

**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. *J Orthop Surg Res. 2015 Jun 3;10:88.*

doi: 10.1186/s13018-015-0228-2.

CHANGES OVER TIME IN CALLUS FORMATION CAUSED BY INTERMITTENTLY ADMINISTERING PTH IN RABBIT DISTRACTION OSTEOGENESIS MODELS.

Ohata T(1), Maruno H(2), Ichimura S(3).

ПРОИСХОДЯЩИЕ СО ВРЕМЕНЕМ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОБРАЗОВАНИИ КОСТНОЙ МОЗОЛИ, ВЫЗВАННЫЕ ИНТЕРМИТТИРУЮЩИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА (ПТГ) НА ДИСТРАКЦИОННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ У КРОЛИКОВ

Происходящие со временем изменения костной мозоли при интермиттирующем воздействии паратиреоидного гормона (ПТГ) изучали при distractionном остеогенезе у кроликов. Создавали условия distractionного остеогенеза у японских белых кроликов (общее удлинение 10,5 мм) в течение двух недель. Одновременно с началом distraction 30 кроликам в течение четырёх недель через день подкожно вводили 30 мкг/кг ПТГ (1-34), Терипаратид (группа Р, n=15) или физраствор (группа N, n=15). Большеберцовые (б/б) кости пяти кроликов иссекали через 6, 8 и 10 недель после операции для определения минеральной плотности кости (BMD), проведения количественной компьютерной томографии (pQCT) и механического тестирования. С течением времени в группе Р и группе N не отмечалось никаких значимых различий в показателях средней BMD через 6, 8 и 10 недель после операции. При проведении pQCT через 8 и 10 недель после операции в группе Р отмечалось значимое увеличение общей площади поперечного сечения костной мозоли по сравнению с группой N. При механическом тестировании через 6 недель после операции поглощённая энергия в группе Р не менялась по сравнению с группой N, но существенно увеличивалась через 8 недель. Через 10 недель после операции поглощённая энергия в группе N быстро возрастала, и разница между двумя группами исчезала. **Заключение.** Интермиттирующее воздействие (через день) ПТГ (1-34) и Терипаратида в течение четырёх недель с момента начала distraction сокращало период созревания костного регенерата при distractionном остеогенезе у кроликов.

Author information:

(1)Kyorin University, School of Medicine, 6-20-2 Sinkawa, Mitaka, Tokyo, 181-8611, Japan. ohh.tetsu@hotmail.co.jp.

(2)Kyorin University, School of Medicine, 6-20-2 Sinkawa, Mitaka, Tokyo, 181-8611, Japan. maruizo@yahoo.co.jp.

(3)Kyorin University, School of Medicine, 6-20-2 Sinkawa, Mitaka, Tokyo, 181-8611, Japan. ichimura@ks.kyorin-u.ac.jp. PMID: PMC4464237

PMID: 26037517 [PubMed – in process]

2. *Int Orthop. 2014 Sep;38(9):1877-84.*

doi: 10.1007/s00264-014-2412-0.

NANOBIOTECHNOLOGY AND BONE REGENERATION: A MINI-REVIEW.

Gusić N(1), Ivković A, VaFaye J, Vukasović A, Ivković J, Hudetz D, Janković S.

НАНОБИОТЕХНОЛОГИЯ И КОСТНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ: МИНИ-ОБЗОР

Цель работы – обзор современных разработок по инжинирингу костной ткани, с акцентом на перспективную роль нанобиотехнологий. Уникальное сочетание нанотехнологий и биотехнологий обеспечивает беспрецедентные возможности в изучении и моделировании биологических процессов на молекулярном и атомном уровне. Рассматривается многомасштабная иерархическая структура кости и на её основе создание новых скаффолдов и систем доставки. Представлен анализ разных типов наноструктурных скаффолдов и систем доставки наночастиц и их потенциальное применение для стимулирования костной регенерации. Данный обзор ставит целью освещение понятия и основные достижения в области нанобиотехнологии и костной регенерации.

Author information:

(1)Department of Traumatology, General Hospital Pula, Pula, Croatia.

PMID: 24962293 [PubMed – indexed for MEDLINE]

3. *Drug Discov Today. 2014 Jun;19(6):794-800.*

doi: 10.1016/j.drudis.2014.01.012.

DELIVERY OF SMALL MOLECULES FOR BONE REGENERATIVE ENGINEERING: PRECLINICAL STUDIES AND POTENTIAL CLINICAL APPLICATIONS.

Laurencin CT(1), Ashe KM(2), Henry N(3), Kan HM(4), Lo KW(5).

ДОСТАВКА НЕБОЛЬШИХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ ИНЖИНИРИНГА КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ: ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Стимуляция костной регенерации с применением факторов роста является перспективным подходом для инжиниринга скелетно-мышечной регенерации. Однако часто встречающиеся ограничения, связанные с факторами роста белка, обусловленные высокими расходами на производство, нестабильностью белка, проблемами бактериального загрязнения и нежелательными иммунными реакциями, ограничивают потенциальное клиническое использование. Новые подходы к проблеме стимуляции костной регенерации с использованием недорогих технологий и стабильных небольших молекул позволят избежать таких проблем и оказать большое влияние на лечение повреждений и заболеваний скелета. За прошедшее десятилетие в литературе сообщается о большом количестве использования небольших молекул, обладающих потенциалом стимуляции регенерации тканей скелета. В данной работе проведен обзор литературы и уделено особое внимание перспективам инжиниринга костной регенерации, основанного на использовании небольших молекул.

Author information:

(1)Institute for Regenerative Engineering, University of Connecticut Health Center, School of Medicine, Farmington, CT 06030, USA; The Raymond and Beverly Sackler Center for

Biomedical, Biological, Physical and Engineering Sciences, University of Connecticut Health Center, School of Medicine, Farmington, CT 06030, USA; Department of Biomedical Engineering, University of Connecticut, School of Engineering, Storrs, CT 06268, USA; Department of Chemical, Materials and Biomolecular Engineering, University of Connecticut, School of Engineering, Storrs, CT 06268, USA. Electronic address: laurencin@uchc.edu.

(2)Institute for Regenerative Engineering, University of Connecticut Health Center, School of Medicine, Farmington, CT 06030, USA; The Raymond and Beverly Sackler Center for Biomedical, Biological, Physical and Engineering Sciences, University of Connecticut Health Center, School of Medicine, Farmington, CT 06030, USA; Department of Chemical, Materials and Biomolecular Engineering, University of Connecticut, School of Engineering, Storrs, CT 06268, USA; Department of Orthopedic Surgery, University of Connecticut Health Center, School of Medicine, Farmington, CT 06030, USA.

(3)Department of Chemical, Materials and Biomolecular Engineering, University of Connecticut, School of Engineering, Storrs, CT 06268, USA.

(4)Institute for Regenerative Engineering, University of Connecticut Health Center, School of Medicine, Farmington, CT 06030, USA; The Raymond and Beverly Sackler Center for Biomedical, Biological, Physical and Engineering Sciences, University of Connecticut Health Center, School of Medicine, Farmington, CT 06030, USA; Department of Orthopedic Surgery, University of Connecticut Health Center, School of Medicine, Farmington, CT 06030, USA.

(5)Institute for Regenerative Engineering, University of Connecticut Health Center, School of Medicine, Farmington, CT 06030, USA; The Raymond and Beverly Sackler Center for Biomedical, Biological, Physical and Engineering Sciences, University of Connecticut Health Center, School of Medicine, Farmington, CT 06030, USA; Department of Biomedical Engineering, University of Connecticut, School of Engineering, Storrs, CT 06268, USA; Department of Medicine, Division of Endocrinology, University of Connecticut Health Center, School of Medicine, Farmington, CT 06030, USA. Electronic address: wlo@uchc.edu. PMID: PMC4048776
PMID: 24508820 [PubMed – indexed for MEDLINE]

4. *Connect Tissue Res.* 2015 Jun 15:1-37.

[Epub ahead of print]

ANTLEROGENIC STEM CELLS: MOLECULAR FEATURES AND POTENTIAL IN RABBIT BONE REGENERATION.

Dąbrowska N(1), Kielbowicz Z, Nowacki W, Bajzert J, Reichert P, Bieżyński J, Zebrowski J, Haczekiewicz K, Cegielski M.

ОСТЕОГЕННЫЕ СТЕВОВЫЕ КЛЕТКИ ОЛЕНЬИХ РОГОВ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СТИМУЛЯЦИИ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ У КРОЛИКОВ

Цель исследования: определить профили экспрессии маркеров, связанных со стевовыми клетками, включая Oct4, Sox2, Klf4, Nanog, C-myc, Stat3 и Cd9, проанализировать нанотопографию стевовых клеток MIC-1 и оценить эффективность имплантатов живых стевовых клеток и культуральных производных стевовых клеток на регенерацию костных дефектов нижней челюсти кроликов.

Профили экспрессии генов, связанных со стевовыми клетками, в том числе Oct4, Sox2, Klf4, Nanog, C-myc, Stat3 и CD9, оценивали по обратной полимеразной цепной реакции и по флуцитометрии. Нанотопографию линии дифференцировки остеогенных клеток MIC-1 оленьих рогов анализировали с помощью атомно-силовой микроскопии. Влияние стевовых клеток MIC-1, их гомогената и супернатанта на регенерацию

костных дефектов нижней челюсти у кроликов определяли гистологическим методом. Влияние стевовых клеток MIC-1 и их производных на иммунные реакции животных определяли по уровню белков острой фазы (гаптоглобулина и фибриногена).

Выявлено, что клетки MIC-1, выделенные из апикальных участков растущих оленьих рогов, проявляли молекулярные свойства, характерные для плюрипотентных стевовых клеток. С использованием атомно-силовой микроскопии изучены детали морфологии поверхности клеток с целью выявления закономерностей образования взаимосвязей смежных клеток. Кроме того, показано, что не только пересаженные стевовые клетки, но также клеточные гомогенаты и посткультуральные супернатанты обладают потенцирующим действием на регенерацию при возмещении костных дефектов нижней челюсти кроликов.

Полученные результаты показывают, что использование как имплантатов остеогенных стевовых клеток оленьих рогов, так и препаратов из этих клеток обеспечивают альтернативные подходы относительно применения аутологичных стевовых клеток при биологической стимуляции остеогенеза и при костной регенерации.

Author information:

(1)Department of Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences, Grunwaldzki Square 51, 50-366 Wrocław, Poland; PMID: 26076011 [PubMed – as supplied by publisher]

5. *Acta Biomater.* 2015 Jul 15;21:178-89.

doi: 10.1016/j.actbio.2015.04.019.

STIMULATION OF OSTEOGENESIS AND ANGIOGENESIS OF HBMSCS BY DELIVERING SI IONS AND FUNCTIONAL DRUG FROM MESOPOROUS SILICA NANOSPHERES.

SHI M(1), ZHOU Y(2), SHAO J(2), CHEN Z(2), SONG B(1), CHANG J(3), WU C(4), XIAO Y(2).

СТИМУЛЯЦИЯ ОСТЕОГЕНЕЗА И АНГИОГЕНЕЗА HBMSCS (СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА) ПОСРЕДСТВОМ ДОСТАВКИ ИОНОВ SI И ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЗ НАНОСФЕР МЕЗОПОРИСТОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ

Многофункциональные биоактивные материалы из стевовых клеток, обладающие способностью стимулировать остеогенез и ангиогенез, играют важную роль в регенерации костных дефектов. Однако вопрос о том, как разрабатывать такие биоматериалы, по-прежнему остаётся очень сложным. В данном исследовании изучали наносферы из мезопористого диоксида кремния (MSNs), имеющие одинаковый размер (~90 нм) и мезопоры ~2.7 нм и способные высвобождать ионы диоксида кремния (Si) для стимуляции остеогенной дифференцировки стромальных клеток костного мозга человека (hBMSCs) посредством повышения активности их ALP, экспрессии тропных к кости генов и белка (OCN, RUNX2 и OPN). Индуцирующий гипоксию терапевтический препарат диметилосалоилглицин (DMOG) помещали в мезопоры MSNs (D-MSNs). Непрерывное высвобождение DMOG из D-MSNs было способно стабилизировать HIF-1α и, более того, стимулировало ангиогенную дифференцировку hBMSCs, на что указывала усиленная секреция VEGF и экспрессия белка. Было выявлено, что D-MSNs могли оказывать сочетанный стимулирующий эффект как на остеоген-

ную, так и на ангиогенную активность hBMSCs. Потенциальный механизм стимулированного с помощью D-MSN остеогенеза и ангиогенеза дополнительно объясняется добавлением клеточной культуральной среды с чистыми ионами Si и DMOG. Учитывая несложность работы с наносферами, приготовленные D-MSNs можно применять в виде инъекций при минимально инвазивных операциях или в качестве композитных MSNs/полимерных скаффолдов для замещения костных дефектов. Концепция доставки как ионов-стимуляторов, так и лекарственных препаратов открывает новые возможности в создании многофункциональной системы биоматериалов для регенерации костной ткани.

Author information:

(1)State Key Laboratory of High Performance Ceramics and Superfine Microstructure, Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, People's Republic of China.

(2)Institute of Health and Biomedical Innovation, Queensland University of Technology, Brisbane, 60 Musk Ave, Kelvin Grove, Brisbane, Queensland 4059, Australia.

(3)State Key Laboratory of High Performance Ceramics and Superfine Microstructure, Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, People's Republic of China. Electronic address: jchang@mail.sic.ac.cn.

(4)State Key Laboratory of High Performance Ceramics and Superfine Microstructure, Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, People's Republic of China. Electronic address: chengtiewu@mail.sic.ac.cn.

PMID: 25910640 [PubMed - in process]

6. Tissue Eng Part A. 2014 Jun;20(11-12):1767-77.

doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0157.

COMBINED EFFECT OF THREE TYPES OF BIOPHYSICAL STIMULI FOR BONE REGENERATION.

Kang KS(1), Hong JM, Jeong YH, Seol YJ, Yong WJ, Rhie JW, Cho DW.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ ТРЁХ ТИПОВ БИОФИЗИЧЕСКИХ СТИМУЛЯТОРОВ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Предварительное изучение показало, что воздействие биофизических стимуляторов различного типа может обеспечить клеткам соответствующий потенциал в инжениринге тканей *in vitro*. Выдвинута гипотеза о том, что многочисленные комбинации различных биофизических стимуляторов могут повышать остеогенное дифференцирование *in vitro* и костеобразование *in vivo*. Циклическая деформация, электромагнитное поле и ультразвук были отобраны и объединены в качестве эффективных стимуляторов остеогенной дифференцировки при использовании разработанного биореактора. Представлена экспериментальная оценка остеогенного влияния различных комбинаций трёх разных биофизических стимуляторов *in vitro* и *in vivo* с использованием жировых стволовых клеток человека (ASCs). Остеогенная дифференцировка ASCs ускорялась при воздействии различных комбинаций биофизической стимуляции *in vitro*. Для ускорения костной регенерации *in vivo* было достаточно воздействия в различных вариантах одного фактора, так и вариантов комбинации двух факторов, однако при этом экспрессия остеогенных маркеров была не такой высокой, как при тройной комбинированной стимуляции *in vitro*. С учетом полученных данных можно сделать вывод,

что ASCs, дифференцированные соответствующим образом в остеогенную линию под действием биофизической стимуляции, может быть более хорошим вариантом для ускорения костеобразования *in vivo*, чем относительно недифференцированные или полностью дифференцированные ASCs. Хотя остаётся много вопросов относительно механизмов комбинированного влияния различных биофизических стимуляторов на регенерацию костной ткани.

Author information:

(1)Department of Mechanical Engineering, Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Pohang, Republic of Korea.

PMCID: PMC4029046

PMID: 24446961 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7. Biomaterials. 2013 Jul;34(21):5048-58.

doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.052.

THE PROMOTION OF BONE REGENERATION THROUGH POSITIVE REGULATION OF ANGIOGENIC-OSTEOGENIC COUPLING USING MICRORNA-26A.

Li Y(1), Fan L, Liu S, Liu W, Zhang H, Zhou T, Wu D, Yang P, Shen L, Chen J, Jin Y.

СТИМУЛЯЦИЯ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОСРЕДСТВОМ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОЦЕССОВ АНГИО- И ОСТЕОГЕНЕЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ МИКРОРНК-26А

Кость является хорошо васкуляризованной тканью. Ее регенерация зависит от координированной взаимосвязи ангиогенеза и остеогенеза. Доставка комбинации факторов роста, обеспечивающих эту взаимосвязь, в какой-то мере повышает костную регенерацию. Но такая стимуляция может нарушить равновесие костно-сосудистого ремоделирования, что приводит к чрезмерному костеобразованию или разрыву сосуда. МикроРНК функционируют как мощные молекулярные координаторы, которые могут одновременно регулировать многочисленные эндогенные сигнальные пути. Доставка микроРНК может дать возможность для максимальной имитации процесса развития нативной кости. Авторы идентифицировали *in vitro* одну из микроРНК, miR-26a, которая положительно регулирует взаимосвязь процессов ангиогенеза и остеогенеза. При проведении исследования у мышей определялось усиленное костеобразование, адекватно взаимосвязанное с васкуляризацией. Кроме того, создана система локализованной и стабильной доставки активатора miRNA для повышения экспрессии miR-26a *in vivo*. Установлено, что такая система обеспечивает полное восстановление дефектов костей свода черепа критического размера и усиленную васкуляризацию. При проведении специфического теста ПЦР (полимеразной цепной реакции) вновь образованной кости в реальном времени определено, что miR-26a оптимизировала костную регенерацию, главным образом, благодаря одновременной эндогенной регуляции взаимосвязи ангиогенеза и остеогенеза. Сделано предположение, что основанная на применении miRNA терапия может быть ценным средством стимуляции костной регенерации.

Author information:

(1)Department of Prosthodontics, School of Stomatology, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, PR China.

PMID: 23578559 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**8. Tissue Eng Part A. 2012 Oct;18(19-20):2106-13.
doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0064.**

**EFFECT OF HYDROSTATIC PRESSURE ON BONE
REGENERATION USING HUMAN MESENCHYMAL STEM
CELLS**

Huang C(1), Ogawa R.

**ВЛИЯНИЕ ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ НА
КОСТНУЮ РЕГЕНЕРАЦИЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА**

Механические факторы всё больше и больше признают четвёртым важнейшим компонентом в инжиниринге костной ткани наряду с клетками, скаффолдами и факторами роста. Разработка биопроцессоров дала возможность имитировать механические процессы *in vivo*, поскольку они нужны для создания трёхмерных (3D) костных конструкций. Но, хотя гидростатическое давление (НР) и является доминирующей и постоянной механической нагрузкой на костные клетки *in vivo*, о влиянии НР, воздействующего с помощью перфузионных биопроцессоров на поведение мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека (hMSC) *in vitro* известно мало.

Методы. Перед посевом hMSCs на скаффолды из гидроксиапатита (НА) их подвергали первичному культивированию тремя путями. Скаффолды инкубировали в течение трёх недель в автоматизированном биопроцессоре под действием циклического НР. Другие скаффолды подвергали воздействию атмосферного давления (АР), что являлось группой сравнения. Как в группе НР, так и в группе АР использовалась среда остеогенной дифференцировки. Непосредственно перед инкубированием, а также через 1, 2 и 3 недели после него скаффолды отбирали для проведения гистологических, иммуногистохимических исследований и исследований экспрессии генов.

Результаты. На скаффолдах, подвергшихся действию АР, клетки были обнаружены только на их поверхности, а в группе с воздействием НР они равномерно распределялись по скаффолдам. Иммуногистохимический анализ выявил, что через три недели после инкубирования в группе НР отмечались более высокие уровни экспрессии остеокальцина (OC), остеопонтина (OP), остеонектина (ON) и коллагена типа 1 (Col1), чем в группе АР. Анализ генной экспрессии показал, что в группе НР отмечались более высокие уровни экспрессии ON, Col1, щелочной фосфатазы и интегрин $\beta 5$ по сравнению с группой АР в сроки через 1, 2 и 3 недели. В группе НР отмечались более высокие уровни экспрессии связывающего фактора ядра α -1 (Cbfa1) в сроки через 2 и 3 недели, а также более высокие уровни OP и OC через 1 неделю. Здесь уровни антигена ядер пролиферирующих клеток были ниже в сроки через 1 и 2 недели.

Выводы. НР повышает жизнеспособность клеток и улучшает остеогенную дифференцировку и созревание, хотя в некоторой степени это происходит и за счет пролиферации и самообновления MSCs. Возможного негативного влияния, индуцируемого биопроцессором НР, на костную регенерацию не наблюдалось. Кроме того, после стимуляции НР отмечалась высокая экспрессия механотрансдуктивного молекулярного интегрин $\beta 5$. Воздействие НР может повышать миграцию, стимулировать дифференцировку и ингибировать со-

зревание остеокластов *in vitro*.

Author information:

(1)Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Nippon Medical School, Tokyo, Japan.
PMID: 22607391 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**9. Regen Med. 2012 May;7(3):369-85.
doi: 10.2217/rme.12.1.**

**ADMINISTRATION OF GROWTH FACTORS FOR BONE
REGENERATION.**

**Yun YR(1), Jang JH, Jeon E, Kang W, Lee S, Won JE,
Kim HW, Wall I.**

**ПРИМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ
КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ**

Факторы роста (GFs), такие как BMPs, FGFs, VEGFs и IGFs, оказывают большое влияние на функциональное состояние остеобластов и широко используются в целях стимуляции регенерации костной ткани. Не так давно обеспечение биологической стабильности для устойчивой и контролируемой доставки их в ткань-мишень являлось большой проблемой. Эта проблема была в некоторой степени решена после разработки соответствующих материалов-носителей и систем доставки. В данном обзоре освещены значение и роль GFs, а также их практическое применение для направленной костной регенерации. Также рассматриваются функциональные возможности GFs при применении или без использования систем носителей при стимуляции регенерации костной ткани *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, рассматриваются современные достижения в плане применения GFs, такие как технология слияния.

Author information:

(1)Institute of Tissue Regeneration Engineering (ITREN), Dankook University, Cheonan 330-714, Korea.
PMID: 22594329 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**10. Adv Drug Deliv Rev. 2012 Sep;64(12):1078-89.
doi: 10.1016/j.addr.2012.03.010.**

**BIOMIMETIC HYDROGELS FOR CONTROLLED
BIOMOLECULE DELIVERY TO AUGMENT BONE
REGENERATION.**

Lienemann PS(1), Lutolf MP, Ehrbar M.

**БИОМИМЕТИЧЕСКИЕ ГИДРОГЕЛИ ДЛЯ
КОНТРОЛИРУЕМОЙ БИОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ДОСТАВКИ
ПРИ СТИМУЛЯЦИИ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ**

Замещение больших костных дефектов, возникших в результате травмы или заболевания, остаётся существенной клинической проблемой. Несмотря на то, что остеоиндуктивные факторы роста типа костных морфогенетических белков используются в клиниках, трансплантация аутологичной кости по-прежнему является «золотым» стандартом лечения костных дефектов. Для эффективного лечения костных дефектов белковой терапией у человека требуются дозы, в несколько раз превышающие физиологические. Это приводит не только к большим затратам на лечение, но также обуславливает и значительный риск развития неблагоприятных побочных эффектов. Вышесказанное явилось предпосылкой к разработке технологий производства биоматериалов, обеспечивающих контролируемую доставку и высвобождение биомолекул из твердого матрикса. В работе рассматриваются современные подходы к закреплению биомолекул по-

средством родственного связывания или ковалентной трансплантации на матрицы биоматериала. Сделан акцент на вопросах, касающихся концепций создания биоматериалов на основе изучения биологии внеклеточного матрикса (ECM) и, в частности, динамического взаимодействия факторов роста с ECM. Освещены достоинства синтетических, имитирующих ECM, матриц для создания новых технологий разработки «умных» имплантатов следующего поколения с учетом биологии кости.

Author information:

(1)Department of Obstetrics, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland.
PMID: 22465487 [PubMed - indexed for MEDLINE]

11. Acta Biomater. 2012 Feb;8(2):781-91.

doi: 10.1016/j.actbio.2011.10.008.

MATERIAL-RELATED EFFECTS OF BMP-2 DELIVERY SYSTEMS ON BONE REGENERATION

Hernández A(1), Sánchez E, Soriano I, Reyes R, Delgado A, Évora C.

ВЛИЯНИЕ МАТЕРИАЛА СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ BMP-2 НА КОСТНУЮ РЕГЕНЕРАЦИЮ

Влияние материала системы контролируемой доставки (брушит и система PLGA), нагруженной предварительно инкапсулированным в сополимере молочной и гликолевой кислот (PLGA) костным морфогенетическим белком-2 (BMP-2) (3,5 and 17,5 μ г) в двух различных дозах, изучали при замещении интрамедуллярного дефекта бедра у кроликов. Системы исследовали *in vitro* и *in vivo* в течение 12 недель в плане морфологии, кинетики высвобождения, пористости, молекулярного веса и состава, используя сканирующую электронную микроскопию, ртутную порозиметрию, расчет радиоактивности, рентгеновскую дифрактометрию, дифференциальную сканирующую калориметрию и гель-проникающую хроматографию. За время эксперимента исследуемые системы подвергались значительным изменениям как *in vitro*, так и *in vivo*. Отмечено, что процессы высвобождения из обеих систем доставки *in vitro* были подобны, при этом *in vivo* процесс высвобождения BMP-2 при использовании системы PLGA сопровождался взрывным эффектом. Система PLGA разрушалась и расщеплялась намного быстрее, чем система брушит, которая подвергалась медленно прогрессирующей внешней эрозии и, помимо этого, резорбции материала остеокластами *in vivo*. Последствия этого отражались в степени костной регенерации. Хотя непрерывная доставка BMP-2 достигалась в обеих системах, конструкция брушит, независимо от загружаемой дозы фактора роста, оказалась неспособной последовательно индуцировать устранение дефектов, что объяснялось медленной скоростью её резорбции. Напротив, при использовании системы PLGA обеспечивалась полная регенерация с образованием зрелой трабекулярной кости через 8 недель после имплантации.

Author information:

(1)Department of Chemical Engineering and Pharmaceutical Technology, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Spain.
PMID: 22023753 [PubMed - indexed for MEDLINE]

12. Int Orthop. 2014 Sep;38(9):1979-85.

doi: 10.1007/s00264-014-2425-8.

SYSTEMICALLY AVAILABLE BONE MORPHOGENETIC PROTEIN TWO AND SEVEN AFFECT BONE METABOLISM.

Dumic-Cule I(1), Brkljacic J, Rogic D, Bordukalo Niksic T, Tikvica Luetic A, Draca N, Kufner V, Trkulja V, Grgurevic L, Vukicevic S.

СИСТЕМАТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ КОСТНЫХ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ 2 И 7 ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЕ НА КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Костные морфогенетические белки BMP-2 и -7 применяются у пациентов с переломами длинных костей, несращениями и при выполнении спондилодеза. Неизвестно, может ли их потенциальная системная биодоступность после локального применения в кости влиять на скелетный метаболизм. Чтобы ответить на этот вопрос, изучено влияние систематически воздействующих на кость BMP-2 и -7 у крыс с низким уровнем кальцитропных гормонов. Удаление щитовидных и паращитовидных желёз (TPTx) у крыс приводило к понижению уровня кальцитропных гормонов и последующей потере костного вещества, что подтверждалось данными микрокомпьютерной томографии (микро-КТ) и определением в сыворотке крови маркеров костеобразования и резорбции, включая остеокальцин, С-телопептид, остеопротегерин и лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-бета. Результаты дополнялись исследованиями *in vitro* активности остеобластов и остеокластов под воздействием как BMP-2, так и BMP-7. Дозы рассчитывали по данным опубликованных фармакодинамических исследований и результатам биодоступности, взятым из доклинических исследований BMP-2 и -7. Удаление щитовидных и паращитовидных желёз приводило к потере костного вещества, которая восстанавливалась при систематическом применении 10-70 μ г/кг BMP-2 и 10-250 μ г/кг BMP-7. Показано, что BMP-2 обладает более высокой способностью улучшения микроархитектуры трабекул, а при использовании BMP-7 увеличивается их толщина. Эксперименты *in vitro* установили, что при применении по отдельности BMP-2 и -7 повышали количество и активность как остеобластов, так и остеокластов. Таким образом, и BMP-2, и BMP-7 способствуют увеличению объёма кости в *in vivo* при низком уровне кальцитропных гормонов. Локальное применение BMP-2 и -7 может отчасти стать доступным в применении, но это не будет опосредованно влиять на системную потерю костного вещества.

Author information:

(1)Laboratory for Mineralized Tissues, Center for Translational and Clinical Research, School of Medicine, University of Zagreb, Šalata 11, Zagreb, 10000, HR, Croatia.
PMID: 25030962 [PubMed - indexed for MEDLINE]

13. Acta Cir Bras. 2013 Aug;28(8):574-81.

EFFECT OF AUTOLOGOUS STEM CELLS ON REGENERATED BONE DURING DISTRACTION OSTEOGENESIS BY ILIZAROV TECHNIQUE IN THE RADIUS OF DOGS. HISTOMORPHOMETRIC ANALYSIS

Rolim Filho EL(1), Larrazabal MC, Costa LF Jr, Santos SM, Santos RM, Aguiar JL.

ВЛИЯНИЕ АУТОЛОГИЧНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК НА КОСТНЫЙ РЕГЕНЕРАТ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИСТРАКЦИОННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА ЛУЧЕВОЙ КОСТИ СОБАК ПО МЕТОДУ ИЛИЗАРОВА. ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

С помощью гистоморфометрии изучен процесс дистракционного остеогенеза лучевой кости собак по Или-

зарову с введением аутологичных стволовых клеток в костный регенерат. Методы. Десяти собакам (20 лучевых костей) после выполнения остеотомий укорачивали лучевые кости на 20 %, затем выполняли остеогенную distraction по методике Илизарова с темпом 1 мм в сутки по 0,5 мм каждые 12 часов. Удлинение проводили до восстановления 20 % утраченной длины лучевой кости. Были выделены стволовые клетки, далее содержание их доведено до необходимой концентрации с последующим инъектированием в костный регенерат на этапе, когда его длина достигала 10 % длины всей лучевой кости. Оценку костного регенерата проводили с помощью гистоморфометрического анализа, когда удлинение составляло 20 % от величины лучевой кости. Результаты. Костеобразование, по данным гистоморфометрии, было значительно активнее в исследуемой группе. При гистологической оценке выявлено, что тип костеобразования был смешанным в 80 % (внутриклеточным и энхондральным) в контрольной и опытной группах; степень активности остеобластов (от средней до интенсивной) была выше в группе исследования, в равной степени, как и объем вновь образованной костной ткани. Выводы. Гистоморфометрические показатели, отображающие микроархитектуру, толщину трабекул, межтрабекулярные пространства, их количество и объем кости, были более значимыми у животных опытной группы. Полученные результаты указывают на то, что инъектирование аутологичного костного мозга с недифференцированными стволовыми клетками в костный регенерат индуцирует остеогенез и улучшает качество кости.

Author information:

(1)Postgraduate Program in Surgery, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil. rolimfilho@uol.com.br
PMID: 23896836 [PubMed - indexed for MEDLINE]

14. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013 Dec;116(6):e405-23. doi: 10.1016/j.oooo.2012.01.044. Epub 2012 Aug 15.

EFFECTS OF DIFFERENT GROWTH FACTORS AND CARRIERS ON BONE REGENERATION: A SYSTEMATIC REVIEW

Khojasteh A(1), Behnia H, Naghdi N, Esmaeelinejad M, Alikhassy Z, Stevens M.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ИХ НОСИТЕЛЕЙ НА КОСТНУЮ РЕГЕНЕРАЦИЮ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Количество исследований по применению различных остеогенных факторов роста для стимуляции костной регенерации значительно возросло за последние несколько лет. В связи с быстрым ростом популярности подобных методик авторами проведен обзор по оценке *in vivo* влияния факторов роста на костную регенерацию. С использованием родственных ключевых слов проведен поиск в электронных базах данных (Medline, Embase и Cochrane) по статьям, опубликованным в период с 1999 г. по апрель 2010 года с целью выявления применения факторов роста при стимуляции костной регенерации у человека или в экспериментах на животных. Всего 63 статьи соответствовали критериям включения исследования. Самым исследуемым фактором роста являлся костный морфогенетический белок 2 (BMP-2). Показано, что среди авторов нет единого мнения о носителях для доставки, модели эксперимента и методов оценки. Сделан вывод, что BMP-2 является фактором

роста, эффективным при стимуляции остеогенеза.

Author information:

(1)Assistant Professor of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Head, Division of Basic Sciences, Dental Research Center, Tehran, Iran. Electronic address: arashkhojasteh@yahoo.com.
PMID: 22901644 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15. Cytotherapy. 2012 Mar;14(3):315-26. doi: 10.3109/14653249.2011.630728.

THE EFFECT OF BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-2-COATED TRI-CALCIUM PHOSPHATE /HYDROXYAPATITE ON NEW BONE FORMATION IN A RAT MODEL OF FEMORAL DISTRACTION OSTEOGENESIS.

Yang JH(1), Kim HJ, Kim SE, Yun YP, Bae JH, Kim SJ, Choi KH, Song HR.

ВЛИЯНИЕ КОСТНОГО МОРФОГЕНЕТИЧЕСКОГО БЕЛКА-2, НАНЕСЕННОГО НА ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТ/ГИДРОКСИАПАТИТ, НА ОБРАЗОВАНИЕ НОВОЙ КОСТИ ПРИ ДИСТРАКЦИОННОМ ОСТЕОГЕНЕЗЕ БЕДРА У КРЫС

Дистракционный остеогенез (DO) – метод, который становится всё более и более популярным и используется для стимуляции костеобразования при лечении ортопедической патологии, сопровождающейся формированием костных дефектов и потерей костной массы. Вследствие развития возможных осложнений в течение длительного периода консолидации необходимо разрабатывать методики для ускорения процесса оссификации регенерата. Цель исследования заключалась в оценке влияния однократного введения в зону остеотомии костного морфогенетического белка-2 (BMP-2), доставляемого трикальцийфосфатом (TCP)/гидроксиапатитом (НА), на процесс неогенеза кости во время DO у крыс. В исследовании использовано тридцать шесть самцов крыс Sprague-Dawley в возрасте 12 недель со средним весом ($\pm$ стандартное отклонение) 401 ± 14 г. Животных произвольно распределяли на три группы по 12 крыс в каждой. Группа I была контрольной, в группе II применяли только TCP/НА, а в группе III –рекомбинантный BMP-2 человека (rh), нанесенный на TCP/НА. Материалы вводили в костномозговой канал в области остеотомии бедренной кости в конце периода удлинения. После семидневного латентного периода начинали distraction (день 0) с темпом по 0,5 мм каждые 6 часов в течение 5 дней (2 мм ежедневно). Общая величина удлинения составила 10 мм (день 5). Через 4 недели (день 33) и через 8 недель (день 61) после прекращения distraction определяли активность костеобразования по данным микрокомпьютерной томографии (микро-КТ), гистологических исследований и полимеразной цепной реакции (PCR) в реальном времени. Средние и стандартные отклонения значений, полученных в ходе эксперимента, обрабатывали на компьютере и проводили статистические исследования, используя ANOVA. Статистическая значимость была установлена при $P < 0,05$. Через 8 недель после прекращения distraction на рентгенограммах бедренных костей крыс в группе III во всех случаях определялся регенерат, перекрывающий зону диастаза, тогда как в группе II у крыс вновь сформированные участки кости не перекрывали друг друга. В группе I ни в одном случае не определялась костная ткань в центральной зоне distractionного диастаза. По данным микро-КТ, выполненной на всех этапах эксперимента, показатели костеобразования и ремоделирования в зоне регенерации при применении beta-TCP/НА, покрытого белком rhBMP-2, были выше, чем в контрольных груп-

пах. Двумерный количественный анализ дистракционного регенерата, проведенный через 4 недели, показал, что объём новообразованной кости в группе III был больше, чем в группах I и II ($P < 0,05$). Эта разница была очевидна и через 8 недель. При окрашивании гематоксилином и эозином (H&E) препаратов крыс контрольной группы (группа I) костной ткани в зоне дистракции не отмечалось. Через 4 недели в группе II отмечалось обилие фиброзной ткани, окружающей частицы beta-TCP/HA, с отдельными участками мелкопетлистой кости. Через 8 недель мелкопетлистая кость покрывала частицы, но не по всему периметру. В группе III через 4 недели большая часть частиц beta-TCP/HA, покрытого белком rhBMP-2, была окружена петлистой костью с наличием отдельных участков фиброзно-хрящевой ткани. Через 8 недель определялась петлистая кость, покрывающая весь периметр частиц. Выводы. Применение rhBMP-2 в конце довольно быстрого периода дистракции в виде разового болюса значительно усиливало остеогенный процесс, тогда как бета-TCP/HA был эффективен в качестве устойчивой системы доставки этого остеоиндуктивного белка.

Author information:

(1)Department of Orthopaedic Surgery, Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea.

PMID: 22122301 [PubMed - indexed for MEDLINE]

16. J Bone Miner Metab. 2012 Jul;30(4):388-99.

doi: 10.1007/s00774-011-0329-x.

EFFECT OF ESCHERICHIA COLI-PRODUCED RECOMBINANT HUMAN BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 2 ON THE REGENERATION OF CANINE SEGMENTAL ULNAR DEFECTS

Harada Y(1), Itoi T, Wakitani S, Irie H, Sakamoto M, Zhao D, Nezu Y, Yogo T, Hara Y, Tagawa M.

ВЛИЯНИЕ ПРОДУЦИРУЕМОГО БАКТЕРИЯМИ ESCHERICHIA COLI РЕКОМБИНАНТНОГО КОСТНОГО МОРФОГЕНЕТИЧЕСКОГО БЕЛКА 2 ЧЕЛОВЕКА НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ПРИ ЗАМЕЩЕНИИ СЕГМЕНТАРНЫХ ДЕФЕКТОВ ЛОКТЕВОЙ КОСТИ У СОБАК

Поскольку при трансфекции гена костного морфогенетического белка 2 бактериями *Escherichia coli* (E-BMP-2) рекомбинантный BMP-2 человека (rhBMP-2) продуцируется эффективнее, чем в клетках млекопитающих (яичники китайского хомячка [CHO]-BMP-2), он может оказаться более выгодным источником rhBMP-2 для клинического применения в плане экономической эффективности. Однако о применении E-BMP-2 для регенерации длинных костей у крупных животных в литературе не сообщается. В настоящем исследовании оценивали эффективность применения E-BMP-2 у собак. Создавали сегментарные дефекты локтевой кости критического размера (2,5 см) у исследуемых животных, затем имплантировали E-BMP-2 и 700 мг искусственной кости (бета-трикальцийфосфат; β -TCP) в раны. Изучали дифференцированное влияние пяти вариантов лечения с помощью E-BMP-2 (0, 35, 140, 560 и 2240 μ г) в пяти экспериментальных группах (контрольная, BMP35, BMP140, BMP560 и BMP2240). Для наблюдения за процессом регенерации использовалась рентгенография и компьютерная томография. В тех группах, где применялись более высокие дозы E-BMP-2 (BMP560 и BMP2240), отмечалась более выраженная костная регенерация; регенераты были связаны с материнской костью, а площади их поперечного сечения были больше, чем у нативной кости. В группах,

где применялись более низкие дозы E-BMP-2 (BMP35 и BMP140), отмечалась относительно меньшая активность остеогенеза; к тому же, сформированные регенераты не были связаны с материнской костью. В этих группах площадь поперечного сечения костного регенерата соответствовала или была меньше, чем у материнской кости. В контрольной группе регенерации не отмечалось. Полученные результаты свидетельствуют о том, что, как и CHO-BMP-2, белок E-BMP-2 можно использовать для стимуляции регенерации при замещении больших дефектов длинных костей и его клиническое применение может снизить стоимость лечения с использованием дистракционного остеосинтеза.

Author information:

(1)Division of Veterinary Surgery, Nippon Veterinary and Life Science University, 1-7-1 Kyonan-cho, Musashino, Tokyo 180-8602, Japan. yasuji@nvlu.ac.jp

PMID: 22042292 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17. J Control Release. 2013 Mar 10;166(2):172-81.

doi: 10.1016/j.jconrel.2012.12.015.

COMBINED DELIVERY OF BMP-2 AND BFGF FROM NANOSTRUCTURED COLLOIDAL GELATIN GELS AND ITS EFFECT ON BONE REGENERATION IN VIVO

Wang H(1), Zou Q, Boerman OC, Nijhuis AW, Jansen JA, Li Y, Leeuwenburgh SC.

КОМБИНИРОВАННАЯ ДОСТАВКА И ВЫСВОБОЖДЕНИЕ BMP-2 И BFGF ИЗ НАНОСТРУКТУРНЫХ КОЛЛОИДНЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ ГЕЛЕЙ И ВЛИЯНИЕ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КОСТИ IN VIVO

В процессе костной регенерации множество морфогенетических сигнализующих факторов регулируют поведение клеток и, в конечном итоге, реакцию тканей. Эти факторы поставляются в клетки под строгим контролем в пространстве и времени, что подчёркивает релевантность контролируемой доставки многочисленных факторов роста для регенерации костной ткани. Такая потребность в биомиметической доставке побудила к разработке биоматериалов нового поколения, способных доставлять многочисленные факторы роста контролируемым образом. В настоящем исследовании использован мощный потенциал коллоидных гелей, приготовленных исключительно из противоположно заряженных наносфер желатина, для обеспечения контролируемого высвобождения ангиогенных и остеогенных факторов роста. Кинетику высвобождения при доставке комбинации двух факторов – остеогенного костного морфогенетического белка-2 (BMP-2) и ангиогенного основного фактора роста фибробластов (bFGF) – изучали *in vitro* посредством радиоактивного мечения соответствующих факторов роста и мониторинга их высвобождения *in vitro*. Кроме того, влияние доставки каждого фактора (по отдельности) или комбинации BMP-2 и bFGF на костную регенерацию оценивали *in vivo* при замещении дефекта мышечка бедренной кости у крыс. Полученные *in vitro* результаты подтвердили, что кинетика доставки BMP-2 и/или bFGF больше зависит от степени поперечного сшивания, чем от типа желатина. Последовательное высвобождение, характеризующее быстрым выделением ангиогенного bFGF и более постепенным выделением BMP-2, обеспечивали нанесением bFGF на катионные наносферы с низкой плотностью поперечного сшивания, а BMP-2 – на анионные наносферы с высокой плотностью поперечного сшивания. Исследование

in vivo продемонстрировало биосовместимость и биодеградируемость непокрытых коллоидных желатиновых гелей и не выявило никаких неблагоприятного влияния на процесс костной репарации после 4 недель имплантации, поскольку объём новообразованной кости был сопоставим с объемом костных дефектов. Имел место явный стимулирующий эффект на костную регенерацию коллоидных гелей, покрытых белком BMP-2, тогда как коллоидные желатиновые гели, покрытые bFGF, не оказывали влияния на показатели костной регенерации. Напротив, при комбинированной доставке BMP-2 и bFGF имело место их ингибирующее влияние на остеогенез в условиях эксперимента. В заключение отмечено, что в настоящем исследовании подтвердился тот факт, что наноструктурные коллоидные желатиновые гели являются подходящими носителями при запрограммированном и устойчивом высвобождении многочисленных белков, применяемых для стимуляции регенерации тканей.

Author information:

(1)Department of Biomaterials, Radboud University Nijmegen Medical Center, 6525 EX Nijmegen, The Netherlands.
PMID: 23266450 [PubMed - indexed for MEDLINE]

18. PLoS One. 2013;8(2):e56790. doi: 10.1371/journal.pone.0056790.

THE EFFECT OF HEPARAN SULFATE APPLICATION ON BONE FORMATION DURING DISTRACTION OSTEOGENESIS

Gdalevitch M(1), Kasaai B, Alam N, Dohin B, Lauzier D, Hamdy RC.

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАРАНСУЛЬФАТА НА КОСТЕОБРАЗОВАНИЕ ПРИ ДИСТРАКЦИОННОМ ОСТЕОГЕНЕЗЕ

Костные морфогенетические белки (BMPs) известны своей способностью индуцировать костеобразование in vivo и in vitro. Их остеогенные и остеоиндуктивные свойства строго регулируются секрецией специфических антагонистов BMP, которые, как уже продемонстрировано, физически связываются и иногда блокируются внеклеточными протеогликановыми боковыми цепями гепарансульфата (здесь и далее упоминается как HS). Цель данного исследования состояла в изучении вопроса, может ли местная обработка костного регенерата пятью (5) μ г HS протеогликана при дистракционном остеогенезе (DO) у мышей ускорять репарацию кости и влиять на экспрессию основных элементов путей сигнализации BMP. DO проводили на правой большеберцовой (б/б) кости у 115 взрослых самцов диких мышей. В середине периода дистракции (день 11) половине мышей локально делали инъекции 5 μ г HS, а другой половине – вводили физраствор. Мышей выводили из опыта в два срока: в середине периода консолидации (34 дня) и в конце периода консолидации (51 день). Затем участки б/б костей, подвергаемые дистракции, забирали для проведения исследований с помощью микро-КТ, рентгенографии, биомеханического тестирования, методик иммуногистохимии и гистологии. По данным микро-КТ статически значимых различий в процессе неогенеза кости не выявлено, тогда как результаты биомеханического тестирования жёсткости и устойчивости к нагрузке в срок 51 день были значительно ниже в костях, где выполняли инъекции HS, по сравнению с животными контрольной группы. Результаты иммуногистохимического анализа также указывали на уменьшение экспрессии некоторых основных элементов пути

сигнализации BMP в срок 34 дня. Кроме того, в группе HS случаи расхождения краёв раны и инфицирования наблюдались значительно чаще по сравнению с контролем, что обусловило большее число эвтаназий в опытной группе. Полученные результаты показывают, что экзогенное применение 5 μ г HS в дистракционном диастазе мышей оказывает негативное влияние на репарацию кости и заживление ран.

Author information:

(1)Division of Orthopedics, Shriners Hospital for Children, Montréal, Quebec, Canada. marie.gdalevitch@mail.mcgill.ca
PMCID: PMC3574072
PMID: 23457615 [PubMed - indexed for MEDLINE]

19. Clin Orthop Relat Res. 2015 Jul;473(7):2383-93. doi: 10.1007/s11999-015-4270-5.

BONE REGENERATION IS PROMOTED BY ORALLY ADMINISTERED BOVINE LACTOFERRIN IN A RABBIT TIBIAL DISTRACTION OSTEOGENESIS MODEL

Li W(1), Zhu S, Hu J.

ОРАЛЬНО ПРИМЕНЯЕМЫЙ БЫЧИЙ ЛАКТОФЕРРИН СПОСОБСТВУЕТ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ДИСТРАКЦИОННОМ ОСТЕОГЕНЕЗЕ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ У КРОЛИКОВ

Установлено, что Лактоферрин, связывающий железо гликопротеин и относящийся к семейству трансферринов, стимулирует костный рост. Однако количество сообщений о влиянии Лактоферрина на костную регенерацию при проведении дистракционного остеогенеза ограничено. Данное исследование было предпринято для изучения влияния бычьего Лактоферрина на костеобразование при формировании дистракционного регенерата. По данным рентгенографических и гистологических исследований; анализа минерального состава и минеральной плотности кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии; микро-КТ трабекулярной структурной организации и биомеханической прочности вновь образованной кости оценено влияние бычьего Лактоферрина на костеобразование дистракционной костной мозоли. С целью выявления возможных механизмов применения бычьего Лактоферрина при костеобразовании в процессе дистракционного остеогенеза исследовали сыворотку крови, выполняли обратную транскрипцию (RT)-PCR и иммуногистохимические исследования. Выполняли дистракцию б/б кости на одной конечности у 80 новозеландских белых кроликов с темпом 1 мм в сутки в течение 10 дней. Животных произвольно поделили на две группы: (1) использование наполнителя и (2) использование бычьего Лактоферрина. Животных эвтаназировали через 4 и 8 недель после завершения дистракции. Забирали образцы удлинённых б/б костей и сыворотку крови и проводили рентгенологические, DXA, микро-КТ, гистологические, биомеханические, иммуногистохимические исследования, RT-PCR, а также исследование сыворотки. Рентгенологические, DXA, микро-КТ, гистологические и биомеханические исследования показали, что применение бычьего Лактоферрина не только ускоряло костеобразование на ранних стадиях дистракционного остеогенеза, но также и стимулировало костную консолидацию на поздних стадиях. В сроки 4 и 8 недель прочность дистракционных регенератов увеличилась на 37 % ($118,8 \pm 6,65$ N в группе применения Лактоферрина и $86,5 \pm 5,47$ N – в группе применения наполнителя; $p < 0,001$) и на 84 % ($384,8 \pm 18,4$ N в группе применения Лактоферрина и $209,0 \pm 15,2$ N – в

группе применения наполнителя; $p < 0,001$) соответственно. Кроме того, применение бычьего Лактоферрина существенно повышало уровень костной щелочной фосфатазы в сыворотке крови и понижало уровень тартратрезистентной кислой фосфатазы 5b. К тому же, результаты RT-PCR и иммуногистохимических исследований указывали на то, что применение бычьего Лактоферрина индуцировало более низкое соотношение лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANK) / остеопротегерина (RANKL/OPG) в костном дистракционном регенерате. Выводы. Полученные результаты указывают на то, что применение бычьего Лактоферрина может стимулировать костную регенерацию при дистракционном остеогенезе у кроликов. Как показывают результаты, система OPG/RANKL/RANK может являться главным механизмом усиления костеобразования и снижения костной резорбции при дистракционном остеогенезе в условиях применения бычьего Лактоферрина. Клиническая релевантность. Оральное применение бычьего Лактоферрина может оказаться возможным подходом к стимуляции остеогенеза в процессе дистракции.

Author information:

(1)State Key Laboratory of Oral Diseases and Department of Oral and Maxillofacial Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, NO. 14, Section 3, Southern Renmin Road, Chengdu, 610041, Sichuan, China.
PMCID: PMC4457759 [Available on 2016-07-01]
PMID: 25822454 [PubMed - in process]

**20. J Orthop Res. 2013 Jul;31(7):1082-8.
doi: 10.1002/jor.22336.**

LOCALLY INJECTION OF CELL SHEET FRAGMENTS ENHANCES NEW BONE FORMATION IN MANDIBULAR DISTRACTION OSTEOGENESIS: A RABBIT MODEL

Ma D(1), Ren L, Yao H, Tian W, Chen F, Zhang J, Liu Y, Mao T.

ЛОКАЛЬНЫЕ ИНЪЕКЦИИ ФРАГМЕНТОВ КЛЕТОЧНОГО СЛОЯ ПОВЫШАЮТ ОБРАЗОВАНИЕ НОВОЙ КОСТИ ПРИ ДИСТРАКЦИОННОМ ОСТЕОГЕНЕЗЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ: ИССЛЕДОВАНИЕ НА КРОЛИКАХ

Для сокращения периода лечения при дистракционном остеогенезе (DO) требуются эффективные методы. Для изучения возможного применения инъекций фрагментов пластов остеогенных стромальных клеток костного мозга (BMSC) с целью активизации процесса новообразования кости при DO 30 кроликам проводили двустороннюю остеотомию нижней челюсти и удлинляли с темпом 0,75 мм/12 часов в течение 6 дней по истечении 5-дневного латентного периода. Было три опытных группы ($n=10$ в каждой группе): применяли среду, диссоциированные BMSCs и фрагменты пластов BMSC. Местную инъекцию делали иглой непосредственно в зону дистракции сразу после ее окончания. Кроликов эвтаназировали для исследования через 3 и 6 недель после инъектирования. Макроскопическое исследование, рентгенографическая оценка и микро-КТ сканирование показало значительное повышение активности остеогенеза в группе применения фрагментов пластов BMSC по сравнению с группой применения бессывороточной среды и группой применения диссоциированных клеток. В каждый исследуемый период гистоморфометрический анализ выявил более интенсивное костеобразование в группе применения фрагментов пластов, чем в

двух других группах. К тому же, пиковая нагрузка была значительно выше в группе применения фрагментов пластов стромальных клеток, чем в двух других. Полученные результаты показывают, что инъектирование фрагментов пластов BMSC стимулирует костеобразование при DO и служит перспективным подходом к сокращению периода лечения при дистракции кости.

Author information:

(1)Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command of PLA, BinHe 333 South Road, Lanzhou 730052, China. doctormdy@hotmail.com
Comment in
J Orthop Res. 2013 Nov;31(11):1858.
PMID: 23494761 [PubMed - indexed for MEDLINE]

21 J Orthop Res. 2013 Sep;31(9):1390-7. doi: 10.1002/jor.22387. 3

RECOMBINANT HUMAN BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-TYPE 2 (rhBMP-2) ENHANCES LOCAL BONE FORMATION IN THE LUMBAR SPINE OF OSTEOPOROTIC SHEEP

Zarrinkalam MR(1), Schultz CG, Ardern DW, Vernon-Roberts B, Moore RJ.

РЕКОМБИНАНТНЫЙ КОСТНЫЙ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЙ БЕЛОК ЧЕЛОВЕКА ТИПА 2 (rhBMP-2) УСИЛИВАЕТ ЛОКАЛЬНОЕ КОСТЕОБРАЗОВАНИЕ В ПОЯСНИЧНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА У ОВЕЦ С ОСТЕОПОРОЗОМ

Несостоятельность ортопедических имплантатов у пациентов, страдающих остеопорозом, объясняется отсутствием достаточного костного запаса и регенераторной способности, но в большинстве вариантов лечения остеопороза этот момент не учитывается. Как известно, rhBMP-2 стимулирует костеобразование в нормальных условиях, но он не применялся в клинических условиях при остеопорозе. Остеопороз индуцировали у 19 овец посредством проведения овариэктомии, диеты с низким содержанием кальция и инъектирования стероидов. После индуцирования остеопороза введение стероидов прекратили, а в позвонки поясничного отдела каждого животного имплантировали гранулы, содержащие инертный носитель с rhBMP-2, с возможностью медленного или быстрого высвобождения. Спустя 2, 3 и 6 месяцев осуществляли забор материала и оценивали наличие изменений по показателям BMD и гистоморфометрии. BMD не менялась после прекращения применения стероидов. Через два месяца наблюдалось увеличение соотношения BV/TV вблизи гранул, содержащих rhBMP-2 быстрого освобождения, этот показатель оставался постоянным на протяжении всего исследования. Очаговые полости, окружающие все имплантаты, особенно гранулы с белком медленного высвобождения, наблюдались первоначально, но с течением времени исчезали. Высокий показатель BV/TV вблизи гранул с rhBMP-2 предполагает возможность применения методики для локального лечения остеопороза. Для преодоления первоначального катаболического влияния rhBMP-2 может потребоваться усовершенствование системы доставки и дополнительные варианты обработки.

Author information:

(1)The Adelaide Centre for Spinal Research, Surgical Pathology, SA Pathology, Frome Road, Adelaide, South Australia, 5000, Australia. reza.zarrinkalam@health.sa.gov.au
PMID: 23737220 [PubMed - indexed for MEDLINE]