

### Література

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. Медицина, 1991. – 381 с.
2. Аруин Л. И., Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – М. – 1998. – 496 с.
3. Лях Ю. Е. Основы компьютерной биостатистики / Ю. Е. Лях, Г. В. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Д. – 2006. – 211 с.
4. Маев И. В. Морфологические и возрастные особенности гастродуоденального кровотока у больных язвенной болезнью и пути его коррекции / В. В. Горбань, Л. М. Салова // Рос. журн. гепат. и гастроэнтерол. – 2007. – №4. – С. 7-12.
5. Филиппов Ю. А. Перспективы развития иммуногистохимических исследований в гастроэнтерологии / Ю. А. Гайдар // Журнал АМН України. – 2002. – Т.8, №1. – С.69-81.
6. Basson M. D. Gut mucosal healing: is the science relevant? / M. D. Basson // Am. J. Pathol. – 2002. – Vol. 161. – P. 1101–1105.

### Реферати

#### **ИНТЕНСИВНІСТЬ АПОПТОЗА В КРАЙОВІЙ ЗОНІ ВИРАЗКОВИХ ДЕФЕКТІВ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ДО Й ПІСЛЯ ЕНДОСКОПІЧНОГО ГЕМОСТАЗУ**

**Барінов Е.Ф., Сулаєва О.М.**

У роботі проведено оцінку інтенсивності й динаміки апоптозу клітин у крайовій зоні виразок дванадцятипалої кишки до й після ендоскопічного ін'єкційного гемостазу в 46 пацієнтів з гострими кровотечами. Розвиток гострої виразкової кровотечі відбувається на тлі посилення апоптоза клітин, найбільш вираженого в покривному епітелії й зонах інфільтрації слизової оболонки лімфоцитами. Ендоскопічний гемостаз супроводжується збільшенням апоптоза в епітелії й ендотелії судин за рахунок ішемії-реперфузії. Репарація виразки супроводжується зниженням кількості р53-позитивних клітин. Посилення апоптоза через 1-3 добу на тлі інтенсивної нейтрофільної інфільтрації веде до зростання дефіциту клітин, сприяє розширенню виразки й розвитку повторної кровотечі.

**Ключові слова:** апоптоз, виразка, гемостаз.

#### **APOPTOSIS INTENSITY IN DUODENAL ULCERS MARGINE BEFORE AND AFTER ENDOSCOPE HEMOSTASIS**

**Barinov E.F., Sulayeva O.N.**

Estimation of apoptosis intensity and dynamic was performed in duodenal ulcer marginal zone before and after endoscope hemostasis by adrenalin injection in 46 patients with acute bleeding. It was shown that acute ulcer bleeding is associated with high apoptosis level maximal in epithelial layer of villi and in lymphocytes infiltration regions. Adrenalin injection in duodenal mucosa led to increase of apoptosis in epithelium and vascular endothelium due to ischemia-reperfusion. Ulcers reparation was accompanied with decrease of p53 positive cells since 1 day after treatment. Apoptosis enhancement after 1-3 day with intensive neutrophilic infiltration of ulcer margin led to cells loss and rebleeding.

**Key words:** apoptosis, ulcer, hemostasis.

УДК 616.379–008.64+617.586.–001.4–003.9]:616.155.2

#### **ИСХОД РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА – РОЛЬ ТИРОЗИНОВОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ В КЛЕТКАХ**

**М.Ф. Барінова**

**Донецький національний медичний університет ім. М.Горького, г. Донецьк**

*Работа является фрагментом НИР кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ДонНМУ „Вивчити роль внутрішньоклітинних сигнальних систем під час реалізації запально-репаративних процесів в органах, що забезпечують гомеостаз організму” (2007 – 2009), № держреєстрації 0106U01840*

Заживление ран кожи при сахарном диабете (СД) зависит от ряда параметров, включая: эффективность борьбы с раневой инфекцией, состояние микроциркуляторного русла и нейротрофического контроля, тяжесть метаболических нарушений и специфику межтканевых отношений [7, 10]. Среди причин нарушения морфогенетических процессов в ране отмечают роль инсулиновой резистентности [6, 11]. Как известно, эффекты инсулина опосредованы активацией инсулиновых рецепторов, которые, как и рецепторы к факторам роста и цитокинам, связаны с тирозинкиназами (ТЗК) [5]. Тирозिनное фосфорилирование белков, зависящее от активности ТЗК и антагонистичных им тирозинфосфатаз (ТЗФ), играет важную роль в контроле не только метаболических процессов, но и функциональной активности тромбоцитов и лейкоцитов, а также пролиферации и миграции фибробластов, ангиогенезе и

дифференцировке кератиноцитов [2, 9]. В конечном итоге, это отражается на пространственно-хронологической реализации раневого процесса [7]. Очевидно, что изменение фосфорилирования специфических белков клеток при СД может быть одной из причин нарушения воспалительно-репаративных процессов в ране. Несмотря на огромный объем накопленной фактической информации, до сегодняшнего дня нет четких сведений относительно связи между системными нарушениями рецепции инсулина и локальными изменениями в ране, глубиной дисбаланса тирозинового фосфорилирования и дисфункцией клеток разных линий, принимающих участие в раневом процессе. С нашей точки зрения, выход из положения видится в сопоставлении характеристик тирозинового фосфорилирования в форменных элементах крови, принимающих участие в индукции и регуляции воспалительно-репаративного процесса, с патоморфологическими изменениями в ране.

**Целью** работы было выяснение состояния и роли тирозинового фосфорилирования в динамике и исходе раневого процесса у больных СДС.

**Материал и методы исследования.** Проанализированы результаты лечения гнойно-некротического поражения нижних конечностей у 56 больных сахарным диабетом 2 типа с синдромом диабетической стопы (СДС). Обследовано 27 мужчин и 29 женщин, средний возраст больных составил  $61,7 \pm 6,2$  года. Длительность заболевания –  $9,8 \pm 3,5$  года. Консервативное лечение проводили с использованием общепринятых методов [1]. В зависимости от исхода раневого процесса пациентов разделили на 2 группы. 1-ю группу составили больные с позитивной динамикой раневого процесса - заживление ран происходило к 24-30 суткам. Во 2-ю группу вошли пациенты с СДС, у которых в течение 1,5 мес не было зарегистрировано заживление раневой поверхности (с феноменом «застывшей раны», прогрессированием или рецидивированием гнойно-некротического процесса). Контрольную группу составили 10 пациентов без СД с травмами конечностей.

О динамике внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  судили по изменению агрегации тромбоцитов (АТ) при их инкубации с ингибиторами ТЗК и ТЗФ. Для выделения тромбоцитов (Тц) забирали кровь из локтевой вены в пластиковые пробирки, содержащие кислый цитратдекстрозный антикоагулянт в соотношении его и крови 1:6. Кровь центрифугировали в течении 15 мин при 200 *g* для получения обогащенной Тц плазмы (ОТП). После удаления ОТП проводили дальнейшее центрифугирование в течение 10 мин при 2000 *g* с целью получения плазмы, обедненной Тц, которую использовали для поддержания стандартного количества Тц на уровне  $3 \times 10^5$  в 1мл. Отмытые Тц суспендировали в буферном растворе следующего состава (мкМ): NaCl (138), KCl (3),  $MgCl_2$  (1), глюкоза (10), HEPES (10),  $NaH_2PO_4$  (0,37), pH 7,4. Суспензию делили на три пробирки, в каждую из которых вводили 200 мкМ АТФ – лиганд  $P_{2U}$ -рецепторов генерирующий  $Ca^{2+}$  сигнал в Тц (функциональный ответ проявлялся АТ). Через 3 мин во 2-ю пробирку добавляли 100 мкМ генистейна (ГСТ, специфический ингибитор ТЗК) и 3-ю – 25 мкМ фениларзиноксида (ФАО, блокатор ТЗФ). АТ регистрировали модифицированным методом G. Born [2]. В опытах использовали маточные растворы ГСТ (100 мМ) и ФАО (20 мМ), которые готовили в диметилсульфоксиде. В работе использованы реактивы фирмы "Sigma" (США). В аналогичные сроки проводили оценку морфологии краевой зоны ран кожи с использованием общегистологических методов окраски (гематоксилином и эозином), а также иммуноцитохимического исследования с оценкой активности ТЗФ путем использования моноклональных антител к CD45. При визуализации ТЗФ-позитивных клеток оценивали их фенотип, преимущественное распределение в разных слоях кожи. Интенсивность реакции на CD45 оценивали полуколичественным методом: + - слабая, ++ - умеренная, +++ - выраженная. Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Statistica и MedStat [3].

**Результаты исследования и их обсуждение.** На первом этапе исследования были оценены значения средней эффективной концентрации ( $EC_{50}$ ) АТФ, вызывающей индукцию 50% агрегации тромбоцитов *in vitro* у здоровых людей.  $EC_{50}$  составило  $192,5 \pm 9,4$  мкМ, что позволило в дальнейшем использовать дозу 200 мкМ АТФ во всех исследованиях. Ингибирование ТЗК с помощью ГСТ сопровождалось снижением АТ на 35,2% ( $p < 0,01$ ), тогда как ФАО повышал таковую на 20,5% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем (инкубация тромбоцитов с АТФ). Данная динамика АТ отражает соответственно снижение и повышение содержания внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . У пациентов с СДС на момент госпитализации выявлено глубокое угнетение активности ТЗК. В 1-й группе эффект генистейна на АТФ-индуцированную АТ

составил лишь 6,8%, что значимо ( $p < 0,01$ ) отличалось от контроля. В отличие от этого влияние ТЗФ на АТ оказалось в 2,52 раза выше контроля ( $p < 0,001$ ). Во 2-й группе нарушение ТФ было еще более выраженным - ГСТ фактически не проявлял своего ингибирующего влияния на ТЗК (АТ уменьшалась всего на 2,1%), тогда как ФАО повышал АТ в 3,9 раза по сравнению с инкубацией тромбоцитов с АТФ ( $p < 0,001$ ). Приведенные данные свидетельствуют о низкой активности ТЗК и высокой активности ТЗФ клеток, следствием чего является снижение тирозинового фосфорилирования белков и эффективности реализации морфогенетических эффектов не только инсулина, но и ряда факторов роста.

Данный вывод подтверждался при морфологическом исследовании биоптатов краевой зоны ран кожи. Так, в коже CD45<sup>+</sup> клетки присутствовали во всех слоях, однако имели место значимые межгрупповые различия их количественного распределения в разных слоях кожи. В 1-й группе одиночные CD45<sup>+</sup> клетки (+++) обнаруживались в эпидермисе, для которого было характерно усиление пролиферации на гребешках и снижение деления в области сосочков. Обращало на себя внимание нарушение дифференцировки клеток, проявляющееся утолщением шиповатого и/или зернистого слоев. Часто встречались внутриэпидермальные концентрические конгломераты кератиноцитов при отсутствии рогового слоя, появление признаков вакуолизации и апоптоза клеток. Наиболее многочисленная популяция CD45<sup>+</sup> клеток была представлена макрофагами и лимфоцитами, занимающими преимущественно периваскулярное положение и формирующими локальные инфильтраты в зоне поверхностного и глубокого сосудистого сплетения. Кроме того, умеренная активность ТЗФ (++) определялась в одиночных клетках сосочков дермы и нейтрофилах. Их количество нарастало вглубь дермы, и было максимальным в сетчатом слое. В отличие от этого, во 2-й группе больных высокая активность ТЗФ определялась практически во всех популяциях лейкоцитов, а также отмечалась появление реакции на CD45 в ряде клеток-резидентов. В тонком эпидермисе со сглаженными сосочками и гребешками, низкой пролиферацией кератиноцитов, выраженной вакуолизацией и деструкцией клеток имела место диффузная слабая (+) реакция на CD45<sup>+</sup> в клетках базального слоя. В дерме интенсивная (+++) реакция на ТЗФ определялась в периваскулярных лейкоцитах, а также в лимфоцитах и нейтрофилах, инфильтрирующих соединительную ткань дермы и гиподерму. Для этой зоны были характерны выраженный отек, деструкция клеток и волокон. CD45<sup>+</sup> клетки в сосочковом слое дермы были ассоциированы с картинами пареза сосудов, выраженной вакуолизации и апоптоза клеток базального слоя эпидермиса ( $r = 0,523$ ,  $p < 0,01$ ).

Межгрупповые различия тирозинового фосфорилирования касались не только исходных параметров, но и реакции организма на проводимые лечебные мероприятия. Так, в 1-й группе через 3-5 суток после начала лечения отмечено снижение активности ТЗФ - эффект ФАО оказался на 52% ниже исходного значения ( $p < 0,01$ ). Хотя активность ТЗК не претерпела существенного повышения - ГСТ снижал АТФ-индуцированную АТ лишь на 10,4% ( $p > 0,05$ ). Зарегистрированное в этот срок восстановление содержания внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> за счет ингибирования активности ТЗФ коррелировало с завершением альтеративной фазы воспаления в ране. Через 10-14 суток лечения отмечено совместное повышение активности ТЗК (практически в 2 раза по сравнению с предыдущим сроком исследования) и ингибирование ТЗФ - ФАО усиливал АТ на 35,15% ( $p < 0,05$ ), что на порядок отличалось от исходного показателя. Эта позитивная динамика была ассоциирована с развитием грануляций в зоне ран, прогрессирующим уменьшением их площади за счет краевой эпителизации. При этом показатель сокращения площади ран статистически значимо коррелировал с активностью ТЗФ тромбоцитов ( $r = 0,617$ ,  $p < 0,001$ ).

В отличие от этого во 2-й группе динамика активности ТЗК и ТФЗ отсутствовала – через 3-5 суток эффект ГСТ составлял 6,9%, тогда как ФАО по-прежнему превышал АТ в 3,85 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Данные ингибиторного анализа существенно не изменились и через 10-14 суток после начала лечения. Сохранялось угнетение ТЗК при слабом снижении активности ТЗФ. Эти патохимические отклонения сопровождалось пролонгированием раневого процесса, а зачастую – и его прогрессированием, что морфологически проявлялось сохранением и распространением нейтрофильной инфильтрации на фоне высокой активности тирозинфосфатаз в лейкоцитах, фибробластах и умеренной активности ТЗФ в базальных кератиноцитах эпидермиса.

Приведенные факты свидетельствуют о существенном нарушении тирозинового фосфорилирования у пациентов с СДС. Эти результаты представляются вполне законно-

мерными, учитывая наличие инсулиновой резистентности [11]. Однако, выявленные морфологические нарушения могут быть связаны также с изменением цитокиновой сигнализации и эффектами факторов роста. В интерпретации полученных фактов нельзя обойтись без обсуждения молекулярных механизмов регуляции активности клеток [9]. Так, активация цитоплазматических и мембранных ТЗК сопряжена с рядом трансдукторных систем клеток, включая каскад серин-треониновых киназ - MAP-киназы (в том числе и p38-MAPK), регулирующих уровень  $Ca^{2+}$ , iNOS и NF- $\kappa$ B, что индуцирует провоспалительную активацию лейкоцитов [2, 7]. Ранее нами была показана взаимосвязь между параметрами тирозинового фосфорилирования и функциональной активностью нейтрофилов, а также связь между тирозиновым фосфорилированием и особенностями метаболизма арахидоновой кислоты. Продемонстрированная в данной работе связь между активностью тирозинового фосфорилирования в тромбоцитах и течением раневого процесса может быть обусловлена как эффектами ТЗК на активность системы eNOS-NO, так и на специфику рецепторного взаимодействия тромбоцитов с эндотелием и лейкоцитами [7, 8]. Очевидно, что тромбоциты, продуцирующие ФАТ, PDGF и индуцирующие синтез и сборку молекул клеточной адгезии, могут модулировать локальную микроциркуляцию, адгезию и миграцию лейкоцитов в зону повреждения [10]. сопоставляя полученные факты можно констатировать, что активация ТЗК в процессе лечения пациентов 1 группы ассоциирована с оптимизацией функциональной активности лейкоцитов, направленной на локализацию раневого процесса, быстрое и эффективное очищение ран. Нарушение тирозинового фосфорилирования во 2-й группе, вероятно определяет тяжесть нарушения воспалительно-репаративного процесса.

Кроме того, обращает на себя внимание совпадение высокой активности ТЗФ в тромбоцитах крови и клетках краевой зоны ран. Причем имеющиеся межгрупповые различия плотности, клеточного фенотипа и расположении CD45<sup>+</sup> клеток позволяет подтвердить роль угнетения тирозинового фосфорилирования в нарушении морфогенетических процессов и исходе воспалительно-репаративного процесса.

Среди изученных на сегодняшний день ТЗФ особая роль отводится тирозин фосфатазе белков 1В (РТР-1В) [8]. Доказана связь между активностью данного гена и развитием СД 2-го типа [6]. Это послужило толчком к разработке препаратов, ингибирующих РТР-1В. В настоящее время на экспериментальных моделях убедительно показано, что ингибирование РТР-1В при СД 2 типа сопровождается увеличением тирозинового фосфорилирования инсулиновых рецепторов (IR). Клиническое испытание одного из таких ингибиторов (ISIS 113715) подтвердило возможность повышения чувствительности IR у больных СД 2-го типа [9]. Изучение патогенеза инсулиновой резистентности привело к пониманию роли цитокинов. Показано, что фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ) способен активировать ядерный рецептор NR1HR, ответственный за усиление экспрессии РТР1В [8]. Эти факты конкретизируют направление поиска информативных критериев оценки индивидуальной реактивности организма и патогенетических методов коррекции инсулиновой резистентности при СД 2 типа, осложненном гнойно-некротическим поражением стопы.

#### Заключение

Результаты данной работы свидетельствуют, что у больных СДС имеет место нарушение тирозинового фосфорилирования за счет ингибирования ТЗК и стимуляции ТЗФ. Высокая активность ТЗФ в коже была связана с нарушением процессов пролиферации, деструкцией и апоптозом клеток, диффузным характером нейтрофильной инфильтрации. Восстановление баланса ТЗК и ТЗФ в тромбоцитах на фоне лечения детерминирует исход раневого процесса при СД. Снижение активности ТЗФ (на 3-5 сутки) и стимуляция ТЗК на 10-14 сутки было ассоциировано с разрешением воспаления и заживлением раневого дефекта. Стабильное угнетение ТЗК при гиперэкспрессии ТЗФ детерминировало нарушение репарации и прогрессирование гнойно-деструктивного процесса в нижних конечностях.

#### Литература

1. Антонюк С. М. Особенности хирургического лечения больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы / С. М. Антонюк, Н. В. Свиридов, А. Г. Попандопуло // Клінічна хірургія.– 2005.– №10.– С.36-40.
2. Ингибитор тирозинфосфатаз фениларзиноксид индуцирует увеличение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  в перитонеальных макрофагах крысы и фибробластах человека / Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Крутецкая Н.И. и др // Цитология.– 1997.–Т. 39, №12.– С. 1116- 1130.

3. Основы компьютерной биостатистики / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко – Д., 2006.– 211 с.
4. Berridge M. G. Calcium- a life and death signal / Berridge M. G., Bootman M. D., Lipp P. // Nature. – 1998. – Vol. 395.– P.645-648.
5. Capeau J. Insulin signaling: mechanisms altered in insulin resistance / Capeau J. // Med. Sci. – 2005. – Vol. 21. – P. 34-39.
6. Chakraborty C. Biochemical and molecular basis of insulin resistance / Chakraborty C. // Curr. Protein Pept. Sci.– 2006. – Vol. 7, N 2.– P. 113-121.
7. Dinh T.L. A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot / T. L. Dinh, A. A. Veves // Int. J. Low Extrem. Wounds. – 2005; № 4. – P. 154 -159.
8. Hu X. In silico modeling of protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors with cellular activity //Bioorg Med Chem Lett.– 2006.– Vol. 16, № 24.– P. 6321-6327.
9. Hunter T. Tyrosine phosphorylation: past, present and future / T. Hunter // Biochem. Soc. Trans.– 1996.– Vol. 24, Pt. 2.– P. 307-327
10. Lobmann R. Molecular fundamentals of wound healing in diabetic foot syndrome / Lobmann R., Schultz G., Lehnert H. // Med. Klin. – 2003. – Vol. 98. – P.292 -301.
11. Ogawa W., Kasuga M. Insulin signaling and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus / Ogawa W., Kasuga M. // Nippon Rinsho.– 2006.– Vol. 64, N 7.– P. 1381-1389.

Резюме

**РЕЗУЛЬТАТ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ ЗА УМОВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ - РОЛЬ ТИРОЗИНОВОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ БІЛКІВ В КЛІТИНАХ**

**Барінова М.Е.**

С метою з'ясування ролі тирозинового фосфорилювання білків в гоєнні ран стопи за умов цукрового діабету проведено оцінку тирозинкіназ (ТЗК) і тирозинфосфатаз (ТЗФ) тромбоцитів в тесті *in vitro*, а також CD45<sup>+</sup> клітин в шкірі у 56 пацієнтів з синдромом діабетичної стопи (СДС) під час госпіталізації, на 3-5, 10-14 і 30 добу лікування. Показано, що розвиток СДС відбувається на тлі пригнічення ТЗК та стимуляції ТЗФ в тромбоцитах, лімфоцитах, макрофагах, нейтрофілах та клітинах Лангерганс епідермісу. Виразність та тривалість гіперекспресії ТЗФ були асоційовані з глибиною деструкції та дизрегенераторних змін всіх тканин шкіри. Загоєння ран шкіри супроводжувалося пригніченням активності ТЗФ (на 3-5 добу) і підвищенням активності ТЗК (з 10-14 доби) тромбоцитів, що було асоційоване з розрешенням запалення та розвитком грануляційної тканини в рановому дефекті.

**Ключові слова:** цукровий діабет, загоєння ран, тирозинкінази, тирозинфосфатази.

**RESULT OF WOUND HEALING AT 2<sup>ND</sup> TYPE DIABETES MELLITUS – THE ROLE OF TYROSINE PHOSPHORYLATION IN CELLS**

**Barinova M. E.**

To estimate the role of tyrosine phosphorylation in wound healing at diabetes mellitus the estimation of tyrosinkinases and tyrosinphosphatases activity in platelets was performed parallel with quantification of CD45<sup>+</sup> cells in skin of 56 patients with diabetic foot syndrome (DFS) during hospitalisation, at 3-5, 10-14 and 30 days of therapy. It was shown, that DFS is related with inhibition of tyrosine kinases and hyperstimulation of tyrosine phosphatases in platelets, lymphocytes, neutrophils, macrophages and Langerhance cells of epidermis. Degree and duration of tyrosine phosphatases stimulation were associated with deepness of destruction and disregeneration of all skin tissues. Wound healing was accompanied by inhibition of tyrosinphosphatase activity at 3-5 day and stimulation of tyrosinkinase activity at 10-14 day of therapy, which were associated with resolution of inflammation and granulations development in wound region.

**Key words:** diabetes mellitus, wound healing, tyrosine kinases, tyrosine phosphatases.

УДК 616.314-74-089.843-078

**БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ТЕСТИРОВАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ**

**А.Г. Брашкін**

**Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького, г. Донецк**

*Фрагмент НИР МЗ Украины «Оптимизация регенерации костной ткани путём комплексного лечения с включением тканевой и клеточной терапии», № госрегистрации 0103U007860.*

Новым и перспективным является метод восстановления костных дефектов с использованием клеточных и тканевых технологий [2, 3]. Активно ведутся научные