об улучшении трофики и метаболизма в тканях пародонта. Известно, что при имплантации ДБМА наблюдается полноценная регенерация микрососудов [20, 21]. Об этом можно было судить по исчезновению признаков гидропической, белковой и жировой дистрофии клеток. Известно, что макрофаги, помимо ростовых факторов, факторов миграции фибробластов и секреции коллагена выделяют факторы ангиогенеза [33]. Причем, процессы роста микрососудов и пролиферации фибробластов могут происходить синхронно, взаимно влияя друг на друга [34, 35, 36].

Улучшение трофики соединительной ткани и нормализация ее строения, по-видимому, создают условия для восстановления базальной мембраны и эпителия. Кардинальное отличие регенерации эпителия после введения ДБМА от патологических эпителиальных разрастаний заключается в том, что регенерация происходит исключительно за счет пролиферации эпителиоцитов базального слоя. Т.е., можно говорить о восстановлении физиологического характера регенерации эпителия, который характеризуется пролиферативной активностью именно клеток базального слоя [37, 38]. О полноценности регенерации эпителия можно было судить также по восстановлению межэпителиальных мостиков, сужению межклеточных пространств и появлению зерен кератогиалина в цитоплазме клеток. Известно, что кератогиалиновые гранулы связаны с пучками тонофиламентов, а тонофиламенты образуют комплексы с десмосомами, в которых содержится большое количество гликозаминогликанов [39]. Можно предположить, что высвобождаемые из ДБМА гликозаминогликаны принимают участие в синтезе кератогиалина.

Таким образом, при лечении больных пародонтитом различных степеней тяжести с применением диспергированного биоматериала Аллоплант в тканях десны происходит полноценная регенерация с восстановлением микроциркуляции и обменных процессов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Иванов В. С. Заболевания пародонта.– М.: Медицина, 1989.– 272 с.
2. Данилевский Н.Ф. Руководство к практическим занятиям по терапевтической стоматологии. Киев, 1990.- 135 с.
3. Свраков Д., Атанасова Е. Пародонтопатии (этиология, клиника и лечение).- София.: Медицина и физкультура, 1962.- 212 с.
4. Доминик К. Пародонтопатии.- Варшава.: ПОЛЬСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАНИЕ, 1967.- 379 с.
5. Никитина Т.В. Пародонтоз.- М.: Медицина, 1982.- 256 с.
6. Крекшина В.Е. Пародонтоз.- М.: Медицина, 1983.- 160 с.
7. Безрукова А. П. Пародонтология.– М.: ЗАО «Стоматологический научный центр», 1999.– 333 с.
8. Straka M. (Страка М.) Пародонтология – 2000. Этиопатогенез пародонтальных заболеваний. // Новое в стоматологии.-№ 8.-2001.- с.9-18.
9. Барабанова Л. В., Цепов Л. М., Мешкова Р. Я. Иммунные нарушения при воспалительных заболеваниях пародонта (обзор литературы) // Новое в стоматологии.- № 4.- 2002.-с. 23-26.
10. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология.- М.: Мир, 2000.- с. 464-489.
11. Тарасенко Л.М. Патогенез повреждения пародонта при стрессе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1985. - 41 с.
12. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей.- М.: Медицина, 1995.- 640 с.
13. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань.– М.: Медицина, 1981.– 312 с.
14. Грудянов А. И. Методы профилактики заболеваний пародонта и их обоснование. // Стоматология.- 1995.- Т.74, №3.– С. 21–24.
15. Перова М.Д. Биологические механизмы репаративной регенерации тканей пародонта // Новое в стоматологии.- № 8.- 2001.- с. 62-69.
16. Мулдашев Э.Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов серии «Аллоплант» для пластической хирургии лица: Автореф. дис. ... док. мед. наук.- С.-Пб, 1994.-40 с.
17. Муслимов С. А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии.– Уфа.: Башкортостан, 2000.– 168 с.
18. Хасанов Р.С. Инъекционная форма аллотрансплантатов серии «Аллоплант»: получение, анализ и биологическая активность: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.- Пермь, 1999.- 24 с.

19. Мулдашев Э.Р., Габбасов А.Г., Нигматуллин Р.Т. и др. Некоторые пути подбора новых аллотрансплантатов для офтальмохирургии // Актуальные вопросы пересадки органов и тканей / Тр. 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова.-Москва, 1978.- Т.113.-Вып.23.-С.21-22.
20. Муслимов С.А. Микроциркуляторное русло конъюнктивы глазного яблока в норме и при экспериментальной аллопластике: Автореф. дис. ...канд. наук.- Ярославль, 1984.-20 с.
21. Нигматуллин Р.Т. Морфологические аспекты пресадки соединительнотканых аллотрансплантатов: Автореф. дис. ...д-ра. мед. наук.- Новосибирск, 1996.- 40 с.
22. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. Пер. с англ.-М.: Мир.- 1975.-324 с.
23. Стрелков Р.Б. Экспресс-метод статистической обработки экспериментальных и статистических данных.- М.; 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, 1986.- 86 с.
24. Киселева А.Ф., Чижевский И.В. (1969). В кн. Никитиной Т.В. Пародонтоз.- М.: Медицина, 1982.- С. 20-21.
25. Peter R. Microbiologi des parodontalyses // Rev. Frans. Odonto-Stomat.- 1970.- Vol.17.- p.1041-1062.
26. Jackson D. (1976) В кн. Никитиной Т.В. Пародонтоз.- М.: Медицина, 1982.- С. 6-7.
27. Takahashi K., Ohyama H., Kitanaka M. et al. Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis // J Periodontol.- 2001.- Vol. 72, №4.- P.425-437.
28. Cordeiro M.F., Gay J.A., Khaw P.T. Human anti-transforming growth factor-beta2 antibody: a new glaucoma anti-scarring agent // Invest Ophthalmol Vis Sci.- 1999.- Vol. 40, № 10.- P. 2225-2234.
29. LeRoy E.C., Trojanowska M.I., Smith E.A. Cytokines and human fibrosis // Eur Cytokine Netw.- 1990.- Vol. 1, № 4.- P. 215-219.
30. Miyazono K., Heldin C.H. The mechanism of action of transforming growth factor-beta // Gastroenterol Jpn.- 1993.- Vol. 28.- Suppl 4.- P. 81-85.
31. Rodemann H.P., Binder A., Burger A. et al. The underlying cellular mechanism of fibrosis // Kidney Int Suppl.- 1996.- Vol. 54.- P. 32-36.
32. Carr J. (Карр Я.) Макрофаги.- М.: Медицина, 1978.- 187 с.
33. Маянский Д.Н. Клетки Купфера и система мононуклеарных фагоцитов.- Новосибирск: Наука, 1981.- 255 с.
34. Lobb R., Sasse J., Silvian R. Purification and characterization of endothelial cell growth factors // J. Biol. Chem.- 1986.- Vol. 261.- P. 1924-1928.

35. Heimark R.L., Twardzik D.R., Schwartz S.M. Inhibition of endothelial regeneration by type-beta transforming growth factor from platelets // Science.- 1996.- Vol. 233.- P. 1078-1080.
36. Schweigerer K., Neufeld G., Gospadoriwicz D. Capillary endothelial cells express basic fibroblast growth factor // Nature.- 1987.- Vol. 325.- P. 257-259.
37. Улумбеков Э.Г. Чельшев Ю.А. Гистология (введение в патологию).- М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 1998.- 960с.
38. Быков В.Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека).- СПб.: СОТИС, 1999.- 520 с.
39. Акимов В. Г., Альбанов В. И., Богатырева И. И. и др.// Патология кожи / Под. ред. В. Н. Мордовцева, Г. М. Цветковой .-М.: Медицина, 1993.- 336 с.