

## **Репаративный остеогенез трубчатых костей в условиях нарушения водно-солевого обмена.**

**Актуальность работы.** В последнее время отмечается увеличение пациентов с патологией костно-мышечной системы [5]. В этой связи Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила первое десятилетие XXI века «Декадой заболеваний костей и суставов». Правительства многих стран мира поддержали эту акцию и внедрили комплекс мер по снижению данной патологии.

В структуре первичной инвалидности болезни костно-мышечной системы в России все годы XXI века стойко занимают 3 место [2,7]. Отмечается стойкий рост уровня инвалидности вследствие этого класса болезней, что подчеркивает их медико-социальную значимость [7].

Более 1,2 миллиона человек во всем мире погибают ежегодно в дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) и еще 20-50 миллионов получают травмы. Более 90% случаев смерти в результате ДТП в мире происходят в странах с низким и средним уровнями доходов. Почти половина случаев смерти в результате ДТП в мире приходится на долю пешеходов, велосипедистов и мотоциклистов [9].

В Германии, в течение года, около 8 000 человек поступают в больницу с диагнозом «политравма». Летальность у таких больных равна 13-34% и травма, как причина смерти, занимает первое место в возрастной группе до 40 лет. Прогнозы реанимации после тяжелых травм неудовлетворительны. Несмотря на первоначальный успех реанимационных мероприятий, примерно в 18-32% всех случаев пациенты умирают в фазе шока. В 0-4% случаев отмечена успешная реанимация при травматическом шоке [8]. По данным разных авторов средний возраст пациента с политравмой составляет до 38,5 лет [1,3,6,].

### **Материалы и методы.**

С целью изучения репаративной регенерации костей в условиях дегидратационных нарушений организма проведены экспериментальные исследования на 72 белых лабораторных крысах-самцах молодого возраста.

Исследования проводили в одинаковых для всех серий экспериментов условиях в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных, утвержденными I Национальным конгрессом по биоэтике» (Киев, 2001). Проводилось ежедневное наблюдение за поведением и общим состоянием животных.

По показателю водного дефицита различают три степени дегидратации: легкую (дефицит воды достигает 2-5%), среднюю (5-10%) и тяжелую (больше 10%). Для эксперимента мы использовали животных с тяжелой степенью обезвоживания.

Соответственно экспериментальной модели все животные были разделены на следующие серии и группы:

I СЕРИЯ – контрольная: в условиях стерильной операционной под эфирным ингаляционным наркозом наносился дырчатый дефект большеберцовой кости стоматологическим бором диаметром 1,2 мм на границе проксимальной и центральной трети медиальной поверхности диафиза. Операционную рану закрывали кожным швом, животных выводили из наркоза и содержали в стационарных условиях вивария. Крысы находились на общем рационе вивария и были разделены по срокам исследования соответственно стадиям репаративного остеогенеза [4].

II СЕРИЯ – экспериментальная, животные которой были разделены на три группы в зависимости от вида дегидратации.

Крысам первой группы моделировалась общая дегидратация тяжелой степени путем содержания животных на полностью безводной диете на протяжении 10 дней. В качестве еды они получали гранулированный комбикорм.

Животным второй группы моделировалось клеточное обезвоживание тяжелой степени. Крысы получали в качестве питья 1,5% гипертонический раствор кухонной соли, а как еду – гранулированный комбикорм. Тяжелая степень обезвоживания достигалась через 28-30 дней эксперимента.

Животные третьей группы – это крысы со смоделированным внеклеточным обезвоживанием организма тяжелой степени, которое достигалось пребыванием их в течение трех месяцев на бессолевой диете, а водный рацион составлял бидистиллированную воду с добавлением диуретика (Лазикс).

Животным всех экспериментальных серий наносили травму большеберцовой кости по достижению соответствующей степени обезвоживания и переводили на обычный питьевой и пищевой рацион.

По завершении срока опыта декапитацию крыс проводили под эфирным наркозом через 3, 15 и 24 суток после операции в соответствии со стадиями репаративного остеогенеза [4]. После выведения крыс из эксперимента у них забирались большеберцовые кости.

Структурно-метаболические проявления репаративного остеогенеза изучали с помощью таких методов исследования:

Гистологическое исследование участка дефекта

Для приготовления гистологических препаратов выделяли место костной мозоли, которое фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили декальцинирование в растворе трилона Б в течение двух месяцев, обезвоживали в спиртах

возрастающей концентрации и заливали в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 10-12 мкм и окрашивали их гематоксилин - эозином и за Романовским - Гимзе. Полученные препараты изучали с помощью светового микроскопа "OLIMPUS". Изображения хранили на винчестере со следующей печатью цветных иллюстраций.

#### Морфометрия гистологических препаратов

Морфометрические исследования проводили с помощью компьютерных программ "Видео Тест 5,0" и "Видео размер 5,0". Через 3 дня после нанесения дефекта изучался клеточный состав регенерата в виде процента отдельных популяций клеток от их общего количества в участке дефекта. Проводился подсчет фибробластов, макрофагов, лимфоцитов, плазмоцитов, нейтрофилов и малодифференцированных клеток (МДК).

В гистологических препаратах, полученных в дальнейшие сроки репаративного остеогенеза, проводилось определение процентного содержания грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой костной ткани. Выполнялось измерение толщины костных трабекул на периферии и в центральном участке дефекта, а также общей площади сосудов в регенерате и среднего диаметра сосудов регенерата.

#### Результаты и обсуждение.

В группе интактных животных на 3 сутки эксперимента происходит формирование гематомы, которая в последующем подвергается перестройке. Основным компонентом этого периода в дефекте является незрелая грануляционная ткань с низкой плотностью клеток, которая окружает и пронизывает область гематомы, что визуально подтверждает процесс гиперемии с расширенными застойными капиллярами. Визуализируется большое количество разнокалиберных капилляров, которые берут начало от неповрежденных сосудов и прорастают в направлении участка перелома. Наблюдаются небольшие островки, на которых можно увидеть нити фибрина, эритроциты и разрушенные лейкоциты. Все это является следствием посттравматической гематомы. Микроскопически визуализируется граница, которая отделяет зону дефекта кости от самой материнской кости.

Гистоморфометрия препаратов данного периода исследования свидетельствует о неоднородности клеточного состава регенерата. В данный термин заживления перелома среди клеток преобладали фибробласты и лимфоциты, количество которых  $33,40 \pm 0,12\%$  и  $24,90 \pm 0,21\%$ . Процентное содержание макрофагов составляет  $12,60 \pm 0,07\%$ , малодифференцированных клеток -  $9,50 \pm 0,23\%$ , нейтрофилов и плазмоцитов -  $11,80 \pm 0,05\%$  и  $7,8 \pm 0,04\%$  соответственно.

На 3 сутки после нанесения травмы при общем и клеточном обезвоживании, дефект заполнен гематомой, которая состоит из элементов крови, осколков

травмированной кости, нитей фибрина, некротизированных тканей и клеток (рис. 1). По краям дефекта начинает образовываться грануляционная ткань путем замещения гематомы. Происходит изменение клеточного состава регенерата: как при общей, так и при клеточной дегидратации уменьшается количество фибробластов на 7,46% ( $p \leq 0,05$ ) и 17,17% ( $p \leq 0,05$ ), макрофагов на 7,90% ( $p \leq 0,05$ ) и 14,79% ( $p \leq 0,05$ ), и увеличивается содержание лимфоцитов на 2,42% ( $p \leq 0,05$ ) и 9,43% ( $p \leq 0,05$ ), нейтрофилов - на 22,76% ( $p \leq 0,05$ ) и 5,06% ( $p \leq 0,05$ ), плазмоцитов - на 10,98% ( $p \leq 0,05$ ) и 12,14% ( $p \leq 0,05$ ) соответственно.

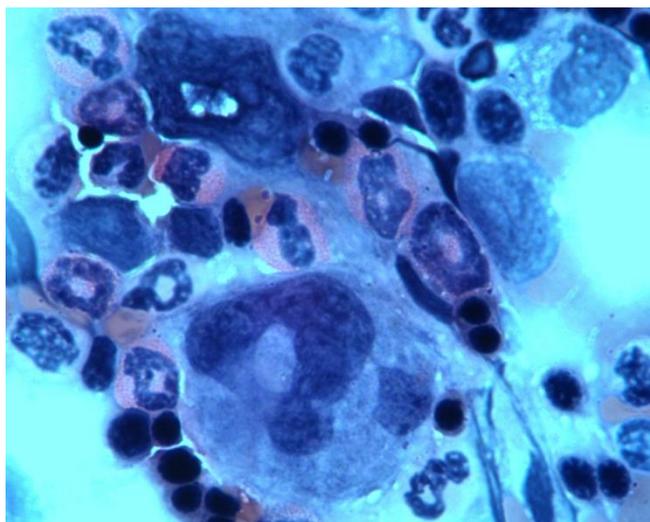


Рис. 1. Регенерат большеберцовой кости крысы на 3 сутки после нанесения травмы в условиях общей дегидратации тяжелой степени. Окраска гематоксилин-эозин. X400.

Тяжелая степень внеклеточного обезвоживания имеет сравнительно более выраженное влияние на протекание репаративных процессов. В регенерате мы отмечаем более значительное увеличение площади гематомы, которая ухудшает процессы остеогенеза зоны перелома. В клеточном составе гематомы наблюдается более выраженное в сравнении с предыдущими группами и контролем уменьшение количества фибробластов - на 22,37% ( $p \leq 0,05$ ), а макрофагов - на 11,32% ( $p \leq 0,05$ ). При этом увеличивается количество лимфоцитов на 12,17% ( $p \leq 0,01$ ), плазмоцитов - на 16,81% ( $p \leq 0,05$ ) и, особенно, нейтрофилов - на 48,72% ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 2). Угнетение фибробластного и макрофагального дифферонов более значительно в сравнении с общим и клеточным обезвоживанием и прогнозировано будет ухудшать скорость и качество репаративных процессов в дальнейшем.

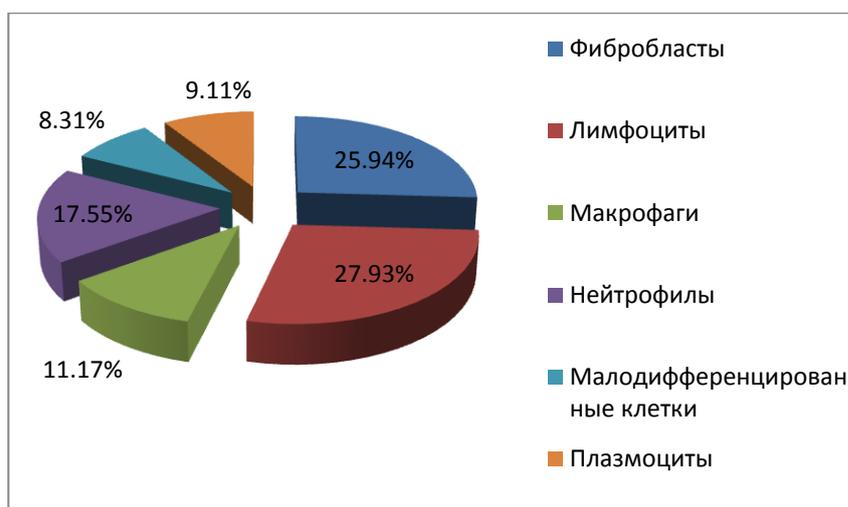


Рис. 2. Клеточный состав регенерата на 3 сутки репаративного остеогенеза при тяжелой степени внеклеточного обезвоживания.

С последовательным образованием сосудов, на 15 сутки у контрольных животных, наряду с фиброретикулярной тканью формируются костные пластинки, которые окрашиваются неравномерно и менее интенсивно, чем поврежденная кость. В дальнейшем новообразованные костные трабекулы поддаются минерализации, и при этом в зоне, где процессы оссификации наиболее выражены, наблюдается более значительное развитие сосудов.

Доминирующей тканью регенерата в данный термин является фиброретикулярная ткань, количество которой уменьшается по сравнению с ранними периодами и грубоволокнистая костная ткань, которая заменяет фиброретикулярную ткань регенерата. Их процентное содержание составляет  $24,98 \pm 0,17\%$  и  $37,03 \pm 0,19\%$  соответственно. Ширина трабекул грубоволокнистой ткани в периферических отделах равна  $9,31 \pm 0,07$  мкм, в центральных отделах регенерата -  $24,13 \pm 0,02$  мкм.

В этот период начинает формироваться пластинчатая костная ткань, которая образуется преимущественно со стороны периоста. При гистологическом исследовании данной ткани определяются одиночные первичные остеоны с кровеносными сосудами в центре, количество которых составляет  $10,73 \pm 0,04\%$ . В этот период происходят изменения в сосудистом компоненте регенерата, характеризующиеся наличием артериол с увеличенным, по сравнению с предыдущим термином, просветом на фоне общего уменьшения количества сосудов, общая площадь которых составляет  $468,18 \pm 1,86$  мкм<sup>2</sup>.

Тяжелая степень общей дегидратации на 15 сутки эксперимента характеризуется незначительным увеличением по сравнению с контрольными крысами фиброретикулярной ткани на  $0,73\%$ , уменьшением площади грубоволокнистой и пластинчатой ткани на  $15,47\%$  ( $p \leq 0,05$ ) и  $15,26\%$  ( $p \leq 0,05$ ) соответственно. Толщина

трабекул уменьшается в центре регенерата на 16,72% ( $p \leq 0,05$ ), а на периферии - на 15,28% ( $p \leq 0,05$ ). Средний диаметр сосудов и их площадь на 17,29% ( $p \leq 0,05$ ) и 15,2% ( $p \leq 0,05$ ) меньше, чем у интактных крыс.

При клеточной дегидратации в данный термин исследования в области дефекта наблюдаются истонченные костные балки, на поверхности которых встречаются единичные остеобласты, а пространство между трабекулами заполнено большей частью фиброретикулярной тканью, небольшим количеством красного костного мозга и грануляционной тканью, которая отсутствует в соответствующей стадии репаративного остеогенеза у контрольной группы животных. Процентные показатели площади фиброретикулярной ткани выше контрольных показателей на 8,83% ( $p \leq 0,05$ ), а грануляционной ткани составляют  $6,12 \pm 0,13\%$  ( $p \leq 0,05$ ). Площадь пластинчатой и грубоволокнистой костной ткани снижена по сравнению с контролем на 15,46% ( $p \leq 0,05$ ) и 16,14% ( $p \leq 0,05$ ) соответственно.

На 15 сутки репаративных процессов при внеклеточном обезвоживании зона регенерата заполнена фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой костной тканью, площадь которых уменьшается на 2,34% ( $p \leq 0,05$ ), 15,73% ( $p \leq 0,05$ ) и 18,17% ( $p \leq 0,05$ ) соответственно, в сравнении с контрольными животными. Волокна грубоволокнистой костной ткани местами теряют упорядоченную пространственную ориентацию, значительное количество волокон имеют мелкопетлистое строение (рис. 3).

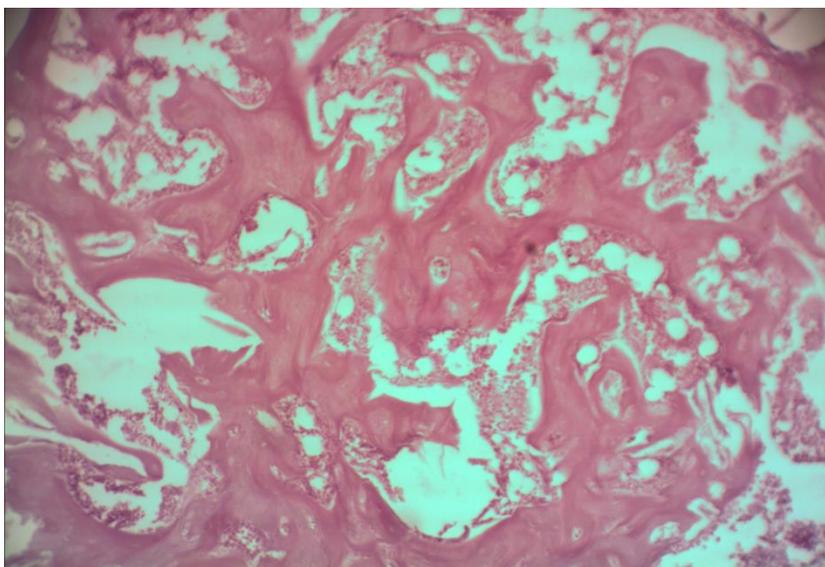


Рис. 3. Регенерат большеберцовой кости крысы на 15 сутки после перелома в условиях внеклеточной дегидратации тяжелой степени. Окраска гематоксилин-эозин. X200.

Наблюдается замедление формирования пластинчатой костной ткани, при изучении которой отмечается наличие незрелых остеонов и уменьшение количества остеобластов. О глубоких нарушениях репаративных процессов свидетельствует наличие в регенерате грануляционной ткани, содержание которой составляет  $5,17 \pm 0,04\%$  (рис.4). Данная ткань не выявляется на 15 сутки в регенерате контрольных животных, что является признаком дисрегенерации. Костные балки истонченные как в центральных отделах на  $17,46\%$  ( $p \leq 0,05$ ), так и по периферии регенерата на  $13,44\%$  ( $p \leq 0,05$ ). Площадь сосудистого русла уменьшена в сравнении с контролем на  $15,34\%$  ( $p \leq 0,05$ ). Сосуды расширены, местами по типу синусоидов, с признаками полнокровия.

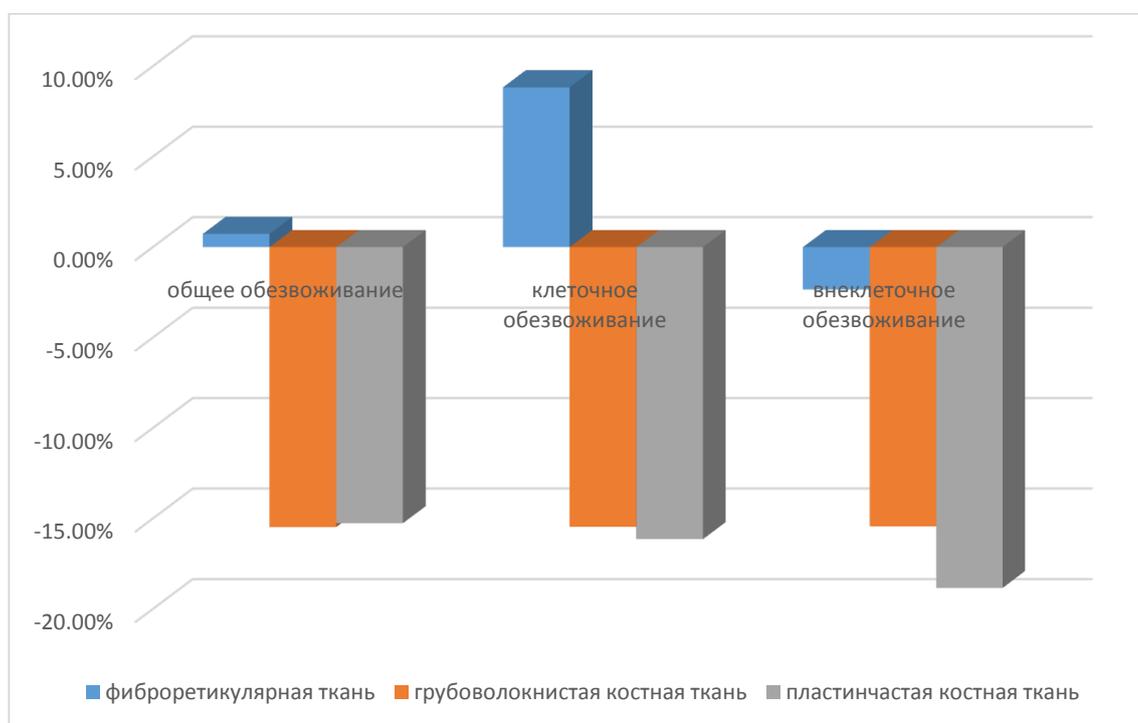


Рис. 4. Тканевой состав регенерата на 15 сутки репаративного остеогенеза при тяжелой степени различных видов обезвоживания.

На 24 сутки у животных контрольной серии интермедиарная костная мозоль представлена преимущественно пластинчатой костной тканью - наиболее зрелой из костных тканей, которая выполняет функции возложенные на компактную кость. Балки окрашиваются более равномерно и почти так же интенсивно, как и материнская кость, что является подтверждением оссификации костной ткани. Часть остеобластов, замуровываются в органический матрикс на различную глубину и постепенно дифференцируются в остеоциты. Уменьшение количества остеоцитов приводит к задержке образования органического матрикса. В интермедиарной костной мозоле

местами наблюдается поперечное расположение костных балок, обусловленное прорастающими в данном направлении в мозоль кровеносными сосудами, которые обеспечивают ее трофику. В межбалочных пространствах продолжается активное формирование первичных остеонов, которые имеют овальную форму и состоят из 3-5 концентрических пластинок. Грубоволокнистая костная ткань уступает место пластинчатой и состоит из крупнопетливой сетки трабекул.

Толщина новообразованных костных трабекул составляет в периферических отделах костной мозоли  $19,41 \pm 0,21$  мкм, а в центральных -  $45,86 \pm 0,23$  мкм. Компактное вещество восстановленного диафиза, в основном, представлено пластинчатой костной тканью, содержание которой составляет  $45,68 \pm 0,23\%$ . В то же время количество грубоволокнистой костной ткани -  $13,18 \pm 0,02\%$ .

Гистологическая картина регенерата при всех исследуемых видах дегидратации на 24 сутки после нанесения дефекта характеризуется наличием костной ткани разной степени зрелости. Регенерат, в основном, представлен пластинчатой и грубоволокнистой костной тканью (рис. 5). Пластинчатая ткань расположена по периметру дефекта и,

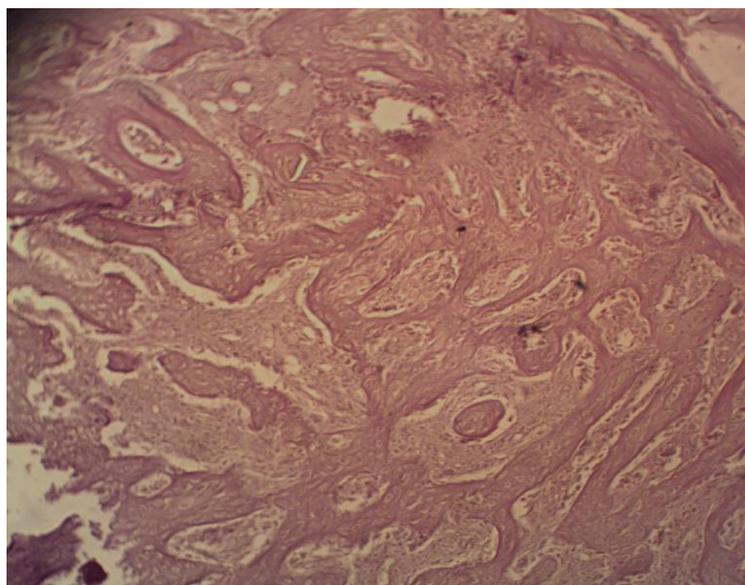


Рис. 5. Регенерат большеберцовой кости крысы на 24 сутки после перелома в условиях клеточной дегидратации тяжелой степени. Окраска гематоксилин-эозин. X200.

несмотря на преобладание в регенерате, её площадь снизилась по сравнению с контролем при общем обезвоживании на  $22,82\%$  ( $p \leq 0,05$ ), при клеточном – на  $22,26\%$  ( $p \leq 0,05$ ), при внеклеточном – на  $23,84\%$  ( $p \leq 0,05$ ). Грубоволокнистая ткань сконцентрировалась ближе к центру и ее содержание увеличено при общей дегидратации на  $5,92\%$  ( $p \leq 0,05$ ), при клеточной – на  $6,53\%$  ( $p \leq 0,05$ ), при внеклеточной – на  $2,51\%$  ( $p \leq 0,05$ ). Между

сформировавшимися истонченными костными трабекулами пространство заполнено фиброретикулярной тканью, что не характерно для контрольной группы животных и свидетельствует о признаках глубокой задержки репаративных процессов.

#### Выводы:

При сравнении влияния различных видов обезвоживания на протекание репаративных процессов отмечаем более значительное угнетение фибробластного и макрофагального дифференцирования на третьи сутки наблюдения при внеклеточном обезвоживании по сравнению с общим и клеточным, которое проявляется ухудшением репаративных процессов в дальнейшие сроки. Так, на 15 сутки при всех видах обезвоживания к количественным изменениям прибавляются качественные (наличие остатков грануляционной ткани). Те же качественные отличия наблюдаются и на 24 сутки наблюдения, когда в регенерате сохраняются остатки фиброретикулярной ткани. Таким образом, в эксперименте было установлено угнетение репаративного остеогенеза под влиянием дегидратации и наибольшее влияние на регенерацию кости оказывает именно внеклеточное обезвоживание.

#### Литература:

1. Анкин, Л. Н. Политравма (организационные, тактические и методологические проблемы) / Л. Н. Анкин. //М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 176 с.
2. Гришина Л.П. Социально-гигиеническая характеристика общего контингента инвалидов вследствие патологии опорно-двигательного аппарата в Самарской области //ЛЛ Гришина, М.В. Пивоваров //Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2002 - № 4 - С.34-36
3. Гуманенко, Е. К. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения / Е. К. Гуманенко, В. К. Козлов //М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. - 608 с.
4. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации/ Н.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2006. - №1. - С. 76-84
5. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики. - Терапевтический архив, 2009. -N 6. -С.5-10.

6. *Соколов, В. А.* Множественные и сочетанные травмы / В. А. Соколов. М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. - 512 с.
7. Сложившиеся тенденции формирования первичной инвалидности в Российской Федерации / С.Н. Пузин, Д.И. Лаврова, Л.Н. Чикина и др. // Мед. -соц. экспертиза и реабилитация. - 2005. - № 3. - С. 3-6.
8. *Präklinisches Management des Polytraumas* /M. Bernhard, M.Helm, A. Grieles et all //Anaesthesist.- 2004.-№ 53.- P. 887-904.
9. [www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/road\\_safety\\_status/2009](http://www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2009).

#### Авторы

Бумейстер Валентина Ивановна, доктор биологических наук, профессор кафедры анатомии человека медицинского института Сумского государственного университета, Украина.

Тел. служебный +380542654064

Телефон домашний +380954192066

Приходько Ольга Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры анатомии человека Сумского государственного университета, Украина

Тел. служебный +380542654064

Телефон домашний +380954192066

Логоша Андрей Иванович, аспирант кафедры анатомии человека медицинского института Сумского государственного университета

Тел. служебный +380542654064

Телефон домашний +380504070433

Огиенко Максим Николаевич, аспирант кафедры анатомии человека медицинского института Сумского государственного университета

Тел. служебный +380542654064

Телефон домашний +380508749315

Слисаренко Александр Владимирович, аспирант кафедры анатомии человека  
медицинского института Сумского государственного университета

Тел. служебный +380542654064

Телефон домашний +380992923581

Резюме.

В последнее время отмечается увеличение пациентов с патологией костно-мышечной системы. Отмечается стойкий рост уровня инвалидности вследствие этого класса болезней, что подчеркивает их медико-социальную значимость. С целью изучения репаративной регенерации костей в условиях дегидратационных нарушений организма разных видов проведены экспериментальные исследования на 72 белых лабораторных крысах-самцах молодого возраста. Структурно-метаболические проявления репаративного остеогенеза изучали с помощью таких методов исследования: гистологическое исследование участка дефекта, морфометрия гистологических препаратов с помощью компьютерных программ "Видео Тест 5,0" и "Видео размер 5,0". На 3 сутки происходят количественные нарушения клеточного состава регенерата. На 15 сутки на фоне снижения площади новообразованных тканей выявляется наличие нетипичной для данного срока грануляционной ткани. О задержке регенерации на 24 сутки говорят остатки фиброретикулярной ткани при снижении площади пластинчатой и грубоволокнистой тканей.

Таким образом, в эксперименте было установлено угнетение репаративного остеогенеза под влиянием дегидратации. Наибольшее влияние на регенерацию кости оказывает внеклеточное обезвоживание.

Ключевые слова: большеберцовая кость, травма, репаративный остеогенез, обезвоживание.

Summary.

**Reparative osteogenesis of tubular bones in the conditions of violation of water-salt exchange.**

There have been an increase of patients with pathology of the bones lately. This type of illness causes a high level of disability what underlines their medical and social meaningfulness. With the purpose of study of bones reparative regeneration at the different kinds dehydration violations of organism conditions experimental studies are undertaken on 72 white laboratory young male rats. The structural and metabolical displays of reparative osteogenesis were studied by means of such methods of research: histological research of defects area, morfometry of histological preparations by means of the computer programs "Video Test 5,0" and "Video size 5,0".

There are quantitative violations of regenerates cellular composition discovered on a 3-rd day. On a 15-th day the level of osteofibrous tissue and lamellar bone tissue were lower and not typical for this term granulation tissue was found. The delay of regeneration on a 24-th day is shown by remains of fibroreticular tissue while reducing the area of osteofibrous tissue and lamellar bone tissue.

Thus, in an experiment, depressing of reparative osteogenesis was found under influence of dehydration. Most influence on the regeneration of bone caused by an extracellular dehydration.

**Key words:** tibial bone, trauma, reparative osteogenesis, dehydration.

შემაჯამებელი

ბოლო დროა აღინიშნება საყრდენ-მამოძრავებელის სისტემის პათოლოგიით პაციენტების ზრდა. დაკვირვებაში აღინიშნება ინვალიდობის დონის მდგრადი ზრდა ამ ტიპის დაავადებისა, რის გამოც ხაზგასმით უნდა აღინიშნოს მათი სამედიცინო-სოციალური მნიშვნელობა. ძვლების რეპარაციული რეგენერაციის შესწავლის მიზნით ორგანიზმის სხვადასხვა სახის დეჰიდრატაციული დარღვევების პირობებში 24 თეთრ ლაბორატორიულ ახალგაზრდა მამრ ვირთხებზე ჩატარებული იქნა ექსპერიმენტული გამოკვლევები. რეპარაციული ოსტეოგენეზის სტრუქტურულ-მეტაბოლური გამოვლინება შეისწავლეს შემდეგი მეთოდების დახმარებით: დეფექტის ნაწილის ჰისტოლოგიური დაკვირვება, ჰისტოლოგიური პრეპარატების მორფომეტრია კომპიუტერული პროგრამების "ვიდეო ტესტი 5.0 და ვიდეო ზომა 5.0"-ის დახმარებით. მესამე დღეზე მიმდინარეობს რეგენერატის უჯრედული შემადგენლობის მრავლობითი დაზიანებები. ახალწარმოქმნილი ქსოვილების

ზედაპირის შემცირების ფონზე მე-15 დღეზე მიმდინარეობს გრანულაციური ქსოვილების არატიპური განვითარება მოცემული ვადისათვის. 24-ე დღეზე რეგენერაციის შეფერხებაზე გვაცნობენ ფირფიტოვანი და უხეშოჰოკოვანი ძვლოვანი ქსოვილის ზედაპირის შემცირების გამო რეტიკულოფიბროზული ქსოვილის ნარჩენები. ასე რომ ექსპერიმენტში დადგენილი იქნა რეპარაციული რეგენერაციის დათრგუნვა დეჰიდრატაციის გავლენით. უდიდეს გავლენას ძვლების რეგენერაციაზე უჩვენებს უჯრედგარე გაუწყობა.

Репаративный остеогенез трубчатых костей в условиях нарушения водно-солевого обмена / Логоша А.И., Слисаренко А.В., Огиенко М.Н., Бумейстер В.И., Приходько О.А. – Georgian medical news. – 2013.-№ 10 (223).- С. 80-86.