

ОСТЕОАРТРОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)*С.П. Миронов, Н.П. Омельяненко, А.К. Орлецкий, Ю.А. Марков, И.Н. Карпов*

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва

Болезни суставов широко распространены во всем мире. До 55% в структуре суставной патологии приходится на остеоартроз (деформирующий артроз) [8]. Многие зарубежные авторы определяют этот патологический процесс как остеоартрит [9, 36]. По мнению большинства исследователей, остеоартроз (ОА) — это полиэтиологическое заболевание суставов, характеризующееся нарушением их функции, болями, деформацией и дегенеративно-деструктивными изменениями тканевых компонентов [15]. В США ОА считается одной из наиболее частых форм болезней суставов [27]. В период 1990–2020 гг. ожидается удвоение числа заболевших в возрастной группе старше 50 лет [46]. Проблема ОА имеет важное социальное значение: заболевание приводит к потере трудоспособности и инвалидности, в основном из-за ограничения объема движений, у 20–30% заболевших [33].

ОА возникает обычно в среднем возрасте и поражает суставы, подверженные пиковым нагрузкам, — пателлофemorальный и тibiофemorальный суставы колена и верхний полюс головки бедра в тазобедренном суставе, что дает основания говорить об ОА как об эволюционном наследии человека [20]. Установлено, что физическая нагрузка и избыточная масса тела оказывают влияние на течение болезни, однако точные причины развития ОА неясны [46]. Тем не менее, анализ 123 оригинальных работ по изучению факторов риска показал роль нефизиологической нагрузки в развитии ОА [39].

Клинически ОА проявляется в первую очередь болями в суставе: сначала они возникают при повышенной нагрузке, затем просто при ходьбе, и наконец ходьба без дополнительной опоры становится невозможной. Ограничение движений в суставе обычно нарастает вместе с болями, но иногда значительно ограничению пассивных движений сопутствует умеренный болевой синдром, особенно в тазобедренном суставе. Часто выявляются увеличение объема сустава за счет выпота, утолщение капсулы, хруст при движении, атрофия мышц. В поздних стадиях ОА происходит деформация сустава и развивается его контрактура. Все клинические проявления оцениваются, как правило, в баллах по шкалам оценки, предложенным разными ортопедическими ассоциациями Европы и Америки [31]. По клинко-рентгенологической картине разные авторы выделяют 3–5 стадий заболевания [37], однако строгой зависимости между клиническими и рентгенологическими признаками на ранних стадиях не отмечено [20].

Клинические проявления ОА обусловлены биохимическими и морфологическими изменениями тканевых компонентов сустава, которые возникают не одновременно. Так, на I стадии ОА в суставном хряще биохимически выявлено снижение содержания протеогликанов. Морфологические же изменения касались лишь бесклеточной пластинки (*lamina splendens*) на поверхности хряща и отмечалось появление признаков остеофитов. При этом наблюдалась общая сохранность суставного хряща [4]. Очевидно,

что источником болей в суставах на этой стадии ОА могли быть синовиальная оболочка и/или фиброзная капсула, в которых имеются нервные окончания, отвечающие за болевую чувствительность. На II стадии ОА определялось дальнейшее уменьшение содержания протеогликанов в хряще, обнаруживались дегенерация части хондроцитов, локальная деструкция поверхностной зоны, появление остеофитов [4]. Эти изменения уже могли повлиять на амортизационные свойства суставного хряща, что в свою очередь способствовало развитию болевой симптоматики, причем патологическая импульсация, по некоторым данным [22], могла исходить также от остеофитов и деформированных участков хряща. Характерной особенностью III–IV стадий ОА является выраженный полиморфизм тканевых компонентов пораженного сустава. В суставном хряще могут быть обнаружены участки от вполне нормальных до представленных утратившей свою органоспецифичность соединительной тканью. Возможно также полное отсутствие суставного хряща и обнажение субхондральной кости. Отмечены выраженные изменения губчатой кости, фиброзной капсулы и синовию.

По данным ряда авторов [11, 37], при ОА наблюдаются дегенерация и неупорядоченная регенерация суставного хряща, порой избыточная, которые происходят параллельно. Последнюю можно рассматривать как адаптивную, но структура вновьобразованной соединительной ткани не соответствует гиалиновой хрящевой ткани и ее амортизационная функция резко снижена. При этом поверхность суставных концов костей имеет выраженный бугристый макро- и микрорельеф, сформированный измененным суставным хрящом и новообразованной плотной неоформленной соединительной тканью, консистенция которых весьма неоднородна. На поверхностный рельеф также влияет изменение структуры субхондральной кости. Все это исключает конгруэнтный характер взаимодействия суставных поверхностей и усиливает разрушающее действие любых движений как с нагрузкой, так и без нее. Именно поэтому на последних стадиях ОА при использовании внутрисуставных препаратов хондропротекторного действия или уменьшающих коэффициент трения не следует ждать значительного и длительного облегчения. Структурное многообразие измененных тканевых компонентов сустава при ОА отражает его динамику, а также указывает на перманентный характер действия деструктивного фактора, что особенно важно учитывать при разработке рациональной терапии ОА.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

Применяемые в клинике методы лечения весьма многочисленны и направлены: 1) на компенсацию функций, утраченных измененным хрящом (хондропротекторы, артропластика, мозаичная пластика, эндопротезирование); 2) на восстановление дегенеративного или поврежденного хряща (туннелизация, имплантация аутохондроцитов, мозаичная пластика,

инактивация ферментов); 3) на устранение болей, отечности и др.

Используются системные и внутрисуставные лекарственные препараты, ортезы, хирургические вмешательства на суставных поверхностях и костях, связках, менисках, включая аллотрансплантацию и применение имплантатов из металла, полимеров, керамики, углеродных волокон, коллагена, а также комбинированные методы с привлечением тканевой инженерии [50].

Консервативные методы лечения помогают снять боль на всех этапах развития ОА, однако на стойкую ремиссию можно рассчитывать лишь в начальном периоде заболевания. Лечение ультразвуком, озоном, физиотерапия и курортотерапия на всех стадиях ОА облегчают состояние пациентов, но длительный положительный эффект может быть получен только при их постоянном применении [3, 6]. Противовоспалительные системные препараты — стероидного ряда (дексаметазон и др.) и нестероидные (бруфен, диклофенак и др.) снижают болевой синдром и уменьшают отечность, но при этом обладают значительными побочными эффектами [52]. Правда, в настоящее время появились препараты мелоксикам и целебрекс, не оказывающие выраженного побочного углецерогенного действия [41].

В последние 20 лет широко применяются хондропротекторы — естественные гликозаминогликаны (ГАГ), а также синтетические (гиалуронаны). Первые хондропротекторы обладали низкой молекулярной массой по сравнению с ГАГ нормальной синовиальной жидкости и были эффективны лишь при длительном многократном введении. Это показано и в экспериментальных исследованиях [35, 51]. Среди хондропротекторов последнего поколения преобладают высокомолекулярные (hylan, synvisc, adant и др.). Так, synvisc имеет молекулярную массу 6 млн Да, что близко к молекулярной массе ГАГ синовиальной жидкости. Эти вещества обладают заместительным эффектом и хорошими вязкоэластическими свойствами, стимулируют метаболизм хондроцитов и синовиоцитов, ингибируют протеолитические ферменты [27]. Однако эффективность хондропротекторов снижается при значительных по глубине и площади поражениях хряща. Введенный в сустав препарат не может удержаться на суставных поверхностях в достаточном количестве и при полнослойных дефектах неэффективен [51].

Хирургия ОА имеет более чем 100-летнюю историю. В настоящее время наиболее распространенными видами артропластики при ОА являются: выравнивание суставных поверхностей, временно обеспечивающее их конгруэнтность, нанесение микрофрактур, обнажение субхондральной кости, направленные на открытие доступа к источникам хрящевого дифферона, туннелизация [3, 14, 31]. Все эти методы дают кратковременный эффект, так как в дефектах образуется фиброзный хрящ, содержащий в основном коллаген I типа. Такой хрящ не может быть адекватным демпфером, в связи с чем подвергается быстрой деструкции при нагрузках и движениях в суставе. Определенное улучшение наступает при резекционно-интерпозиционной артропластике суставных концов костей консервированным реберным аллохрящом [5]. Наиболее эффективен в плане восстановления функции суставов и перспективен метод с использо-

ванием виброфрикционного шарнирного автоматического аппарата, позволяющего сохранять диастаз между суставными поверхностями после экономной моделирующей резекции суставных концов. Обязательным при этом методе является удаление субхондральной пластинки, способствующее перемещению хондрогенных клеток к суставной поверхности. Однако применение методов, рассчитанных на восстановление хрящевой ткани, ограничено контингентом больных молодого возраста, имеющих выраженные регенераторные потенции [5].

К современным методам артропластики относится мозаичная пластика, которая используется для закрытия небольших (до 4 см²) полнослойных дефектов, как правило, являющихся следствием травматического повреждения суставного хряща [10, 25]. В ранние сроки после мозаичной пластики отмечается до 80% хороших результатов. Вместе с тем сведения об отдаленных результатах противоречивы, что не позволяет дать однозначную оценку этому методу.

Прогресс в экспериментальном исследовании ОА и тканевой инженерии привел к появлению комбинированных методов заполнения дефектов хряща, включающих хирургическое закрытие дефекта аутоотрансплантатом из надкостницы или надхрящницы и помещение под трансплантат культуры аутохондроцитов. В эксперименте на кроликах периостальный трансплантат использовался в качестве покрытия дефекта суставного хряща, в который имплантировалась культура аутохондроцитов [23]. При использовании такой методики в клинике получено 87% положительных результатов [12].

Наиболее радикальным методом «борьбы» с ОА является тотальное эндопротезирование с применением металлополимерных или керамических эндопротезов, учитывающих биомеханику сустава [30]. Метод показан больным-инвалидам. Хорошие результаты достижимы в специализированных центрах. Достаточно высокий процент послеоперационных осложнений в ближайшие и отдаленные сроки значительно ограничивает применение метода эндопротезирования, особенно у больных молодого возраста [46].

ОСТЕОАРТРОЗ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Существенный вклад в раскрытие патогенетических механизмов ОА вносят экспериментальные исследования — изучение суставов животных, подвергшихся различным воздействиям, в результате которых в тканевых компонентах суставов возникают изменения, аналогичные таковым при ОА у людей. Анализ наиболее распространенных экспериментальных моделей показывает, что основным, или разрешающим, фактором в возникновении признаков ОА является неадекватная механическая нагрузка на суставные хрящи: 1) нормального в структурно-функциональном отношении сустава; 2) сустава с какими-либо изменениями в структуре его тканевых компонентов. В первом случае неадекватной механической нагрузкой может быть длительный бег животного [47], продолжительное хождение по жесткой поверхности [1], ударные импульсы большой амплитуды по стопе одной из конечностей [45], иммобилизация одной из четырех конечностей [40], компрессия, тенотомия и лигаментотомия [7, 16]. Во втором случае неадекватной может быть физиологическая или нефизиологическая механическая нагрузка на суставной хрящ при

наличии в нем самом и/или в других тканевых компонентах сустава деструктивных изменений вследствие введения в сустав витамина А [24], крови [21], резекции крестообразных связок, менискэктомии [34], создания различных по размеру дефектов суставного хряща [48].

Существует гипотеза сосудистого генеза дегенеративных заболеваний суставов, которая включает изменение кровоснабжения субхондральной кости, развитие гипертензии, отека и микрофрактур с последующим ремоделированием и склерозированием, что и приводит к изменению условий нагрузки на суставной хрящ с развитием ОА [19, 28, 38]. Предполагается участие в патогенезе ОА интерлейкина-1, синтезируемого хондроцитами, и других цитокинов, включая α TNF, β TGF, а также простагландинов. Указанные цитокины индуцируют выделение энзимов, в том числе металлопротеаз, которые разрушают коллаген II типа и протеогликаны. Одновременно угнетается нормальный синтез матрикса хондроцитами [29]. На молекулярном уровне это выражено в снижении содержания протеогликанов в матриксе, разрушении сшивок между ГАГ и коллагеном II типа и повышении содержания воды в матриксе. Такие биохимические изменения хрящевого матрикса снижают его прочность на сжатие и растяжение, препятствуют выполнению амортизационной функции хряща, поддержанию гомеостаза хондроцитов, защите субхондральной кости. В результате повреждение хондроцитов усугубляется и процесс ОА идет по нарастающей.

Экспериментальные методы воздействия на тканевые компоненты суставов, имеющих признаки ОА и травматических повреждений, не менее многочисленны, чем применяемые в клинике. Учитывая, что зоны наибольшей нагрузки в суставе человека соответствуют местам наиболее частого (61%) и раннего появления деструктивных и дегенеративных изменений хряща при ОА, в экспериментах в большинстве моделей дефекты создаются в хряще медиального мыщелка бедра и пателлофemorальном суставе колена (trochlea groove) и реже — на обоих мыщелках бедра [13, 17, 18, 48, 49].

Закрытие экспериментальных дефектов суставного хряща матрицей из фибрина или коллагена II типа в сочетании с хондроцитами, выращенными в культуре, позволило получить «гиалиновый» хрящ, однако по биохимическим и биомеханическим характеристикам он оказался близким к фиброзному хрящу. Для закрытия полнослойных дефектов использовали также аллотрансплантацию хондроцитов, помещенных в коллагеновый гель [48]. В сроки 12 и 48 нед полученные на месте дефекта регенераты были близки по биомеханическим свойствам к суставному хрящу, но зона «тайд марк» и субхондральная костная пластинка не были четко сформированы даже к 48 нед.

Начаты исследования по применению методов генной инженерии при лечении ОА (генная терапия). Развитие экспериментально вызванного ОА на коленном суставе собаки было значительно замедлено введением в сустав культуры аутосиновиоцитов, в геном которых перенесли ген, продуцирующий антагонист рецепторов интерлейкина-1 — медиатора, способствующего дегенерации хрящевой ткани [44]. Исследован и другой подход к подавлению активности интерлейкина-1 и металлопротеаз: применение пре-

парата тенидап значительно снижало их активность в синовиальной мембране и хряще [32]. Разрушительное действие металлопротеаз можно уменьшить также применением кальцитонина [26].

Для получения гиалинового хряща, близкого к нормальному, по-видимому, необходимы дополнительные условия, кроме помещения в дефект культуры хондроцитов. Это может быть использование соответствующих факторов роста, стимулирующих хондрогенез в культуре стволовых клеток костного мозга и в экспериментальном дефекте [43].

Поскольку в обеспечении оптимальной функции сустава наряду с суставным хрящом принимают участие мениски, связки, фиброзная капсула с синовиальной оболочкой, суставные концы костей, активно стабилизирующая система сухожилий и мышц, важное значение имеет своевременное лечение поврежденных элементов сустава [2, 6]. В свете этого актуальны работы по трансплантации менисков или их пластике взамен удаленных, что позволит предотвратить или замедлить развитие ОА [34].

Таким образом, разработка методов тканевой инженерии направлена на поиск оптимального соотношения источника клеток, которым могут быть алло- и аутохрящ, кость, костный мозг, надхрящница и надкостница, ткань костной мозоли в стадии роста, и матрицы для клеток, в роли которой выступают коллаген, фибрин, гиалуроновая кислота, углеводные волокна.

Обобщая проанализированные данные по морфологии и биохимии тканевых компонентов сустава при ОА, логично предположить, что начальным звеном патогенеза ОА является нарушение гомеостаза хряща, вызванное одним или несколькими факторами, среди которых решающее значение всегда имеет длительно действующий неадекватный механический фактор. Это объясняется тем, что в нормальных условиях хрящ выполняет амортизационную, т.е. биомеханическую функцию, а постоянная смена адекватной компрессии и релаксации обеспечивает оптимальную трофику хряща. Длительный выход механических нагрузок за пределы физиологических как в сторону их превышения, так и в сторону гиподинамии неизбежно повлечет за собой нарушение гомеостаза в суставном хряще. В результате произойдет изменение фенотипа хрящевых клеток, что проявится в уменьшении синтеза хондроцитами связующих белков, участвующих в образовании протеогликановых агрегатов, и начале синтеза коллагена I и III типов, не свойственных для нормального зрелого хряща. Нарушение агрегации протеогликанов приведет к их потере хрящом и обводнению последнего. Синтез I и III типов коллагена будет преобладать над продукцией коллагена II типа, необходимого для постоянного обновления органоспецифического для хряща фибриллярного остова. В результате такого ремоделирования хрящевого матрикса сформируется неполноценная волокнистая и протеогликановая основа суставного хряща, неспособная выполнять в полной мере амортизационную функцию и обеспечивать трофику хондроцитов. Дальнейшее развитие патологического процесса будет происходить при постоянном действующем деструктивном (механическом) факторе, приводя к выраженной дегенерации и деструкции клеточных и волокнистых элементов хряща, включая и новообразованные. Все это изменит ха-

рактер взаимодействия костных суставных концов, что клинически проявится нарастанием боли, ограничением или полной утратой движений в суставе.

Учитывая представленную выше последовательность развития ОА, выраженность симптомов и стадию заболевания, возраст и состояние пациента, можно выделить два подхода к лечению ОА. Один из них основывается на регенераторных потенциях самого организма и должен включать коррекцию гомеостаза хряща, систему мероприятий, обеспечивающих оптимальную трофику и функционирование всех тканевых компонентов сустава, стимуляцию регенерации хрящевой ткани. Среди методов стимуляции следует выделить мозаичную пластику, открытие доступа стволовых клеток костного мозга к суставной поверхности кости или сустава и трансплантацию аутохондробластов на поврежденную или дегенеративно-измененную суставную поверхность. При сниженных регенераторных потенциях организма может быть использован другой подход, в основе которого лежит эндопротезирование. Наряду с широко известной тотальной или частичной заменой компонентов сустава их металлическими, керамическими, полимерными или биотканевыми (т.е. трансплантация) аналогами существует возможность создания биопокровов на костных суставных поверхностях с поврежденным или полностью утраченным суставным хрящом, но с сохраненной анатомической структурой костей.

Независимо от выбранного подхода существенный успех в лечении ОА может быть достигнут только при комплексном воздействии на все звенья его патогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин А.С., Зацюрский В.М., Потемкин Б.А. //Современные проблемы биомеханики. — 1989. — Вып. 6. — С. 63–78.
2. Миронов С.П., Васильев Д.О., Бурмакова Г.М. //Вестн. травматол. ортопед. — 1999. — N 1. — С. 26–29.
3. Оганесян О.В., Троценко В.В., Ушакова О.А. и др. //Актуальные вопросы травматологии и ортопедии: Сб. науч. работ к 70-летию ЦИТО. — М., 1991. — С. 55–60.
4. Павлова В.Н., Копьева Т.Н., Слуцкий Л.И., Павлов Г.Г. //Хрящ. — М., 1988. — С. 225–265.
5. Троценко В.В. Мобилизирующие операции на коленном суставе у больных с ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993.
6. Цыкунов М.Б. Компенсация и восстановление функций коленного сустава при повреждениях его капсульно-связочных структур средствами функциональной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997.
7. Чекарева Г.А., Чернышева Е.С. //Ортопед. травматол. — 1983. — N 2. — С. 19–21.
8. Шаниро К.И. Статистика повреждений и заболеваний коленного сустава. — Л., 1981. — С. 3–6.
9. Altman R.D. //J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 24, N 4. — P. 766–767.
10. Bobic V. //Arthroscopy. — 1996. — N 3. — P. 262–269.
11. Brandt K. //World Congress of osteoarthritis. — Milano, 1992. — P. 75.
12. Brittberg M., Lindahl A., Nilsson A. et al. //N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 889–895.
13. Brittberg M. //Biomaterials. — 1997. — Vol. 18, N 3. — P. 235–242.
14. Buckwalter J.A. //Articular cartilage basic science and arthroscopy /Ed. J.D. Ewing. — New-York, 1990. — P. 19–56.
15. Bullough P.G. The pathology of osteoarthritis /Eds. R.W. Moskovits, D.S. Howell, V.M. Goldberg, H.J. Mankin. — Philadelphia, 1992. — P. 39–70.
16. Chang D.G., Iverson E.P., Schinagl R.M. et al. //Osteoarthritis Cartilage. — 1997. — N 5. — P. 357–372.
17. Chen A.C., Sah R.L. //J. Orthop. Res. — 1998. — Vol. 16, N 5. — P. 542–550.
18. Chu C.R. //Clin. Orthop. — 1997. — N 340. — P. 220–229.
19. Dequeker J., Mokassa L., Aerssens J., Boonen S. //Microsc. Res. Tech. — 1997. — Vol. 37, N 4. — P. 358–371.
20. Dieppe P.A. //Osteoarthritis Cartilage. — 1997. — Vol. 5, N 2. — P. 87–97.
21. Fabry G. //Arch. Orthop. Traumat. Surg. — 1989. — Vol. 108, N 2. — P. 76–91.
22. Fortier L.A., Nixon A.J. //J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 24, N 3. — P. 524–530.
23. Grande D.A. //J. Orthop. Res. — 1983. — N 7. — P. 208–218.
24. Guingamp C., Gegout-Pottier P., Philippe L. //Arthr. Rheumatol. — 1997. — Vol. 40, N 9. — P. 1670–1679.
25. Hangody L. //Int. Orthop. — 1997. — N 5. — P. 175–181.
26. Hellio M.P., Peschard M.J., Cohen C. et al. //Osteoarthritis Cartilage. — 1997. — Vol. 5, N 2. — P. 121–128.
27. Hungerford D.S. //Orthopedics. — 1998. — Vol. 4, N 1. — P. 2–14.
28. Imhof H., Breitenseher M., Kainbuehrer F. et al. //Skeletal Radiol. — 1997. — Vol. 26, N 7. — P. 398–403.
29. Imai K., Ohta S., Matsumoto T. et al. //Am. J. Pathol. — 1997. — Vol. 151, N 1. — P. 245–256.
30. Insall J.M. //Clin. Orthop. — 1988. — N 226. — P. 43–48.
31. Jackson R.W. //Operative arthroscopy /Ed. J.B. McGinty. — New-York, 1991. — P. 319–323.
32. Jovanovic D. //J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 24, N 5. — P. 916–925.
33. Lawrence R.C., Hoch L. //Ibid. — 1980. — Vol. 16, N 4. — P. 427–444.
34. Lefkoe T.P. //Ibid. — 1997. — Vol. 24, N 6. — P. 1155–1163.
35. Llistrat V., Ayral X., Patarnello F. et al. //Osteoarthritis Cartilage. — 1997. — Vol. 5, N 3. — P. 153–160.
36. Loenille D. //J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 24, N 1. — P. 133–139.
37. Mankin H.J. //J. Bone Jt Surg. — 1982. — Vol. 64B, N 3. — P. 460–466.
38. Matsui H., Shimizu M., Tsuji H. //Microsc. Res. Tech. — 1997. — Vol. 37, N 4. — P. 333–342.
39. Maetzel A., Makel A.M., Hawker G., Bombardier C. //J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 24, N 8. — P. 1599–1607.
40. Mohanti R.C. //Indian J. Surg. — 1980. — Vol. 42, N 7. — P. 345–355.
41. Mohr W. //Z. Rheumatol. — 1997. — Vol. 56, N 10. — P. 21–30.
42. Nehrer S. //Biomaterials. — 1998. — Vol. 19, N 24. — P. 2313–2328.
43. Nixon A.J., Fortier L.A., Williams J., Mohammed H. //J. Orthop. Res. — 1999. — Vol. 17, N 4. — P. 475–487.
44. Pelletier J.P. //Arthr. Rheumatol. — 1997. — Vol. 40, N 6. — P. 1012–1019.
45. Radin E.L., Parker H.G., Pugh J.W. et al. //J. Biomech. — 1973. — Vol. 6. — P. 51–57.
46. Reports of the consensus groups //Acta Orthop. Scand. — 1998. — Suppl. 281. — Vol. 69. — P. 69–80.
47. Simon R.S., Radin E.L. //J. Biomech. — 1972. — Vol. 5. — P. 276–272.
48. Wakitani S., Goldberg V.M. //Tissue Eng. — 1998. — Vol. 4, N 4. — P. 429–444.
49. Wei X., Messner K. //J. Biomed. Mater. Res. — 1999. — Vol. 46, N 4. — P. 539–548.
50. Weiss C., Band P. //Clin. Pediatr. Med. Surg. — 1995. — Vol. 12, N 3. — P. 497–451.
51. Yoshioka M., Shimizu C., Harwood F.L. et al. //Osteoarthritis Cartilage. — 1997. — Vol. 5, N 4. — P. 251–260.
52. Zylka N. //Therapiewoche. — 1984. — Vol. 34, N 38. — P. 5429–5435.