



ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ

ПО ХИРУРГИИ ПОЗВОНОЧНИКА





НОВЫЙ ПЛАСТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЕРТЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ И НЕ ТОЛЬКО...

А.М. Зайдман

*Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
им. Я.Л. Цивьяна, Новосибирск, Россия*

В работе представлены многолетние исследования автора в области клеточных технологий. На основе морфологических, ультраструктурных, молекулярно-генетических исследований представлены этапы дифференцировки хондроостеотрансплантата. Выделены стадии преобразования клеток, динамика синтетических процессов и формирования матрикса. Предложены гипотезы гистогенеза начальных стадий разных типов костной ткани, формирования микроциркуляторного и сосудистого русел в процессе остеогенеза. Экспериментальная апробация регенераторных потенциалов остеотрансплантата на животных показала, что остеотрансплантат представляет собой примитивную костную ткань с высокой потенцией к пролиферации, формированию и дифференцировке в дефинитивную костную ткань в зоне трансплантации.

Ключевые слова: костная ткань, хондротрансплантат, остеогенез.

NEW PLASTIC MATERIAL FOR THE TREATMENT OF VERTEBRAL PATHOLOGY AND NOT ONLY...

A.M. Zaidman

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and
Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia*

The paper presents results of the author's multi-year research in the field of cellular technologies. The differentiation stages of the chondro-osseous graft are described based on the findings of morphological, ultrastructural, and molecular genetic studies. The stages of cell transformation, dynamics of synthetic processes and matrix formation are identified. Hypotheses of the histogenesis of initial stages of different types of bone tissue, and the formation of microcirculatory and vascular beds in the process of osteogenesis are suggested. Experimental testing of regenerative potentialities of the bone graft in animals has shown that it is a primitive bone tissue with a high potency to proliferation, formation and differentiation into definitive bone tissue within a transplant zone.

Key Words: bone tissue, chondro-osseous graft, osteogenesis.

Для цитирования: Зайдман А.М. Новый пластический материал для лечения вертебральной патологии и не только... // Хирургия позвоночника. 2018. Т. 15. № 2. С. 91–97.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2018.2.91-97>.

Please cite this paper as: Zaidman AM. New plastic material for the treatment of vertebral pathology and not only... Hir. Pozvonoc. 2018;15(2):91–97. In Russian. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2018.2.91-97>.

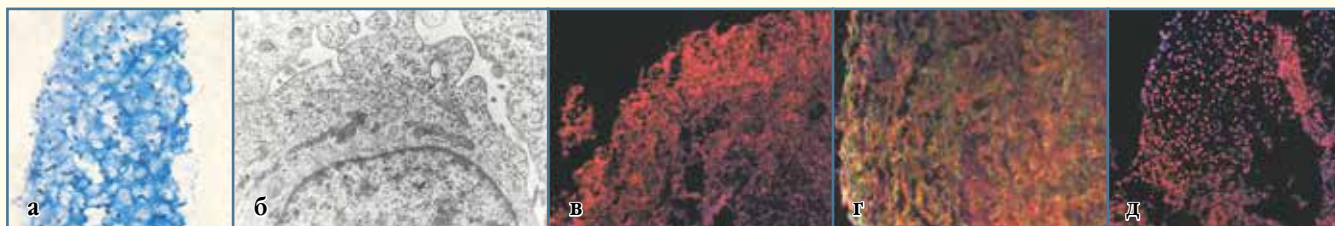
Знание гистогенеза костной ткани – одна из важных проблем, которая открывает возможности регуляции костеобразования.

А.Я. Фриденштейн

Завораживающий танец балерины, чарующие звуки музыки Шопена, Шостаковича, Чайковского, Моцарта, Рахманинова, льющиеся из скрипок Ойстраха, Паганини, Когана и рояля Рихтера, – это не только сочетание ума, таланта, но и высочайший уровень исполнительского мастерства, который включает в себя и овладение тончайшими нюансами функционирования опорно-двигательного аппарата. Современный опорно-двигательный аппарат прошел длинный эволюционный путь. Все начиналось в глубокой древности с появления в качестве защитных структур чешуи и накладных окостенений у иглокожих [8]. С усложнением организмов костная система развилась в качестве опорной структуры в составе внутреннего скелета. Защитный характер, вплоть до современных млекопитающих, сохраняется

и сейчас: костными чехлами покрыты два важнейших органа – головной и спинной мозг. С тех пор функции костной ткани значительно расширились. Прежде всего, она необходимый компонент нормального развития клеток костного мозга, который является источником обновления всей системы внутренней среды млекопитающих [10]. Размножение и дифференцировка стволовых кроветворных клеток в направлении образования кроветворных клеток и форменных элементов крови требуют тесного контакта с костью, находящейся в состоянии активного остеогенеза [3]. Это подтверждается и при образовании эктопической костной ткани, которая неизменно заселяется кроветворными гемопоэтическими клетками, и возникает новый костно-мозговой орган. Участие в гистогенезе кроветворной ткани – важная функция костной ткани.

Известно, что в наше время инъекции костного мозга спасают жизнь детям и взрослым с генетическими патоло-

**Рис. 1**

Хондротрансплантат: **а** – окраска альциановым синим, ув. 200; **б** – ультраструктурная организация хондробласта, ув. 5000; **в** – иммуногистохимическая реакция на агрекан (красный); **г** – иммуногистохимическая реакция на коллаген I типа (зеленый), коллаген II типа (красный); **д** – иммуногистохимическая реакция на SOX9 (красный)

гиями, при которых единство костной и гемопоэтической систем нарушено.

Костная ткань представляет собой депо минерального обмена. Костные кристаллы (кристаллы гидроксиапатита) у человека весом 70 кг содержат 1200 г кальция, суммарная поверхность костных кристаллов составляет 400 000 м² и создает обширный плацдарм для обмена ионов. Для нормального уровня кальция (Ca⁺⁺) в крови этого бывает недостаточно, тогда мобилизуются запасы Ca⁺⁺, заключенные во внутренних участках костных кристаллов.

Скелет (кость) – не только депо минеральных солей, но и буферная система, участвующая в поддержании концентрации ионов Ca⁺⁺. Одна из функций костной ткани – непрерывное поддержание костеобразовательного процесса. Это значит, что кость в течение всего онтогенеза – постоянно обновляющаяся система, которая обеспечивает образование костной и гемопоэтической ткани в нужном количестве.

Естественно, что повреждение костной ткани, дефекты, оперативные вмешательства не могут не отражаться на обменных процессах организма, поэтому восстановление дефектов или заместительная терапия при утрате костной ткани являются важнейшей проблемой восстановительной медицины.

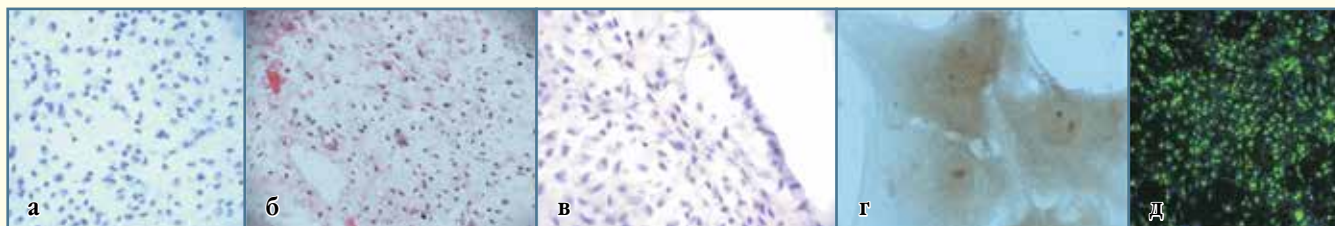
Коррекция дефектов костной ткани, в частности дефектов черепа у воинов, предпринималась уже в древние времена. В качестве материалов использовали золото, серебро и даже скорлупу грецких орехов. Начало восстановительной хирургии было положено Н.И. Пироговым, который впервые в мире в 1852 г. осуществил костно-пластическую операцию при тяжелом повреждении стопы. Он подшил кусочек пяточной кости к распилу костей голени. Начало гипертрансплантации положил Амбруаз Паре в XVI в., осуществив пересадку принцессе здорового зуба камеристки вместо ее больного зуба [7]. Известны успешные опыты проф. А.Г. Лапчинского с пересадкой конечностей и даже головы у собак.

Каким должен быть процесс восстановления костной ткани? Можно ли сконструировать межпозвоночный диск, тело позвонка, пяточную, большеберцовую кости и создать банк запасных частей опорно-двигательного аппарата? Создать из аутологических клеток подобные транспланта-

ты-органы? Возможно, что ум человека в сочетании с техническим прогрессом создаст подобные трансплантаты, но в настоящее время это пока невозможно. Почему? Слишком сложно строение и взаимоотношение тканей, входящих в состав, например, межпозвоночного диска с его тончайшими канальцами, через которые совершаются обменные процессы со сложным метаболизмом и регуляцией на организменном уровне.

XX в. – это век перехода от металлоимплантации к клеточным технологиям, перспективы которых сулят создание совершенных биологических пластических материалов на основе передовых технологий. Именно биологические конструкции способны восстановить не только структурно-функциональную, но и гомеостатическую целостность костной ткани. В Новосибирском НИИТО разработка биологических клеточных технологий проводится в течение многих лет. Успешно апробированы в эксперименте культивированные хондробласты для регенерации дефектов костной ткани, пластинки роста и пульпозного ядра межпозвоночного диска. На основе культивированных хондробластов разработан хондротрансплантат, который идентифицирован на молекулярно-генетическом уровне и апробирован в качестве отличного пластического материала. Полученные результаты явились основой для создания в культуральной среде остеотрансплантата, способного путем первичного остеогенеза в короткие сроки формировать регенерат на основе полной интеграции с ложем реципиента и встраиваться в его гомеостатическую систему организма. Этапы этих преобразований представлены в настоящей лекции.

Хондротрансплантат состоит из круглых клеток в гомогенном альциан- и Хейл-позитивном матриксе (рис. 1а). Хондробласты периферических отделов трансплантата – преимущественно дифференцированные клетки с крупным центрально расположенным ядром, 1–2 ядрышками и гетерохроматином. В цитоплазме широкая эндоплазматическая сеть, свободные и прикрепленные рибосомы, диффузно расположен комплекс Гольджи. Круглые, с хорошо контурирующими кристами, митохондрии (рис. 1б). В хондробластах экспрессируются коллаген II типа, агрекан, версикан, SOX9, бигликан, люмикан и т.д. (рис. 1в–д). Структурная компози-

**Рис. 2**

Стадия синтеза остеоида: **а** – полости в остеотрансплантате без эндотелиальной выстилки; гематоксилин-эозин, ув. 200; **б** – сиалопротеин в клетках и матриксе остеотрансплантата; гематоксилин-эозин, ув. 200; **в** – формирование надкостницы вокруг остеотрансплантата; гематоксилин-эозин, ув. 200; **г** – щелочная фосфатаза в клетках остеотрансплантата; ув. 400; **д** – иммуногистохимическая реакция на коллаген I типа (зеленый)

ция хондротрансплантата свидетельствует о высокой степени дифференцировки хондробластов.

Процесс формирования хондроостеотрансплантата в культуральной среде проходит несколько последовательных стадий, каждая из которых имеет морфологические, функциональные и молекулярно-генотипические характеристики.

Стадия синтеза остеоида

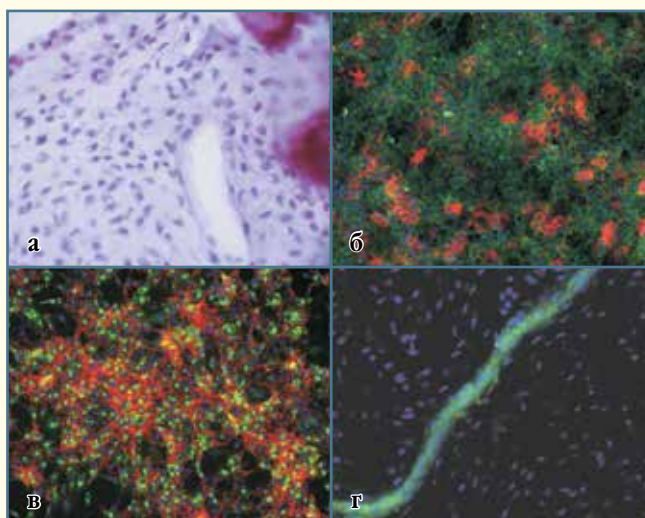
Через 7 дней структурная композиция хондротрансплантата изменена. Клетки хондрогенного ряда частично уходят в апоптоз, тем самым формируются бесклеточные участки, которые заполнены глобулярными эозинофильными массами. Эозинофильные массы находятся и в цитоплазме клеток. В бесклеточных участках располагаются щели и полости, неограниченные эндотелиальной выстилкой (рис. 2а). Надо полагать, что эти полости являются своеобразной системой микроциркуляции, подобно существующей в дефинитивной и эмбриональной хрящевой ткани. Клетки преимущественно треугольной формы с центрально расположенным ядром и короткими отростками. В ядре 1–2 ядрышка и активный (диффузный) хроматин. Эозинофильные массы в цитоплазме клеток и матриксе иммуногистохимически идентифицированы как сиалопротеины (рис. 2б), синтез которых свидетельствует об остеогенной направленности дифференцировки клеток. Процесс дифференцировки хондробласт-преостеобласт-остеобласт начинается с периферических отделов трансплантата.

Вокруг трансплантата располагаются клетки с крупным ядром, узкой цитоплазмой и отростками, формирующими контакты. В этот период происходит формирование структуры, которую можно охарактеризовать как своеобразный барьер или образование будущей надкостницы (рис. 2в). Под поверхностным слоем (предполагаемой надкостницы) располагаются клетки пре- и остеобластов I–II типа, в которых экспрессируется коллаген I типа и щелочная фосфатаза (рис. 2г, д). Необходимо отметить, что глобулярные структуры белков в некоторых участках трансплантата трансформируются в гомогенный бледно-базофильный

матрикс. Надо полагать, что происходит процесс соединения глобулярных белков (сиалопротеинов) с коллагеном I типа и формирование остеоида – первый этап остеогенной дифференцировки трансплантата. В некоторых участках наблюдается образование неминерализованных трабекул.

Стадия формирования сосудов

Через 10–14 дней хондрогенный трансплантат, помещенный в остеогенную среду, представлен клетками на разной стадии дифференцировки – от редких гипертрофических хондробластов, расположенных в центре, до клеток остеогенного фенотипа. В этих клетках детектируются поверх-

**Рис. 3**

Стадия формирования сосудов: **а** – сформированные сосуды с эндотелиальной выстилкой; гематоксилин-эозин, ув. 200; **б** – иммуногистохимическая реакция на CD-44 (зеленый), остеонектин (красный); **в** – иммуногистохимическая реакция на коллаген I типа (зеленый), фибронектин (красный); **г** – экспрессия фактора Виллибранта в эндотелии сосудов остеотрансплантата

ностный антиген СД-44, коллаген I типа, фибронектин и остеонектин, щелочная фосфатаза (рис. 3б, в). В матриксе большое количество сосудистых полостей, выстланных клетками эндотелия, в которых экспрессируется фактор Виллибранта и изолектин В4 (рис. 3г). Вокруг сосудов определяются методом Косса кальцификаты. Наличие в остеотрансплантате сосудов с эндотелиальной выстилкой свидетельствует о трансформации канальцевой системы микроциркуляции в сосудистую (рис. 3а).

Вопрос о природе эндотелиальных клеток в остеотрансплантате остается открытым. Известно, что клеточные популяции механоцитов не содержат детерминированных сосудистых клеток предшественников [9]. Вместе с тем клеточные линии механоцитов образуют строму, на которой развиваются потомки стволовых кроветворных клеток. Костная ткань служит необходимым индуктором для дифференцировки кроветворной ткани. Интенсивность кроветворения зависит от стромального плацдарма, который определяется объемом костного вещества. Костная ткань как регулятор гомеостаза на организменном уровне появляется на самых ранних стадиях онтогенеза. На основе первичной костной ткани формируется и гемопоэтическая ткань. Можно предполагать, что этапы остеогенеза в культуре повторяют закрепившуюся детерминированность формирования костной, сосудистой и гемопоэтической систем в эмбриогенезе. Известно, что гипертрофические хондроциты нарабатывают фактор роста сосудов. По данным литературы [5, 12, 13], гипертрофический хондроцит при делении уходит в апоптоз, а вторая клетка приобретает фенотип остеогенной. Далее под влиянием асимметричного деления происходит дифференцировка остеогенной клетки в остеобласт – эндотелиобласт. Подобной теории придерживаются В.Г. Гололобов и Р.Р. Деев [1], называя эту клетку выстилающей, предположительно эндотелиальной. Возможно ли принять гипотезу о дифференцировке остеобласта в эндотелиальную клетку? Почему авторы ее не идентифицировали? Второе объяснение более импонирует: дифференцировка эндотелиальных клеток является результатом синтеза остеобластами ангиопоэтина и кадгерина – сигнальных молекул, индуцирующих дифференцировку или трансдифференцировку остеобласта в эндотелиоцит. Наличие сосудов в остеотрансплантате является метаболической основой продолжения остеогенной дифференцировки клеток – вступления в стадию минерализации.

Стадия минерализации

Следующей стадией формирования остеотрансплантата является стадия минерализации (14–30 дней культивирования). В этот период происходит процесс трансформации клеток и матрикса – становление остеотрансплантата как примитивной тканевой структуры. Клетки, формирующие трансплантат, находятся на разной стадии дифференцировки – от преостеобластов до остеобластов IV типа. Последние представляют собой клетки с крупным ядром

и инвагинатами. Ядро и органеллы оттеснены к мембране вакуолями, окруженными двухслойной мембраной со светлым ободком. Вакуоли, в зависимости от степени зрелости, заполнены гомогенным содержимым от светлой до темной окраски (ультраструктурные данные). Эти образования идентифицированы как матричные пузырьки (рис. 4а). Что такое матричные пузырьки? Это структуры, формирующиеся на эндоплазматическом ретикулуме и комплексе Гольджи, содержащие пирофосфатазу, щелочную фосфатазу, неорганический пирофосфат (Ca^{++}P). В матричных пузырьках происходит ферментное превращение аморфного пирофосфата в органический гидроксиапатит, растворение, гидратация кристаллов и формирование центров минерализации. Матричные пузырьки образуются из белков цитоскелета в остеобластах III–IV ст. [4, 6, 10] и являются универсальным этапом минерализации [11]. В матриксе нанокристаллы минерализации в остеоиде при участии щелочной фосфатазы (рис. 4г) связываются с коллагеном и располагаются в виде цепочек вдоль коллагенового волокна, далее происходит процесс оссификации. В культуральной среде стадия минерализации ограничивается формированием матричных пузырьков, отпочковыванием и выпадением их в матрикс (рис. 4в). Дальнейший процесс остеогенеза происходит *in vivo* при пересадке остеотрансплантата в дефект костной ткани.

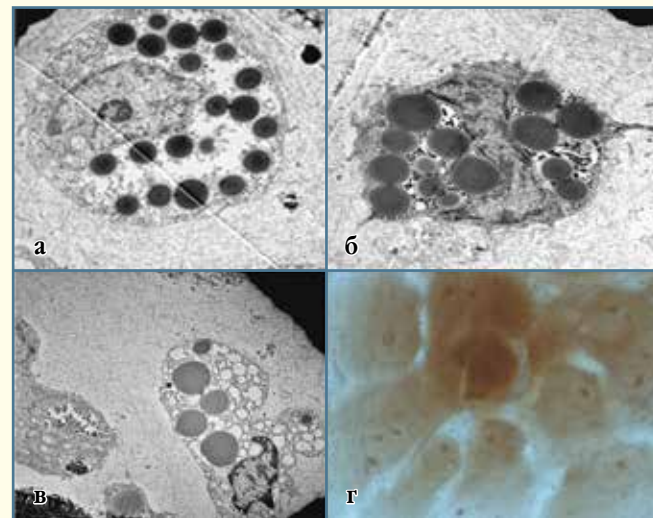


Рис. 4

Стадия минерализации. Ультраструктурные данные (а–в): а – матричные пузырьки в цитоплазме остеобласта IV типа; ув. 1000; б – разрыв мембраны остеобласта, выход матричных пузырьков; ув. 1000; в – отшнурованные матричные пузырьки в матриксе остеотрансплантата; ув. 1000; г – щелочная фосфатаза в клетках и матриксе остеотрансплантата; ув. 400

Остеотрансплантат

Что такое остеотрансплантат? Костная ткань или биоинженерная конструкция? Для ответа на этот вопрос следует рассмотреть структуру остеотрансплантата. На стадии 14–30 дней культивирования остеотрансплантат представлен клетками остеогенного ряда, от преостеобластов до остеобластов IV типа. Цитоплазма последних выполнена матричными везикулами. Отпочкованные везикулы и сосуды, высланные эндотелием, локализируются и в матриксе (рис. 4б). В остеобластах I–II стадии дифференцировки экспрессируются следующие гены: щелочная фосфатаза, остеонектин, остеопонтин, коллаген I типа, транскрипционный фактор RUNX2, бигликан, версикан и люмикан.

Представляет значительный интерес архитектура клеток в остеотрансплантате. Остеогенные клетки в остеотрансплантате располагаются в виде двух структурных композиций. Клетки из плотно расположенных, контактирующих друг с другом раздвигаются, часть клеток уходит в апоптоз. Между клетками остается свободное бесклеточное пространство, которое окружается остеобластами в виде многослойного кольца. В полости и цитоплазме клеток детектируется остеонектин. Во втором варианте сформированная полость ограничена двумя параллельно расположенными рядами клеток по 7–10 остеобластов. В полости идентифицирован белок остеонектин (по данным иммуногистохимии). Возникает вопрос о причинах подобного располо-

жения клеток. Двоякая архитектура выстраивания остеобластов? Почему? Исходя из динамики построения этих структурных композиций, можно предполагать, что этот процесс отражает формирование двух типов костной ткани в онтогенезе – остеонную и трабекулярную. Утверждать подобную возможность было бы слишком смело, а высказывать предположение – допустимо. «Современная гистология располагает обширными сведениями, относящимися к филогенетическому развитию костной ткани и особенностям обмена, но существует явный пробел, касающийся начальных этапов костеобразования». Это высказывание Фриденштейна относится к 1983 г., но сохраняет свою значимость и в настоящее время. Надо полагать, что развитие клеточных технологий поможет заполнить этот пробел в начальном гистогенезе костной ткани.

При ответе на вопрос, является остеотрансплантат костной тканью или биоинженерной конструкцией (биоэквивалент костной ткани), следует обратиться к классическому определению ткани.

Ткань – система клеток и неклеточного вещества, характеризующихся общими филогенезом, морфологией и функцией [3].

Остеотрансплантат состоит из клеток остеогенного ряда, экспрессирующих костные белки, гены и матрикс в начальной стадии минерализации. Следовательно, остеотрансплантат может быть определен как эмбриональная костная ткань.

Для подтверждения этого следует рассмотреть процесс регенерации в дефекте костной ткани на основе остеотрансплантата.

Регенераторные потенции остеотрансплантата при замещении дефекта тел позвонков

Пересадку остеотрансплантатов осуществляли на минисвиньях (возраст 6 мес.). Под общим наркозом выполняли передний забрюшинный доступ к телам поясничных позвонков. При помощи бора формировали костный дефект в вентральном отделе тела позвонка, в глубину и ширину соответствующий размерам трансплантата (около 5 мм). Сформированный дефект полностью заполняли остеотрансплантатом. Остеотрансплантат, помещенный в дефект тела позвонка (рис. 5а), в течение 14 дней дифференцируется в примитивную костную ткань трабекулярного строения, в том числе и в местах прилегания к реципиентному ложу (рис. 5в). Все пространство между новообразованными костными структурами заполнено остеогенной тканью и сосудами, содержащими элементы крови реципиента. Этот факт свидетельствует об интеграции регенерата в систему кровообращения реципиента (экспериментально-го животного), что является фактором гистосовместимости структур. Формирование общей сосудистой сети и дальнейшая регуляция остеогенеза в области дефекта происходят под влиянием гуморальных факторов, которые поступают с кровью реципиента на общеорганизменном уровне

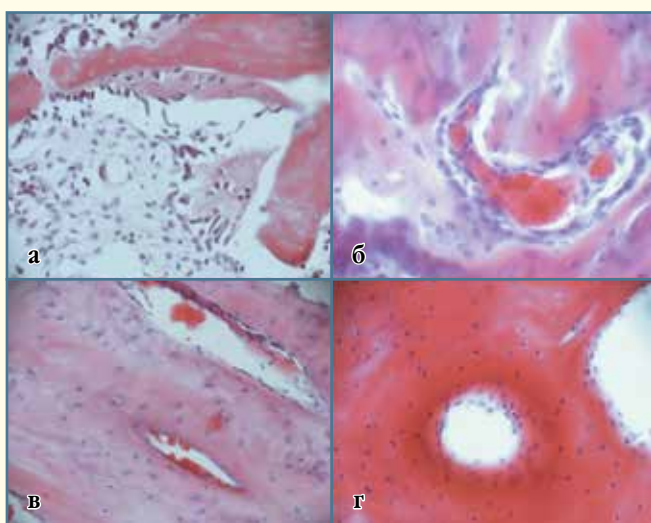


Рис. 5

Регенерация костной ткани на основе остеотрансплантата: **а** – остеотрансплантат в дефекте костной ткани тела позвонка; гематоксилин-эозин, ув. 200; **б** – сосуды остеотрансплантата, заполненные кровью реципиента; гематоксилин-эозин, ув. 200; **в** – через 14 дней дефект костной ткани заполнен примитивной костной тканью; гематоксилин-эозин, ув. 200; **г** – через 30 дней полость дефекта замещена органоспецифичной костной тканью; гематоксилин-эозин, ув. 200

(парат-гормон, факторы роста, сигнальные системы и т.д.). Из периферических отделов трансплантата в межбалочные промежутки костной ткани реципиентного ложа внедряется остеогенная ткань с большим количеством сосудов, содержащих эритроциты (рис. 5б). Активация остеогенеза наблюдается и по периферии остеотрансплантата, прилежащего к краям дефекта. На поверхности безостеоцитных костных балок откладывается костная ткань, представленная зоной остеоида и активными остеобластами, что может быть трактовано как полная интеграция регенерата с ложем реципиента. Полученные факты свидетельствуют, что процесс регенерации в зонах дефекта и интеграция с ложем

реципиента формируются за счет структурных компонентов остеотрансплантата. Через 30 дней полость дефекта полностью замещена сформированной трабекулярной костной тканью (рис. 5г).

Регенерация дефекта тела позвонка и интеграция с ложем реципиента на основе остеотрансплантата осуществляются по типу первичного ангиогенного остеогенеза в течение 30 дней.

Наличие сосудов в остеотрансплантате и заполнение их кровью реципиента являются факторами встраивания регенерата в общую систему дистантных и локальных регуляторов организма реципиента.

Литература/References

1. Гололобов В.Г., Деев Р.Р. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон // Морфология. 2003. Т. 123, № 1. С. 9–19. [Gololobov VG, Deev RR. Stromal stem cells and osteoblastic cellular differon. Rus Morphology. 2003;123(1):9–19. In Russian].
2. Заварзин А.А. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. М.; Л., 1947. [Zavarzin AA. Essays on the Evolutionary Histology of Blood and Connective Tissue. Moscow; Leningrad, 1947. In Russian].
3. Касавина Б.С., Торбенко В.П. Жизнь костной ткани. М., 1979. [Kasavina BS, Torbenko VP. Life of Bone Tissue. Moscow, 1979. In Russian].
4. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань. М., 2010. [Omelyanenko NP, Slutsky LI. Connective Tissue. Moscow, 2010. In Russian].
5. Родан Г.А., Родан С.Б. Костные клетки / Остеопороз. М.; СПб., 2000. С. 15–84. [Rodan GA, Rodan SB. Bone cells. In: Osteoporosis. Moscow; St. Petersburg, 2000:15–84. In Russian].
6. Родионова Н.Б. Функциональная морфология клеток в остеогенезе. Киев, 1989. [Rodionova N.B. Functional Morphology of Cells in Osteogenesis. Kiev, 1989. In Russian].
7. Рохлин Д.Г. Болезни древних людей. М., 1965. [Rokhlin DG. Diseases of Ancient People. Moscow, 1965. In Russian].
8. Румянцев А.В. Опыт исследования эволюции хрящевой и костной тканей. М., 1958. [Rumyantsev AV. The Experience of Study of Cartilage and Bone Tissue Evolution. Moscow, 1958. In Russian].
9. Фриденштейн А.Я., Лурья Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. М., 1980. [Friedenstein AY, Luriya EA. Cellular Basis of Hemopoietic Microenvironment. Moscow, 1980. In Russian].
10. Фриденштейн А.Я., Чертков И.А. Клеточные основы иммунитета. М., 1969. [Friedenstein AY, Chertkov IA. The Cellular Basis of Immunity. Moscow, 1969. In Russian].
11. Anderson HC, Garimella R, Tague SE. The role of matrix vesicles in growth plate development and biomineralization. Front Biosci. 2005;10:822–837.
12. Ishizeki K, Takigawa M, Nawa T, Suzuki F. Mouse Meckel's cartilage chondrocytes evoke bone-like matrix and further transform into osteocyte-like cells in culture. Anat Rec. 1996;245:25–35. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(199605)245:1<25::AID-AR5>3.0.CO;2-E.
13. Roach HI, Erenpreisa J, Aigner T. Osteogenic differentiation of hypertrophic chondrocytes involves asymmetric cell division and apoptosis. J Cell Biol. 1955;131:483–494.

Адрес для переписки:

Зайдман Алла Михайловна
630091, Россия, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17,
Новосибирский НИИТО,
AZaydman@niito.ru

Address correspondence to:

Zaidman Alla Mikhailovna
Novosibirsk Research Institute of Traumatology
and Orthopaedics,
Frunze str., 17,
Novosibirsk, 630091, Russia,
AZaydman@niito.ru

Статья поступила в редакцию 22.03.2018

Подписана в печать 22.04.2018

Received 22.03.2018

Passed for printing 22.04.2018

Алла Михайловна Зайдман, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, руководитель отдела теоретических исследований вертебральной патологии и морфологии, Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, ул. Фрунзе, 17, 630091, Новосибирск, Россия, AZaydman@niito.ru;

Alla Mikhailovna Zaidman, DMSc, Prof., chief researcher, head of the Department of basic research in spine pathology and morphology, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Frunze str., 17, 630091, Novosibirsk, Russia, AZaydman@niito.ru.