УДК 616.72-018.3

НЕРЕШЁННЫЕ ВОПРОСЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩЕВОЙ И КОСТНОЙ ТКАНИ (ОБЗОРНО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ СТАТЬЯ)

[1]Ежов М.Ю., [2]Ежов И.Ю., [3]Кашко А.К., [1]Каюмов А.Ю., [1]Зыкин А.А., [1]Герасимов С.А.

[1]ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: ezha2000@mail.ru;

[2]ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород;

[3]ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород

Описаны возможности воздействия на репаративную регенерацию хрящевой и костной ткани, ее основные условия и особенности. Представлены механизмы повреждения хрящевой ткани, вызывающие развитие дегенеративно-дистрофических поражений суставов в связи с микроструктурными и биомеханическими особенностями гиалинового суставного хряща. Выявлены основные направления медицинского влияния на ускорение регенерации суставного хряща и субхондральной кости в различных условиях. Определены решенные вопросы за последние десятилетия разработки этой проблемы мировой наукой. Представлены нерешенные и находящиеся в процессе исследования работы по влиянию на репаративную регенерацию хрящевой и костной ткани как в России, так и за рубежом. Описаны основные способы и средства воздействия на регенерацию исследуемых тканей как в эксперименте, так и в клинике. Определены основные нерешенные фундаментальные и прикладные аспекты работы по воздействию на регенерацию суставного хряща и костной ткани.

Ключевые слова: хрящ, кость, регенерация, проблемы

UNRESOLVED ISSUES OF THE CARTILAGE AND THE BONE REGENERATION (REVIEW)

[1]Yezhov M.Y., [2]Yezhov I.Y., [3]Kashko A.K., [1]Kayumov A.Y., [1]Zykin A.A., [1]Gerasimov S.A.

[1]Federal Regional Medical Research Center of Health Ministry, Nizhniy Novgorod, e-mail: ezha2000@mail.ru;

[2]Federal Regional Medical Center of Federal Medical-Biological Agency, Nizhniy Novgorod;

[3]Nizhny Novgorod State Medical Academy of Health Ministry, Nizhniy Novgorod

The article concerns possibilities of influencing on reparative regeneration of cartilage and bone, its basic conditions and characteristics. The mechanism of the cartilage damage, causing the development of degenerative joint diseases due to the microstructural and biomechanical features of hyaline articular cartilage. There was described the basic direction of the medical impact on the speed of regeneration of articular cartilage and subchondral bone in a variety of conditions. Author identified outstanding issues in the last decades, the development of the problem of world science. This review presents persistent and investigating issues of the influence on the reparative regeneration of cartilage and bone, both in Russia and abroad. The basic methods and means to influence the regeneration of tissues were examined, both in experiments and in the clinic. Author describes main outstanding fundamental and applied aspects of work on the effects on the regeneration of joint cartilage and bone.

Keywords: cartilage, bone, regeneration, problems

Репаративная регенерация хрящевой и костной тканей является физиологическим процессом, возникающим в ответ на развитие патологических изменений в суставе. Она подразумевает образование новой ткани для восстановления структуры и функции на месте повреждения.

Известно, что дегенеративно-дистрофические поражения суставов являются процессом, при котором развиваются нарушения метаболизма не только в суставном гиалиновом хряще, но и в субхондральной кости и окружающих сустав мягких тканях. Причиной этого процесса является повреждение структур поверхностного слоя хряща с последующим изменением матрикса. Только после этого формируются изменения в субхондральной кости, в том числе сопровождающиеся асептическим некрозом костной ткани [5, 20, 36]. В связи с этим проблема репаративной регенерации хрящевой и костной тканей является единой [8].

Репаративная регенерация приводит к замещению гиалинового хряща волокнистым, образованию остеофитов, уплотнению капсулы. Выполнение артропластических операций и замещение дефектов различными трансплантатами также ведет к формированию фиброзной ткани [20].

В мире ведутся активные поиски методов воздействия на репаративный процесс, в частности, путем генной инженерии [17, 13, 29, 31]. В течение многих десятилетий прошлого века велись разработки основополагающих аспектов влияния на регенерацию хрящевой и костной тканей с целью

максимально полного восстановления их структуры и функции. Однако до сих пор эта проблема не нашла окончательного решения. Многочисленные публикации порой носят противоречивый характер. Отсутствует общепринятый стандарт обследования больных, их лечения, способов патогенетического лечения с учетом возможностей регенерации суставных тканей.

Цель исследования: определить основные нерешенные вопросы воздействия на регенерацию хряща и кости и выявить направления работы по стимуляции регенерации хрящевой и костной тканей.

Важными вопросами, подвергнутыми тщательному изучению в последние десятилетия, являлись следующие.

В первую очередь, понимание того, каким образом и за счет чего происходят повреждения **хряща**, вызывающие репаративную регенерацию, а также определение особенностей репаративной регенерации костной ткани.

Исследователи отметили, что изменения в суставном хряще возникают постоянно при обычной двигательной физиологической нагрузке, к которой адаптирован организм, и в этом случае в период покоя утраченные структуры восстанавливаются за счет физиологической регенерации, то есть при снижении нагрузки происходит восстановление без утраты функции [12].

В то же время возникновение более выраженной деструкции с повреждением всего поверхностного слоя хряща указывает на выход периода динамической нагрузки за пределы физиологического временного диапазона. Для восстановления вышеуказанных изменений должно потребоваться длительное время. Однако при этом маловероятно, что произойдет полное восстановление без остаточных структурных явлений. Последние могут быть основанием для развития остеоартроза. В частности, нарушения как морфологии, так и биохимии хряща наблюдали при перегрузке в виде бега в экспериментах на собаках [4, 42].

Аналогичные деструктивные изменения суставного хряща обнаружены при избыточном весе животных, показанные в работах Ю.И. Денисова-Никольского, С.П. Миронова, Н.П. Омельяненко, И.В. Матвейчука [15, 19].

Другой крайностью, приводящей к появлению структурных признаков остеоартроза, является длительная гиподинамия, встречающаяся и у человека. При этом состоянии на первом этапе замедляется кровоснабжение синовиальной оболочки и костного мозга неработающими мышцами, на втором – циркуляция тканевой жидкости в суставном хряще и субхондральной кости [15]. Все это приводит к атрофическим изменениям в суставном хряще.

Биомеханически хрящ является композитным материалом, состоящим из протеогликанов, коллагеновых фибрилл [45] и воды. Такая структура обусловливает повышенную вязкоупругость, проявляющуюся в сочетании эластичности и пластичности [35]. Деформация хряща под воздействием давления обуславливается перемещением воды и макромолекулярными изменениями в экстрацеллюлярном матриксе [19].

В результате функциональных особенностей сустава хондроциты постоянно подвергаются компрессии [46], которая обусловливает их основные свойства. Передатчиком сигналов механического воздействия в клетку является перицеллюлярный матрикс. Он окружает один или несколько хондроцитов и, в отличие от остального экстрацеллюлярного матрикса, имеет коллаген VI типа, позволяющий передавать механический импульс клетке. Эта механотрансдукция происходит путем гиперполяризации клеток, за счет механического изменения ионных каналов и путем молекулярного взаимодействия, влияющего на экспрессию структурных макромолекул матрикса [37, 30]. Эти макромолекулы, в свою очередь, обусловливают анаболические процессы (ростовые факторы, цитокины).

Известно, что незначительная компрессия вызывает временное увеличение экспрессии мРНК агрекана [47], что подтверждает механическую модуляцию биохимических процессов путем механотрансдукции.

При умеренной нагрузке принимающий участие в механотрансдукции интегрин αVβ5 активирует экспрессию интерлейкина-4. Интерлейкин-4, в свою очередь, ингибирует катаболические факторы: провоспалительный цитокин – интерлейкин-1β и фактор некроза опухолей TNFα. Такая реакция свойственна только здоровым хондроцитам при нормальных нагрузках и отсутствует при дегенерации [37].

При тяжелых перегрузках дегенерация хряща развивается в результате противоположных биохимических процессов. В дополнение к ним происходит экспрессия ростового фактора сосудистого эндотелия и угнетение эндостатина, фрагмента макромолекулы коллагена XVIII типа, который

оказывает антагонистический эффект. В результате прорастание капилляров в ткань гиалинового суставного хряща вызывает его неизбежную гибель [39].

Эксперименты, подразумевающие повреждающую компрессию на хрящ, подтвердили роль механотрансдукции в жизни хряща общим угнетением биохимических и биомеханических свойств хондроцитов, в частности угнетением биосинтеза агрекана [32, 48].

Как показали многодесятилетние исследования жизни хряща, биомеханические свойства ткани являются следствием механических нагрузок, определяющих биохимические экстра-, интра- и интерцеллюлярные процессы [33]. Например, известно, что модуль компрессии локтевого и коленного суставов человека отличается в два раза [50]. Таким образом, по словам Н.П. Омельяненко [19], хрящ является механобиохимической структурой.

Особенностью репаративной регенерации **кости** является ее многоэтапность и длительность. Однако результатом может являться полноценная зрелая кость. В отличие от нее, ткань суставного гиалинового хряща после его разрушения не способна полностью восстановиться и представляет собой в лучшем случае гиалиноподобный хрящ. В то же время именно повреждение суставного хряща запускает патологический механизм, ведущий к повреждению всех тканей, окружающих сустав, в первую очередь, костной.

Известно, что процесс репаративной регенерации кости состоит из пяти стадий: повреждение, последствия первичной деструкции, рост грануляционной ткани, образование первичного ретикулофиброзного регенерата, ремоделирование регенерата. Последняя стадия морфологически может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет в зависимости от начальных условий [7, 14].

При этом первым этапом непосредственно костной регенерации является пролиферация предшественников остеогенных клеток, их миграция в область дефекта (повреждения) и дифференцировка. Предшественники постоянно присутствуют в костной ткани и расположены бессистемно. В результате деятельности клеток дифферонов дефект заполняется волокнистыми элементами и гранулярным материалом, содержащим протеогликаны, необходимые для синтеза коллагена. Врастание сосудов в эту область стимулирует дальнейшую дифференцировку и формирование костных клеток. Вторым этапом идет ремоделирование костных балок и дальнейшая дифференцировка предшественников. После формирования органотипичной костной ткани ремоделирование может повторяться неоднократно в зависимости от условий механотрансдукции [16].

Однако в случае выраженного повреждения костной ткани, нарушения ее питания полноценная регенерация невозможна. При значительном нарушении кровоснабжения костной ткани (в частности, субхондральной) дифференцировка предшественников остеогенных клеток значительно замедляется или прекращается, рост грануляционной ткани невозможен либо также резко снижен. В результате образование регенерата идет по патологическому пути. Развивается асептический некроз костной ткани, ее резорбция с формированием костных кист, компенсаторная выраженная краевая гипертрофия. Это типично для случаев повреждения хрящевой и костной ткани суставов [9, 1, 12].

Таким образом, основными условиями регенерации кости являются не только стимуляция регенерации хрящевой ткани с замещением первичных хрящевых дефектов, но и сохранение физиологических механобиохимических факторов. Принципиально важным является сохранение, восстановление и стимуляция полноценного питания субхондральной кости. При этом процессы регенерации обеих тканей являются в значительной мере взаимосвязанными.

Во вторую очередь, на основании морфологических знаний, исследователи определяли возможности воздействия на регенерацию путем решения проблем формы трансплантата, характера реципиентного ложа, степени их контакта и определения размеров трансплантата, адекватного возможностям регенерации [14, 43].

Было доказано, что успешная регенерация происходит на глубину трансплантата не более 2–3 мм. При этом трансплантат оказывает стимулирующее регенерацию воздействие на воспринимающее ложе [3].

Еще с начала прошлого века были проведены множественные сравнительные исследования по форме и характеру трансплантатов. Было изучено применение фрагментов суставного хряща, костно-хрящевых колпачков, костно-хрящевых конусовидных трансплантатов, деминерализованных костных трансплантатов, консервированных различными способами, в том числе замороженных

и высушенных, синтетических имплантатов, в частности, подобных препарату «Биоматрикс», пористые керамические имплантаты [11, 21, 18, 6, 34, 40, 41].

В процессе экспериментов было определено, что применение деминерализованного костного трансплантата значительно эффективнее стимулирует процесс регенерации, нежели применение хрящевого трансплантата или выполнение артропластических операций без замещения дефектов трансплантатами. При этом отмечено, что при использовании деминерализованного костного трансплантата уже через месяц после оперативного вмешательства начинается процесс регенерации с образованием гиалиноподобного хряща на уровне суставной поверхности. А к концу первого года после операции происходит восстановление структуры губчатой кости и полное заполнение хрящевого дефекта гиалиноподобным хрящом. При отсутствии трансплантатов костный дефект восстанавливается лишь частично, и даже через год после операции хрящевой дефект замещается не полностью и лишь плотноволокнистой соединительной тканью [5, 14].

Сегодня известны основные **механизмы** репаративной регенерации, которая запускается вследствие повреждения структуры клеток с последующим запуском каскада биохимических реакций. Т.е. роль стимуляторов регенерации могут играть продукты распада тканей. Это факторы роста, синтезируемые фибробластами, и морфогенетические белки волокнистых структур, выделяющиеся при разрушении.

К неспецифическим факторам, влияющим на регенерацию, относятся обширность повреждения, степень сохранности трофики, скорость ее восстановления, общесоматическое состояние организма. Следовательно, что особенно актуально для костной регенерации, стимулировать ее можно либо путем применения активаторов ангиогенеза, либо активаторами кровотока. К ним относятся факторы роста. Известны экспериментальные работы на кроликах, которым для роста сосудов применяли адреналовый экстракт надпочечников и антиоксиданты. Развитие сосудистого русла ускоряло регенерацию [12]. К настоящему времени известны и различные иные методы стимуляции репаративных процессов, как современные, так и представляющие исторический интерес, в частности, с использованием гелий-неонового лазера, постоянного магнитного поля, электростимуляции, ультразвука, индуктотермии, УВЧ-терапии, гравитационной терапии, растворов солей кальция, молочной кислоты и др. Такие методы вызывают локальную гиперемию и усиление микроциркуляции крови [23, 21, 22, 24, 28, 27].

Известны специфические стимуляторы процессов репаративной регенерации. Так, костный морфогенетический белок (BMP) стимулирует преобразование предшественников и стволовых клеток в остеобласты (остеоиндуктивный остеогенез).

Возможна трансплантация аутоклеток дифферона в зону репарации (иногда с помещением их на синтетические носители) и имплантация остеоиндуктивных и остеокондуктивных материалов. В последнем случае искусственные имплантаты являются основой для прорастания сосудов и последующего врастания клеток из реципиентного ложа (остеокондуктивный остеогенез). Это применение синтетических препаратов («Биоматрикс» и др.), пористые керамические имплантаты, гидроксиапатитные покрытия различной микроструктуры, применение синтетических носителей для остеотрансплантатов.

Воздействие факторов роста (TGFβ, IGF-I, IGF-II, PDGF, bFGF, aFGF, BMPs) является стимулированным остеогенезом. Эти факторы постоянно присутствуют в костной ткани, являясь стимуляторами и физиологической регенерации, активизируя пролиферацию, дифференцировку, ангиогенез и минерализацию.

К современным разработкам можно отнести следующие. Это исследования по обработке трансплантатов – выбор особых условий для подготовки деминерализованных трансплантатов, в частности, использование предварительно замороженных и высушенных трансплантатов, применение васкуляризированных трансплантатов для костной пластики, применение трансплантатов, насыщенных специфическими стимуляторами – факторами роста, а добавление аутологичного костного мозга к деминерализованному трансплантату приближает его свойства к таковому с сохраненным кровоснабжением [10, 12, 49, 26].

Вопрос о сравнительной эффективности деминерализованных и частично-деминерализованных трансплантатов, а также их форме и способе установки остается до сих пор не решенным. Было доказано, что деминерализованный костный трансплантат в виде полого цилиндра с перфорированными стенками, установленный с частичным погружением, создает условия для продольного ориентирования компактной

кости в зоне дефекта. Такая структура обеспечивает свободную циркуляцию предшественников и стимуляторов [12].

Однако использование в практике перечисленных разработок связано с чрезвычайно значительными трудностями, что масштабно ограничивает их применение [44, 25].

К сожалению, нельзя назвать ни одну из методик, которая бы позволяла решить проблемы стимуляции хрящевой и костной репаративной регенерации. Тем не менее, по мнению ведущих отечественных морфологов, основным перспективным направлением изучения возможности влияния на регенерацию являются новые экспериментальные исследования, в особенности с применением частично деминерализованного трансплантата [12].

На основании результатов многолетних исследований различные авторы считают, что, несмотря на множество предложенных методик, разработка действительно эффективных способов воздействия на репаративную регенерацию требует дальнейшего проведения современных экспериментальных исследований с применением различных видов имплантатов, изучением их перестройки и эффективности, использованием современных стимуляторов регенерации, повышения уровня метаболизма в зоне регенерации, так как при значительных дефектах не может произойти полноценное восстановление не только хрящевой, но и костной ткани [7, 9, 16, 2, 14, 1, 12].

Заключение

Основой и стимуляторами репаративной регенерации хрящевой и костной ткани, ведущими к нормализации их структуры и, следовательно, функции, являются трансплантаты, применяемые для замещения костно-хрящевых дефектов различной этиологии и имеющие сходный патогенез.

Наилучший по свойствам трансплантат должен иметь структуру, аналогичную замещаемой ткани, нести в себе клетки-предшественники и стимуляторы регенерации.

Важнейшими условиями для биологической активности трансплантатов являются остеокондуктивность, остеоиндуктивность, стимуляционная активность, пористость, резорбируемость, высокая удельная поверхность, оптимальная форма и способ установки в реципиентное ложе.

В настоящее время не решены следующие вопросы:

– не определен оптимальный характер трансплантата – имеющий синтетическую контактную основу с ложем или нет;

– не определена наилучшая форма трансплантата – полый, перфорированный, цельноцилиндрический, конусовидный;

– не определена морфология трансплантата, адекватная возможности регенерации – деминерализованный или частично деминерализованный.

Решение проблемы стимуляции регенерации должно быть сосредоточено на влиянии на внутритканевую среду и влиянии на генетическую программу клеток-предшественников с целью повышения скорости метаболических процессов в зоне регенерации. Однако процедура использования высокоактивных биохимических факторов стимуляции не доведена до совершенства и максимальной эффективности в связи с высокой сложностью выделения и получения факторов стимуляции.

Кроме того, в настоящее время нет широкого использования современных, в том числе щадящих малоинвазивных оперативных вмешательств, снижающих количество послеоперационных осложнений, приводящих к дегенерации хряща.

Таким образом, очевидно, что проблема дальнейшего изучения вопросов регенерации хрящевой и костной тканей является фундаментальным разделом современной науки, разработка которого приведет к значительному повышению эффективности медицинской помощи населению и качества жизни пациентов с ортопедической патологией, в частности, с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов.

Список литературы

1. Баиндурашвили А.Г., Нестеров С.В., Сулиха В.К. и др. Закрытый остеосинтез эластичными гвоздями TEN // Актуальные проблемы детской травматологии. – СПб., 2007. – С. 56–57.

2. Барабаш А.А. Свободная костная пластика дистракционного регенерата при замедленном костеобразовании // Вестник травматологии и ортопедии. – 2000. – № 2. – С. 5–10.

3. Виноградова Т.П., Лаврищева Г.И. Регенерация и пересадка костей. – М., 1974. – 246 с.

4. Ежов М.Ю., Кочетков А.Г. Индивидуально-дозированные физические нагрузки как метод изучения тканей опорно-двигательного аппарата // Современные технологии в травматологии и ортопедии: Мат. юбил. научн. конф. – С-Пб., 2010.

5. Ежов Ю.И. Реконструктивно-восстановительные операции при дегенеративно-дистрофических заболеваниях тазобедренного сустава // автореф. дис ... д.м.н. – М., 1989. – 30 с.

6. Карпов И.Н. Использование деминерализованного костного матрикса для восстановления поврежденных длинных трубчатых костей со значительными дефектами (экспериментальное исследование): Автореф. дисс. … к.м.н. – М., 2002.

7. Корж А.А., Белоус А.М., Панков Е.Я. Репаративная регенерация кости. – М., 1972.

8. Лаврищева Г.И., Михайлова Л.Н. Кость и хрящ – структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М., 1987. – С. 154–185.

9. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенрации опорных органов и тканей. – М., 1996.

10. Лекишвили М.В., Балберкин А.В., Васильев М.Г. и др. Первый опыт применения в клинике костной патоло-

гии биокомпозитного материала «Биоматрикс» // Вестник травматологии и ортопедии. – 2002. – № 4. – С. 80–83.

11. Межинский П.С., Ивченко В.К., Степура В.В., Иванов Е.М. Использование деминерализованного матрикса при ортопедической патологии // Деминерализованный трансплантат и его применение в восстановительной хирургии. – СПб., 1993. – С. 101–103.

12. Меркулов В.Н., Дорохин А.И., Омельяненко Н.П. Нарушение консолидации костей при переломах у детей и подростков. Методы диагностики и лечения / под. ред. академика С.П. Миронова. – М., 2009. – 264 с.

13. Миронов С.П., Омельяненко Н.П., Кон Е. и др. Классификация и методы лечения хрящевых дефектов // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2008. – № 3. – С. 81–85.

14. Миронов С.П., Омельяненко Н.П., Троценко В.В. Малахов О.А. Фундаментальные исследования тканей опорно-двигательного аппарата // Современные проблемы травматологии и ортопедии. – М., 2001. – С. 15–21.

15. Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Т.2. // под ред. С.П. Миронова. – М.: Известия, 2009. – 598 с.

16. Омельяненко Н.П., Илизаров Г.А., Стецула В.И. Регенерация костной ткани. – В. кн.: Травматология и ортопедия: руководство для врачей. – М.,1997. – Т. 1. – С. 393–482.

17. Омельяненко Н.П., Миронов С.П., Денисов-Никольский Ю.И. и др. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. – № 4. – С. 85–88.

18. Омельяненко Н.П., Миронов С.П., Троценко В.В. и др. Возможности использования костного матрикса для стимуляции репаративного остеогенеза // Биомедицинские технологии (сб. научн. трудов НИЦ БМТ). – М., 2001. – вып. 15. – С. 21–25.

19. Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). – М., 2010. – С. 172.

20. Павлова В.Н., Павлов Г.Г., Шостак Н.А., Слуцкий Л.И. Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение. – М., 2011. – 552 с.

21. Савельев В.И., Карпцов В.И., Жирнов В.А. Экспериментальное изучение процессов перестройки деминерализованных костных трансплантатов под влиянием гелий-неонового лазера // Деминерализованный трансплантат и его применение в восстановительной хирургии. – СПб., 1996. – С. 25–29.

22. Семикин Г.И., Немсадзе В.П., Щукин С.И. и др. Разработка новых методов биоадекватной стимуляции репаративных процессов у детей // Хирургическая коррекция и восстановительное лечение повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей. – СПб., 1996. – С. 156–157.

23. Федоров В.Н. Влияние антиоксидантов на репаративную регенерацию костной ткани: Дисс. … канд. мед. наук. – М., 1991.

24. Шеин В.Н. Электростимуляция остеогенеза при лечении юношеского эпифизеолиза головки бедренной кости // Вестник травматологии и ортопедии. – 2003. – № 4. – С. 41–43.

25. Bahamonde M.E., Lyons K.M. BMP3: to be or not to be a BMP // J. Bone Joint Surg. [Am]. – 2001. – A Suppl. 1 (Pt 1). – P. 56–62.

26. Cong Z., Jianxin W., Huaizhi F. et al. repairing segmental bone defects with living porousceramic cylinders: an experimental study in dog femora // J. Biomed. Mater. Res. – 2001. – Vol. 55. – № 1. – P. 28–32.

27. Cornell C.N., Lane J.M. Current understanding of osteoconduction in bone regearation. – Clin. Orthop. – 1998. – 335 Suppl. – P. 267–273.

28. Dyson M., Suckling J. Stimulation of tissue repair by ultrasound: a servey of the mechanisms involved // Physiotherapy. – 1978. – Vol. 64. – № 4. – P. 105–108.

29. Evans C.H., Ghivizzany S.C., Robbins P.D. Orthopaedic gene therapy // Clin. Orthop. – 2004. – № 429. – P. 316–329.

30. Guilak F., Alexopoulos L.G., Upton M. et al. The pericellular matrix as a transducer of biomechanical and biochemical signals. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1068. – P. 498–512.

31. Hilderbrand K.A., Frank C.B., Hart D.A. Gene intervention in ligament and tendon: current status, challenges, future directions // Gene Ther. – 2004. – № 11. – P. 368–378.

32. Kurz B., Jin M., Parwan P. et al. Biosynthetic response and mechanical properties of articular cartilage after injurious compression. // J. Prtho P. Res. – 2001. – Vol. 19, № 6. – P. 1140–1146.

33. Little C.B., Ghosh P. Variation in proteoglycan metabolism by articular chondrosytes in different joint regions is determined by post-natal mechanical loading. // Osteoarthritis Cartilage. – 1997. – Vol. 5, № 1. – P. 49–62.

34. Matti H. Uber die Behandlung von Pseudoarthrosen mit Spongiosatransplantation. – Arh. Orthop. Unfallchir. – 1932. – Vol. 31. – P. 218–231.

35. Meehai N., Jamieson A.M., Blackwell J., Carrino D.A. Nonlinear viscoelasticity of concentrated solution of aggrecanaggregate. // Biomacromolecules. – 2001. – Vol. 2, № 3. – P. 780–787.

36. Milachowski K. Mineral- und Spurenelemenstoff-wechselstorungen bei der Koxarthrose – atomabsorptione spektrophotometrische Analyse am menschlichen Femurkopf // Z. Orthop. – 1972. – V. 120, № 6. – P. 828–832.

37. Millward-Sadler S.J., Wright M.O., Davies L.W. et al. Mechanotransduction via integrins and interleukin-4 results in altered aggrecan and matrix metalloproteinase-3 gene expression in normal, but not osteoarthritic human articular chondrocytes. // Rheum. Arthritis. – 2000. – Vol. 43, № 9. – P. 2091–2099.

38. Millward-Sadler S.J., Wright M.O., Lee H.S. et al. Integrin-regulated secretion of interleukin-4: a novel pathway of mechanotransduction in human articular chondrocytes. // J. Cell Biol. – 1999. – Vol. 145, № 1. – P. 183–190.

39. Pufe T., Kurz B., Petersen W. et al. The influence of biomechanical parameters on the expression of VEGF and endostatin in the bone and joint system. // Ann. Anay. – 2005. – Vol. 187, № 5–6. – P. 461–472.

40. Rosenberg E., Rose L.F. Biologic and clinical considerations for allografts in periodontal regeneration therapy // Dent. Clin. North. Am. – 1998. – Vol. 42. – № 3. – P. 467–490.

41. Russell J.L., Block J.E. Clinical utility of demineralized bone matrix for osseous defects, arthrodesis and reconstruction: impact of processing techniques and study methodology // Orthop. – 1999. – Vol. 22. – № 5. – P. 524–531.

42. Säämänen A.-M., Kiviranta I., Jurvelin J. et al. Proteoglycan and collagen alterations in canine knee articular cartilage following 20 km daily running exercise for 15 weeks. // Connect. Tissue Res. – 1994. – Vol. 30, № 3. – P. 191–201.

43. Sampath T.K., Reddi A.H. Importance of geometry of the extracellular matrix in endochondral bone differentiation. – J. Cell Biol. – 1984. – Vol. 98. – P. 2192–2197.

44. Sellers R.S., Peluso D., Morris E.A. the effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) on the healing of full-thickness defects of articular cartilage. – J. Bone. Joint [Am]. – 1997. – Vol. 79. – P. 1452–1463.

45. Soulhat J., Buschman M.D., Shirazi-Ali A. A fibril-network-reinforced biphasic model of cartilage in uncontrolled compression. // J. Biomech. Eng. – 1999. – Vol. 121, № 3. – P. 340–347.

46. Urban J.P.G. The chondrosyte: a cell under pressure. // Brit. J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 33, № 8. – P. 901–908.

47. Valhmu W.B., Stazzone E.J., Bachrach N.M. et al. Load-controlled compression of articular cartilage induces a transient stimulation of aggrecan gene expression. // Arch. Biochem. Biophys. – 1998. – Vol. 353, № 1. – P. 29–36.

48. Wei L., Hjerpe A., Brismar B.H., Svenson O. Effect of load on articular cartilage and the development of guinea-pig osteoarthritis. // Osteoarthritis Cartilage. – 2001. – Vol. 9, № 5. – P. 447–453.

49. Yano H., Ohashi H., Kadoya Y. et al. Histologic and mechanical evaluation of impacted morcellized cacellous allografts in rabbits: camparison with hydroxyapatite granules // J. Arthroplasty. – 2000. – Vol. 15. – № 5. – P. 635–643.

50. Yao J.Q., Seedhom B.B. Mechanical conditioning of articular cartilage to prevalent stresses. // Brit. J. Rheumatol. – 1993. – Vol. 32, № 9. – P. 856–965.