

УДК 616-001.3/6-06:616.71-007.234-092]-092.9

©Г. В. Федірко

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського»

Сучасне уявлення про механізм регенерації нижньої щелепи в умовах політравми

Резюме. Усі патологічні процеси, які мають місце в посттравматичний період, безпосередньо впливають на подальше загоєння тканин. Травматичні переломи кісток лицевого скелета становлять значну частину усіх травматичних пошкоджень щелепно-лицевої ділянки. Процес регенерації завжди включає в себе процеси розпаду пошкоджених клітин, становлення міжклітинних зв'язків та адаптаційної перебудови регенерату. В результаті прямого впливу на кісткову тканину травмуючого агента клітини окістя зазнають морфофункціональних змін. Травма кістки спричиняє порушення кровообігу та загибель остеоцитів, а також суттєві ферментативні порушення. Система ПОЛ-АОЗ відіграє важливу роль у процесі регенерації кісткової тканини при її пошкодженні й розвитку запальних ускладнень. Отже, корекція даної ланки патогенезу має стати невід'ємною частиною комплексного лікування пацієнтів із переломами щелепних кісток.

Ключові слова: політравма, посттравматичний період, кісткова регенерація, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

Г. В. Федирко

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет
имени И. Я. Горбачевского»

Современные представления о механизмах регенерации нижней челюсти в условиях политравмы

Резюме. Все патологические процессы, которые имеют место в посттравматический период, непосредственно влияют на дальнейшее заживление тканей. Травматические переломы костей лицевого скелета составляют значительную часть всех травматических повреждений челюстно-лицевой области. Процесс регенерации всегда включает в себя процессы распада поврежденных клеток, становления межклеточных связей и адаптационной перестройки регенерата. В результате прямого воздействия на костную ткань травмирующего агента клетки надкостницы испытывают морфофункциональные изменения. Травма кости вызывает нарушение кровообращения и гибель остеоцитов, а также существенные ферментативные нарушения. Система ПОЛ-АОЗ играет важную роль в процессе регенерации костной ткани при ее повреждении и развитие воспалительных осложнений. Итак, коррекция данного звена патогенеза должна стать неотъемлемой частью комплексного лечения пациентов с переломами челюстных костей.

Ключевые слова: политравма, нижняя челюсть, посттравматический период, костная регенерация, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

H. V. Fedirko

SHEI «Ternopil State Medical University by Ya. Horbachevsky»

Modern ideas about the mechanism of regeneration of the lower jaw in conditions of polytrauma

Summary. All pathological processes that occur in post-traumatic period directly affect subsequent healing tissues. Traumatic fractures of the facial skeleton represent a significant portion of all traumatic injuries of maxillofacial area. Regeneration process always involves processes of disintegration of damaged cells, formation of intercellular connections and adaptive adjustment regeneration. As a result of direct effects on bone of traumatic agent on periosteum cells undergo morphological and functional changes. Trauma causes bone poor circulation and loss of osteocytes, and significant enzymatic disorders. POL-AOP system plays an important role in the regeneration of bone tissue after crash and development of inflammatory complications. Thus, the correction of the pathogenesis has become an integral part of a comprehensive treatment of patients with fractures of the jaw bones.

Key words: polytrauma, post-traumatic period, bone regeneration, lipid peroxidation, antioxidant protection.

Травма – пошкодження тканин організму з порушенням його цілості й функції, які викликані зовнішнім впливом.

В останні десятиліття набула особливої актуальності проблема надання допомоги постраждалим із поєднаною травмою, оскільки саме наслідки тяжкої механічної травми є головною причиною смертності осіб молодого працездатного віку. Аварії на транспорті та промислового виробництва, техногенні та природні катастрофи, сучасні озброєні конфлікти характеризуються високою кінетичною енергією травмуючого чинника, що веде до зростання показників у загальній структурі травматизму, серед яких 45 – 62 % займають поєднані та множинні пошкодження опорно-рухової системи, а останніми роками відмічається стійка тенденція до підвищення їх тяжкості [19]. Для осіб віком 5 – 25 років травма займає 2 місце серед причин смертності в світі [1, 5].

Множинні та поєднані переломи займають провідне місце в загальній структурі сучасного політравматизму і, за даними різних авторів, займають від 5 до 18 %.

Травматичні переломи кісток лицевого скелета становлять значну частину усіх травматичних пошкоджень щелепно-лицевої ділянки – від 84 до 88 %, за повідомленнями різних дослідників. У 80 % такі переломи трапляються за умов поєднаної травми. Встановлено динамічний приріст упродовж 5 років кількості пацієнтів із переломами нижньої щелепи в

різних її відділах. Переломи тіла щелепи становлять 14,4 %, ментального відділу – 23,3 %. Двобічні ураження спостерігаються більш як в 1/2 випадків. Дуже часто переломи тіла та відростків поєднуються з переломами суглобового відростка та кута щелепи. У 94,9 % травм щелепно-лицевої ділянки зазнають чоловіки і, відповідно, 5,1 % жінки [28].

Численні патоморфологічні дослідження довели, що кісткова тканина уламків у посттравматичний період зазнає значних змін. При травмі в кістковій тканині нижньої щелепи, найбільш наближеній до перелому, розвивається ішемія, дистрофія і остеонекроз із подальшою резорбцією та перебудовою кінців уламків. Цей процес здатний охоплювати різні ділянки ураженої кістки і проходить певні фази, кожна з яких характеризується певною інтенсивністю і співвідношенням процесів резорбції та остеогенезу. Все це призводить до змін функціональних властивостей кісткової тканини уламків [8, 15, 23, 24].

Певну проблему становлять переломи нижньої щелепи, які ускладнюються запальними процесами. Виникнення таких ускладнень тісно пов'язані із зниженням захисних сил організму.

Всі патологічні процеси, які мають місце в посттравматичний період, безпосередньо впливають на подальше загоснення тканин. При механічній травмі відбувається руйнування тканин організму, що формує зони ранового дефекту і первинного некрозу [7, 25].

Враховуючи прогресивний курс розвитку науки на посилення фундаменталізації медико-біологічних досліджень, проблема реактивності та регенерації кісткової тканини і розробка питань направленої впливу на процеси загоєння кістки є однією з актуальних проблем сучасної медицини [15].

Процес регенерації [6, 10, 45] завжди включає в себе процеси розпаду пошкоджених клітин, становлення міжклітинних зв'язків та адаптаційної перебудови регенерату. В основі регенерації кістки лежить взаємодія трьох основних біологічних елементів: клітин, чинників росту і диференціювання, міжклітинної кісткової речовини [38]. Основними одиницями регенерації кістки є клітини [2].

У результаті прямого впливу на кісткову тканину травмуючого агента клітини окістя зазнають морфофункціональних змін, які характеризуються втратою ними проліферативних здібностей або порушенням клітинної морфології [4, 37].

У кістково-мозкових просторах гемопоетична, фіброзна і жирова тканини гинуть в результаті прямого фізичного впливу, а також через пошкодження судин і порушення кровообігу. Клітинні елементи пошкоджених тканин зазнають різноманітних ступенів деструкції, що, у свою чергу, слугує пусковою стадією запалення. Запальний процес виступає як індикатор, який запускає ряд каскад системних і місцевих механізмів загоєння кістки [17, 18]. Розрив кровоносних судин супроводжується крововиливом, внаслідок чого активується згортальна функція крові. Вторинний гомеостаз призводить до формування фібринового згустка, який підвищує щільність тромбу і закріплює його на судинній стінці у місці пошкодження. Протягом першої доби в цій зоні розвивається гостре запалення, відбувається ексудація тканинної рідини, міграція лейкоцитів і макрофагів [16]. Під час плазмового гомеостазу відбувається виділення ферментів, які забезпечують проникність стінки судини [31, 47]. Ця фаза первинної тканинної відповіді (фаза ранніх посттравматичних змін) триває приблизно 24 – 48 год.

Впродовж першого тижня збільшується кількість паратгормону в 3,5 рази, який стимулює остеобласти до синтезу гранулоцитарного колоніестимулювального чинника, що впливає на клітини макрофагального ряду, та

у кінцевому підсумку закінчується утворенням остеокластів. Остеокласти беруть участь у резорбції міжклітинного матриксу і некротизованих фрагментів кістки та беруть участь у ремоделюванні кісткових фрагментів на початковій стадії остеогенезу. На початкових стадіях загоєння кісткові уламки з'єднуються за допомогою грануляційної тканини, яка формується з фібробластів, макрофагів та інших клітинних елементів [1, 41].

По обидва боки від лінії перелому порушений кровообіг призводить до загибелі остеоцитів у складі остеонів, про що свідчать порожні остеоцитарні лакуни, які на межі з живою кісткою можна виявити вже через 2 доби [9, 11]. Після цього утворений дефект заповнюється кров'ю з формуванням кров'яного згустка. У цей же період часу відзначається початок індукції остеогенезу за рахунок активації неспецифічних факторів росту, що дають сигнал до проліферації кровоносних судин і остеогенних клітин [21, 33]. Вже до кінця другої доби клітини, що являють собою розосереджений камбій кісткової тканини – стовбурові стромальні клітини у складі строми кісткового мозку, остеогенні клітини періосту, остеонів і ендосту починають проліферувати. В результаті активного розмноження камбіальних клітин окістя значно потовщується її внутрішній шар, поступово формується періостальна частина кісткового регенерату. Утворені остеобласти синтезують органічний матрикс (остеоїд) [30, 40] шляхом секреції і відкладення колагенових волокон. Секретуючі остеоїд остеобласти з'єднуються за допомогою відростків між собою і життєздатними остеоцитами трабекул. Таким чином, створюється основа для відновлення частково зруйнованої кісткової балки [1, 13, 14, 22].

При переломі нижньої щелепи в перші 10 діб після травми посилюється хемілюмінесценція в сироватці крові й підвищується концентрація гідропероксидів, ТБК-активних продуктів ПОЛ, дієнових кон'югатів [32]. Крім того, знижується активність ферментів антиоксидантного захисту.

У другій фазі репаративного процесу, в міру очищення рани і відновлення колатерального кровотоку в зоні пошкодження, анаболічні явища починають переважати над катаболічними. Основним моментом у цей період є диференціювання клітин несформованого реге-

нерату. В. С. Астахова, Л. М. Панченко (2002) вважають, що тип регенерації кісткової тканини визначається в основному місцевими умовами в зоні пошкодження і залежить від величини редокс-потенціалу і ступеня напруження кисню. Для забезпечення первинного загоєння кістки потрібний більший рівень окисно-відновних процесів, ніж для хрящової і сполучної тканин [27]. Отже, при значно зниженому напруженні кисню в тканинах, підвищенні продукції АФК та активації анаеробного гліколізу, процеси ПОЛ можуть значно інтенсифікуватися.

Однак ще більш значні розлади виникають після відновлення кровотоку в тканинах. При порушенні кровотоку вільнорадикальні реакції є провідними патогенетичними механізмами пошкодження тканин. Парадоксально, але відновлення кровотоку і подальша реперфузія після більш-менш тривалої ішемії викликає подальше погіршення стану тканин, механізм якого цілком і повністю опосередковується АФК, що продукуються ксантиноксидазою [29].

Фермент ксантиноксидаза широко представлений в різних органах і тканинах, особливо високий його вміст в ендотелії кровеносних судин [20]. Відома провідна роль ксантиноксидази при радикалоутворенні в ішемізованій тканині. Оксидазна форма ксантиноксидази каталізує окиснення гіпоксантину до сечової кислоти, в ході реакції на один моль сечової кислоти утворюється чотири моли супероксиданіон-радикала.

Зазвичай ксантиноксидаза знаходиться в дегідрогеназній формі, але при розвитку гіпоксії зворотно або незворотно переходить в оксидазну форму. Ключова роль при переході ферменту з однієї форми в іншу належить змінам співвідношення між відновленими та окисненими тіоловими групами в молекулі. В умовах гіпоксії окиснені тіолові групи НАД-залежну дегідрогеназну форму ферменту трансформують в оксидазу, процес може активізуватися при накопиченні АМФ та ГМФ. Перехід ферменту стає незворотним при активації протеаз серинового типу та відділенні від молекули поліпептиду масою 20 000 дальтон [36].

Крім того, деякі вчені виявили, що при розвитку гіпоксії аж до повної аноксії не відбувається синтез супероксиданіон-радикалу,

його генерація стрімко запускається саме при реоксигенації ішемізованих тканин [26]. Ідеальною моделлю для запуску цього процесу є відновлення кровотоку в ділянці відламків кістки після деякого періоду циркуляторної гіпоксії.

Контроль за фізіологічним рівнем ПОЛ здійснює потужна антиоксидантна система. Антиоксидантна система захисту організму контролює і гальмує всі етапи вільнорадикальних реакцій, починаючи від їх ініціації і закінчуючи утворенням гідроперекисів та МДА. Основний механізм контролю цих реакцій пов'язаний з ланцюгом оборотних окисно-відновних реакцій [3].

Антиоксидантна система включає широкий клас неферментативних (α -токоферол, аскорбінова кислота, В-каротин, сечова кислота, убіхінон) і ферментативних (супероксиддисмутаза, церулоплазмін, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза) сполук різної хімічної природи, здатних гальмувати вільнорадикальне окиснення, антиоксиданти, а також антиоксидантні ферменти [39, 43].

Антирадикальне інгібування здійснюється ланцюгом глутатіон-аскорбат-токоферол-поліфенол. Поряд з ним беруть участь ферменти, що каталізують окисно-відновні перетворення глутатіону — аскорбат- та глутатіонзалежні редуктази і дегідрогенази, а також розщеплюють перекиси — каталаза і пероксидаза [35].

В оксидантному стресі велике значення має гідроперекис нітриту, який виділяється при функціонуванні ендотеліальних клітин, макрофагів і нейтрофілів. Сильні окиснювальні властивості цього іона визначають його місце в запальних процесах як медіатора токсичності. Одним із ключових компонентів антиоксидантного захисту, який слугує для запобігання розвитку пошкоджувального ефекту активних форм кисню, пероксидів ліпідів в організмі є Se-залежна глутатіонпероксидаза. Вона є першою лінією захисту клітин і являє собою гомотетрамерний селенопротеїд, для синтезу якого необхідний селен [42, 44]. Se-залежна глутатіонпероксидаза відновлює пероксид до нітрит-іона. В даний час виділено й охарактеризовано цілу серію глутатіонпероксидаз плазми, еритроцитів, шлунково-кишкового тракту та ін. [46].

Крім того, система антиоксидантного захисту є важливою ланкою не тільки в знешко-

дженні вільних радикалів, але й бере участь у реакціях багатьох метаболічних процесів [12]. Попри це відомо, що у пацієнтів з переломом щелепних кісток потужність антиоксидантної системи значно знижується.

Таким чином, вищесказане свідчить про важливу роль системи ПОЛ-АОЗ у процесі

регенерації кісткової тканини при її пошкодженні й розвитку запальних ускладнень. Отже, корекція даної ланки патогенезу має стати невід'ємною частиною комплексного лікування пацієнтів із переломами щелепних кісток.

Список літератури

1. Аврунин А. С. Остеоцитарное ремоделирование: история вопроса, современные представления и возможности клинической оценки / А. С. Аврунин // Травматология и ортопедия России. — 2012. — № 1 (63). — С. 128–134.
2. Бумейстер В. І. Сучасний погляд на репаративний остеогенез / В. І. Бумейстер, М. В. Погорелов // Світ медицини та біології. — 2008. — № 4. — С. 104–110.
3. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
4. Влияние механизма травмы на состояние периостальных источников остеорепарации / [В. Г. Климовицкий, В. М. Оксимец, В. Ю. Черныш и др.] // Травма. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 30–35.
5. Волотовська Н. В. Особливості реакції пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та цитолізу під впливом травми різного ступеня тяжкості / Н. В. Волотовська, А. А. Гудима // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2012. — № 1. — С. 29–33.
6. Гололобов В. Г. Скелетные ткани. Посттравматическая регенерация // В. Г. Гололобов. — Руководство по гистологии. — СПб.: СпецЛит, 2001. — Т. 1. — С. 328–336.
7. Горидова Л. Д. Несращения плечевой кости (факторы риска) / Л. Д. Горидова, К. К. Романенко // Ортопед., травматол. — 2000. — № 3. — С. 72–76.
8. Григоровский В. В. Посттравматические поражения костей: патоморфология и патогенез: дис. ... д. мед. наук: 14.03.02 / В. В. Григоровский. — К., 2001. — 312 с.
9. Гумінський Ю. Й. Сучасні аспекти екоморфології репаративного остеогенезу / Ю. Й. Гумінський, О. В. Кореньков // Вісник СумДУ. Серія Медицина. — 2009. — Т. 1, № 2. — С. 17–22.
10. Данилов Р. К. Учение о гистогенезе и регенерации тканей: современное состояние и перспективы развития / Р. К. Данилов // Морфологические основы гистогенеза и регенерации тканей. — СПб.: ВМедА, 2001. — С. 3-4.
11. Данилов Р. К. Экспериментально-гистологический анализ гистогенеза и регенерации тканей (некоторые итоги XX в. и перспективы дальнейших исследований) / Р. К. Данилов, Т. Г. Боровая, Н. Д. Клочков // Морфология — 2000. — Вып. 4. — С. 7–16.
12. Дедух Н. В. Препараты кальцит и витамины D₃ в профилактике, лечении остеопороза и остеопоротических переломов / Н. В. Дедух // Український медичний альманах. — 2005. — Т. 8, № 2. — С. 44–48.
13. Дедух Н. В. Скелетные ткани / Н. В. Дедух, Е. Я. Панков // В кн.: Руководство по гистологии. — СПб.: СпецЛит, 2001. — Т. 1. — С. 284–327.
14. Использование метода профилометрии для количественной характеристики микрорельефа периостальной поверхности кости / Ю. Ю. Астахов, А. А. Докторов, И. В. Матвейчук, Ю. И. Денисов-Никольский // В кн.: Биомедицинские технологии. Труды Науч.-исслед. и учебно-метод. Центра био.-мед. технологий ВИЛАР. — М., 1999. — Вып. 12. — С. 53–70.
15. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости / А. А. Корж, А. М. Белоус, Е. Я. Панков. — М.: Медицина, 1972. — 232 с.
16. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости / А. А. Корж, А. М. Белоус, Е. Я. Панков. — М.: Медицина, 1972. — 232 с.
17. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н. А. Корж, Н. В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2006. — № 1. — С. 76–84.
18. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома / Н. А. Корж, Л. Д. Горидова, К. К. Романенко // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2006. — № 2. — С. 99–105.
19. Кривенко С. М. Патогенез позадной та множинної кістякової травми опорно-рухового апарату / С. М. Кривенко // Травма. — 2008. — Т. 9, № 2. — С. 96–106.
20. Лаврищева П. И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / П. И. Лаврищева, Г. А. Оноприенко. — М.: Медицина, 1996. — 208 с.
21. Мінеральний склад кістки в різні терміни репаративного процесу / В. З. Сікора, В. І. Бумейстер, О. О. Устянський // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2007. — № 2. — С. 150–153.
22. Морфофункциональная организация реактивности и регенерация костной ткани / [Гололобов В. Г., Дулаев А. К., Деев Р. В., Цыган Е. Н.]. — СПб.: Военно-медицинская академия, 2006. — 47 с.
23. Нагірний Я. П. Вплив гострої травми на ультраструктурні зміни в клітинах окістя у хворих з травматичними переломами нижньої щелепи / Я. П. Нагірний // Вісник стоматології. — 2010. — № 4. — С. 66–68.
24. Оноприенко Г. А. Вазкуляризація кісток при переломах і дефектах / Г. А. Оноприенко. — М.: Медицина, 1995. — 224 с.

25. Особенности метаболизма компонентов регенерата кости при различных условиях репаративного остеогенез / Кладченко Л. А., Горидова Л. Д., Малышкина С. В., Романенко К. К. // Украинський медичний альманах. — 2001. — Т. 4, № 4. — С. 67–72.
26. Особенности метаболизма компонентов регенерата кости при различных условиях репаративного остеогенез / Л. А. Кладченко, Л. Д. Горидова, С. В. Малышкина, К. К. Романенко // Украинський медичний альманах. — 2001. — Т. 4, № 4. — С. 67–72.
27. Оценка показателей репаративного остеогенеза нижней челюсти и крыла подвздошной кости у человека / В. С. Астахова, В. А. Маланчук, Л. М. Панченко, О. Л. Циленко // Украинський медичний часопис. — 2002. — № 3. (29). — С. 136–141.
28. Погранична Х. Р. Структура травматичних пошкоджень щелепно-лицевої ділянки: статистичні тенденції / Х. Р. Погранична, І. С. Сороківський // Практична медицина. — 2009. — Т. 15, № 4. — С. 43–47.
29. Попсуйшапка А. К. Сращение отломков после перелома кости / А. К. Попсуйшапка, В. А. Литвишко, О. А. Подгайская // Международный медицинский журнал. — 2009. — № 2. — С. 73–80.
30. Порушення процесів репаративного остеогенезу при діафізарних переломах довгих кісток (чинники ризику, діагностика, лікувальна тактика) / М. О. Корж, Л. Д. Горидова, К. К. Романенко, В. І. Тарасенко // Травма. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 134–139.
31. Сидоркина А. Н. Биохимические аспекты травматической болезни и ее осложнений / А. Н. Сидоркина, В. Г. Сидоркин. — Н. Новгород: ННИИТО, 2007. — 120 с.
32. Ступницький Р. Н. Стан процесів кісткового метаболізму в осіб з різною щільністю кісткової тканини альвеолярних відростків / Р. Н. Ступницький // Украинський стоматологічний альманах. — 2008. — № 1. — С. 4–6.
33. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования / А. С. Аврунин, Р. М. Тихилов, А. Б. Абопин, И. Г. Щербак // Морфология. — 2005. — Т. 127, № 2. — С. 78–82.
34. Otmar L. Polytrauma: pathophysiology, priorities, and management / L. Otmar // Trentz. — 2000 — P. 661–673.
35. Altered fracture repair in the absence of MMP9 / O. Colnot, Z. Thompson, T. Miclau [et al.] // Development. — 2003. — Vol. 120. — P. 4123–4133.
36. Amit S. Mistry Tissue Engineering Strategies for Bone Regeneration / Mistry Amit S., Mikos Antonios G. // Adv. Biochem. Engin. Biotechnol. — 2005. — № 94. — P. 2.
37. Augat P. Mechanics and mechnobiology of fracture healing in normal and osteoporotic bone / P. Augat, U. Simon, A. Liedert // Osteoporos. Int. — 2005. — Vol. 16. — P. 36–43.
38. Carmouche J. J. Lead exposure inhibits fracture healing and is associated with increased chondrogenesis. delay in cartilage mineralization, and a decrease in osteoprogenitor frequency / J. J. Carmouche, J. E. Puzas, X. Zhang // Environmental Health Perspectives. — 2005. — Vol. 113, № 6. — P. 749–755.
39. Carter D. R. Mechanobiology of skeletal regeneration / D. R. Carter // Clin. Orthop. — 1998. — № 355, Suppl. — P. 541–555.
40. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair / X. Zhang, E. Schwarz, D. Young [et al.] // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 109. — P. 1405–1415.
41. Defective extracellular matrix reorganization by chronic wound fibroblasts is associated with alterations in TIMP-1, TIMP-2, and MMP-2 activity / H. Cook, K. J. Davies, K. G. Harding [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 2000. — Vol. 115. — P. 225–233.
42. Ex vivo expansion and subsequent Infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use / H. M. Lazarus, S. E. Haynesworth, S. L. Gerson [et al.] // Bone Marrow. Transplant. — 1995. — Vol. 16. — P. 557–564.
43. Sandor G. K. B. Bone Regeneration of the Craniomaxillofacial and Dento-alveolar Skeletons in the Framework of Tissue Engineering / G. K. B. Sandor, T. C. Lindholm, C. M. L. Clokie // Int. J. Bone. — 2003. — P. 1–46.
44. Gene expression in older rats with delayed union of femoral fracture / R. A. Meyer, M. H. Meyer, M. Tenholder [et al.] // J. Bone Jt. Surg. — 2003. — Vol. 85-A. — P. 1243–1254.
45. Local tissue properties in bone healing: influence of size and stability of the osteotomy gap / P. Augat, K. Margevicius, J. Simon [et al.] // J. Orthop. Res. — 1998. — Vol. 16. — P. 475–481.
46. Mackenzie T. C. Human mesenchymal stem cells: insights from a surrogate in vivo assaysystem / T. C. Mackenzie, A. W. Flake // Cells Tissues Organs. — 2002. — Vol. 171., № 1. — P. 90–95.
47. Webb J. C. J. A review of fracture healing' / 280. / J. C. J. Webb, J. A. Tricker // Current Orthopaedics. — 2000. — Vol. 14. — P. 457–463.

Отримано 16.01.15