

ОБЛІДКИ ЛІТЕРАТУРИ LITERATURE REVIEWS

УДК 616.71-001.5-003.93

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РЕПАРАТИВНИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Бумейстер В.І., Потопороб М.В.
Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

Враховуючи прогресивний курс розвитку науки на посилення фундаменталізації медико-біологічних досліджень, проблема реактивності і регенерації кісткової тканини і розробка питань направлено впливу на процеси загоєння кістки є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Питання посттравматичної регенерації кісткової тканини набуває особливого значення в зв'язку з локальними збройними конфліктами, зростанням екологічних і технологічних катастроф і, поряд з фундаментальним науковим інтересом, проблема травматизму має соціально-економічну актуальність, пов'язану з необхідністю медичної реабілітації, тривалого, що потребує великих матеріальних затрат, лікування [36].

Репаративна регенерація являє собою відновлення клітин, тканин або органа після травми або різних патологічних процесів. С.С.Ткаченко [34] під репаративною регенерацією розуміє „складний процес, який викликаний руйнуванням кісткових структур, кількісно перевершуючим допустимі межі фізіологічної регенерації” який „направлений на відновлення анатомічної цілісності і забезпечує функції кістки”.

За Д.С.Саркісовим [32] „в основі репарації пошкодження ... лежать ті ж механізми і ті ж форми регенераторної реакції, які властиві фізіологічній регенерації... Репарація пошкодження в кожному із органів відбувається тільки тим же шляхом, в якому в ньому здійснюється фізіологічне оновлення його структури”. Таким чином, репаративна регенерація є не що інше, як фізіологічна регенерація, яка протікає в умовах екстремальних впливів на організм, але відрізняється від неї більшою інтенсивністю проявів.

Репаративна регенерація може бути повною і неповною. Повна регенерація (реституція) характеризується заміщенням дефекту тканиною, повністю ідентичною зруйнованій. Неповна репаративна регенерація (субституція) – дефект заміщується щільною волокнистою сполучною тканиною – рубцем. Кісткова тканина є унікальною тканиною, в якій навіть великі по довжині дефекти можуть бути відновлені повністю [5].

Регенерація кожної тканини має свої особливості але завжди включає в себе процеси розпаду пошкоджених клітин та міжклітинної речовини, становлення міжклітинних зв'язків у вигляді інтеграції та адаптаційної перебудови регенерату. За типом проліферативної активності сполучні тканини можна віднести до групи повільно регенеруючих, для яких характерна клітинна форма регенерації [5,8].

В основі регенерації кістки лежить взаємодія трьох основних біологічних елементів: клітин, чинників росту і диференціювання, міжклітинної кісткової речовини [57].

Основними одиницями регенерації кісткової тканини є клітини. Тому розуміння репаративної регенерації неможливе без вивчення джерел відновлення кісткових клітин (в тому числі ембріональних), механізмів міжклітинної інтеграції та регуляції [9].

Оскільки для кісткової тканини характерний клітинний тип регенерації, то питання про джерела відновлення кісткової тканини є досить актуальним. Так як диференційовані остеобласти втрачають здатність до проліферації, то джерелом для формування регенерату у випадку пошкодження кісткової тканини є малодиференційовані клітини-попередники, у яких функція розмноження ще не блокована. До них належать стромальні стовбурові клітини (ССК), які локалізовані в кістковому мозку, екстраскелетних кровотворних органах, а також остеогенні клітини, що знаходяться в складі внутрішнього шару периосту і каналах остеонів; периваскулярні клітини, які входять до складу ендосту [6].

Морфологічно ССК – це фібробластоподібні клітини, які знаходяться в фазі G0 клітинного циклу і являють собою регенеративний резерв кісткової тканини, що мобілізується в умовах фізіологічної діяльності та при посттравматичному відновленні. ССК в дорослому організмі, як нащадки скелетогенних мезенхімальних клітин, здатні до диференціювання не

тільки в кісткові та хрящові клітини, але і в інші механоцити – фібробласти, адипоцити та гладенькі міоцити. На теперішній час виділений єдиний достовірний маркер ССК – STRO-1 [44,66]. ССК диференціюються в остогенні клітини, що є частково коммітованими (камбіальними) в остеобластичній лінії диференціювання. Цей процес будь-яких клітин обумовлений зміною рівня експресії той чи іншої груп генів за дії факторів мікрооточення [56]. Диференціювання остогенних клітин супроводжується зниженням транскрипції генів, що кодують білки, які приймають участь в проліферації, адгезії та підвищеням транскрипції генів остеобласт-специфічних білків. Відповідно, цей процес супроводжується продукцією органічного матриксу, тобто накопиченням колагенів II, III та IX типів, з перемиканням по мірі диференціювання на X тип. Лише на наступній стадії диференціювання (остеобласти) для клітин цієї лінії характерним є синтез колагену I типу [62]. Остогенні клітини синтезують також неколагенові білки кісткового матриксу – остеокальцин, остеопонтин, кістковий сіалопротеїн, остеоонектин, кісткові морфогенетичні білки, лужну фосфатазу [49,50].

Кісткова тканина дорослої людини володіє дуже високою регенераційною здатністю, завдяки якій досить великі пошкодження кісток скелету можуть успішно відновлюватися. Однак, в ряді клінічних випадків, після важких травм, при вроджених вадах кістки, при дегенеративних захворюваннях тканин опорно-рухового апарата для повноцінного відновлення структури і функції кісткового органа виникає необхідність в стимуляції репаративних процесів[3]. В основі цих станів лежить «остогенна недостатність» кісткової тканини, при якій знижена кількість незрілих клітин кісткової тканини, які забезпечують регенерацію кістки [17].

Сформована кістка має два основних клітинних диферона – остеобластичний та остеокластичний. Провідним дифероном є остеобластичний, який визначає основні морфофункціональні і, що особливо важливо, регенераторні властивості кістки [12]. Крім зазначених клітин кісткова тканина знаходиться в динамічній взаємодії з клітинами судин, крові, кісткового мозку – ендотеліоцитами, лейкоцитами, фібробластами, ретикулоцитами, адипоцитами, клітинами гемопоезу, а також з елементами інших скелетних тканин – хондробластами та хондроцитами [53].

Популяція остогенних клітин є неоднорідною. Експериментальні дані свідчать про наявність двох типів клітин-попередників – детермінованих остогенних клітин-попередників та індукцибельних остогенних клітин-попередників [35]. Перші для реалізації своїх остогенних потенцій не потребують будь-якої індукції. Індукцибельні елементи проявляють свої остогенні властивості тільки після дії певних індукторів остогенеза. Є докази, що індукцибельними до остогенезу клітинами є периваскулоцити судин гемомікроциркуляторного русла, а також індукцибельні клітини, які локалізовані в окісті та екстраскелетних тканинах. В той же час детерміновані знаходяться в кістках скелету. Кількість обох типів попередників остеобластів може зменшуватися з віком, що може роз'яснити повільне загоювання переломів у літніх людей [58-60]. Таким чином, існує система «подвійного забезпечення» побудови й відновлення кісткової тканини в дорослому організмі детермінованими й індукцибельними остогенними клітинами-попередниками.

Зміни, пов'язані з загоєнням переломів, зручно розглядати як декілька послідовних фаз. Будь-яка регенерація, в тому числі і кісткова, являє собою багатостадійний процес.

Існує декілька схем стадійності репаративної регенерації кістки, які запропоновані Ельяшовим А.І., Аho А.С., Луцяновським В.А., Н.М. Frost, А.В. Русаковим, І.Л. Зайченко, О.О. Коржем та ін. Кожна така схема базується на фактичному матеріалі, який був накопичений на час вивчення стадійності репаративного остогенезу. Нажаль жодна з вищеназваних схем не відображує всіх відомостей сучасної науки про зміни в кістковій системі та організмі в цілому під час протікання регенерації.

Використовуючи нові дані молекулярної біології, біохімії, морфології, імуноморфології та генетики Корж Н.А. та Дєдх Н.В.[23] виділили п'ять стадій репаративного процесу – запалення, диференціювання клітин і формування тканинспецифічних структур в ділянці травми, реорганізація тканинних структур і мінералізація, ремоделювання, завершення.

При переломах остогенез протікає в три етапи: на першому – утворюються специфічні клітинні популяції, на другому – утворюється органічний матрикс і на третьому – його мінералізація. До теперешнього часу накопичений великий об'єм фактичних даних, які характеризують мінеральний матрикс кісткової тканини, в тому числі його склад і структуру [2,13,15], обмін і регуляцію кристалоутворення [43]. Однак є певні труднощі у

встановленні справжніх параметрів кристалічної фази і їх змін під впливом різних факторів. Ці труднощі викликані тим, що на етапі підготовки до дослідження кісткова тканина піддається різним механічним, хімічним, температурним та іншим впливам, що за думкою Н.М.Кім та співавт. [54], може викликати трансформацію мінеральної фази, пошкодження мінералів, зміну їх розмірів і т.д. Аврунин А.С., [1] виділяє чотири рівні організації мінерального матриксу: 1) перший -внутрішня структура мінерала; 2) другий - морфологічна структура мінерала; 3) третій - копланарне об'єднання мінералів; 4) четвертий - макроструктурне об'єднання мінералів.

Відповідно до сучасних уявлень, процес регенерації кістки в ділянці пошкодження являє собою диференціювання і кооперативні взаємодії між собою клітин остеобластичного, фібробластичного і гемопоетичного диферонів шляхом біосинтезу ними медіаторів запалення і стимуляторів остеогенезу. Одночасно з цим, у відповідь на травматичне пошкодження кістки, запускається комплекс послідовних подій, які пов'язані зі зміною регуляторних системних механізмів – імунних і нейрогормональних [24].

При успішному перебігу відновлювального процесу кістка в ділянці пошкодження набуває нормальну структуру і функцію. Однак в 10% випадків виявляються переломи, які повільно зростаються або не зростаються, що потребує відповідного лікування [28,65]. В зв'язку з цим пошук і розробка методів прискорення регенерації кістки залишаються актуальними для сучасної медицини і її фундаментальної ділянки – біології.

Серед системних факторів, які впливають на репаративний остеогенез, виділяють наступні: вік, рівень фізичної активності, особливості харчування, гормональні чинники, захворювання (діабет, анемія, нейрофіброматоз), дефіцит вітамінів (А, С, D, К), лікарські препарати, інші речовини (алкоголь, нікотин), реактивність організму, температура оточуючого середовища, травматичне пошкодження центральної нервової системи [10,14,25,27,39,41,45-47,51,52,61,67,68].

До порушення репаративного остеогенезу можуть призвести цілий ряд змін, які мають місце в організмі на момент травми: вроджена або набута неповноцінність фагоцитозу і секреції в нейтрофілах та макрофагах, імунний дефіцит, гіперактивність уповільненого типу або порушення утворення антитіл [39].

До локальних факторів відносять наступні: інфекція, дистракція, погане співставлення відламків, зменшення місцевого кровопостачання, порушення місцевих біологічних процесів, периферичні нейропатії будь-якого походження, в тому числі перетин периферичних нервів [7,18,19,27,29,38,42,64,].

Корж Н.О. та співавт. [20] поділяють локальні фактори ризику на три основні групи:

- які залежать від травмуючого ушкодження та характеру травми;
- які пов'язані з лікуванням;
- які пов'язані з ускладненнями.

З точки зору К.М.Sturmer [63], існує три найбільш важливих фактори, які негативно впливають на процес регенерації: 1) слабка васкуляризація і некроз кісткових відламків; 2) нестабільна фіксація; 3) відсутність достатнього контакту між фрагментами.

До теперішнього часу існує дві точки зору про стабільність фіксації фрагментів. Згідно з першою, лише абсолютно нерухома фіксація здатна забезпечити зрощення в оптимальні строки за рахунок скорочення тривалості катаболічної фази [31]. Відповідно до другої точки зору, мікрорухомість, яка виникає в зоні регенерату в умовах застосування раннього дозованого навантаження забезпечує формування повноцінного регенерату [37].

В літературі відома точка зору про необхідність застосування медикаментозних препаратів при лікуванні переломів [11,21,26,40,55]. Для того, щоб фармакотерапія привела до бажаних результатів, слід враховувати фактори, які впливають на процес репаративного остеогенезу:

- стадійність процесу,
- міжтканинні та міжклітинні взаємовідносини,
- стан органів і систем організму [22].

В сучасному лікуванні переломів існують два основних методи: консервативний і оперативний, які іноді взаємодоповнюють один одного і зрідка конкурують. Розглядання проблеми репаративного остеогенезу неможливе без аналізу ефективності кожного з методів та його впливу на процеси репарації. Консервативне лікування переломів на

відміну від оперативного є малотравматичним, але не завжди забезпечує одну з головних вимог нормального перебігу остеогенезу – нерухомість кісткових уламків [30].

Окремою галуззю сучасної медицини є використання нанотехнологій для виготовлення заміників кісткової тканини. Біоматеріали, що претендують на роль імплантів, повинні задовольняти вимогам, які відповідають за структурою, складом та властивостями кістковій тканині [4,16,48]:

- 1) хімічні – відсутність небажаної хімічної реакції з тканинами та міжтканинними рідинами, відсутність корозії;
- 2) механічні характеристики біокераміки повинні бути наближеними до таких у кістки;
- 3) біологічні – відсутність реакції з боку імунної системи організму, зрощення і стимулювання процесів утворення кісткової тканини;
- 4) для швидкого проростання кісткової тканини в імплант необхідним є наявність наскрізних пор діаметром 100 – 150 мкм.

Використовуючи в якості критерію відгук організму на введений в нього імплант, всі матеріали можна розподілити на 3 групи [4]:

- 1) токсичні (навколишні тканини відмирають при контакті) – більшість металів;
- 2) біоінертні (нетоксичні, але біологічно неактивні) – кераміка на основі Al_2O_3 і ZrO_2 ;
- 3) біоактивні (нетоксичні, біологічно активні, ті, що зрощуються з кісткою) – фосфат кальцію, кераміка на основі фосфату кальцію, біоскла.

Незважаючи на широке розманіття матеріалів, більшість з них не відповідає характеристикам оптимально імпланта за хімічними, біологічними чи механічними властивостями. В останній час перспективним напрямком у розробці біокераміки є використання композитів на основі органічної матриці та гідроксилапатиту [33]. Таким чином, ми ніби намагаємось відтворити структуру кісткової тканини, що є "ідеальним" композитом. Усвідомлення того факту, що композити на біодеградуючій основі за своїм складом нагадують кісткову тканину і фактично є джерелами мінеральних та органічних речовин для кісткових клітин, призвело до виникнення регенераційного підходу, в якому акцент робиться не на заміщення імплантом з подібними механічними характеристиками, а на швидку біодеградацію матеріалу і його заміщення кістковою тканиною. В наш час в якості органічної складової використовують біодеградуючі полімери: желатин, колаген, полігліколіди, полілактиди, хітозан.

Висновок

В наш час сформувалися достатньо чіткі та вичерпні погляди на механізми репаративної регенерації кісткової тканини, включаючи шляхи походження клітин регенерату, їх взаємодія на молекулярному та органному рівнях. Є вичерпні данні щодо механізмів регуляції репаративного остеогенеза та шляхів його корекції. Є достатньо даних про морфологію та окремі шляхи дисрегенеративних порушень загоєння переломів. Але залишається нез'ясованим вплив багатьох чинників зовнішнього та внутрішнього середовища на перебіг репаративної регенерації. Залишається також відкритим питання пошуку оптимальних матеріалів для заміщення кісткових дефектів, що являє собою важливу медико-соціальну проблему, для вирішення якої потрібно проведення комплексних експериментальних та клінічних досліджень.

Література

1. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Аболин А.Б., Щербак И.Г. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования// Морфология.–2005.–Т.127, №2.–С. 78-82.
2. Астахов Ю.Ю., Докторов А.А., Матвейчук И.В., Денисов –Никольский Ю.И. Использование метода профилометрии для количественной характеристики микрорельефа периостальной поверхности кости. В кн.: Биомедицинские технологии. Труды Науч.-исслед. и учебно-метод. Центра био.-мед. технологий ВИЛАР. М., 1999.-Вып.12,-С.53-70.
3. Бруско А.Т., Гайко Г.В. Функциональная перестройка костей и ее клиническое значение.-Луганск, Луганский государственный медицинский университет.-2005.-212с.
4. Вересов А.Г., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д. Достижения в области керамических биоматериалов // Российский химический журнал.–2000.–Т.94,№6.–С.32-36.
5. Гололобов В.Г. Скелетные ткани. Посттравматическая регенерация// Руководство по гистологии. Т1.-СПб.:СпецЛит,2001.-С. 328-336.

6. Гололобов В.Г., Деев Р.В. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон// Морфология.-2003.-№1.-С.9-19.
7. Горидова Л.Д., Романенко К.К. Несращения плечевой кости (факторы риска)// Ортопед. травматол.-2000.-№3.-С.72-76.
8. Данилов Р.К. Учение о гистогенезе и регенерации тканей: современное состояние и перспективы развития // Морфологические основы гистогенеза и регенерации тканей.- СПб.: ВМедА,2001.-С.3-4.
9. Данилов Р.К., Боровая Т.Г., Клочков Н.Д. Экспериментально-гистологический анализ гистогенеза и регенерации тканей (некоторые итоги XX в. И перспективы дальнейших исследований) // Морфология.-2000.- Вып.4.-С.7-16.
10. Дедух Н.В. Препараты кальцит и витамины D3 в профилактике, лечении остеопороза и остеопоротических переломов// Український медичний альманах.-2005.-Т.8, №2.-С.44-48.
11. Дедух Н.В., Малышкина С.В., Дурсунов А.М. Регенерація костного дефекта при введенні животним препарату остеогенон// Ортопед. травматол.-2004.-№2.-С. 40-45.
12. Дедух Н.В., Панков Е.Я. Скелетные ткани. В кн.: Руководство по гистологии. Т.1.-СПб.:СпецЛит, 2001.-С.284-327.
13. Денисов-Никольский Ю.И., Жилкин Б.А., Докторов А.А., Матвейчук И.В. Ультраструктурная организация минерального компонента пластинчатой костной ткани у людей зрелого и старческого возраста// Морфология.-2002.-Т.122, вып.5.-С.79-83.
14. Дедух Н.В., Никольченко О.А., Побел А.М. Регенерація кісткової тканини при остеопорозі (експериментальне дослідження)// Український медичний альманах.-2003.-Т.6, №2.-С.66-69.
15. Докторов А.А. Структурная организация минеральной фазы костной ткани. В кн.: Биомедицинские технологии. Труды Науч.-исслед. и учебно-метод. Центра био-мед. технологий ВИЛАР. М., 1999.-Вып.12.-С.42-52.
16. Дорожкин С.В., Агатопоулус С. Биоматериаллы: Обзор рынка // Химия и жизнь.-2002.-№2.-С.8.
17. Дулаев А.К., Деев Р.В., Николаенко Н.С., Цупкина Н.В., Пинаев Г.П. Оптимизация репаративного остеогенеза трансплантаций стромальных клеток костного мозга// Клеточная трансплантология.-2004.-Т.3.-С.15-16.
18. Кладченко Л.А., Горидова Л.Д., Малышкина С.В., Романенко К.К. Особенности метаболизма компонентов регенерата кости при различных условиях репаративного остеогенеза// Український медичний альманах.-2001.-Т.4, №4.-С.67-72.
19. Корж М.О., Горидова Л.Д., Романенко К.К., Тарасенко В.І. Порушення процесів репаративного остеогенезу при діафізарних переломах довгих кісток (чинники ризику, діагностика, лікувальна тактика)// Травма.-2005.-Т.6, №2.- С.134-139.
20. Корж Н.А., Горидова Л.Д., Романенко К.К. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома // Ортопедия, травматология и протезирование.-2006.-№2.-С.99-105.
21. Корж Н.А., Горидова Л.Д., Романенко К.К. Энтелон в комплексном лечении больных с повреждениями голени, сопровождающимися лимфо-венозной недостаточностью// Ортопед. травматол.-2004.-№3.-С.84-87.
22. Корж Н.А., Горидова Н.В., Дедух Н.В., Романенко К.К. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Медикаментозные препараты, оптимизирующие репаративный остеогенез// Ортопедия, травматология и протезирование.-2006.-№3.-С.85-92.
23. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации// Ортопедия, травматология и протезирование.-2006.-№1.-С.76-84.
24. Корж Н.А., Дедух Н.В., Ашукина Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Методы тканевой терапии и генной инженерии// Ортопедия, травматология и протезирование.-2006.-№3.-С.93-99.
25. Корж Н.А., Дедух Н.В., Никольченко О.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Системные факторы, влияющие на заживление перелома // Ортопедия, травматология и протезирование.-2006.-№2.-С.93-99.
26. Корж Н.А., Леонтьева Ф.С., Горидова Л.Д. Клинико-метаболические аспекты применения остеогенона в лечении больных с переломами длинных костей// Ортопед. травматол.-2003.-№2.-С.94-99.
27. Корж Н.А., Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Зупанец И.А. Остеопороз: диагностика, профилактика, -Х.:Золотые страницы, 2002.-648с.
28. Корж Н.А., Романенко К.К., Горидова Л.Д. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Нарушение регенерации кости// Ортопедия, травматология и протезирование.-2006.-№1.-С.84-90.
29. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей.-М.:Медицина,1996.-208с.
30. Мовшович И.А. Оперативная ортопедия. Руководство для врачей.- М.: Медицина,1994.-С.311-313.
31. Мюллер М.Е., Альговер М., Шнайдер Р. Руководство по внутреннему остеосинтезу.-Берлин; Гейдельберг; Нью-Йорк: Springer-Verlag,1996.-750с.

32. Саркисов Д.С., Туманов В.И. Общая патология человека/ Под ред. А.И. Струкова и др. М.: Медицина, 1990.-Т.2.-С.99-322.
33. Соин А.В., Вересов А.Г., Путляев В.И. Синтез и исследования аморфных фосфатов кальция // Вестник ВГТУ.-2002.-Вып.12.-С.36-39.
34. Ткаченко С.С., Руцкий В.В. Статические электрические потенциалы кости и роль вектора поляризации при электростимуляции остеорепаляции// Ортопедия, травматология и протезирование.-1981.-№10.-С.1-5.
35. Фриденштейн А.Я. Стволовые остеогенные клетки костного мозга Онтогенез.-1991.-Т.22, №2.-С.189-197.
36. Шевченко Ю.Л., Шанин В.Ю., Захаров В.И. и др. Реабилитация после травм и ранений// Общая патология и медицинская реабилитация.-СПб.-1994.-С.3-16.
37. Aro H.T., Chao E.Y. Bone-healing patterns affected by loading, fracture fragment stability, fracture type, and fracture site compression// Clin. Orthop.-1993.-Vol.293.-P.8-17.
38. Augat P., Margevicius K., Simon J. et al. Local tissue properties in bone healing: influence of size and stability of the osteotomy gap// J. Orthop. Res.-1998.-Vol.16.-P. 475-481.
39. Augat P., Simon U, Liedert A. Mechanics and mechnobiology of fracture healing in normal and osteoporotic bone// Osteoporos Int.-2005.-Vol.16.-P.36-43.
40. Boyle P., Diehm C., Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 fort in the threatment of chronic venous insufficiency// J.Intern.Union of Angiology.-2003.-Vol.22,№3.-P.250-262.
41. Carmouche J.J., Puzas J.E., Zhang X. Lead exposure inhibits fracture healing and is associated with increased chondrogenesis, delay in cartilage mineralization, and a decrease in osteoprogenitor frequency// Environmental Health Perspectives.-2005.-Vol.113, №6.-P. 749-755.
42. Carter D.R.Mechanobiology of skeletal regeneration// Clin/Orthop.-1998.-№355, Suppl.-P.541-555.
43. Caverzasio J., Bonjour J. Characteristics and regulation of Pi transport in osteogenic cells for bone metabolism// Kidney Int.-1996.-Vol.49,№4.-P.975-980.
44. Chamberlain JR, Schwarze U, Wang PR et al. Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. Science.-2004.-Vol.303-P.1198-1201.
45. Chakkalakal D.A., Novak J.R., Fritz E.D. et al.Chronic ethanol consumption results in deficient bone repair in rats// Alcohol & Alcoholism.-2002.-Vol.37,№1.-P.13-20.
46. Colnot C., Thompson Z., Mclau T. et al. Altered fracture repair in the absence of MMP9// Development.-2003.-Vol.120.-P.4123-4133.
47. Desai B.J., Meyer M.H., Porter S. et al. The effect of age on gene expression in adult and juvenile rats following femoral fracture// J. Orthop. Trauma.-2003.-Vol.17.-P.689-698.
48. Hench L. Bioceramics // J. American Ceram. Soc.-1998.-Vol.81, №7.- P.1705-1728.
49. 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. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2002.-Vol.99, №13.-P.8932-8937.
50. Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL et al. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. Blood.-2001.- Vol.97, №5.- P.1227-1231.
51. Gerstenfeld L., Cho T., Kon T et al. Impaired intramembranosus bone formation during bone repair in the absence of tumor necrosis factor-alpha signalling// Cells Tissues Organs.-2001.-Vol.169.- P.285-294.
52. Kanis J.A., Johansson H., Johnell O. Alcohol intake as a risic factor fracture// Osteoporos Int.-2005.-Vol.16.-P.737-742.
53. Katagiri T., Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. Oral. Dis.-2002.-Vol.8, №3.- P.147-159.
54. Kim H.M., Rey C., Glimcher M.J. Isolation of calcium-phosphate crystals of bone by non-aqueous methods at low temperature// J. Bone Miner.Res.-1995.-Vol.10,№10.- P.1589-1601.
55. Kubo T., Shiga T., Hashimoto J. et al. Osteoporosis influences the late period of fracture healing in a rat model prepared by ovarioectomy and low calcium diet// J. Steroid.Biochem.Mol.Biol.-1999.-Vol.68,№5-6.-P.197-202.
56. Lazarus HM, Haynesworth SE, Gerson SL et al. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use // Bone Marrow Transplant.-1995.- Vol.16.- P.557-564.
57. Lodie T.A., Blickarz C.E., Devarakonda T.J., He C. Dash A.B., Clarke J., Gleneck K., Shihabuddin L., Tubo R. Systematic analysis of reportedly distinct populations of multipotent bone marrow-derived stem cells reveals a lack of distinction// Tissue Eng.-2002.-Vol.8.-P.739-751.
58. Mackenzie TC, Flake AW. Human mesenchymal stem cells persist, demonstrate site-specific multipotential differentiation, and are present in sites of wound healing and tissue regeneration after transplantation into fetal sheep. Blood Cells Mol Dis.-2001.-Vol.27,№3.-P.601-604.
59. Mackenzie TC, Flake AW. Human mesenchymal stem cells: insights from a surrogate in vivo assay system. Cells Tissues Organs.-2002.-Vol.171,№1.- P.90-95.
60. Mackenzie TC, Flake AW. Multilineage differentiation of human MSC after in utero transplantation. Cytotherapy.-2001.-Vol.3,№5.- P.403-405.

61. Meyer R.A., Meyer M.H., Tenholder M. et al. Gene expression in older rats with delayed union of femoral fracture// J. Bone Jt Surg.-2003.-Vol.85-A.-P.1243-1254.
62. Pereira RF, Halford KW, O'Hara MD et al. Bone fragility in transgenic mice expressing a mutated gene for type I procollagen (COL1A1) parallels the age-dependent phenotype of human osteogenesis imperfecta // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1995.-Vol.92,№3.-P.4857-4861.
63. Sturmer K.M. Pathophysiology disrupted bone healing// Orthopaede.-1996.-Vol.25,№5.-P.386-393.
64. Utvag S.E., Grundnes O., Reikeras O. Effects of lesion between bone, periosteum and muscle on fracture healing in rats// Acta Orthop. Scand.-1998.-Vol.69,№2.-P.177-180.
65. Webb J.C.J., Tricker J. A review of fracture healing// Current Orthopaedics.-2000.-Vol.14.-P.457-463.
66. Wozney J.M. Overview of bone morphogenetic proteins. Spine.-2002.-Vol.15(16 Suppl.1).- P.2-8.
67. Zhang X., Schwarz E., Young D. et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair// J. Clin. Invest.-2002.-Vol.109.-P.1405-1415.
68. Zuscik M., Pateder D., Puzas J., Schwarz E., Rosier R, O'Keefe R.J. Lead alters parathyroid hormone-related peptide and transforming growth factor-beta 1 effects and AP-1 and NF-kappaB signalling in chondrocytes// J. Orthop. Res.-2002.-Vol.20.-P.811-818.

Резюме

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РЕПАРАТИВНЫЙ
ОСТЕОГЕНЕЗ**

Бумейстер В.И., Погорелов М.В.

В статье представлены результаты анализа современных источников литературы о репаративном остеогенезе. Даны определение понятия регенерации и сведения о воздействиях различных эндо- и экзогенных факторов на процесс формирования костной мозоли.

Ключевые слова: кость, репаративная регенерация.

**CONTEMPORARY VIEW ON THE REPARATIVE
OSTEOGENESIS**

Bumeister V.I., Pogorelov M.V.

The article presents results of literature sources, contains modern data about reparative regeneration. Definitions of the regeneration and data about the influence of different internal and external factors on the process of reparative bone regeneration.

Key words: bone, reparative regeneration

УДК 615.825:612.015.036:616.233-002:616.24

**АКТУАЛЬНІ ТЕНДЕНЦІЇ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЯК СКЛАДОВОЇ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ
ХВОРИХ З БРОНХО-ЛЕГЕНЕВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

О. О. Галаченко

Клінічний санатори «Авангард», м. Немірів, Вінницька область

Суттєвий прогрес у розумінні патогенезу багатьох захворювань органів дихання дозволив розробити досить узгоджені концепції їхнього медикаментозного лікування, що підкріплені експансією нових або модифікованих груп препаратів [1, 14, 18, 20, 21]. Характерно, що на фоні істотних переваг фармакологічних підходів, питання медичної реабілітації залишаються нагальною проблемою комплексної терапії пацієнтів з респіраторною патологією.

Останніми роками в межах медичної реабілітації виділилась її окрема галузь – легенева або пульмонологічна реабілітація. Згідно останніх спільних рекомендацій Американського торакального та Європейського респіраторного товариств визначення має такий вигляд: „Пульмонологічна реабілітація – це мультидисциплінарна всеосяжна, ґрунтована на доказовій базі, система заходів для хворих на хронічні респіраторні патології, що мають клінічно значимий перебіг захворювання і розлади рівня повсякденної активності. Інтегрована у лікувальний процес, пульмонологічна реабілітація націлена на зменшення вираженості симптомів, оптимізацію функціонального статусу, покращення корпоративності і зменшення вартості лікування за рахунок стабілізації або зворотного розвитку системних проявів хвороби” [12, 23].

Коріння пульмонологічної реабілітації заглиблені ще у XIX ст. Її початком стало лікування туберкульозу легень, єдиним доступним методом на той час була кліматотерапія. Надалі методи реабілітації розповсюдились і на хронічні неспецифічні захворювання легень