Регенерация кости и стимуляция остеогенеза (биологические факторы) Реферативный обзор зарубежных публикаций за 2012-2014 годы

Bone regeneration and osteogenesis stimulation (biological factors) Abstract review of foreign publications for 2012-2014

1. Clin Implant Dent Relat Res. 2014 Mar 28. doi: 10.1111/cid.12223. [Epub ahead of print]

ACCELERATION OF BONE REGENERATION BY BMP-2-LOADED COLLAGENATED BIPHASIC CALCIUM PHOSPHATE IN RABBIT SINUS

Kim JS(1), Cha JK, Cho AR, Kim MS, Lee JS, Hong JY, Choi SH, Jung UW

УСКОРЕНИЕ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЛЛАГЕНИРОВАННЫМ БИФАЗНЫМ ФОСФАТОМ КАЛЬЦИЯ, НАГРУЖЕННЫМ BMP-2, В СИНУСЕ КРОЛИКОВ

Цель. Цель исследования заключалась в определении эффективности коллагенизированного бифазного фосфата кальция (CBCP) в качестве носителя костного морфогенетического белка-2 (BMP-2) на ранней стадии заживления в синусе кролика.

Материалы и методы. У 16 кроликов CBCP, нагруженный BMP-2, трансплантировали в один синус (группа BMP), а пропитанный солевым раствором CBCP – в другой синус (группа CTL). Животных распределяли в группы рандомизированно. Через две (n=8) или четыре недели (n=8) проводили рентгенографический и гистологический анализ.

Результаты. Общий пополненный объём оказался значительно больше в группе BMP в оба периода заживления. Кроме того, объём новой кости был значительно больше в группе BMP через четыре недели. Выраженное костеобразование около Шнейдеровой мембраны определялось в группах BMP в ранний период заживления. Через четыре недели в группе BMP наблюдалась равномерно распределённая новая кость, тогда как в группе CTL новая кость была скудно распределена в центральной части.

Заключение. Можно заключить, что добавление BMP-2 к CBCP приводило в результате послеоперационного отека к большему по отношению к исходному восполненному объёму, который выражался ранним костеобразованием, что было очень выраженным около Шнейдеровой мембраны.

Author information:
(1)Research Institute for Periodontal Regeneration, Department of Periodontology, College of Dentistry, Yonsei University, Seoul, South Korea.
PMID: 24673932 [PubMed - as supplied by publisher]

2. J Biomed Mater Res A. 2014 Jun;102(6):1737-43. doi: 10.1002/jbm.a.34841. Epub 2013 Jun 24.

ACCELERATION OF PERIOSTEAL BONE FORMATION BY HUMAN BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR CONTAINING A COLLAGEN-BINDING DOMAIN FROM CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM COLLAGENASE

Uchida K(1), Matsushita O, Naruse K, Mima T, Nishi N, Hattori S, Ogura T, Inoue G, Tanaka K, Takaso M

УСКОРЕНИЕ ПЕРИОСТАЛЬНОГО КОСТЕОБРАЗОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ ОСНОВНОГО ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА, СОДЕРЖАЩЕГО СВЯЗЫВАЮЩИЙ КОЛЛАГЕН ДОМЕН КОЛЛАГЕНАЗЫ БАКТЕРИИ CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM

Основной фактор 2 роста фибробластов (bFGF) является мощным митогеном для мезенхимных клеток, а локальное применение рекомбинантного bFGF ускоряет костное сращение и устранение дефектов. Однако для устойчивого терапевтического эффекта требуется неоднократное введение, поскольку эффективность bFGF быстро понижается после его диффузии из участков костного дефекта. Была предпринята попытка разработки системы костеобразования на основе коллагена, используя связывающий белок (коллаген-связывающий bFGF, CB-bFGF), состоящий из bFGF и коллаген-связывающего домена (CBD) коллагеназы Clostridium histolyticum. Добавление CBD к bFGF не модифицировало его нативную биологическую активность, о чём свидетельствовала способность связывающего белка стимулировать in vitro пролиферацию периостальных мезенхимных клеток. Сродство связывающего белка к коллагену и деминерализованному костному матриксу (DBM) также подтверждалось и тестированием связывания коллагена. Более того, изучение in vivo периостального костеобразования показало, что сочетание CB-bFGF со слоем коллагена индуцировало периостальное костеобразование при более низких концентрациях белка, чем требуемых при применении только bFGF. К тому же, трансплантаты DBM, нагруженные CB-bFGF, ускоряли образование новой кости в бедренных костях крыс в сравнении с такой же концентрацией bFGF, который применялся изолированно. Вместе взятые, эти свойства указывают на то, что композит CB-bFGF/коллаген является перспективным материалом для восстановления костей в клинических условиях.

Author information:
(1)Department of Orthopedic Surgery, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Minami-ku Kitasato, Kanagawa, Japan.
PMID: 23775724 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3. Biochem Biophys Res Commun. 2013 Nov 1; 440(4):677-82. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.09.126. Epub 2013 Oct 4.

ACCELERATION OF BONE DEVELOPMENT AND REGENERATION THROUGH THE WNT/B-CATENIN SIGNALING PATHWAY IN MICE HETEROZYGOUSLY DEFICIENT FOR GSK-3B

Arioka M(1), Takahashi-Yanaga F, Sasaki M, Yoshihara T, Morimoto S, Takashima A, Mori Y, Sasaguri T

УСКОРЕНИЕ РАЗВИТИЯ И РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТИ С ПОМОЩЬЮ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ WNT/B-КАТЕНИНА У МЫШЕЙ С ГЕТЕРОЗИГОТНЫМ ДЕФИЦИТОМ GSK-3B

Киназа гликогенсинтазы (GSK)-3β играет важную роль в остеобластогенезе, регулируя сигнальную систему Wnt/β-катенина. В данном исследовании изучали, влияет ли недостаток GSK-3β на развитие и регенерацию кости у мышей с гетерозиготным дефицитом GSK-3β (GSK-3β(+/-)). Количества β-катенина, c-Myc, циклина D1 и транскрипционного фактора-2 Runt (Runx2) в клетках костного мозга мышей GSK-3β(+/-) были существенно повышены по сравнению с таковыми у мышей дикого типа, указывая, тем самым, что

сигналы Wnt/β-катенина у мышей GSK-3β(+/-) были усиленными. Микрокомпьютерная томография метафизов дистального отдела бедренной кости показала, что объёмы как кортикальной, так и трабекулярной кости у мышей GSK-3β(+/-) были больше по сравнению с таковыми у мышей дикого типа. В дальнейшем, чтобы изучить влияние недостатка GSK-3β на костную регенерацию, создавали частичный костный дефект в бедренной кости и наблюдали новую кость через 14 дней после операции. Объём и минеральная плотность новой кости были значительно выше у мышей GSK-3β(+/-), чем у мышей дикого типа. Полученные результаты показывают, что костеобразование и костная регенерация in vivo ускоряются при ингибировании GSK-3β, возможно, посредством активации сигнальной системы Wnt/β-катенина.

Author information:
(1)Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dental Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan.
PMID: 24099767 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4. Acta Biomater. 2012 Jul;8(7):2778-87. doi: 10.1016/j. actbio. 2012.04.015.

ACCELERATION OF NEW BONE FORMATION BY AN ELECTRICALLY POLARIZED HYDROXYAPATITE MICROGRANULE/PLATELET-RICH PLASMA COMPOSITE

Ohba S(1), Wang W, Itoh S, Takagi Y, Nagai A, Yamashita K

УСКОРЕННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ НОВОЙ КОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМПОЗИТА ИЗ ЭЛЕКТРИЧЕСКИ ПОЛЯРИЗОВАННЫХ МИКРОГРАНУЛ ГИДРОКСИАПАТИТА И ОБОГАЩЁННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ

Разработана технология электрической поляризации и изучена электрическая характеристика микрогранул гидроксиапатита (HA). Чтобы усовершенствовать обработку керамических порошков с целью удовлетворения сложных геометрических потребностей, выбрали обогащённую тромбоцитами плазму (PRP), содержащую многие факторы роста, в качестве носителя микрогранул HA. Изучали влияние такого композита из электрически поляризованных микрогранул HA/PRP на образование новой кости. Для сравнения остеокондуктивности композитный гель из микрогранул HA с электрической поляризацией или без неё/PRP, одни только микрогранулы HA с электрической поляризацией или без неё или гель PRP имплантировали в отверстия медиальных мыщелков бедра кроликов. В качестве контроля некоторые костные отверстия оставляли пустыми (незаполненными) (n=6 в каждой группе). Гистологическое исследование проводилось через три и шесть недель после операции. Отмечалось, что одна только PRP не могла индуцировать образование новой кости до истечения шести недель после имплантации. Композит из микрогранул HA с электрической поляризацией или без неё/PRP, активируя остеогенные клетки, усиливал костеобразование. Было подтверждено, что воздействие электрической поляризации на микрогранулы HA может ускорять образование новой кости и этот эффект усиливается посредством образования комплекса с PRP.

Author information:
(1)Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, Chiyoda, Japan.
PMID: 22510403 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5. J Orthop Res. 2013 Dec;31(12):1966-70. doi: 10.1002/ jor.22454.

GROWTH FACTORS IN HUMAN SERUM DURING OPERATIVE TIBIAL LENGTHENING WITH THE ILIZAROV METHOD

Stogov MV(1), Luneva SN, Novikov KI

ФАКТОРЫ РОСТА В СЫВОРОТКЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОПЕРАТИВНОМ УДЛИНЕНИИ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПО МЕТОДУ ИЛИЗАРОВА

Несмотря на широкое клиническое применение дистракционного остеогенеза при удлинении конечностей, клеточные и молекулярные механизмы, посредством которых такое оперативное лечение стимулирует образование новой кости у человека, изучены недостаточно. Цель настоящего исследования состояла в изучении уровня факторов роста (GFs) в сыворотке пациентов, которым проводили удлинение голени методом дистракционного остеогенеза по Илизарову. Изучены данные пациентов с односторонним врождённым укорочением голени (n = 12), односторонним посттравматическим укорочением (n = 7), а также здоровые субъекты, которым проводили двустороннее удлинение голени в косметических целях (n = 10). Установлено, что, в отличие от группы с врождёнными дефектами, у пациентов с посттравматической патологией и у здоровых субъектов отмечалось очень заметное повышение уровней ангиогенных GFs в сыворотке на 10-й день дистракции. В группе с врождёнными дефектами изменения в этот период не являлись значимыми. Что касается уровней TGF-α, TGF-β1 и TGF-β2 у пациентов в группе косметического и посттравматического удлинения, то отмечалась тенденция их снижения на 10-й день дистракции и на 30-й день периода после дистракции, тогда как в группе пациентов с врождёнными дефектами они повышались. Наибольше динамические изменения уровней GFs при удлинении голени отмечались у субъектов, подвергавшихся косметическому удлинению, а наименьшие – у пациентов группы с врождёнными дефектами.

Author information:
(1)Clinical and Experimental Laboratory Department, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics, 6, M. Ulianova Street, 640014, Kurgan, Russian Federation.
PMID: 23893880 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6. Injury. 2013 Jul;44(7):901-7. doi: 10.1016/j. injury.2012.10.018.

EFFECT OF ADMINISTRATION OF PLATELET-RICH PLASMA IN EARLY PHASES OF DISTRACTION OSTEOGENESIS: AN EXPERIMENTAL STUDY IN AN OVINE FEMUR MODEL

Hernandez-Fernandez A(1), Vélez R, Soldado F, Saenz-Ríos JC, Barber I, Aguirre-Canyadell M

ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ОБОГАЩЁННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ НА РАННИХ ЭТАПАХ ДИСТРАКЦИОННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА ОВЦАХ

Введение. Установлено, что обогащённая тромбоцитами плазма (PRP) может стимулировать костеобразование. Цель исследования заключалась в количественном определении эффекта PRP, используемой на ранних этапах дистракционного остеогенеза, при удлинении бедренной кости овец.

Методы. Двадцати овцам в возрасте четырёх месяцев проводили остеотомию диафиза бедра с последующим выполнением дистракционного остеогенеза. Овец поделили на две группы по десять животных в каждой. В од-

ной группе делали три инъекции PRP на 0-й, 10-й и 20-й день (группа PRP), в другой группе дополнительного лечения не проводили (контрольная группа). Полученные результаты оценивали с помощью компьютерной томографии (CT) и гистологических исследований по завершении дистракционного остеогенеза (40-й день). Оценка с помощью CT включала определение качества костной мозоли и костной плотности. Величину бедренной кости также определяли проксимально и дистально. Гистологическая оценка использовалась для количественного определения остеобластов, остеокластов, сосудов и трабекулярной зрелости по зонам, а также для расчета соотношений трабекулярной кости, фиброзной ткани и хряща.

Результаты. При рентгенологической и гистологической оценке костного регенерата не отмечалось существенных различий между группой PRP и контрольной группой по каким-либо анализируемым показателям. Единственным существенным различием являлось увеличение поперечника диафиза бедренной кости на проксимальном и дистальном уровнях в группе PRP.

Заключение. Не выявлено никаких рентгенологических или гистологических свидетельств того, что применение PRP на ранних этапах дистракционного остеогенеза усиливает костеобразование.

Author information:
(1)Department of Orthopaedic Surgery, University Hospital Donostia, Department of Surgery, Radiology and Physical Medicine of the University of the Basque Country (UPV-EHU), San Sebastián, Spain. ahf.donostia@gmail.com
PMID: 23141203 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7. J Craniofac Surg. 2013 Mar;24(2):645-50. doi: 10.1097/SCS.0b013e318285d352.

EFFECTS OF PLATELET-RICH PLASMA AND RECOMBINANT HUMAN BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-2 ON SUTURE DISTRACTION OSTEOGENESIS

Xu H(1), Ke K, Zhang Z, Luo X, Jin X, Liu SS, Fan Z

ВЛИЯНИЕ ОБОГАЩЁННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ И РЕКОМБИНАНТНОГО КОСТНОГО МОРФОГЕНЕТИЧЕСКОГО БЕЛКА-2 ЧЕЛОВЕКА НА ДИСТРАКЦИОННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Введение. В некоторых исследованиях сообщается, что факторы роста, содержащиеся в обогащённой тромбоцитами плазме (PRP), индуцируют дифференцирование остеобластов, тогда как в других остеогенез клинически не был продемонстрирован. Цель настоящего исследования заключалась в проверке эффекта PRP и её сочетания с rhBMP-2 как системы контролируемой доставки при проведении дистракционного остеогенеза.

Методы. Самцы Новозеландских белых кроликов в возрасте тридцати шести недель рандомизированно были распределены по группам проведения дистракционного остеогенеза с применением обработки (1) одним только гелем PRP и (2) гелем PRP, смешанным с 10 μг rhBMP-2 (PRP/rhBMP-2), а также в контрольную группу, где обработку не применяли. Мощное непрерывное механическое усилие прилагалось в течение 33 дней с помощью открытой пружины из никель-титанового сплава для дистракции области стыка между двумя имплантатами, закрепленными мини-шурупами /мини-винтами/. Морфологию стыка оценивали рентгенографически и гистологически после эвтаназии животных.

Результаты. Величина диастаза в зоне стыка в контрольной группе и в группе применения геля PRP была статистически больше (P<0,05), чем в группе применения геля PRP/rhBMP-2. По сравнению с контрольной группой, микро-CT и гистологический анализ показал, что локальное применение геля PRP не только стимулирует образование новой кости в диастазе, но и ускоряет заживление раны в области стыка при дистракции при отсутствии контакта в области стыка. Зона сращения в области стыка по высоте составляла 15,3±9,5 % в группе применения геля PRP/rhBMP-2, а средняя толщина костей черепа в группе применения геля PRP/rhBMP-2 была статистически больше (P<0,05), чем в контрольной группе и в группе применения геля PRP.

Выводы. На этой модели как гель PRP, так и гель PRP/rhBMP-2 являются эффективными для улучшения костеобразования при дистракционном остеогенезе. Гель PRP индуцирует костеобразование при отсутствии контакта в зоне шва и ускоряет заживление раны в области стыка, тогда как в группе применения геля PRP/rhBMP-2, при наличии контакта в зоне сопоставления, отмечена возможность значительной активизации костеобразования благодаря rhBMP-2. Альтернативно можно использовать PRP в качестве системы контролируемого высвобождения для rhBMP-2, но следует соблюдать осторожность, прежде чем применять высокие концентрации факторов роста вокруг растущих черепно-лицевых швов.

Author information:
(1)Department of Plastic Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China.
Comment in
J Craniofac Surg. 2015 Jan;26(1):313-4.
PMID: 23524766 [PubMed - indexed for MEDLINE]

8. PLoS One. 2013 Aug 12;8(8):e71602. doi: 10.1371/journal.pone.0071602. eCollection 2013.

BONE MARROW ASPIRATION CONCENTRATE AND PLATELET RICH PLASMA FOR OSTEOCHONDRAL REPAIR IN A PORCINE OSTEOCHONDRAL DEFECT MODEL

Betsch M(1), Schneppendahl J, Thuns S, Herten M, Sager M, Jungbluth P, Hakimi M, Wild M

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АСПИРАЦИОННОГО КОНЦЕНТРАТА КОСТНОГО МОЗГА И ОБОГАЩЁННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ ДЛЯ КОСТНО-ХРЯЩЕВОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ НА МОДЕЛИ ОСТЕОХОНДРАЛЬНЫХ ДЕФЕКТОВ У СВИНЕЙ

Введение. Аспирационный концентрат костного мозга (BMAC), возможно, обладает большим потенциалом заживления хрящевых и костных дефектов, поскольку в нём содержатся стволовые клетки и многочисленные факторы роста. В качестве альтернативы, обогащённая тромбоцитами плазма (PRP), содержащая смесь многочисленных факторов роста, выделенных из обогащённых активированных тромбоцитов, может потенциально стимулировать пролиферацию и дифференцирование мезенхимальных стволовых клеток (MSCs) костного мозга.

Методы. У 14 мини-свинок Goettinger создавали остеохондральный дефект критического размера (10×6 mm) в области обоих медиальных бедренных мыщелков. Все животные были рандомизированно распределены по следующим четырём группам, где применяли: только бифазный скаффолд (TRUFIT BGS, Smith & Nephew, USA), скаффолд с PRP, скаффолд с BMAC и скаффолд с BMAC и PRP в сочетании. Через 26 недель всем животным проводили эвтаназию, получали гистологические срезы, окрашивали их и оценивали, используя оценочную гистологическую шкалу и методику иммуногистохимии.

Результаты. Количество тромбоцитов существенно повышалось (p=0,049) в PRP по сравнению с цельной кровью. К тому же, концентрация в PRP измеренных

факторов роста типа BMP-2, BMP-7, VEGF, TGF-β1 и PDGF значительно повышалась в сравнении с цельной кровью (p<0,05). В дефектах у животных опытных групп имелись участки хондрогенной ткани, которые окрашивались в синий цвет толуидином синим и положительно к коллагену типа II. Добавление BMAC или PRP к бифазному скаффолду приводило к значительному улучшению гистологической картины по сравнению с контрольной группой, но BMAC и PRP в сочетании не приводили к дальнейшему улучшению гистологической картины.

Выводы. Клиническое использование BMAC или PRP при заживлении остеохондральных дефектов является привлекательным по причине их аутологичной природы и экономического показателя затраты-эффективность. Добавление PRP или BMAC к бифазному скаффолду обеспечивало значительно лучшее заживление остеохондральных дефектов по сравнению с контрольной группой. Однако комбинация обоих вариантов лечения в дальнейшем не оказывала влияния на процесс заживления.

Author information:
(1)Department of Trauma and Hand Surgery, University Hospital Duesseldorf, Duesseldorf, Germany.
PMCID: PMC3741121
PMID: 23951201 [PubMed - indexed for MEDLINE]

9. Clin Orthop Relat Res. 2014 Dec;472(12):3789-97. doi: 10.1007/s11999-014-3548-3.

BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATE AND PLATELET-RICH PLASMA ENHANCED BONE HEALING IN DISTRACTION OSTEOGENESIS OF THE TIBIA

Lee DH(1), Ryu KJ, Kim JW, Kang KC, Choi YR

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АСПИРАЦИОННОГО КОНЦЕНТРАТА КОСТНОГО МОЗГА И ОБОГАЩЁННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ СПОСОБСТВОВАЛО УЛУЧШЕНИЮ КОСТНОГО ЗАЖИВЛЕНИЯ ПРИ ДИСТРАКЦИОННОМ ОСТЕОГЕНЕЗЕ Б/Б КОСТИ

Введение. При удлинении нижних конечностей очень серьёзным осложнением является слабая костная регенерация. Для стимуляции остеогенеза используется ряд местных или системных факторов, всё больше внимания привлекает биологическая стимуляция, но ее применимость в такой ситуации не доказана.

Вопросы/цели. Провели сравнительный анализ результатов лечения пациентов, которым выполняли двустороннее удлинение голени с введением в зону остеотомии концентрата аспирата аутологичного костного мозга (BMAC) плюс обогащённую тромбоцитами плазму (PRP), с теми, кому не делали таких инъекций. Сравнение проводили по показателям индекса наружной фиксации (время наружной фиксации, поделённое на величину удлинения), индекса полной нагрузки (время, с которого пациенту разрешали полную нагрузку, поделённое на величину удлинения), индексов заживления четырёх кортексов (время каждого кортикального сращения, поделённое на величину удлинения), а также по показателям формы и типа костной мозоли.

Методы. В рандомизированном исследовании принимали участие двадцать два пациента (44 голени), которым проводили двустороннее удлинение голени. Двух пациентов исключили, одного из-за недостаточной рентгенографической оценки, ещё один был потерян для контроля и, таким образом, осталось 20 пациентов (40 сегментов) для включения в исследование. Десяти пациентам (20 сегментов) инъецировали BMAC в сочетании с PRP (лечебная группа), ещё десяти пациентам (20 сегментов) инъекций не делали. Всем пациентам увеличивали рост по причине семейной низкорослости, используя методику удлинения на гвозде. Аутологичный BMAC в сочетании с PRP инъецировали в область остеотомии б/б кости в конце указанной операции. Средние темпы дистракции в группах были аналогичными (0,75 мм/сутки в лечебной группе и 0,72 мм/сутки – в контрольной группе; p=0,24). Полная нагрузка разрешалась после рентгенографического подтверждения наличия заживления в области двух кортексов; такую оценку проводил хирург, которому не был известен вариант лечения каждого пациента. Минимальный период контроля составлял 24 месяца (в среднем – 28 месяцев; в пределах 24-34 месяцев).

Результаты. В группах не было выявлено разницы показателя индекса наружной фиксации. Однако средние индексы кортикального заживления (передний/задний/медиальный/латеральный) составляли 1,14/0,81/0,96/0,88 мес./см в лечебной группе и 1,47/1,26/1,42/1,22 мес./см – в контрольной группе (во всех случаях p < 0,001), что указывало на более быстрое заживление в лечебной группе для каждого кортекса. Полную нагрузку в лечебной группе разрешали раньше, чем в контрольной (индекс: 0,99 мес./см и 1,38 мес./см, соответственно, p < 0,001). Костная мозоль в группах по форме и типу не отличалась.

Выводы. Инъецирование аутологичного BMAC в сочетании с PRP в область остеотомии способствовало улучшению костного заживления при дистракционном остеогенезе б/б кости, хотя по величине такой эффект был небольшим.

Уровень доказательности. Уровень I, терапевтическое исследование.

Author information:
(1)Department of Orthopaedic Surgery, Severance Hospital, College of Medicine, Yonsei University, 134 Sinchondong, CPO Box 8044, Seoul, Republic of Korea, orthopaedee@naver.com.
PMCID: PMC4397746 [Available on 2015-12-01]
PMID: 24599650 [PubMed - indexed for MEDLINE]

10. Int Orthop. 2012 Nov;36(11):2387-93. doi: 10.1007/s00264-012-1659-6.

CYSTEINE-RICH MATRICELLULAR PROTEIN IMPROVES CALLUS REGENERATE IN A RABBIT TRAUMA MODEL.

Frey SP(1), Doht S, Eden L, Dannigkeit S, Schuetze N, Meffert RH, Jansen H

ОБОГАЩЁННЫЙ ЦИСТЕИНОМ МАТРИЧНО-ЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ БЕЛОК УЛУЧШАЕТ РЕГЕНЕРАЦИЮ КОСТНОЙ МОЗОЛИ НА МОДЕЛИ ТРАВМЫ У КРОЛИКА

Цель. Открытые переломы с тяжёлой травмой мягких тканей являются предрасполагающими к плохому костному заживлению. Нарушается очень важная связь между остеогенезом и ангиогенезом. Обогащённый цистеином белок 61 (CYR61) является ангиогенным индуктором, стимулирующим васкуляризацию. Но о влиянии CYR61 на формирование регенерата после скелетно-мышечной травмы известно немного. Поэтому цель исследования заключалась в определении результатов местного применения CYR61: (1) оказывает ли он воздействие на образование костной мозоли и ремоделирование, (2) повышает ли костный объём и (3) восстанавливает ли частично стабильность костной мозоли.

Методы. Скелетно-мышечную травму создавали у 20 кроликов. Для имитации хирургической обработки области перелома конечность укорачивали. В опытной группе коллагеновый матрикс, покрытый CYR61, местно накладывали в зону вокруг остеотомии. Через 10 дней приступали к постепенной дистракции (0,5 мм/12 часов) для восстановления первоначальной длины. Образование новой кости оценивали с точки зрения гистоморфометрии, рентгенографии и биомеханики.

Результаты. Костная консолидация произошла у всех животных. Средний максимальный диаметр костной мозоли был больше в опытной группе [1,39 мм; стандартное отклонение (SD)= 0,078 против 1,26 мм (SD = 0,14); p = 0,096]. Кроме того, костный объём был больше (p = 0,11) в опытной группе, где средний показатель составлял 49,73 % (SD = 13,68) по сравнению с 37,6 % (SD = 5,91). Предел прочности при кручении был значительно выше (p = 0,005) в опытной группе [105,43 % (SD = 31,68 %) против 52,57 % (SD = 24,39)]. Вместе с тем, жёсткость вновь созданной костной мозоли снизилась (64,21 % (SD = 11,52) против 71,30 % (SD = 32,25) (p = 0,81)).

Выводы. CYR61 положительно влияет на формирование костной мозоли после острой травмы, не только в гистологическом и рентгенографическом плане, но и с точки зрения биомеханики.

Author information:
(1)Department of Trauma, Hand, Plastic and Reconstructive Surgery, University of Wuerzburg, Oberduerrbacher Str 6, 97080 Wuerzburg, Germany. soenke.frey@gmail.com
PMCID: PMC3479291
PMID: 23001194 [PubMed - indexed for MEDLINE]

11. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015 May;44(5):656-63. doi: 10.1016/j.ijom.2014.12.004.

EFFECT OF OSTEOGENIC PERIOSTEAL DISTRACTION BY A MODIFIED HYRAX DEVICE WITH AND WITHOUT PLATELET-RICH FIBRIN ON BONE FORMATION IN A RABBIT MODEL: A PILOT STUDY

Pripatnanont P(1), Balabid F(2), Pongpanich S(2), Vongvatcharanon S(2)

ВЛИЯНИЕ ОСТЕОГЕННОЙ ПЕРИОСТАЛЬНОЙ ДИСТРАКЦИИ МОДИФИЦИРОВАННЫМ АППАРАТОМ HYRAX С ПРИМЕНЕНИЕМ И БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ ОБОГАЩЁННОГО ТРОМБОЦИТАМИ ФИБРИНА НА КОСТЕОБРАЗОВАНИЕ У КРОЛИКОВ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В исследовании проведена оценка влияния модифицированного аппарата Hyrax и обогащённого тромбоцитами фибрина (PRF) на остеогенную периостальную дистракцию (OPD). Двенадцать взрослых самцов белых Новозеландских (New Zealand) кроликов были поделены на две основные группы (по шесть животных в каждой группе) соответственно продолжительности периода консолидации (4 или 8 недель). В каждой основной группе животным проводили OPD на левой и правой сторонах нижней челюсти и делили их на четыре подгруппы (по три животных в каждой группе) следующим образом: применение аппарата в сравнении с применением аппарата+PRF, а также применение PRF в сравнении с имитацией. Проводили рентгенографический, гистологический, гистоморфометрический анализ и микрокомпьютерную (микро-CT) томографию. Образование новой кости наблюдалось на латеральной и вертикальной сторонах нижней челюсти во всех группах. Микро-CT и гистоморфометрия показывали, что в группе применения аппарата+PRF отмечен самый высокий процент костного вещества и площади костной ткани через четыре недели (56,67±12,67 %, 41,37±7,57%) и через восемь недель (49,67±8,33 %, 55,46 ± 10,67%; значительно выше, чем в других группах, P<0,001), далее по показателям следовала группа применения аппарата – через четыре недели (33,00±1,73 %, 33,21±11,00 %) и через восемь недель (30,00±3,00 %, 23,25±5,46 %). В заключение надо отметить, что модифицированный аппарат Hyrax успешно использовался при OPD у кроликов для наращивания вертикального края, а при добавлении PRF достигалось более быстрое созревание кости.

Author information:
(1)Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Hatyai 90112, Songkhla, Thailand. Electronic address: prisana.p@psu.ac.th. (2)Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Hatyai 90112, Songkhla, Thailand.
PMID: 25563525 [PubMed - in process]

12. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2015 Apr; 25(3):543-8. doi: 10.1007/s00590-014-1542-9. Epub 2014 Oct 1.

CAN PLATELET-RICH PLASMA SHORTEN THE CONSOLIDATION PHASE OF DISTRACTION OSTEOGENESIS? AN EXPERIMENTAL STUDY

Ali AM(1), El-Alfy B, Amin M, Nematalla M, El-Shafaey el-SA

МОЖЕТ ЛИ ОБОГАЩЁННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМА СОКРАТИТЬ ПЕРИОД КОНСОЛИДАЦИИ ПРИ ДИСТРАКЦИОННОМ ОСТЕОГЕНЕЗЕ? ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Цель. Цель данного исследования заключалась в оценке влияния обогащённой тромбоцитами плазмы (PRP) на дистракционный остеогенез.

Материалы и методы. Б/б кости 36 Новозеландских белых кроликов подвергали дистракции с темпом 0,25 мм/8 часов в течение 20 дней с применением кольцевого наружного фиксатора. Животных рандомизированно разделили на контрольную группу, в которой терапию PRP не проводили, и экспериментальную группу, в которой животным инъецировали PRP в область дистракции. Рентгенографические обследования проводили на 10-й, 20-й, 30-й, 40-й и 50-й день после окончания дистракции. По истечении 50-го дня после дистракции всех животных эвтаназировали, наружный фиксатор снимали и иссекали б/б кости. После этого каждую группу подразделяли на две подгруппы: одну – для проведения патоморфологического исследования, другую – для механического исследования.

Результаты. Рентгенологические результаты были статистически аналогичными на 10-й, 20-й и 30-й день. Однако в экспериментальной группе лучшие рентгенологические результаты отмечались на 40-й и 50-й день. При гистопатологическом обследовании были выявлены статистически значимые более высокие параметры в экспериментальной группе. В группе, где делали инъекции PRP, отмечалось улучшение механических свойств.

Заключение. Результаты исследования указывают на то, что PRP оказывает благоприятное влияние на образование новой кости при дистракционном остеогенезе.

Author information:
(1)Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt, aymanhusen2002@yahoo.com.
PMID: 25269392 [PubMed - in process]

13. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2014 Mar; 14(1):124-30.

THE EFFECT OF SYSTEMIC ADMINISTRATION OF SCLEROSTIN ANTIBODY IN A MOUSE MODEL OF DISTRACTION OSTEOGENESIS

Makhdom AM(1), Rauch F, Lauzier D, Hamdy RC

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТЕЛ К СКЛЕРОСТИНУ НА МОДЕЛИ ДИСТРАКЦИОННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА У МЫШЕЙ

Дистракционный остеогенез (DO) является успешным методом при удлинении костей, но проблема заключается в том, что наружный фиксатор не следует снимать до завершения костной регенерации. Выдвинута гипотеза о том, что системное применение антител к склеростину (Scl-Ab) может ускорять костную регенерацию на модели проведения DO у мышей. Всего 110 мышей были рандомизированно выбраны для проведения им 1 раз в неделю одной внутривенной инъекции или Scl-Ab (100 мг на кг веса тела), или солевого раствора после хирургического проведения DO. Мышей выводили из опыта на 11, 17, 34 или 51 день после операции. Микрокомпьютерная томография продемонстрировала, что доля объёма кости в общем объёме ткани в лечебной группе с применением Scl-Ab была значительно больше на 11-й день (P=0,009). Гистологические исследования показали, что на 11-й день в группе применения Scl-Ab преобладали хондроциты и фиброхрящ. Рентгенографическая оценка костного заживления также была выше на 11-й день у животных, пролеченных с применением Scl-Ab. В группах, пролеченных с применением Scl-Ab, отмечалась тенденция к более высоким показателям предельного усилия и предельной работы на 34-й и 51-й день (P>0,05). Эти данные указывают на потенциальную возможность применения Scl-Ab для сокращения времени проведения DO, когда требуется использовать наружный фиксатор.

Author information:
(1)Shriners Hospital for Children, Montreal Children Hospital, Montreal, Quebec, Canada.
PMID: 24583547 [PubMed - indexed for MEDLINE]

14. Tissue Eng Part B Rev. 2013 Oct;19(5):442-53. doi: 10.1089/ten.TEB.2012.0717.

THE ROLE OF GROWTH FACTORS ON ACCELERATION OF BONE REGENERATION DURING DISTRACTION OSTEOGENESIS

Makhdom AM(1), Hamdy RC

РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В УСКОРЕНИИ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИСТРАКЦИОННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

Метод дистракционного остеогенеза (DO) используется во всем мире для лечения сложной ортопедической и черепно-лицевой патологии. Ограничение применения этого метода заключается в наложении фиксатора на длительный период вплоть до наступления полной костной консолидации. Исследованы различные биофизические, механические и биологические методы для ускорения костной регенерации при проведении DO. Известно, что некоторые факторы роста (GFs) усиливают костную регенерацию – это морфогенетические белки, трансформирующий фактор роста бета, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, эндотелиальный фактор роста сосудов и фактор роста тромбоцитов. Как известно, эти GFs стимулируют рост, пролиферацию, миграцию и дифференцирование клеток. В статье рассмотрен подробный обзор разработки и применения GFs в плане ускорения костной регенерации при DO. Рассмотрены также и возникающие сложности и альтернативные методы тканевой инженерии, направленные на доставку и поддержание высвобождения этих факторов. И, наконец, подчеркнута авторская точка зрения на оставшиеся вопросы и будущие направления научных исследований.

Author information:
(1)Division of Orthopaedic Surgery, Shriners Hospital for Children, Montreal Children Hospital, McGill University, Montreal, QC, Canada.
PMID: 23582172 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15. Nanomedicine. 2015 Jan;11(1):1-18. doi: 10.1016/j.nano. 2014.05.009.

THE POTENTIAL ROLES OF NANOBIOMATERIALS IN DISTRACTION OSTEOGENESIS

Makhdom AM(1), Nayef L(2), Tabrizian M(3), Hamdy RC(4)

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ НАНОБИОМАТЕРИАЛОВ В ДИСТРАКЦИОННОМ ОСТЕОГЕНЕЗЕ

Метод дистракционного остеогенеза (DO) используется во всем мире для лечения многих ортопедических состояний. Хотя он и пользуется успехом, но ограничением этого метода является длительный период ношения фиксаторов – до наступления консолидации кости. Применение факторов роста (GFs) является одним из перспективных подходов к ускорению костной регенерации при проведении DO. Несмотря на многообещающие результаты in vivo, его использование всё ещё ограничено в клинических условиях. Это является следствием присущих GFs ограничений. Поэтому необходима разработка систем доставки, которые дают возможность устойчивого последовательного высвобождения. Нано-частицы и нано-композиты обладают широко распространёнными свойствами, которые способны преодолеть ограничения существующих систем доставки. К тому же, их использование может преодолеть текущие сложности, связанные с недостаточными механическими свойствами скаффолдов и субоптимальным остеогенным дифференцированием трансплантированных клеток в дистракционном регенерате. В статье рассмотрены клинические исходы и потенциальные подходы к применению нано-частиц и нанокомпозитов для разработки новых вариантов ускорения костной регенерации в при дистракционном остеогенезе.

Author information:
(1)Division of Orthopaedic Surgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; Department of Orthopedic Surgery, King AbdulAziz University, Jeddah, Saudi Arabia. Electronic address: makhdomas@hotmail.com. (2)Department of Biomedical Engineering, McGill University, Montreal, Quebec, Canada. Electronic address: Lames.nayef@mail.mcgill.ca. (3)Department of Biomedical Engineering, McGill University, Montreal, Quebec, Canada. Electronic address: maryam.tabrizian@mcgill.ca. (4) Division of Orthopaedic Surgery, Shriners Hospital for Children, Montreal Children Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada. Electronic address: rhamdy@shriners.mcgill.ca.
PMID: 24965757 [PubMed - in process]

16. Biomed Mater. 2013 Aug;8(4):045009. doi: 10.1088/1748-6041/8/4/045009.

A BIOMIMETIC GROWTH FACTOR DELIVERY STRATEGY FOR ENHANCED REGENERATION OF ILIAC CREST DEFECTS

Huri PY(1), Huri G, Yasar U, Ucar Y, Dikmen N, Hasirci N, Hasirci V

СТРАТЕГИЯ ДОСТАВКИ БИОМИМЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА РОСТА С ЦЕЛЬЮ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ДЕФЕКТАХ ГРЕБНЯ ПОДВЗДОШНОЙ КОСТИ

Давно установлено, что использование факторов роста в инженерии тканей контролирует деятельность клеток, и в этом направлении используется

ряд подходов. В природе, как известно, факторы роста нескольких видов являются эффективными при заживлении тканевых дефектов, а их пиковые концентрации не всегда совпадают по времени. Одна из самых последних тенденций заключается в доставке комбинации факторов роста в соответствующей дозировке и определенные сроки с целью имитации естественного цикла регенерации. Последовательная доставка костных морфогенетических белков BMP-2 и BMP-7, которые появляются на ранних или поздних стадиях процесса костной регенерации соответственно, как было показано in vitro, повышает дифференцирование остеобластов костного мозга из мезенхимных стволовых клеток. В настоящем исследовании цель заключалась в изучении эффективности этой стратегии доставки при дефектах гребня подвздошной кости кролика. Созданные 3D скаффолды из поли (ε-капролактона) нагружали нано-частицами, несущими BMP, чтобы обеспечить: (a) доставку только BMP-2 или BMP-7 и (b) их комбинированную доставку одновременно или последовательно (биомиметически). После восьми недель имплантации результаты компьютерной томографии и биомеханические тесты показали более хорошее образование минерализованного матрикса и более хорошую прочность в зоне сращении кость-имплантат в области дефекта при последовательном режиме доставки по сравнению с доставкой изолированно или одновременно. Костная минеральная плотность (BMD) и напряжение, возникающее в зоне регенерации при приложении усилий (PS), составляли: 33,65±2,25 г см(-3) и 14,5±2,28 МПа соответственно, что было почти в 2,5 раза выше по сравнению с такими показателями в опытах без применения факторов роста (BMD: 14,14±1,21 г см(-3); PS: 6,59±0,65 МПа). Таким образом, в данном исследовании подтверждаются данные, полученные in vitro, и подчёркивается важность имитации естественных сроков биодоступности остеогенных факторов для улучшения регенерации в зоне костных дефектов критического размера.

Author information:
(1)Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering and Architecture, Cukurova University, Adana, Turkey.
PMID: 23782488 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17. Adv Drug Deliv Rev. 2012 Sep;64(12):1292-309. doi: 10.1016/j.addr.2012.01.016.

STRATEGIES FOR CONTROLLED DELIVERY OF GROWTH FACTORS AND CELLS FOR BONE REGENERATION

Vo TN(1), Kasper FK, Mikos AG

СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДОСТАВКЕ ФАКТОРОВ РОСТА И КЛЕТОК ДЛЯ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Контролируемая доставка факторов роста и клеток в носителях биоматериалов может стимулировать и ускорять функциональное костеобразование. Несущую систему можно разработать с заранее запрограммированной кинетикой высвобождения для доставки биоактивных молекул в локализованном пространственно-временном порядке, наиболее соответствующем естественному процессу заживления ран. Носитель может также действовать как субстрат, имитирующий внеклеточный матрикс, стимулируя инфильтрацию и пролиферацию костных клеток-предшественников для интегративного восстановления тканей. В данном обзоре рассматривается роль различных регенеративных факторов, задействованных в костном заживлении, а также их соответствующие комбинации с разными системами доставки для стимуляции костной регенерации. Описаны общие требования к протеинотерапии, клеточной и генной терапии с уточнением того, как выбор материалов, формы и обработки влияет на доставку факторов роста и клеток, а также на эффективность регенерации при применении как in vitro, так и in vivo в инженерии костной ткани.

Author information:
(1)Department of Bioengineering, Rice University, Houston, TX 77251-1892, USA.
PMCID: PMC3358582
PMID: 22342771 [PubMed - indexed for MEDLINE]

18. Adv Drug Deliv Rev. 2015 Jun 12. pii: S0169-409X(15)00115-5. doi: 10.1016/j.addr.2015.06.003. [Epub ahead of print]

DUAL-CONTROLLED RELEASE SYSTEM OF DRUGS FOR BONE REGENERATION

Kim YH(1), Tabata Y(2)

ДВОЙСТВЕННО КОНТРОЛИРУЕМАЯ СИСТЕМА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Установлено, что контролируемые системы высвобождения позволяют лекарственным веществам повышать способность к костной регенерации. Для этих целей в качестве носителей лекарств используются различные биоматериалы, такие как препараты с низким молекулярным весом, факторы роста и другие. При этом лекарственные препараты высвобождаются из носителей подконтрольно для поддержания их действия в течение длительного времени. Большинство научных исследований посвящены изучению контролируемого высвобождения монопрепаратов для выявления их терапевтической пригодности. Контролируемое высвобождение комбинации двух препаратов (так называемые системы двойственного высвобождения) является перспективным и важным для регенерации тканей. Причиной этого является тот факт, что процесс тканевой регенерации при костеобразовании обычно обеспечивается многочисленными биоактивными молекулами, которые вырабатываются из клеток другими молекулами. Если два типа биоактивных молекул поступают в соответствующем порядке, это будет эффективно стимулировать процесс регенерации живых организмов. Данный обзор посвящается костной регенерации, индуцируемой высвобождением биоактивных препаратов под двойным контролем. Представлен обзор различных систем высвобождения лекарственных препаратов под двойным контролем, направленных на стимуляцию костной регенерации, с описанием типов препаратов и материалов для их доставки и высвобождения.

Author information:
(1)Department of Biomaterials, Field of Tissue Engineering, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, 53 Kawara-cho Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan.
(2)Department of Biomaterials, Field of Tissue Engineering, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, 53 Kawara-cho Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. Electronic address: yasuhiko@frontier.kyoto-u.ac.jp.
PMID: 26079284 [PubMed - as supplied by publisher]

19. Adv Drug Deliv Rev. 2015 Apr 17. pii: S0169-409X(15)00063-0. doi: 10.1016/j.addr.2015.04.007. [Epub ahead of print]

EXTRACELLULAR MATRIX-INSPIRED GROWTH FACTOR DELIVERY SYSTEMS FOR BONE REGENERATION

Martino MM(1), Briquez PS(2), Maruyama K(3), Hubbell JA(4)

СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ФАКТОРОВ РОСТА НА ОСНОВЕ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ДЛЯ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Факторы роста являются очень перспективными в плане стимуляции костной регенерации. Однако их внедрение в клиническое использование является чрезвычайно ограниченным, поскольку приходится сталкиваться с проблемами, связанными с безопасностью и экономической эффективностью. Эти проблемы возникают из-за дозировки факторов роста, которая значительно превышает физиологическую и используется без оптимизированных систем доставки. Эти проблемы побудили к разработке новых систем доставки, обеспечивающих возможность проведения объективного контроля пространственно-временнóго высвобождения и начала функционирования факторов роста. Поскольку внеклеточный матрикс (ECM), естественно, играет фундаментальную роль в координировании активности факторов роста in vivo, некоторые новые системы доставки появились благодаря регуляторной функции факторов роста на основе ECM. В работе подробно освещены вопросы о роли факторов роста в процессе костной регенерации, а также представлены различные проблемы, с которыми приходится сталкиваться в клинике при использовании биопрепаратов на основе факторов роста. Приведены современные тенденции по их доставке, основанные на естественном взаимодействии факторов роста и ECM.

Author information:
(1)Immunology Frontier Research Center, Osaka University, Osaka, Japan. Electronic address: mmartino@ifrec.osaka-u.ac.jp. (2)Institute of Bioengineering, School of Life Sciences and School of Engineering, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, Switzerland. (3)Immunology Frontier Research Center, Osaka University, Osaka, Japan. (4)Institute of Bioengineering, School of Life Sciences and School of Engineering, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, Switzerland; Institute for Molecular Engineering, University of Chicago, Chicago, IL, USA; Materials Science Division, Argonne National Laboratory, Argonne, IL, USA. Electronic address: jhubbell@uchicago.edu.

PMID: 25895621 [PubMed - as supplied by publisher]