

УДК 616.71-001-089.844:611-018.4:678.5/.8

ПРИМЕНЕНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ В ТРАВМАТОЛОГИИ

Дружинина Т.В.¹, Трофимов К.В.², Найданов В.Ф.³, Ростовцев А.В.², Бурков Д.В.³, Жулябин А.В.², Исупов А.А.², Веревин А.В.²

¹ ФГУП «Экспериментально-производственные мастерские» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

² ФГБУЗ «Клиническая больница №81» ФМБА России, г. Северск

³ ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования», г. Барнаул

РЕЗЮМЕ

В исследовании приняли участие 20 мужчин (средний возраст $(31,5 \pm 13,5)$ года). Всем пациентам была выполнена ревизионная артроскопическая пластика передней крестообразной связки коленного сустава. Динамику остеорегенерации определяли с помощью биохимического исследования сыворотки крови и рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) места перелома в сроки через 1–4 мес после операции. Представлена оценка репаративной регенерации костной ткани по данным РКТ у 10 больных с дефектом надколенника, леченных с применением материала. Полученные результаты клинического исследования свидетельствуют о репаративном влиянии биодеградируемого материала для замещения костной ткани на регенерацию кости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: костный цемент, костный дефект, маркеры остеогенеза, компьютерная томография, остеорегенерация.

Введение

Быстрое и эффективное восстановление поврежденной костной ткани – важнейшая задача современной ортопедии. В настоящее время улучшение результатов лечения переломов костей и снижение инвалидизации достигаются преимущественно за счет использования новых лечебных технологий. Неудовлетворенность исходами операций диктует необходимость изменения тактики лечения: для улучшения остеогенеза дополнительно используются костнопластические [1, 2] и биокомпозиционные материалы [3, 4], способные изменять метаболизм костной ткани. В идеальном случае материал должен заполнять весь объем дефекта, обладать остеоиндуктивностью, т.е. активно стимулировать остеобласты и, возможно, стволовые мезенхимальные клетки к формированию кости. Необходимо, чтобы имплантат сохранял функциональные качества в течение определенного периода времени [5, 6], не изменяя существенно свою структуру и механические свойства, имел хорошие показатели биоинтеграции и биосовместимости, был биодегради-

руемым, не вызывал у реципиента побочных реакций [7]. Следовательно, в области коррекции костной патологии перед тканевой инженерией стоит реальная задача по созданию биокомпозиционных материалов, применение которых обеспечит решение многих проблем, как по частичной или полной замене ауто- и аллогенных трансплантатов кости, так и по снижению трудовых и финансовых затрат при устранении костных повреждений у больных различного профиля.

В лечении поврежденной костной ткани в настоящее время применяют ряд имплантатов, наибольший интерес вызывают пластичные костные цементы в качестве заполняющего и скрепляющего материала, например, цементы на основе фосфорнокислого кальция [7]. Этим материалом заполняют пустоты и отверстия разной природы в кости, таким образом предоставляя организму строительный материал и матрицу для регенерирующей костной ткани [6, 7]. В связи с этим его состав должен быть максимально приближен к составу человеческой костной ткани.

Цель исследования – оценить результаты клинического применения биодеградируемого материала для замещения костной ткани по уровню биохимических маркеров и данным мультиспиральной компьютерной томографии.

✉ Дружинина Татьяна Валентиновна, тел. 8-905-260-6978; e-mail: drujininat@mail.ru

Материал и методы

В работе изучена новая композиция цемента для замещения костной ткани по ТУ 9391-009-45866562-2011 (Экспериментальные производственные мастерские ФМБА России, Санкт-Петербург), имеющая разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзора) на проведение клинических испытаний (исх. № 04-6108/12 от 03.04.2012 г.) на базе ФГБУЗ «Клиническая больница № 81» ФМБА России (Северск).

Применяемый биодеградируемый кальций-фосфатный материал представляет собой смесь порошков фосфатов кальция и магния различного состава и раствор фосфопротеина. При их смешении смесь превращается в пластичную массу, а при температуре 37 °С в ходе затвердевания образуется пористая масса с высокой удельной поверхностью порядка 96 м²/г. По данным рентгенофазового анализа, затвердевший материал является гетерофазной смесью гидроксипатитов гексагональной и моноклинной модификаций с примесью аморфной фазы. Образующейся при смешивании массе легко придать любую форму, что очень удобно при заполнении костных дефектов. Время схватывания биодеградируемого материала составляет 10 мин. Биодеградируемый материал для замещения костной ткани вводился в дефект кости в области верхнего полюса надколенника.

В исследовании приняли участие 20 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет с дефектами костной ткани, возникшими в ходе артропластики сустава. Десяти пациентам заполняли зону дефекта тестируемым костным материалом (рис. 1). Участники были отобраны на основе сбора анамнеза и данных лабораторного исследования. Из исследования исключали онкологических больных, пациентов с сахарным диабетом, тяжелой формой хронических заболеваний, страдающих аллергией на молочные продукты, ВИЧ-инфицированных. Всем участникам была предоставлена полная информация по применяемому материалу, от каждого получено информированное согласие на проведение процедуры.

Периферическую кровь выделяли из локтевой вены, собирали в пробирки типа Vacuette (BD Diagnostics, США) для получения сыворотки до операции и в постоперационной динамике. Уровни остеокальцина (ОК) тестировали методом иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител тест-системы Osteometer BioTech A/S N-MID Osteocalcin One Step ELISA (Nordic Bioscience diagnostics, Дания).

Содержание CrossLaps определяли на автоматическом анализаторе Elecsys1010 электрохемилюминисцентным способом при помощи наборов, предназначенных для определения С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена 1-го типа (β -CrossLaps/serum, Roche Diagnostics, Германия). С использованием биохимического анализатора Hitachi выявляли содержание общей фракции щелочной фосфатазы (ЩФ) и кальция стандартным ферментно-колориметрическим способом, а также концентрации биохимических маркеров (табл. 2) согласно инструкциям фирм-производителей.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови сравнивались статистически в динамике ранозаживления и сопоставлялись с референсными показателями, установленными ранее для данной популяции [8], для понимания направленности процессов ремоделирования (восстановления/разрушения) костной ткани при использовании тестируемого материала.

Результаты лечения оценивали на основании клинических данных и рентгенографии области интереса в сроки 1–4 мес после операции. Исследования проводились на мультиспиральном компьютерном томографе Light Speed VCT фирмы GE. Полученные серии изображений обрабатывались на рабочей станции экспертного класса AW VolumShare 4 по 3D- и VR-протоколам.

Качественная оценка зоны регенерации осуществлялась по критериям:

- снижение четкости границы костного дефекта;
- наличие костных балок в структуре остеорегнерата (табл. 1).

Таблица 1

Критерии оценки остео регенерации по данным мультиспиральной компьютерной томографии						
Материал	Критерии					
	Снижение четкости линии костного дефекта			Наличие костных балок в структуре регенерата		
	10 дней	30 дней	120 дней	10 дней	30 дней	120 дней
Материал биодеградируемый для замещения костной ткани	+	+	+	+	+	+
Контроль (без применения материала)	–	–	+	–	–	+

Среднестатистические значения биохимических маркеров в периферической крови в различные сроки наблюдения после использования биодеградируемого материала при пластике дефекта надколенника ($X \pm SD$)				
Биохимические показатели крови	Референсные значения	До операции	1-й мес после операции	4-й мес после операции
Общий белок, г/л	65–85	74 ± 5	75 ± 3	75 ± 4
Альбумин, г/л	35–55	44 ± 4	44 ± 3	44 ± 4
Креатинин, мкмоль	74–110	90 ± 14	89 ± 13	93 ± 11
Мочевая кислота, мкмоль	137–452	336 ± 20	326 ± 16	330 ± 7
Билирубин, мкмоль	8,5–20,5	14 ± 7	11 ± 4	12 ± 2
АЛТ, Ед/л	До 40	33 ± 18	32 ± 19	26 ± 9
АСТ, Ед/л	До 37	29 ± 9	29 ± 10	24 ± 5
ГГТ, Ед/л	До 55	42 ± 19	42 ± 14	27 ± 14
ЩФ, Ед/л	32–120	73 ± 29	79 ± 37	79 ± 13
Фосфор, ммоль	0,74–1,45	$1,15 \pm 0,26$	$1,18 \pm 0,14$	$1,21 \pm 0,18$
Магний, ммоль	0,7–1,2	$0,81 \pm 0,07$	$0,81 \pm 0,08$	$0,83 \pm 0,03$
Общий кальций, ммоль	2,2–2,65	$2,41 \pm 0,12$	$2,49 \pm 0,12$	$2,53 \pm 0,08$
Остеокальцин, нг/мл	2–23	$20,8 \pm 0,13$	$21,8 \pm 0,13$	$24,13 \pm 0,13^*$
CrossLaps, нг/мл	не более 0,704	$0,63 \pm 0,13$	$0,85 \pm 0,13$	$0,65 \pm 0,13$

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; * – статистически значимые различия согласно U -критерию Манна–Уитни с соответствующим показателем до операции.

Оценка полученных данных проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием пакетов стандартных статистических программ Microsoft Excel XP, а также программы Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Данные представляли как среднее значение X , стандартное отклонение SD . Для проверки соответствия выборок данных нормальному закону распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова. В связи с отсутствием согласия данных с нормальным распределением на уровне значимости $p < 0,05$, для оценки статистической значимости различий выборок применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данная работа основана на результатах лечения пациентов с диагнозом «Растяжение и разрыв передней и задней крестообразной связки коленного сустава» (S83.5 и S83.7 в соответствии с МКБ-10). Всем 20 пациентам была проведена ревизионная артроскопическая пластика передней крестообразной связки поврежденного коленного сустава сухожилием *m. Quadriceps dex.* – Notch-пластика. В дефект кости в области верхнего полюса надколенника 10 пациентам дополнительно введен биодеградируемый материал для замещения костной ткани (рис. 1).

В процессе динамического наблюдения пациентов не было выявлено ни одного случая побочных явлений. Как видно из табл 2, большинство средних значений во все сроки наблюдения находились в пределах

референсных значений, что предполагает отсутствие негативного системного влияния использованного остеопластического материала на пациентов через 1 и 4 мес после операции.



Рис. 1. Заполнение дефекта надколенника материалом для замещения костной ткани

Известно, что при большинстве состояний, характеризующихся сопряженностью резорбции и синтеза костной ткани, остеокальцин может считаться адекватным маркером скорости ремоделирования кости, а в тех ситуациях, когда резорбция и синтез костной ткани разобщены, – специфическим маркером костеобразования [9].

В динамике наблюдения изучены сывороточные концентрации маркеров остеогенеза. Содержание

CrossLaps практически не менялось по сравнению с исходным (до операции) уровнем и находилось в референсных пределах (см. табл. 2), что можно связать с незначительным ремоделированием коллагенового матрикса кости в месте перелома. С другой стороны (см. табл. 2), к 4-му мес исследования статистически значимо нарастала (до 116% от исходного (до операции) уровня) концентрация ОК как специфического индикатора усиления процессов костеобразования, обусловленного активностью остеобластов.

Известно, что остеокласты начинают процесс резорбции поврежденных участков кости. После удаления органических молекул остеокласты приступают к резорбции минерального матрикса кости, прежде всего, гидроксиапатита и искусственного материала, находящегося в очаге повреждения. Во время этого процесса увеличивается концентрация ионов кальция в лакунах костной ткани, что способствует миграции остеобластов в поврежденный участок, активации ряда рецепторов на клеточной мембране, реорганизации цитоскелета клеток и усилению адгезии [10, 11]. Остеобласты запускают образование вокруг и в веществе материала новых микрокристаллов фосфатов кальция, которые, в свою очередь, интегрируются с коллагеном и по типу «ползучего» остеогенеза осуществляют быстрое образование полноценной кости. При этом остеобласты продуцируют ряд ингибиторов металлопротеаз и, таким образом, способны локально контролировать активность остеокластов [12].

Динамика дистантных маркеров остеогенеза позволяет предположить, что к 4-му мес заживления дефекта костной ткани использованный нами биodeградируемый материал сдвигает динамическое равновесие функциональной активности остеокластов и остеобластов в пользу последних, что отражается на системном уровне повышением концентрации ОК в крови (табл. 2).

Изменения системного метаболизма костной ткани подтверждаются данными рентгеновского исследования в месте повреждения. При анализе мультипланарных томограмм в правом (R) надколеннике (рис. 2) определяется формирование новой костной ткани в области дефекта. На границе между родной костью и новообразованной имеется зона кистоидной дегенерации в виде «полоски просветления» (время после операции без применения цемента для замещения костной ткани составило 4 года).

В левом (L) надколеннике нет четкой границы между старой костью и вновь формирующейся костной тканью, т.е. костеобразование идет путем врастания остеогенных клеток в материал за счет его биodeградируемых и остеокондуктивных свойств.

Кроме того, процент закрытия дефекта в обоих случаях примерно одинаков. Принимая во внимание сроки после операции, можно предполагать, что скорость регенерации и восстановления целостности дефекта в случае применения материала для замещения костной ткани может оказаться выше примерно в 3–4 раза.

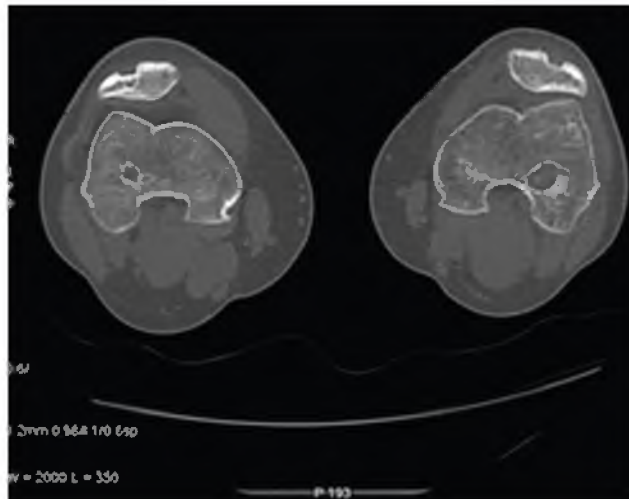


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография надколенника в различные сроки после операции. Правый надколенник (R) — 4 года (без применения цемента), левый надколенник (L) — 3 мес после заполнения дефекта филлерным материалом

На реконструкции в послеоперационном дефекте надколенника (рис. 3) определяется гиперденсный плотный материал, занимающий часть объема полости. По плотности материал визуально аналогичен костной ткани надколенника. Края дефекта ровные, без грубых проявлений компенсаторного гиперостоза. Реактивные инфильтративные изменения в периферической зоне отсутствуют.

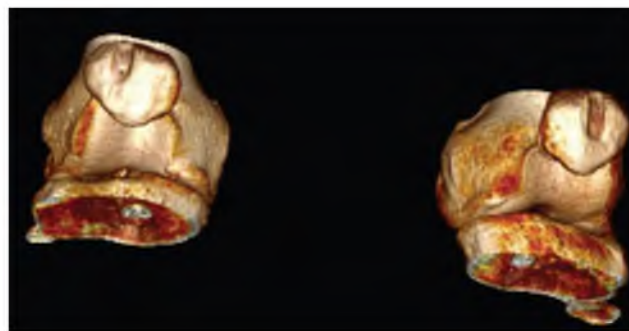


Рис. 3. Рентгеновская компьютерная томография надколенника, VR-реконструкция. 3 мес после операции, материал полностью заполняет дефект костной ткани

В сагиттальной проекции достоверно определяется, что дефект надколенника заполнен гиперплотным материалом (рис. 4). Показатели плотности «нор-

мальной» костной ткани надколенника и сформированной ткани в области дефекта схожие. Патологической полоски просветления на границе костной ткани и искусственного материала не отмечено.

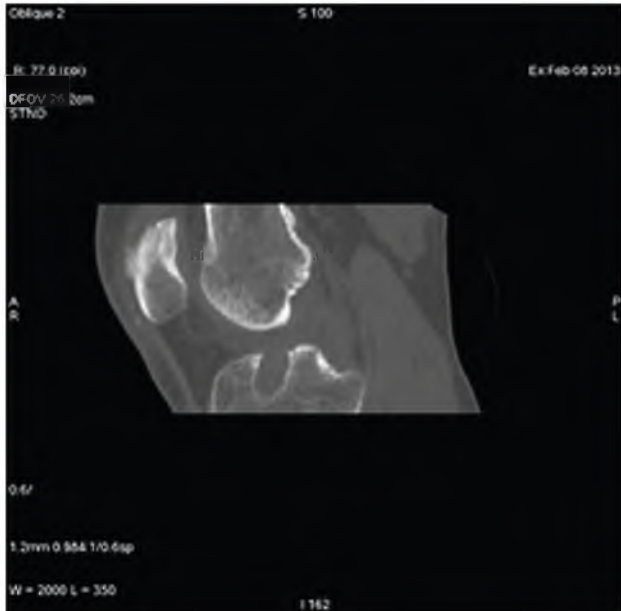


Рис. 4. Рентгеновская компьютерная томография надколенника, 3 мес после операции. Плотный материал из гидроксиапатита в дефекте надколенника

Заключение

Полученные результаты клинического исследования свидетельствуют о благоприятном влиянии тестируемого цементного материала на основе фосфатов кальция в условиях репаративной регенерации кости. Благодаря сходству химического состава биодеградируемого имплантата с составом костной ткани происходит полноценное восстановление костного дефекта в надколеннике. При этом обеспечивается тесная интеграция кости с биодеградируемым имплантатом с последующим восстановлением целостности кости. В основе позитивного влияния костного цемента на репаративную регенерацию могут лежать известные остеокондуктивные свойства кальций-фосфатных материалов [13], их способность стимулировать функциональную активность остеобластов [13, 14].

Литература

1. *Astrand J., Aspenberg P.* Topical, single dose bisphosphonate treatment reduced bone resorption in a rat model for prosthetic loosening // *J. Orthop. Res.* 2004. V. 22, № 2. P. 244–249.
2. *Chen X., Kidder L.S., Lew W.D.* Osteogenic protein-1 induced bone formation in an infected segmental defect in the rat femur // *J. Orthop. Res.* 2002. № 20. P. 142–50.
3. *Convery F.R., Minter-Convery M.* Acetabular augmentation in primary and revision total hip arthroplasty with cementless prosthesis // *Clin. Orthop.* 1998. V. 252. P. 167–175.
4. *Dickson G., Buchanan F., Marsh D.* Orthopaedic tissue engineering and bone regeneration // *Technol. Health. Care.* 2007. № 15 (1). P. 57–67.
5. *Friess W.* Collagen-biomaterial for drug delivery // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1998. V. 45, № 2. P. 113–136.
6. *Vacanti C.A., Pins G.* Cell growth on collagen: a review of tissue engineering using scaffolds containing extracellular matrix // *J. Long. Term. Eff. Med. Implants.* 1992. V. 2, № 1. P. 67–80.
7. *Лекишвили М.В., Панасюк А.Ф.* Новые биопластические материалы в реконструктивной хирургии // *Вестник РАМН.* 2008. № 9. С. 33–36.
8. *Дружинина Т.В., Хлусов И.А., Карлов А.В., Попов В.П., Ростовцев А.В., Маслова О.С.* Биохимические маркеры репаративной регенерации костной ткани у здоровых жителей Томской области // *Актуальные вопросы лучевой, функциональной и лабораторной диагностики: материалы науч.-практ. конф. Северск, 2007.* С. 21–23.
9. *Остеопороз: этиология, диагностика, лечение: пер. с англ. / Б.А. Риггз, А.Дж. Мелтон.* СПб.: Невский диалект, 2000. 558 с.
10. *Adebanjo O.A., Shankar V.S., Pazianas M., Zaidi A., Simon B., Huang C.L., Zaidi M.* Modulation of the osteoclast Ca^{2+} receptor by extracellular protons: possible linkage between Ca^{2+} sensing and extracellular acidification // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. V. 199. P. 742–747.
11. *Hall T.J.* Reappraisal of the effect of extracellular calcium on osteoblastic bone resorption // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. V. 202. P. 456–462.
12. *Rifas L., Fausto A., Scott M.J., Avioli V., Welgus H.G.* Expression of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human osteoblast-like cells: differentiation is associated with repression of metalloproteinase biosynthesis // *Endocrinology.* 1994. V. 134. P. 213–221.
13. *Хлусов И.А., Карлов А.В., Шаркеев Ю.П., Пичугин В.Ф., Колобов Ю.Р., Шашкина Г.А., Иванов М.Б., Легостаева Е.В., Сухих Г.Т.* Остеогенный потенциал мезенхимальных стволовых клеток костного мозга *in situ*: роль физико-химических свойств искусственных поверхностей // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2005. № 3. С. 164–173.
14. *Хлусов И.А.* Возможности физико-химической регуляции пула стволовых клеток // *Бюл. сиб. медицины.* 2007. Т. 6, № 1. С. 7–12.

Поступила в редакцию 14.09.2014 г.

Утверждена к печати 09.10.2014 г.

Дружинина Татьяна Валентиновна (✉) — канд. мед. наук, зам. директора по науке, Экспериментально-производственные мастерские ФМБА России (г. Санкт-Петербург).

Трофимов Константин Викторович — зав. кабинетом КТ МЦ № 2 Клинической больницы № 81 ФМБА России (г. Северск).

Найданов Вадим Фёдорович — зав. отделением ортопедии № 1 Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Барнаул).

Ростовцев Александр Валерьевич – зав. отделением травматологии МЦ № 2 Клинической больницы № 81 ФМБА России (г. Северск).

Бурков Дмитрий Владимирович – врач травматолог-ортопед Федерального центра травматологии ортопедии и эндопротезирования (г. Барнаул).

Жулябин Анатолий Викторович – врач-ортопед МЦ № 2 Клинической больницы № 81 ФМБА России (г. Северск).

Исупов Алексей Андреевич – врач-травматолог МЦ № 2 Клинической больницы №81 ФМБА России (г. Северск).

Веревин Алексей Владимирович – врач-травматолог МЦ № 2 Клинической больницы № 81 ФМБА России (г. Северск).

✉ Дружинина Татьяна Валентиновна, тел. 8-905-260-6978; e-mail: drujininat@mail.ru

APPLICATION OF A BIODEGRADABLE MATERIAL FOR BONE REPLACEMENT IN TRAUMATOLOGY

Druzhinina T.V.¹, Trofimov K.V.², Naydanov V.F.³, Rostovzev A.V.², Burkov D.V.³, Zhulyabin A.V.², Isupov A.A.², Verevin A.V.²

¹ *Experimental production workshops of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation*

² *Federal State Institution of Health Clinical Hospital № 81 Federal Medical and Biological Agency, Seversk, Russian Federation*

³ *Federal Centre of traumatology, orthopedics and joint replacement, Barnaul, Russian Federation*

ABSTRACT

20 men (medium age (31.5 ± 13.5) years) were studied. All patients underwent arthroscopic auditing plastic anterior cruciate ligament of the knee. Osteoregeneration dynamics were determined by biochemical testing of blood serum and X-ray computed tomography (CT) of the fracture in 1–4 months after surgery. As a result, an estimation of the bone tissue reparative regeneration according to CT data in 10 patients with a defect of the patella, treated with the material is provided. The obtained results of the clinical study indicate the reparative effect of the biodegradable material for bone replacing on bone regeneration.

KEY WORDS: bone cement, bone defect, osteogenesis markers, computed tomography, osteoregeneration.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 209–215

References

1. Astrand J., Aspenberg P. Topical, single dose bisphosphonate treatment reduced bone resorption in a rat model for prosthetic loosening. *J. Orthop. Res.*, 2004, vol. 22, no. 2, pp. 244–249.
2. Chen X., Kidder L.S., Lew W.D. Osteogenic protein-1 induced bone formation in an infected segmental defect in the rat femur. *J. Orthop. Res.*, 2002, no. 20, pp. 142–50.
3. Convery F.R., Minter-Convery M. Acetabular augmentation in primary and revision total hip arthroplasty with cementless prosthesis. *Clin. Orthop.*, 1998, vol. 252, pp. 167–175.
4. Dickson G., Buchanan F., Marsh D. Orthopaedic tissue engineering and bone regeneration. *Technol. Health. Care*, 2007, no. 15 (1), pp. 57–67.
5. Friess W. Collagen-biomaterial for drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1998, vol. 45, no. 2, pp. 113–136.
6. Vacanti C.A., Pines G. Cell growth on collagen: a review of tissue engineering using scaffolds containing extracellular matrix. *J. Long. Term. Eff. Med. Implants*, 1992, vol. 2, no. 1, pp. 67–80.
7. Lekishvili M.V., Panasyuk A.F. New bioplastic materials in reconstructive surgery. *The Herald of the Russian Academy of Medical Science*, 2008, no. 9, pp. 33–36 (in Russian).
8. Druzhinina T.V., Khlusov I.A., Karlov A.V., Popov V.P., Rostovtsev A.V., Maslova O.S. Biochemical markers of reparative regeneration of bone tissue in healthy residents of Tomsk Oblast. *Current issues of radiation, functional and laboratory diagnosis: Proceedings of the Conference*. Sevsk, 2007. Pp. 21–23 (in Russian).
9. Riggz B.L., Melton L.J. *Osteoporosis: etiology, diagnostics, treatment: the lane with English*. St. Petersburg, Nevsky dialect Publ., 2000. 558 p. (in Russian).
10. Adebajo O.A., Shankar V.S., Pazianas M., Zaidi A., Simon B., Huang C.L., Zaidi M. Modulation of the osteoclast Ca^{2+} receptor by extracellular protons: possible linkage between Ca^{2+} sensing and extracellular acidification. *Biochem. Biophys. Res. Common.*, 1994, vol. 199, pp. 742–747.

11. Hall T.J. Reappraisal of the effect of extracellular calcium on osteoblastic bone resorption. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, vol. 202, pp. 456–462.
12. Rifas L., Fausto A., Scott M.J., Avioli V., Welgus H.G. Expression of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human osteoblast – like cells: differentiation is associated with repression of metalloproteinase biosynthesis. *Endocrinology*, 1994, vol. 134, pp. 213–221.
13. Khlusov I.A., Karlov A.V., Sharkeev Yu.P., Pichugin V.F., Kolobov Yu.R., Shashkina G.A., Ivanov M.B., Legostaeva E.V., Sukhikh G.T. Osteogenic Potential of Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow in Situ: Role of Physicochemical Properties of Artificial Surfaces. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2005, vol. 140, no. 1, pp. 144–152 (in Russian).
14. Khlusov I.A. The possibilities of physicochemical regulation of stem cell pool. *Byulleten sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2007, vol. 6, no. 1, pp. 7–12 (in Russian).

Druzhinina Tatiana V. (✉), Experimental production workshops of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation.

Trofimov Konstantin V., Clinical Hospital № 81 Federal Medical and Biological Agency, Seversk, Russian Federation.

Naydanov Vadim F., Federal Center of Traumatology, Orthopaedics and Prosthetics, Barnaul, Russian Federation.

Rostovtsev Alexander V., Clinical Hospital № 81 Federal Medical and Biological Agency, Seversk, Russian Federation.

Burkov Dmitry V., Federal Center of Traumatology, Orthopaedics and Prosthetics, Barnaul, Russian Federation.

Zhulyabin Anatoly V., Clinical Hospital № 81 Federal Medical and Biological Agency, Seversk, Russian Federation.

Isupov Alexey A., Clinical Hospital № 81 Federal Medical and Biological Agency, Seversk, Russian Federation.

Verevin Alexey V., Clinical Hospital № 81 Federal Medical and Biological Agency, Seversk, Russian Federation.

✉ **Druzhinina Tatiana V.**, Ph. +7-905-260-6978; e-mail: drujininat@mail.ru