



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 611.7

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ОСТЕОИНДУКТИВНЫХ МЕХАНИЗМАХ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ. ОБЗОР СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ*

Л.А. Павлова
Т.В. Павлова
А.В. Кестеров

Белгородский
государственный
университет

e-mail: Lpavlova@bgu.edu.ru

В статье изложены данные о механизмах регенерации костной ткани, роли остеоиндуктивных факторов в этих процессах. Обзор материалов для пластики дефектов костной ткани и предъявляемые к ним требования.

Ключевые слова: регенерация, остеоиндукция, костные морфогенетические факторы.

Для замещения врожденных или приобретенных дефектов костной ткани при реконструктивных операциях используются различные материалы как биологического, так и не биологического происхождения. При этом одной из важнейших проблем является восстановление костной ткани в зоне замещения. Длительное время оптимальным материалом для больных с костной патологией не без основания считали аутокость. Однако использование ее сопряжено с рядом сложностей: ограниченностью донорских ресурсов, опасностью возникновения переломов в месте забора аутотрансплантатов или инфицирования при их взятии. По данным некоторых авторов [6], частота различных осложнений после манипуляций с аутоотканными достигает 20,6%. Альтернативой аутопластическому материалу могут стать биологические неаутогенные имплантаты, которые после помещения в область костных дефектов постепенно замещались бы собственными тканями реципиента, а процессы перестройки в них протекали бы в основном так же, как в аутокости [5].

До недавних пор основным аллогенным костным пластическим материалом в России были замороженные кортикальные аллоимплантаты, консервированные парами формалина [7]. Для своего времени их появление было настоящим прорывом в создании костных имплантатов с относительно низкими иммунными свойствами и длительным сроком хранения. Большое число больных были вылечены благодаря использованию замороженных аллоимплантатов. Однако за почти полувековую историю применения этого типа пластического материала выявились и его недостатки: длительный процесс формирования регенерата по типу "ползущего замещения", случаи нагноения, токсический эффект формалина, используемого при консервации имплантатов с одновременной стерилизацией. Не обладая остеоиндуктивными свойствами, эти имплантаты часто или резорбировались без образования регенерата, или длительное время оставались неизменными, лишь по периферии срастаясь с окружающими тканями.

* Работа выполняется в рамках Гранта ФЦП №02. 352. 11. 70. 32.



В современной имплантологии можно выделить несколько уровней технологических разработок в изготовлении биопластических материалов, в данном случае костных алло- и ксеноимплантатов [10, 11]. Так I уровень не предусматривает глубокой переработки донорских тканей. На этом уровне ткани или забираются в асептических условиях и консервируются низкими температурами, либо очищаются, обезжириваются и обрабатываются химическими реагентами, достигая тем самым одновременной консервации и стерилизации [25]. На II уровне ткани подвергают более серьезной обработке. Примером может служить процесс изготовления деминерализованных костных аллоимплантатов, где в костной ткани с помощью декальцинации растворами кислот меняют соотношение минерального и органического компонентов. В таких случаях материал приобретает наряду с остеокондуктивными и дополнительные остеоиндуктивные свойства. При этом деминерализация кости может быть поверхностной, частичной или полной. В зависимости от степени декальцинации материал имеет разные механические и пластические характеристики, что дает хирургу возможность комбинировать материал в зависимости от конкретной клинической ситуации [3].

III уровень предполагает создание биокомпозиционных материалов, содержащих как основные компоненты костной ткани, так и биоактивные субстанции. К последним относятся факторы роста, морфогенетические белки и другие компоненты костного матрикса. Биоактивным субстанциям отводят роль активаторов и регуляторов физиологической регенерации тканей. Кроме того, на стадии имплантации в состав таких материалов могут быть включены и трансплантируемые различные клетки-предшественники. В настоящее время создание биокомпозиционных материалов в России приобрело приоритетный характер [8].

Биоматериалы, претендующие на роль имплантатов, должны удовлетворять требованиям, диктуемым описанной выше структурой, составом и свойствами костной ткани:

- 1) химические свойства – отсутствие токсичности и нежелательных химических реакций с тканями и межтканевыми жидкостями, отсутствие коррозии;
- 2) механические характеристики биокерамики должны быть близкими к таковым для кости (например, различие в упругости может привести к утрате имплантата вследствие резорбции находящегося с ним в контакте костного вещества);
- 3) биологические свойства – отсутствие реакций со стороны иммунной системы организма, срастание с костной тканью, стимулирование процесса образования костной ткани (остеосинтеза);
- 4) для быстрого прорастания костной ткани в имплантат необходимо наличие в последнем сквозных пор размером 100-150 мкм. (В.И.Путляев. Современные биокерамические материалы.)

Новые перспективы в имплантологии открылись благодаря разработке и внедрению в клиническую практику конструкций из высококачественного титана, обладающего ценными физико-химическими и физико-механическими характеристиками – биологической инертностью, коррозионной устойчивостью, отсутствием токсичности, высокой механической прочностью, пластичностью и малым удельным весом. Титановые пластины не являются ферромагнитными и позволяют проводить контрольную рентгенографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию в послеоперационном периоде. Использование этого материала при конструировании эндопротезов имеет ряд существенных преимуществ перед другими металлами и сплавами, содержащими ванадий и молибден, которые подвергаются коррозии в биологической среде из-за наличия в ней электролитов. Наиболее удачными считались сплавы на основе кобальта, никеля, хрома, молибдена, но и они со временем разрушаются в биологических системах. Кроме того, эти металлы недостаточно пластичны, сложны в обработке и очень дороги. Один из этапов в развитии применения металлоконструкций для замещения костных дефектов – нанесение на поверхность металлов слоя гидроксиапатита с целью улучшить скрепление поверхности имплантата с окружающими тканями организма за счет врастания их в гидроксиапатитный слой. Наряду с использованием гидроксиапатита наносятся дополнительные слои органических соединений, усили-



вающих регенераторно-репаративные процессы. К таким соединениям относятся коллаген и факторы роста [31].

К настоящему моменту выявлено свыше 30 ростовых факторов, при этом наиболее изучены следующие факторы роста, способствующие регенерации тканей: 1) тромбоцитопроизводный фактор роста (PDGF); 2) фактор роста эндотелия сосудов (VEGF); 3) трансформирующий фактор роста (TGF- β); 4) кислый и основной факторы роста фибробластов (aFGF и bFGF); 5) инсулиноподобный фактор роста типа I и II (IGF); 6) эпидермальный фактор роста (EGF). Особенно большое значение для регенерации костной ткани имеют TGF- β , представляющие собой большую группу белков, среди которых TGF- β 1 и морфогенетические белки кости (BMPs) модулируют клеточную пролиферацию, дифференцировку недифференцированных клеток в остеобласты, увеличивают синтез внеклеточного матрикса кости и ингибируют его деградацию, продуцируют иммуносупрессорный эффект [1,9,23].

Костные морфогенетические белки (Bone morphogenetic protein) – КМБ (BMP) – являются димерами и удерживаются вместе критическим межмолекулярным дисульфидным сцеплением. Димерная структура является критической для костной индукции и морфогенеза. Каждый из двух мономеров синтезируется в виде первичной молекулы, содержащей более чем 400 аминокислот [30].

Однако, зрелый мономер морфогенетического белка кости, получаемый в процессе расщепления белка, является пептидом, состоящим примерно из 120 аминокислот. Морфогенетические белки кости – это плеотропные молекулы. Плеотропия – это свойство гена или белка действовать посредством многоэтапного процессинга. Морфогенетические белки кости действуют через три главных этапа последовательно с костным морфогенезом, то есть хемотаксис, размножение и дифференциация временной хрящевой основы и постоянной костной индукции. КМБ принадлежат группе цитокинов, относящихся к основному подклассу трансформирующих факторов роста. Известно, что они способны индуцировать рост костной ткани, а именно воздействовать на пролиферацию и дифференцировку четырех типов клеток – остеобластов, остеокластов, хондробластов и хондроцитов. Кроме этого, морфогенетические белки блокируют миогенез и адипогенез. Показано, что остеобласты и клетки стромы костного мозга экспрессируют рецепторы КМБ I и II типов. Обработка их КМБ в течении 4-х недель вызывает минерализацию матрикса, повышение активности щелочной фосфатазы и концентрации мРНК. Показано, что КМБ распределен по коллагеновым волокнам костной ткани, в клетках остеогенного слоя надкостницы.

Рекомбинантный человеческий костный морфогенетический белок-2 (рчКМБ-2) представляет собой остеоиндуктивный фактор, который играет основную роль в процессе роста и регенерации костной ткани. Полученный в рекомбинантной форме, он продемонстрировал в эксперименте четкую остеоиндуктивную активность, достаточную для обеспечения сращения при ортотопической имплантации. E.A. Wang с соавторами, по-видимому, были первыми, кто показал возможности рчКМБ-2 индуцировать костеобразование, когда в качестве носителя использовался неактивный деминерализованный крысиный костный матрикс.

Для проверки остеоиндуктивной способности рчКМБ-2 при ортотопической имплантации A.W. Yasko с соавторами сформировали сегментарные 5-миллиметровые дефекты в бедренных костях 45 крыс-самцов. Две дозы (большая и малая) лиофилизированного рчКМБ-2 (1,4 и 11,0 мкг) имплантировали в каждый дефект вместе с неактивным деминерализованным матриксом кости крысы в качестве носителя. Результаты сравнивали с опытами на крысах, которым имплантировали только неактивный костный матрикс. Образование новой кости и заживление дефекта контролировали рентгенографическим, гистологическим и механическим путями. Было установлено, что уже на 7 день после операции имелись рентгенологические признаки костеобразования у крыс, получивших большую дозу. Признаки костного сращения были отмечены уже на 3 неделе после операции. Через 9 недель установлены достоверные различия рентгенологических признаков консолидации между группой животных, которым имплантировали большое количество рчКМБ-2 и двумя другими группами. У крыс, полу-



чивших малую дозу, рентгенологические изменения начали проследиваться не ранее 3-4-ой недели после операции. При отсутствии рЧКМБ-2 неактивный деминерализованный матрикс крысиной кости вообще не индуцировал сколь либо заметного костеобразования. Гистологические исследования подтвердили рентгенологические данные. Авторы установили, что образующаяся новая кость морфологически неотличима от продуцируемой аутологичным костным трансплантатом и активным деминерализованным костным матриксом. При испытании на механическую прочность бедренные кости после имплантации большой дозы рЧКМБ-2 демонстрировали ригидность, сравнимую со здоровой бедренной костью. Таким образом, работа убедительно продемонстрировала способность рЧКМБ-2 индуцировать остеогенез при ортотопической имплантации у крыс, а также зависимость эффекта остеоиндукции от времени с момента имплантации и дозы остеогенного фактора.

M.P.G. Bostrom с соавторами изучали влияние рЧКМБ-2 на заживление дефекта локтевой кости у 60 кроликов. В качестве носителя использовали абсорбирующую коллагеновую губку. Восстановление костной структуры оценивали рентгенологическим и биомеханическим методами в сроки от 2 до 6 недель после операции. Животные были разбиты на три тест-группы: 1) рЧКМБ-2 с коллагеновым носителем; 2) один коллагеновый носитель; 3) контрольная группа без применения имплантатов. Пересаживаемый материал укладывали в место остеотомии таким образом, чтобы не повреждалась межкостная мембрана. Результаты оценивали через 2, 3, 4 и 6 недель. Опыты показали, что образующаяся костная мозоль, схожая по всем рентгенологическим и биомеханическим показателям с интактной костью, появляется у животных с пересаженным рЧКМБ-2 к концу 4 недели. В контрольной группе и в группе, где применялась коллагеновая губка, полноценная мозоль образовалась только через 6 недель.

Особенно большой объем экспериментальных работ за рубежом посвящен использованию остеогенных факторов роста при ортопедических операциях на позвоночнике. Так, H.S. Sandhu с соавторами изучали действие рЧКМБ-2 при операциях на позвоночнике у собак. Цель вмешательства заключалась в создании анкилоза между поперечными отростками позвонков. Авторы установили, что доза остеогенного фактора является одним из важных моментов при выполнении подобных вмешательств. В дальнейшем они показали, что при использовании КМБ отпадает необходимость производить декортикацию кости. Было также выявлено, что остеогенная активность рЧКМБ-2 (в качестве носителя служила полимолочная кислота) была выше, чем у ауто трансплантата, взятого из крыла подвздошной кости. Применяемые дозы белка от 57мг до 2,3 мг приводили к 100%-ному сращению через 3 месяца после операции, тогда как ауто трансплантаты не давали подобного эффекта в те же сроки. Кроме того, авторы отметили, что образующаяся костная мозоль была более прочной при использовании больших доз рЧКМБ-2 [14, 16, 21, 29].

Похожие результаты были получены J.H. Schimandle с соавторами на 45 белых кроликах, которым после ламинэктомии выполнялся артродез поперечных отростков. Авторы использовали рЧКМБ-2 в разных дозах, а в качестве носителя применяли гидроксипатит. Контрольную группу составляли животные, которым пересаживалась аутокость. Результаты оценивались механическим, рентгенологическим и гистологическим методами. Исследователи также пришли к выводу, что лучшее сращение достигается при максимальных дозах КМБ [24, 26].

Интересный опыт был поставлен J.M. Lane с соавторами. Они предположили, что сочетание рЧКМБ-2 и костного мозга в качестве единого трансплантата может оказать более выраженное остеогенное действие по сравнению с изолированным использованием каждого из них.

Крысам формировали 5-миллиметровый дефект диафиза бедренной кости. Все животные были разбиты на 5 групп. В первой группе в эффект бедренной кости пересаживали рЧКМБ-2 вместе с костным мозгом; во второй использовали только рЧКМБ-2; в третьей – костный мозг; в четвертой – губчатый аллотрансплантат, в пятой – коллагеновый носитель. Рентгенологический контроль выполняли через 3, 6, 9 и 12 недель. Тест на механическую прочность производили через 12 недель после операции. Ре-



зультаты опытов показали, что комбинация рЧКМБ-2 и костного мозга давала костное сращение в 100% случаев через 6 недель, рЧКМБ-2 самостоятельно приводил к костному сращению в 80% случаев через 12 недель. В этот же срок костное сращение при пересадке цельного трансплантата происходило только в 38% случаев, одного костного мозга – в 47%, а коллагеновый носитель вообще не вызывал сращения. Данное исследование подтвердило важность биологического синергизма при взаимодействии остеогенных факторов и прогениторных клеток, поставляемых из костного мозга.

Экспериментальные разработки показали, что индуцируемая рЧКМБ-2 костная ткань соответствует анатомическому месту пересадки и биологически функционирует как нативная кость, отвечая всем нормальным гистологическим, биомеханическим и рентгенологическим критериям. Исследования продемонстрировали, что процесс костеобразования, индуцируемый рЧКМБ-2, склонен к самоограничению, которое можно объяснить постепенным исчезновением остеогенного белка из места пересадки, присутствием ингибиторов КМБ в окружающих тканях, а также действием молекулярных механизмов отрицательной обратной связи [12, 18, 28].

Одним из важнейших условий применения остеогенного фактора *in vivo* является способ его доставки к месту назначения, поскольку максимальная сохранность КМБ играет решающую роль для его оптимальной биологической активности. По этой причине любой костный морфогенетический белок чаще всего комбинируют с каким-либо материалом, который самостоятельно, как правило, не проявляет остеоиндуктивного действия. Роль матрикса в данном случае, по-видимому, заключается в том, что он замедляет диффузию белка или привлекает к себе соответствующую клеточную популяцию с последующей адгезией и пролиферацией этих клеток. Следовательно, матрикс является как бы субстратом для клеточного роста и дифференцировки. Не исключено также, что идеальный тип носителя может зависеть не только от анатомических особенностей места, куда пересаживается КМБ, но и от структуры самого матрикса. На сегодняшний день наиболее распространёнными носителями для КМБ являются: коллагеновые материалы, деминерализованный костный матрикс, различные биодеградирующие синтетические полимеры.

У человека КМБ впервые был использован M.R. Urist с коллегами в клинике Калифорнийского университета в Лос-Анжелесе в начале 80-х годов. Авторы применили аутолизированную антигенэкстрагируемую аллогенную костную ткань (ААА), насыщенную КМБ и неколлагеновыми белками, и подвергнутую лиофилизации. Содержание КМБ в таком трансплантате было 10-15 мг на 1 г аллокости. Остеоиндуктивная активность каждого трансплантата была подтверждена при эктопической пересадке в мышцу у мышей [13, 17, 19, 27].

Всего в период с 1983 по 1992 гг. 28 пациентов было подвергнуто оперативному вмешательству, в основном с несращениями большеберцовой, бедренной и плечевой костей. В результате лечения у 26 человек сращение было достигнуто после первого же вмешательства, у 2 больных потребовались повторные операции, которые в итоге также привели к положительному исходу. Ни в одном из наблюдений не было отмечено каких-либо послеоперационных осложнений. В дальнейшем данный метод с успехом был использован авторами при лечении различных видов несращений и ложных суставов бедренной кости, сопровождающихся укорочением конечности [20, 22].

Таким образом, из всего сказанного можно заключить, что остеогенные белки должны играть важную роль в системе лечения различной костной патологии у человека. Созданные с помощью генной инженерии рекомбинантные формы КМБ, оказались способными обеспечивать результаты, эквивалентные тем, которые получают при использовании костных ауто трансплантатов.

В лаборатории наноструктурных исследований в медицине Белгородского государственного университета проходят исследования по изучению остеоиндуктивных, биоактивных свойств костной ткани при применении наноструктурированных имплантов, нанопокровов и костных морфогенетических белков.



зультаты опытов показали, что комбинация рЧКМБ-2 и костного мозга давала костное сращение в 100% случаев через 6 недель, рЧКМБ-2 самостоятельно приводил к костному сращению в 80% случаев через 12 недель. В этот же срок костное сращение при пересадке цельного трансплантата происходило только в 38% случаев, одного костного мозга – в 47%, а коллагеновый носитель вообще не вызывал сращения. Данное исследование подтвердило важность биологического синергизма при взаимодействии остеогенных факторов и прогениторных клеток, поставляемых из костного мозга.

Экспериментальные разработки показали, что индуцируемая рЧКМБ-2 костная ткань соответствует анатомическому месту пересадки и биологически функционирует как нативная кость, отвечая всем нормальным гистологическим, биомеханическим и рентгенологическим критериям. Исследования продемонстрировали, что процесс костеобразования, индуцируемый рЧКМБ-2, склонен к самоограничению, которое можно объяснить постепенным исчезновением остеогенного белка из места пересадки, присутствием ингибиторов КМБ в окружающих тканях, а также действием молекулярных механизмов отрицательной обратной связи [12, 18, 28].

Одним из важнейших условий применения остеогенного фактора *in vivo* является способ его доставки к месту назначения, поскольку максимальная сохранность КМБ играет решающую роль для его оптимальной биологической активности. По этой причине любой костный морфогенетический белок чаще всего комбинируют с каким-либо материалом, который самостоятельно, как правило, не проявляет остеоиндуктивного действия. Роль матрикса в данном случае, по-видимому, заключается в том, что он замедляет диффузию белка или привлекает к себе соответствующую клеточную популяцию с последующей адгезией и пролиферацией этих клеток. Следовательно, матрикс является как бы субстратом для клеточного роста и дифференцировки. Не исключено также, что идеальный тип носителя может зависеть не только от анатомических особенностей места, куда пересаживается КМБ, но и от структуры самого матрикса. На сегодняшний день наиболее распространёнными носителями для КМБ являются: коллагеновые материалы, деминерализованный костный матрикс, различные биодеградирующие синтетические полимеры.

У человека КМБ впервые был использован M.R. Urist с коллегами в клинике Калифорнийского университета в Лос-Анжелесе в начале 80-х годов. Авторы применили аутолизированную антигенэкстрагируемую аллогенную костную ткань (ААА), насыщенную КМБ и неколлагеновыми белками, и подвергнутую лиофилизации. Содержание КМБ в таком трансплантате было 10-15 мг на 1 г аллокости. Остеоиндуктивная активность каждого трансплантата была подтверждена при эктопической пересадке в мышцу у мышей [13, 17, 19, 27].

Всего в период с 1983 по 1992 гг. 28 пациентов было подвергнуто оперативному вмешательству, в основном с несращениями большеберцовой, бедренной и плечевой костей. В результате лечения у 26 человек сращение было достигнуто после первого же вмешательства, у 2 больных потребовались повторные операции, которые в итоге также привели к положительному исходу. Ни в одном из наблюдений не было отмечено каких-либо послеоперационных осложнений. В дальнейшем данный метод с успехом был использован авторами при лечении различных видов несращений и ложных суставов бедренной кости, сопровождающихся укорочением конечности [20, 22].

Таким образом, из всего сказанного можно заключить, что остеогенные белки должны играть важную роль в системе лечения различной костной патологии у человека. Созданные с помощью генной инженерии рекомбинантные формы КМБ, оказались способными обеспечивать результаты, эквивалентные тем, которые получают при использовании костных ауто трансплантатов.

В лаборатории наноструктурных исследований в медицине Белгородского государственного университета проходят исследования по изучению остеоиндуктивных, биоактивных свойств костной ткани при применении наноструктурированных имплантов, нанопокровов и костных морфогенетических белков.



Литература

1. Берченко, Г.Н. Биокomпозиционный наноструктурированный препарат Коллапан в инженеринге костной ткани / Г.Н. Берченко // Искусственные материалы в травматологии и ортопедии. Сборник работ V научно-практического семинара. – Москва, 2009. – С. 7-13.
2. Васильев, М.Г. Теоретическое обоснование использования биокomпозиционного материала "Остеоматрикс" в лечении детей и подростков с костной патологией / М.Г. Васильев, А.И. Снетков, В.Е. Цуканов и др. // Детская хирургия, 2006. – Т. 2. – С. 44-49.
3. Кириллова, И.А. Деминерализованный костный трансплантат как стимулятор остеогенеза / И. А. Кириллова // Хирургия позвоночника, 2004.- Т.3.- С. 105-110.
4. Кравчук, А.В. Поиск оптимальных материалов и технологий изготовления имплантов при реконструктивной хирургии посттравматических дефектов и деформаций черепа / А.В. Кравчук, А.А. Потапов, В.Г. Корниенко и др. // Российская нейрохирургия, 2006. – Т.2. – С. 150-155.
5. Лекишвили, М.В. Технологии изготовления костного пластического материала для применения в восстановительной хирургии / Автореферат на соискание степени докт. мед. наук. – М., 2005.
6. Лихачев, С.П. Актуальные вопросы реконструктивной хирургии дефектов черепа / С.П. Лихачев, Р.С. Сидорович, А. Г. Щемелев // Наука и инновации, 2009. – Т.8. – С.96-102.
7. Снетков, А.И. Использование пластического материала "Перфоост" в клинике детской костной патологии / А.И. Снетков, М.В. Лекишвили, И.А. Касымов и др. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, 2003. - №4. - С. 19-25.
8. Щепкина, Е.А., Трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на деминерализованном костном матриксе при пластике ложных суставов и костных дефектов / Е.А. Щепкина, П.В. Кругляков, Л.Н. Соломин и др. // Мат. III Всероссийского симп. с межд. уч.: "Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии" – М., 2007. – С. 113-120.
9. Andrades J.A. A modified rhTGF-beta1 and rhBMP-2 are effective in initiating a chondro-osseous differentiation pathway in bone marrow cells cultured in vitro / J.A. Andrades, B. Han, M.E. Nimti et al. // Connect. Tissue Res. – 2003. – Vol. 44, N 3-4. – P. 188-197.
10. Arts JJ, Verdonchot N, Buma P, Schreurs BW. Larger bone graft size and washing of bone grafts prior to impaction enhances the initial stability of cemented cups: experiments using a synthetic acetabular model. Acta Orthop 2006;77(2):227-33.
11. Baas J, Lamberg A, Jensen TB, Elmengaard B, Soballe K. The bovine bone protein lyophilisate Colloss improves fixation of allografted implants – an experimental study in dogs. Acta Orthop 2006; 77(5):791-8.
12. Burkus J.K. Anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2with tapered interbody cages / J.K. Burkus, M.F. Gornet, C.A. Dickman, T.A. Zdeblick // J. Spinal Disord. Tech. – 2002. – Vol. 15, N 5. - P. 337-349.
13. Burkus J.K. Is INFUSE bone graft superior to autograft bone? An integrated analysis of clinical trials using the LT-CAGE lumbar tapered fusion device / J.K. Burkus, S.E. Heim, M.F. Gornet, T.A. Zdeblick // J. Spinal Disord. Tech. – 2003. – Vol. 16, N 2. - P. 113-122.
14. Chen X. Osteogenic protein-1 induced bone formation in an infected segmental defect in the rat femur / X. Chen, L.S. Kidder, W.D. Lew // J. Orthop. Res. 2002. – Vol. 1. – P. 142-150.
15. Einhorn T.A. A single percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates fracture repair / T.A. Einhorn, R.J. Majeska, A. Mohaideen et al. // J. Bone Joint Surg. – 2003. -Vol.85-A, N 10. – P. 1425-1435.
16. Einhorn T.A. Clinical applications of recombinant human BMPs: early experience and future development / T.A. Einhorn // J. Bone Joint Surg. – 2003. – Vol. 85-A, Suppl. 3. – S. 82-88.
17. Govender S. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients // S. Govender, C. Csinma, H.K. Genant et al. // J. Bone Joint Surg. – 2002. -Vol. 84-A, N 12. – P. 2123-2134.
18. Im GI, Qureshi SA, Kenney J, Rubash HE, Shanbhag AS. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. Biomaterials 2004;25(18): 4105-15.
19. Jakobsen T, Kold S, Bechtold JE, Elmengaard B, Soballe K. Effect of topical alendronate treatment on fixation of implants inserted with bone compaction. Clin Orthop Relat Res 2006;444:229-34
20. Jones AL, Bucholz RW, Bosse MJ, Mirza SK, Lyon TR, Webb LX, et al. Recombinant human BMP-2 and allograft compared with autogenous bone graft for reconstruction of diaphyseal tibial fractures with cortical defects. A randomized, controlled trial. J Bone Joint Surg Am 2006;88(7):1431-41.
21. Karrholm J, Hourigan P, Timperley J, Razaznejad R. Mixing bone graft with OP-1 does not improve cup or stem fixation in revision surgery of the hip: 5-year follow-up of 10 acetabular and 11 femoral study cases and 40 control cases. Acta Orthop 2006;77(1):39-48.



22. Kesteris U, Aspenberg P. Rinsing morcellised bone grafts with bisphosphonate solution prevents their resorption. A prospective randomised double-blinded study. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88(8):993-6.
23. Lieberman J.R. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications / J.R. Lieberman, A. Daluiski, T.A. Einhorn // *J. Bone Joint Surg.* – 2002. – Vol. 84-A, N 6. – P. 3244.
24. McGee MA, Findlay DM, Howie DW, Carbone A, Ward P, Stamenkov R, et al. The use of OP-1 in femoral impaction grafting in a sheep model. *J Orthop Res* 2004;22(5):1008-115.
25. Salai M. The effects of prolonged cryopreservation on the biomechanical properties of bone allografts / Salai M., Brosh T., Keller N. et al. A microbiological, histological and mechanical study. *Cell and Tissue Banking.* – 2000. – Vol.1. – Pp. 69-73.
26. Tagil M, Jeppsson C, Wang JS, Aspenberg P. No augmentation of morselized and impacted bone graft by OP-1 in a weight-bearing model. *Acta Orthop Scand* 2003;74(6):742-8.
27. Vaccaro A.R. Bone grafting alternatives in spinal surgery / A.R. Vaccaro, K. Chiba, J.G. Heller et al. // *Spine.* -2002. – Vol. 2, N 3. – P. 206-215.
28. Valentin-Opran A. Clinical evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 / A. Valentin-Opran, J. Wozney, C. Csimma et al. // *Clin.Orthop.* –2002. – N 395. – P. 110-120.
29. von Knoch F, Jaquierey C, Kowalsky M, Schaeren S, Alabre C, Martin I, et al. Effects of bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biomaterials* 2005;26(34):6941-9.
30. Wozney J.M. Overview of bone morphogenetic proteins / J.M. Wozney // *Spine.* – 2002. – Vol. 27, Suppl. I. – S. 2-8.
31. Yoon S.T. Osteoinductive molecules in orthopaedics: basic science and preclinical studies / S.T. Yoon, S.D. Boden // *Clin.Orthop.* – 2002. – N 395. – P. 33-43.

MODERN REPRESENTATION ABOUT OSTEOINDUCTIVE MECHANISMS REGENERATIONS OF THE BONE FABRIC. THE REVIEW OF THE PROBLEMS CONDITION

L.A. Pavlova
T.V. Pavlova
A.V. Nesterov

*Belgorod
 State
 University*

e-mail: Lpavlova@bsu.edu.ru

In article data about mechanisms of regeneration of a bone fabric, a role osteoinductive factors in these processes are stated. The review of materials for plastics of defects of a bone fabric and demands made their.

Key words: regeneration, osteoinductive, bone морфогенетические factors.