

4. **Harris E., Cartright E.** Mammalian collagenases // Proteinases in Mammalian Cells and Tissues. - Amsterdam; New York; Oxford, 1977. - P.249-283.
5. **Harris E., Krane S.** Collagenases // New Engl.J.Med. - 1974. - Vol.291, N 1-2. - P.557-563.
6. **Maruyama K., Okazaki I., Kashiwazaki K. et al.** Different appearance of hepatic collagenase and lysosomal enzymes in recovery of experimental hepatic fibrosis // Bioch. Exp. Biol. - 1978. - Vol.14, N 3. - P.191-201.
7. **Montfort I., Perez-Tamayo R.** The distribution of collagenase in normal rat tissues // J.Histochem.Cytochem. - 1975.- Vol.23, N 12. - P.910-920.
8. **Montfort I., Perez-Tamayo R.** Collagenase of hepatocytes and sinusoidal liver cells in the reversibility of experimental cirrhosis of the liver. // Virchows Archiv.-1990. -N5-P.281-289.
9. **Murawaki Y., Yamada S., Koda M., Hirayama C.** Collagenase and collagenolytic cathepsin in normal and fibrotic rat liver. // J Biochem. - 1990. - Vol.108, N 2. - P.241-244.
10. **Okazaki I., Maruyama K.** Collagenase activity in experimental hepatic fibrosis // Nature. - 1974. - Vol.252, N 202. - P.49-50.
11. **Perez-Tamayo R., Montfort I., Gonzalez E.** Collagenolytic activity in experimental cirrhosis of the liver. // Exp Mol Pathol. - 1987. - Vol.47. - P.300-308.
12. **Reynolds J.J.** Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation // Oral Disease. - 1996. - Vol.2, N1. P.70-76.
13. **Shingleton W., Hodges D., Brick P., Cawston T.** Collagenase: a key enzyme in collagen turnover. // Biochemistry & Cell Biology. - 1996. - Vol.74, N 6. - P. 759-775.
14. **Smith R., van Frank R.** The use of amino acid derivatives of 4-methoxy- β -naphthylamine for the assay and subcellular localization of tissue proteinases // Lysosomes in Biology and Pathology. - New York, 1975. - P. 123-249.

ROLUL COLAGENAZEI ÎN BIODEGRADAREA COLAGENULUI ÎN FICATUL NORMAL ȘI CIROZAT

Ruslan Pretula, Elena Rîvneac, Victor Rîvneac
Laboratorul Morfologie USMF "N. Testemițanu"

Summary

The role of the collagenase in collagen biodegradation in normal and cirrhotic liver

The biodegradation of collagen is a process of a vital importance both in norm and in pathological conditions. The initial stage in the collagen degradation is an extracellular proteolytical process, started up by the collagenases – Zn-dependent metalloenzymes, that break up the collagen specifically. In normal liver the collagenase activity was determined in Kupffer cells. In experimental fibrosis an evident increase of its activity was observed in fibroblasts, Ito cells and hepatocytes. In advanced or irreversible liver cirrhosis the activity of the collagenase decreased. During the recovery from hepatic fibrosis an increase of collagenolytical activity and a decrease of collagen quantity were determined.

Rezumat

Biodegradarea colagenului reprezintă un proces de importanță vitală atât în normă, cât și în diverse stări patologice. Etapa inițială în degradarea colagenului este un proces proteolitic extracelular, declanșat sub acțiunea colagenazelor – metaloenzimelor Zn-dependente, care clivează în mod specific molecula de colagen. În ficatul normal activitatea colagenazei a fost depistată în celulele Kupffer, s-a determinat majorarea ei evidentă în fibroza experimentală (sursele celulare fiind fibroblastele, celulele Ito, hepatocitele) și scăderea ei în caz de ciroză

avansată sau ireversibilă. În involuția fibrozei hepatice s-a observat o creștere a activității colagenolitice și o micșorare concomitentă a cantității de colagen în ficat.

Actualitatea temei

Un proces de o importanță esențială atât pentru remodelarea fiziologică asociată cu morfogeneza și dezvoltarea, cât și pentru procesele de compensare și regenerare, asociate cu restabilirea funcțiilor lezate ale diferitor organe constituie degradarea matricei extracelulare, și în special a colagenului. Ea asigură menținerea unui echilibru structural și funcțional dinamic al matricei extracelulare precum și al interrelațiilor matrice extracelulară-celulă, asigurând în cele din urmă homeostazia tisulară.

A fost demonstrat, că colagenii majorității țesuturilor conjunctive prezintă subiectul unei remodelări și unui circuit metabolic continuu – fenomen, ce are loc atât în condiții fiziologice, cât și în cele patologice [6, 11], iar organismul în normă dispune de toate posibilitățile necesare pentru reglarea cantității și distribuției structurilor conjunctive proprii. Însă, în rezultatul proceselor inflamatorii și distrofice, care însoțesc cele mai diverse patologii, în majoritatea organelor și țesuturilor are loc dezvoltarea excesivă a țesutului conjunctiv (fibroza și scleroza). Reversibilitatea acestor modificări, adică capacitățile reparative ale diferitor organe, sunt determinate cu precădere, de posibilitățile degradării colagenului și resorbției țesutului fibros.

Cercetările în această direcție sunt deosebit de importante pentru soluționarea unor probleme imperative din domeniul maladiilor țesutului conjunctiv: afecțiuni reumatice, osteo- și artropatii, regresia modificărilor inflamatorii cronice și a celor sclerotice, cicatrizarea plăgilor, formarea cheloizilor, aderențelor ș.a.

Resorbția matricei extracelulare (MEC) este realizată atât de către țesutul conjunctiv rezident, cât și de către celulele infiltrate și este reglată prin procesele interactive dintre celule și dintre celule și matrice, ce impilcă producerea de enzime, activatori, inhibitori și molecule reglatoare (factori de creștere, hormoni, etc.) Perturbarea reglării normale a proceselor degradative are ca rezultat degradarea insuficientă a țesuturilor conjunctive, ce rezultă în fibroză.

Colagenazele și biodegradarea colagenului. În prezent este general acceptat conceptul conform căruia, etapa inițială în degradarea MEC este un proces proteolitic extracelular, care se soldează cu scindarea colagenului insolubil cross-linkat și a glicoproteinelor și proteoglicanilor asociați. Acest proces este declanșat prin acțiunea metaloproteinazelor matriceale (MMPs; numite de asemenea colagenaze sau matrixine), considerate a fi enzime-cheie în biodegradarea MEC, sintetizate de către celulele țesutului conjunctiv și eliberate în spațiul extracelular, care pot degrada în mod sinergic toate macromoleculele majore ale matricei țesutului conjunctiv [21, 26, 28]. Fragmentele generate prin aceste atacuri proteolitice pot fi degradate în continuare extracelular [309] sau fagocitate de către celulele locale și supuse ulterior prelucrării lizozomale [29]. Toate aceste procese sunt apreciate ca o cascadă biologică specifică, în care există evenimente reglatoare cheie, dispuse la diferite niveluri.

Biodegradarea colagenilor *in vivo* este un proces complex, ce se desfășoară în etape succesive, specifice acestui tip de proteine și cu particularități în funcție de tipul de colagen din țesut. Există numeroase dovezi privind existența a două mecanisme în degradarea colagenilor - celui extracelular - dependent de colagenază și celui intracelular - independent de colagenază [7, 28]. Procesul degradativ major este considerat de unii autori a fi cel extracelular, în care sunt implicate în principal MMPs [8, 27].

Datorită structurii lor de triplu helix organizat în fibre compacte puternic cross-linkate, colagenii fibrilari (tip I, II, III și X) sunt extrem de rezistenți la acțiunea proteinazelor. Totuși, există metaloproteinaze capabile de a iniția degradarea acestor colageni, una din ele fiind colagenaza interstițială [21]. Proprietatea comună a tuturor colagenazelor se rezumă la activizarea lor pregnantă în mediile cu pH-ul de 7,0-9,0 și deseori în lipsa acumulării sale în celula sintetizantă. Colagenazele sunt metaloenzime Zn-dependente [2], activate în prezența calciului. Ele scindează în mod unic colagenii interstițiali prin atacul la un singur situs din cadrul structurii helicale native, situat la 3/4 distanță de capătul -NH₂ terminal al lanțului 1(I) între

Gly775/Ile776 [1, 12], rezultând 2 fragmente helicale, ce reprezintă 3/4 și respectiv 1/4 din lungimea fibrei inițiale. Producții de clivare se denaturează spontan la 37°C, devenind susceptibile la proteinazele nespecifice cu activitate gelatinolitică din țesutul conjunctiv [21]

În prezent metaloproteinazele sunt recunoscute ca enzime cheie în degradarea matricei extracelulare [8, 26], fiind membri ai unei familii mai mari, în componența căreia în prezent sunt incluse 18 enzime [10, 26, 27], ce au fost repartizate în funcție de specificitățile lor de substrat în câteva grupe:

I - colagenaze specifice, ce clivează colagenii interstițiali;

II - gelatinaze sau colagenaze tip IV - clivează colagenii tip IV, V, VII, XI și acționează sinergic cu colagenazele, degradând colagenii denaturați (gelatinele), elastina, fibronectina; se relatează și despre acțiunea degradatorie a MMP-2 asupra colagenului tip I;

III – stromelazine - au o specificitate mai largă și pot degrada colagenii membranelor bazale, precum și proteoglicanii și glicoproteinele matricei; matrilizina (MMP-7) posedă activitate catalitică contra proteoglicanilor, gelatinei, fibronectinei, lamininei, elastinei, precum este aptă să activeze și alte metaloproteinaze, inclusiv colagenaza.

IV - MMPs de tip membranar (MT-MMPs) – sunt expresate pe membranele celulare. Pe lângă proprietatea sa de a activa alte MMPs (de exemplu, zimogenul MMP-2 - gelatinaza A și procologena MMP-13) degradează un șir de macromolecule ale matricei extracelulare – fibronectinele, agreganul, perlecanul, laminina. De asemenea clivează specific colagenul nativ tip I și III în fragmente 1/4 și 3/4. Rezulta, că MT-MMPs își împart specificitatea de substrat cu colagenaza interstițială. Localizarea lor pe suprafața celulară indică posibilitatea modulării interacțiunilor celulă-matrice.

MMPs manifestă caracteristici structurale și funcționale comune în pofida specificităților de substrat și modalităților de exprimare diferite.

Imediat după exprimarea mRNA MMP, enzimele sunt translate și foarte rapid secretate extracelular într-o formă proenzimatică. Ele au un domeniu peptidic, care direcționează produsul de translație către reticulul endoplasmatic. La nivel extracelular intervine un alt mecanism de control al MMPs deosebit de important și anume conversia proenzimelor în forme active. Propeptidul -NH₂ terminal, ce este prezent în forma zimogenă a enzimei și considerat că menține latența ei prin legarea la atomul de zinc din domeniul catalitic, este îndepărtat prin scindare proteolitică, fiind generată forma activă, matură a enzimei [30]. Pierderea acestui domen este o dovadă, dar nu și echivalenul activării proenzimei. Enzima activă conține un domeniu catalitic, ce este implicat în coordonarea atomului de Zn și legarea calciului, și un domeniu -COOH terminal, ce poate fi implicat în asigurarea specificității de substrat și legarea inhibitorului tisular al metaloproteinazelor (TIMP) [22].

Reglarea metaloproteinazelor de către inhibitorii tisulari (TIMPs) este deosebit de importantă. Orice perturbare a acestei reglări poate conduce la procese fibrotice (în special, când concentrația inhibitorului este mai mare decât a enzimei) [27]. TIMPs par a fi inhibitorii locali majori ai MMPs. Majoritatea MMPs, secretate ca enzime latente, interacționează prin legături necovalente cu TIMPs imediat ce s-a produs activarea. TIMPs se leagă puternic la MMPs cu o stoichiometrie de 1:1 [30].

Asemănător celorlalți membri ai familiei MMPs, colagenazele tip IV -72 kDa și -95 kDa sunt secretate ca proenzime latente, însă, spre deosebire de aceștea, ele sunt deja complexate cu TIMP-2 și TIMP-1, respectiv. Activarea acestor enzime și/sau complexe enzimă-inhibitor constituie un nivel important, posibil unic de reglare a lor.

Inhibitorul proteazic universal α 2-macroglobulina de asemenea îndeplinește fără îndoială un rol regulator important [30]. El își exercită acțiunea sa în sânge deoarece masa sa mare exclude posibilitatea penetrării sale în MEC. Interacțiunea MMPs cu α 2-macroglobulina este diferită de cea cu TIMPs. În acest caz, inhibarea se realizează printr-un mecanism "trap", în care o regiune a moleculei, ce conține situsul de scindare pentru toate clasele de endopeptidaze este clivată. După această clivare are loc o modificare conformațională a α 2-macroglobulinei, care prinde ca într-o capcană și leagă covalent enzima, astfel, încât acesta nu mai poate realiza

degradarea colagenului sau a altor molecule matriceale. Colagenazele sunt blocate de agenți helatizanti, apti să fixeze zincul. Activatori endogeni ai proenzimei pot fi tripsina, plasmina și kalikreina [9]. Unii cercetători îi atribuie plasminei rolul principal în activarea MMPs în țesutul conjunctiv normal [22].

În majoritatea tipurilor celulare examinate, genele MMPs nu sunt exprimate constitutiv și mRNAs lor pot fi induși cu o serie de agenți ca: hormoni, factori de creștere, citokine, unii dintre care sunt specifici pentru anumit tip de celule, iar altele fiind răspândiți pe larg. Sinteza MMPs în cultură poate fi sporită prin prezența citokinelor: interleukina-1 α (IL-1 α) și interleukina-1 β (IL-1 β), factorul necrozei tumorale (TNF- α), factorul de creștere fibroblastic (β -FGF) ș.a. IL-1 și alte citokine intervin în degradarea MEC prin creșterea sintezei procologenazei. Modul lor de acțiune nu este încă elucidat.

Așa dar, MMPs sunt reglate la mai multe nivele: la nivelul genei, activării zimogenului și stimulării formei active, iar odată activate, punctul major de reglare îl constituie inhibitorii proteinazelor din MEC. Faptul, că activitatea MMPs este puternic controlată, nu este surprinzător, dacă se are în vedere importanța substratelor pe care ele le pot degrada. O reglare puternică a MMPs este deosebit de importantă pentru menținerea homeostaziei țesutului normal. Calea prin intermediul căreia proenzimele sunt activate și enzimele active sunt inhibitate este deosebit de importantă în definirea rolului lor în turnover-ul și liza țesutului conjunctiv.

Activitatea colagenazelor în ficat în normă și patologii. Studiile recente au reușit să deceleze în ficat în normă expresia colagenazei interstițiale, a stromelizinei-1 și -3, a 72 kDa- și 95 kDa-colagenazei tip IV. Stromelizina-2 este prezentă în cantități aproape indetectabile, iar matrilizina nu a fost găsită [17].

Producții principali ai metaloproteinazelor în ficat sunt considerate celulele Kupffer [13, 14], unde colagenaza a fost depistată în formă activă în lizozomi [31]. Lipocitele (celulele Ito) sintetizează 72 kDa-colagenaza și, conform datelor preliminare, stromelizina [4]. Colagenaza activă a fost depistată, de asemeni, extracelular pe microvilozitățile hepatocitelor [31]. În fibroză sursa colagenazei hepatice, pe lângă celulele Kupffer, o constituie fibroblastele [24], celulele Ito activate către un fenotip miofibroblastic [3, 5, 15], hepatocitele [20].

În experiențele *in vitro* a fost găsită o activitate minimală a colagenazei în ficatul normal al sobolanilor, majorarea ei evidentă în fibroza experimentală indusă de CCl₄ și scăderea ei în caz de ciroză avansată sau ireversibilă [23]. Aceste date biochimice corelează cu cercetarile imunohistochimice ale colagenazei în ficatul cirozat [19], unde colagenaza a fost legată cu colagenul septal nou format în stadiul timpuriu sau reversibil al cirozei și era absentă în stadiul tardiv sau ireversibil al maladiei. Scăderea esențială a activității colagenazei la etapele avansate ale fibrozei poate fi explicată prin diminuarea sintezei procologenazei de către celulele hepatice, prin activarea insuficientă a proenzimei sau prin eliberarea simultană a inhibitorilor specifici ai colagenazei interstițiale. Întrădevăr, în faza fibrotică a afecțiunii hepatice, ce decurge cu acumularea colagenului fibrilar, expresia colagenazei interstițiale este mică sau lipsește [4], însă este prezentă o expresie marcantă a TIMPs [5].

Okazaki I. și Maruyama K. (1985) au determinat în experiențe *in vitro*, că pentru producerea colagenazei de către fibroblastele hepatice la etapele incipiente ale fibrozei a fost strict necesară prezența hepatocitelor. Cu alte cuvinte, pentru a sintetiza colagenaza fibroblastele hepatice necesită un factor de inițiere de origine hepatocitară [24]. Acest fapt ar putea explica scăderea activității enzimei la etapele avansate ale fibrozei, când numărul de hepatocite se micșorează esențial.

Activitatea colagenolitică în ciroza, indusă de CCl₄, calculată la o unitate de colagen în ficat, scade în timpul dezvoltării maladiei [25]. Rezultatele sugerează, că raportul colagen / colagenază în ficatul fibrotic este destabilizat esențial, activitatea colagenolitică fiind mult prea scăzută în raport cu cantitatea de colagen hepatic. Pe parcursul perioadei de involuție a fibrozei hepatice CCl₄-induse s-a observat o creștere relativă a activității colagenolitice în două tipuri celulare investigate (hepatocite și celule sinusoidale) și o micșorare concomitentă a cantității de

colagen în ficat [20]. Aceste date permit de a afirma, că discontinuitatea agentului toxic reorientează procesul fibrotic spre colagenoliză.

Sursele recente relatează, că în această perioadă numărul celulelor stelate Ito se reduce de 12 ori (prin apoptoză). De asemenea se produce o rapidă descreștere a expresiei inhibitorilor tisulari ai collagenazei TIMP-1 și -2, pe când expresia mRNA-ului collagenazei rămâne la nivele comparabile cu cele înregistrate la dezvoltarea maximă a fibrozei, iar activitatea collagenazei crește în decursul perioadei de regresie [16]. Reducerea esențială a numărului de celule Ito poate contribui vital la regresia fibrozei datorită înlăturării populației de celule responsabile atât pentru producerea matricei fibroase, cât și pentru inhibiția degradării MEC prin producerea TIMP.

În caz de ciroză experimentală reversibilă sporirea activității collagenazice se observă mai timpuriu decât majorarea activității enzimelor lizozomale [18]. Aceasta le-a permis autorilor să presupună, că collagenaza inițiază disocierea collagenului intact în spațiul extracelular, după ce produsele reacției se denaturează la temperatura corpului, iar enzimele lizozomice sunt responsabile de degradarea ulterioară.

Bibliografia

1. **Aimes R., Quigley J.** Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – Vol.270, N11. – P. 5872-5876.
2. **Anttinen H., Ryhanen L., Puistola U. et al.** Decrease in liver collagen accumulation in carbon tetrachloride-injured and normal growing rats upon administration of zinc // *Gastroenterology*. – 1984. – Vol. 86, N 3. – P. 532-539.
3. **Arthur M.** Collagenases and liver fibrosis // *Journal of Hepatology*.-1995.- Vol. 22. P.43-48.
4. **Arthur M.** Matrix degradation in liver // *Fat Storing Cells and Liver Fibrosis*-1993.- P.18.
5. **Arthur M.** Role of Ito cells in the degradation of matrix in liver. // *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. - 1995. - Vol. 10 (Suppl 1). - P. 57-62.
6. **Benyon R.C., Iredale J.P.** Is liver fibrosis reversible?// *Gut*. – 2000. –Vol.46. – P.443-446.
7. **Bokor M.** New findings on pathogenic mechanisms of collagen fiber damage during development of periodontal diseases // *Medicinski Pregled*.-1997.-Vol.50, N5-6.- P.201-205.
8. **Borkakoti N.** Matrix metalloproteinases: variation on a theme. // *Progress in Biophysics & Molecular Biology*. – 1998. – Vol.70, N1. - P.73-94.
9. **Brinckerhoff C.** Autoregulation of collagenase production by a protein synthesized and secreted by synovial fibroblasts // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. – 1985. – V.82. – P.1916-1920.
10. **Cîmpean A., Caloianu M.** Metaloproteinaze cu rol în biodegradarea collagenilor // *Progrese în științe biologice*. - 1996. – Vol. 1, N. 1. – P. 96-105.
11. **Everts V., van Zee E., Creemers L.** Phagocytosis and intracellular digestion of collagen, its role in turnover and remodelling // *Histochem. J.* – 1996. – Vol.28, N4. – P.229-245.
12. **Fields G.** A model for interstitial collagen catabolism by mammalian collagenasas. // *Journal of Theoretical Biology*. – 1991. – Vol.153, N4. – P.585-602.
13. **Fujivara K., Sakai T., Oda T., Tgarashi S.** The presence of collagenase in Kupffer cells of the rat liver // *Biochem.Biophys.Res.Comm.* - 1973. - Vol.54, N 2. - P.531-537.
14. **Hautekeete M., Geerts A.** The hepatic stellate (Ito) cell: its role in human liver disease. [Review]// *Virchows Archiv*. – 1997. Vol.430, N3. – P.195-207.
15. **Iredale J.** Tissue inhibitors of metalloproteinases in liver fibrosis. // *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. - 1997. - Vol.29, N 1. - P. 43-54.
16. **Kirschke H., Langner J., Riemann S. et al.** Lisosomal cysteine proteinases // *Protein degradatin in health and disease*. – Amsterdam, 1980. - P.15-35.
17. **Lichtinghagen R., Helmbrecht T.** Expression pattern of matrix metalloproteinases in human liver. // *Eur J. of Clin Chem and Clin Biochem*. –1995. – Vol. 33, N 2. – P.65-71.
18. **Maruyama K., Okazaki I., Kashiwazaki K. et al.** Different appearance of hepatic collagenase and lysosomal enzymes in recovery of experimental hepatic fibrosis // *Bioch. Exp. Biol.* - 1978. - Vol.14, N 3. - P.191-201.

19. **Montfort I., Perez-Tamayo R.** Collagenase in experimental carbon tetrachloride cirrhosis of the liver // *Am.J.Pathol.* - 1978. - Vol.92, N 2. - P.411-420.
20. **Mori T., Okanoue T., Kanaoka H., Sawa Y., Kashima K.** Experimental study of the reversibility of sinusoidal capillarization. // *Alcohol & Alcoholism.* - 1994. - Vol. 28.P.67-74.
21. **Murphy G., Reynolds J.J.** Current views of collagen degradation // *BioEssays.* – 1985. – Vol.2, N 2.- P.55-60.
22. **Murphy G., Ward R., Gavrilovic J., Atkinson S.** Physiological mechanisms for metalloproteinase activation. // *Matrix Suppl.* 1:224-30, 1992.
23. **Okazaki I., Maruyama K.** Collagenase activity in experimental hepatic fibrosis // *Nature.* - 1974. - Vol.252, N 202. - P.49-50.
24. **Okazaki I., Maruyama K., Kashiwazaki K., Tsuchiya M.** Mechanism of collagenase production by liver cells. // *Pathobiology of hepatic fibrosis.- Amsterdam* -1985. - P.141-149.
25. **Perez-Tamayo R.** Is cirrhosis of the liver experimentally produced by CCl₄ an adequate model of human cirrhosis // *Hepatology.* - 1983. - Vol.3, N 1. - P.112-120.
26. **Reynolds J.J.** Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation // *Oral Disease.* – 1996. – Vol.2, N1. P.70-76.
27. **Reynolds J.J.** The functional balance of metalloproteinases and inhibitors in tissue degradation.// *J. Royal College of Surgeons of Edinburgh.*-1997.–Vol.42,N3.– P.154-160.
28. **Shingleton W., Hodges D., Brick P., Cawston T.** Collagenase: a key enzyme in collagen turnover. // *Biochemistry & Cell Biology.* - 1996. – Vol.74, N 6. – P. 759-775.
29. **Woessner J.** Biological mechanisms of collagen degradation // *Treatise on Collagen.* - New York, 1968. - Vol.2, Part B. - P.253-330.
30. **Woessner J.** Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling // *FASEB Journal.* - 1991. – Vol.5, N8. – P.2145-2154.
31. **Рывняк В.В., Гудумак В.С., Оня Е.С.** Электронно-гистохимическая локализация коллагеназы в печени. // *Бюлл. зкспер. биологии и медицины.* - 1995. - N 1. - С. 22-26.

PARTICULARITĂȚILE MORFO-CLINICE ALE PROCESULUI DE REGENERARE A ȚESUTULUI OSOS ÎN FRACTURI

Marina Florea

(Coordonator științific: Globa Tatiana, asistent universitar)

Catedra de Histologie USMF “N. Testemițanu”

Summary

Morphological and clinical features of regenerative process of bone tissue in fracture

The main goal of this study was to histologically evaluate the regeneration of bone tissue in case of fractures. According to the type of mechanical stabilization applied, the bone consolidation undergoes whether endochondral, or intramembranous ossification. Each mechanism includes several stages, histologically and physiologically different. They ensure the arrival of osteoprogenitor cells at the site of the fracture and their activation, realized by inductive factors. Tissue engineering, that is implantation of biological or artificial material which creates a proper environment for bone regeneration, presents a new and promising field in fracture surgery.

Rezumat

Scopul principal al lucrării a fost studiul histologic al regenerării țesutului osos în fracturi. În dependență de tipul de imobilizare aplicat, consolidarea osoasă se realizează după modelul direct sau indirect. Fiecare mecanism de vindecare include mai multe etape, diferite din punct de vedere histologic și fiziologic. Acestea asigură deplasarea celulelor osteoprogenitoare spre situsul fracturii și activarea acestora prin factorii inductivi. O ramură nouă în chirurgia fracturilor