

# ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НАДКОСТНИЦЫ И НЕЙРОПЕПТИДА НА РЕПАРАЦИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF PERIOOSTAL PEPTIDE PREPARATIONS AND NEUROPEPTIDE ON BONE TISSUE REPAIR (EXPERIMENTAL STUDY)

Мироманов А.М. Miromanov A.M.  
Гусев К.А. Gusev K.A.  
Миринова О.Б. Mironova O.B.  
Мироманова Н.А. Miromanova N.A.

ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, Chita State Medical Academy,  
г. Чита, Россия Chita, Russia

**Цель** – оценить стимулирующее влияние на репаративную регенерацию костной ткани пептидных препаратов надкостницы и нейропептида в эксперименте.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 48 белых половозрелых лабораторных крысах-самцах линии Вистар весом 180-200 г. Моделирование закрытого перелома голени осуществляли по стандартной методике (остеотомия на уровне средней трети диафиза правой большеберцовой и малоберцовой костей). Имобилизация не применялась. Все животные разделены случайным образом на четыре группы по 12 особей: I группа (контрольная) – без применения каких-либо стимулирующих остеогенез препаратов; во II группе в зону перелома осуществлялось введение препарата, содержащего пептиды надкостницы с молекулярной массой менее 3 кДа; в III группе в область перелома производили введение препарата, содержащего пептиды надкостницы с молекулярной массой 3-10 кДа; в IV группе выполнялось введение лекарственного препарата Кортексин®. Введение белковых препаратов надкостницы и нейропептида осуществляли по 0,1 мл на 2, 4, и 6-е сутки. Животные в каждой группе выводились из эксперимента по 4 особи на 7, 14, 28-е сутки, и выполнялось гистологическое исследование области перелома с последующей морфометрией и статистической обработкой полученных результатов с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0.

**Результаты.** Все животные достигли контрольных точек. Оценка консолидации на 28-е сутки по шкале mRUST для всех групп соответствовала 10 баллам. Гистологическая картина на 28-е сутки была практически идентична в группе с применением нейропептида и пептида надкостницы массой менее 3 кДа, тогда как показатели морфометрии группы животных с применением нейропептида превышали аналогичные значения группы контроля и групп с применением пептидов надкостницы как по длине, так и по ширине костных балок ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Стимулирующее влияние на репаративную регенерацию костной ткани у нейропептида (Кортексин®) выше, чем у пептидных препаратов надкостницы.

**Ключевые слова:** перелом; репаративная регенерация; остеогенез; стимуляция; пептид; эпигенетический регулятор

**Objective** – to evaluate the stimulating effect on the reparative regeneration of bone tissue of peptide preparations of the periosteum and neuropeptide in the experiment.

**Material and methods.** The study was performed on 48 white sexually mature laboratory rats of the Wistar line, weighing 180-200 g. Modeling of a closed fracture of the lower leg was performed according to the standard technique (osteotomy at the level of the middle third of the diaphysis of the right tibia and fibula). Immobilization was not applied. All animals were randomly divided into four groups of 12 individuals: group 1 (control) – without the use of any drugs stimulating osteogenesis; group 2 – a preparation containing periosteal peptides with a molecular weight of less than 3 kDa was injected into the fracture zone; group 3 – a preparation containing periosteal peptides with a molecular weight of 3-10 kDa was injected into the fracture area; group 4 – the administration of the drug Cortexin® was performed. The introduction of protein preparations of the periosteum and neuropeptide was carried out at dose of 0.1 ml on days 2, 4, and 6. Animals in each group were removed from the experiment of 4 individuals on days 7, 14, 28. Histological examination of the fracture area with subsequent morphometry and statistical processing of the results using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 program were performed.

**Results.** All animals have reached control points. The assessment of consolidation on the 28th day according to the mRUST scale for all groups corresponded to 10 points. The histological picture on the 28th day was almost identical in the group with the use of the neuropeptide and the periosteal peptide weighing less than 3 kDa, while the morphometric parameters of the group of animals with the use of the neuropeptide exceeded the similar values of the control group and the groups with the use of periosteal peptides both in length and width of the bone beams ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The stimulating effect on the reparative regeneration of bone tissue in the neuropeptide (Cortexin®) is higher than in the peptide preparations of the periosteum.

**Key words:** fracture; reparative regeneration; osteogenesis; stimulation; peptide; epigenetic regulator

**Для цитирования:** Мироманов А.М., Гусев К.А., Миринова О.Б., Мироманова Н.А. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НАДКОСТНИЦЫ И НЕЙРОПЕПТИДА НА РЕПАРАЦИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2023. № 2, С. 88-93.

**Режим доступа:** <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/460>

**DOI:** 10.24412/1819-1495-2023-2-88-93

Нарушение процессов регенерации костной ткани после травм опорно-двигательного аппарата остается актуальной проблемой современной травматологии. Совершенствование методик хирургического лечения, медикаментозной и локальной терапии позволило в определенной степени снизить количество таких осложнений до 1,9-12 % в зависимости от характера нарушения и локализации травмы. Однако актуальность поисков решения этой проблемы по-прежнему высока [1, 2].

В настоящее время продолжается инициативный поиск и разработка новых биоматериалов, которые направлены на активизацию и ускорение процессов репаративной регенерации поврежденных тканей [2]. Однако перелом кости невозможно рассматривать как повреждение только органа — необходимо учитывать, что кость имеет собственное кровоснабжение и иннервацию, что в конечном итоге создает целую систему и требует комплексного подхода к стимуляции регенераторного процесса, что является важным как с теоретической, так и с практической точки зрения.

**Цель исследования** – оценить стимулирующее влияние на репаративную регенерацию костной ткани пептидных препаратов надкостницы и нейропептида в эксперименте.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа реализована на белых половозрелых лабораторных крысах-самцах линии Вистар ( $n = 48$ ). Вес экспериментальных животных находился в пределах 180-200 г. Животные получали режимное, сбалансированное питание и имели свободный доступ к воде. Уход в условиях вивария осуществляли согласно руководству «Guide for the care and use of laboratory animals, 8th edition» (2011) и Правилам лабораторной практики (Приказ Минздравсоцразвития России № 708Н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики»).

Оперативные вмешательства осуществлялись в условиях экспериментальной операционной одной бригадой под общей ингаляционной анестезией (наркоз Эфиром).

Моделирование закрытого перелома голени осуществляли по стандартной методике (остеотомия на уровне средней трети диафиза большеберцовой и малоберцовой костей). Имобилизация не применялась.

Все животные разделены случайным образом на четыре группы по 12 особей: I группа (контрольная) – без применения каких-либо стимулирующих остеогенез препаратов; во II группе в зону перелома осуществлялось введение препарата, содержащего пептиды надкостницы с молекулярной массой < 3 кДа; в III группе в область перелома производили введение препарата, содержащего пептиды надкостницы с молекулярной массой 3-10 кДа; в IV группе выполнялось введение лекарственного препарата Кортексин® (рег. № ЛП-(000636)-(РГ-РУ) от 24.03.22 г.) [3]. Введение белковых препаратов надкостницы и тетрапептида осуществляли по 0,1 мл на 2, 4, и 6-е сутки после смоделированного перелома.

Белковые препараты (пептиды) были заготовлены в НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России по оригинальной методике [4] до проведения эксперимента из надкостницы длинных трубчатых костей (бедренной, большеберцовой) крыс аналогичного вида, пола, возраста и не входящих в рассматриваемые группы.

В каждой группе животные выводились из эксперимента на 7, 14 и 28-е сутки по 4 особи путем введения летальной дозы 20%-ного раствора тиопентала натрия с последующим гистологическим исследованием области перелома.

Выделенные большеберцовые кости обрабатывали по стандартной методике [5]. Фиксацию макропрепарата осуществляли 10%-ным формалином. Декальцинацию осуществляли в 5%-ном растворе азотной кислоты, с последующим обезживанием растворами этилового спирта (от 60 до 96°) и этилового спирта с диэтиловым эфиром (1:1). Материал уплотняли в густом целлоидине парами хлороформа. Гистологические срезы большеберцовой кости с областью перелома (толщиной 7-10 мкм) получали с

помощью ротационного микротомы HM325, окрашивали железным гематоксилином и эозином. Анализ микропрепаратов и морфометрия проводился на микроскопе Olympus CX21, микрофотосъемка – на микроскопе Leica DM2500.

Для оценки признаков консолидации использовали шкалу mRUST (V.J. Alentado et al., 2022) (табл. 1) [6].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) [7] и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [8]. Учитывая численность исследуемых групп, оценку нормальности распределения признаков проводили с помощью W-критерия Шапиро-Уилка, который в данной ситуации является наиболее эффективным, так как он обладает большей мощностью по сравнению с альтернативными критериями проверки нормальности. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представили в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису выполняли для сравнения четырех независимых групп по одному количественному признаку. Затем, при наличии статистически значимых различий, проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни. Во всех случаях  $p < 0,05$  считали статистически значимым.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, можно отметить что на 7-е сутки эксперимента у животных всех групп регистрировалось преобладание хрящевой и фиброзной ткани с незначительным количеством сосудов – соединительнотканная мозоль (рис. 1).

К 14-м суткам гистологическая картина характеризовалась обра-

зованием костно-хрящевой мозоли во всех препаратах. В большинстве случаев мозоль была представлена высоким содержанием фиброзной ткани с новообразованными сосудами. Тем не менее, при более детальном анализе микропрепаратов регенератов установлено преобладание хрящевой ткани с обширной зоной роста в I и III группах (меньшая зрелость) (рис. 2а, 2с), тогда как во II и IV группах регистрировались полосы молодой костной ткани с более зрелой хрящевой тканью (рис. 2б, 2д).

На 28-е сутки эксперимента в регенератах группы с введением в зону перелома препарата, содержащего пептиды надкостницы с молекулярной массой < 3 кДа (II группа) и нейропептида (IV группа) (рис. 3б, 3д), регистрируются беспорядочно расположенные костные перекладины с редкими островками хрящевой ткани (зрелая костная мозоль). В то же время в регенерате II группы отмечено преобладание хрящевой ткани, что позволяет охарактеризовать данную мозоль как «зрелую», тогда как гистологическую картину в IV группе можно обозначить как «окончательную» за счет более выраженной костной структуры (рис. 3д).

Несмотря на то, что в регенератах I и III групп мозоль имеет большей частью костный характер, охарактеризовать ее как «зрелую» не представляется возможным ввиду значительных участков хрящевой ткани (как зрелой, так и с зоной роста) (рис. 3а, 3с).

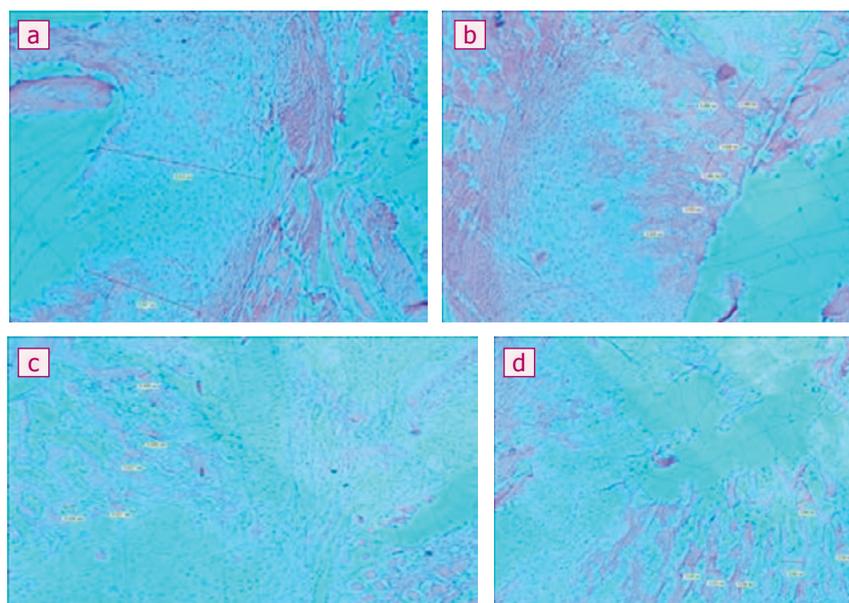
Анализируя показатели морфометрии, следует отметить, что на 7-е сутки формирования мозоли нами не выявлено статистически значимых отличий как между группой контроля и группой с применением препарата, содержащего пептиды надкостницы с молекулярной массой 3-10 кДа, так и при сравнении аналогичных показателей групп II и IV. Статистическая значимость различий как по длине, так и по ширине костных балок зарегистрирована у животных I и III групп с группами II и IV (табл. 2). Длина и ширина костных балок в группах II и IV превышала аналогичные показатели групп I и III в 1,9 раза (табл. 2).

Таблица 1  
Шкала для оценки консолидации переломов голени у крыс  
Table 1  
Scale for assessing the consolidation of fractures of the lower leg in rats

*Количественное значение (ЕД) *Quantitative value (U)	1	2	3
Линия перелома Fracture line	Прослеживается Visible	Прослеживается Visible	Нет No
Костная мозоль Callus	Нет No	Есть Yes	Есть Yes

**Примечание:** \* – количественное значение устанавливается для медиального, латерального, переднего и заднего кортикальных слоев большеберцовой кости (перелом консолидированный – 10 и более баллов).  
**Note:** \* – the quantitative value is set for the medial, lateral, anterior and posterior cortical layers of the tibia (consolidated fracture – 10 or more points).

**Рисунок 1**  
Регенераты исследуемых групп экспериментальных животных:  
а) группа I; б) группа II; в) группа III; д) группа IV – 7-е сутки эксперимента. Гематоксилин и эозин. Ув. 100×  
**Figure 1**  
Regenerates of the studied groups of experimental animals: а) group I; б) group II; в) group III; д) group IV – the 7th day of the experiment. Hematoxylin and eosin. Magnification 100×



Аналогичная тенденция значимости различий зафиксирована и на 14-е сутки эксперимента (табл. 2).

На 28-е сутки показатели морфометрии группы животных с применением нейропептида превышали аналогичные значения группы контроля и групп с применением пептидов надкостницы в 1,6, 1,2 и 1,5 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) как по длине, так и по ширине костных балок (табл. 2).

Оценка консолидации на 28-е сутки по шкале mRUST для всех групп соответствовала 10 баллам.

Известно, что регуляторные соединения костной ткани (TGFs – трансформирующие факторы роста, BMPs – костные морфогенетические белки, FGFs – факторы роста фибробластов, IGFs – инсулиноподобные факторы роста, VEGFs – факторы роста эндотелия сосудов и др.) оказывают влияние на пролиферацию и дифференциацию клеток в процессе репаративной регенерации [9]. Доказано, что многие регуляторные соединения оказывают тканеспецифическое действие. Данный факт инициирует

Таблица 2

Показатели морфометрии регенератов исследуемых групп экспериментальных животных, Ме (25%; 75%)

Table 2

Morphometric parameters of regenerates of the studied groups of experimental animals, Me (25%; 75%)

Группа / Groups		I (n = 12)		II (n = 12)		III (n = 12)		IV (n = 12)	
Размер костных балок (мкм) Size of bone beams (µm)		Длина Length	Ширина Width	Длина Length	Ширина Width	Длина Length	Ширина Width	Длина Length	Ширина Width
Дни исследования Days of study	7 (n = 4)	19.0 (18.4; 19.6)	18.5 (17.6; 18.9)	35.5 (35.0; 37.0) p = 0.019	35.0 (34.8; 36.2) p = 0.017	19.5 (18.6; 19.9) p = 0.647 p <sub>1</sub> = 0.019	19.0 (18.2; 19.8) p = 0.369 p <sub>1</sub> = 0.017	36.5 (35.5; 38.0) p = 0.02 p <sub>1</sub> = 0.457 p <sub>2</sub> = 0.02	35.5 (35.0; 37.0) p = 0.019 p <sub>1</sub> = 0.508 p <sub>2</sub> = 0.019
	14 (n = 4)	30.5 (29.6; 30.9)	28.5 (28.1; 29.4)	40.5 (40.1; 41.4) p = 0.019	39.5 (39.1; 40.4) p = 0.019	30.5 (29.6; 31.4) p = 0.765 p <sub>1</sub> = 0.02	29.5 (28.6; 30.4) p = 0.369 p <sub>1</sub> = 0.02	42.0 (41.4; 43.1) p = 0.019 p <sub>1</sub> = 0.099 p <sub>2</sub> = 0.02	40.5 (39.5; 42.0) p = 0.02 p <sub>1</sub> = 0.369 p <sub>2</sub> = 0.021
	28 (n = 4)	43.5 (39.6; 44.4)	42.5 (39.8; 43.2)	56.0 (55.9; 56.6) p = 0.017	54.5 (53.5; 56.0) p = 0.019	44.0 (43.4; 44.6) p = 0.278 p <sub>1</sub> = 0.017	43.0 (42.4; 43.6) p = 0.278 p <sub>1</sub> = 0.02	67.5 (66.0; 68.5) p = 0.02 p <sub>1</sub> = 0.018 p <sub>2</sub> = 0.02	66.0 (64.7; 67.3) p = 0.02 p <sub>1</sub> = 0.021 p <sub>2</sub> = 0.02

**Примечание:** p – статистическая значимость различий с группой I; p<sub>1</sub> – с группой II; p<sub>2</sub> – с группой III (при p < 0.05)  
**Note:** p – statistical significance of differences with group I; p<sub>1</sub> – with group II; p<sub>2</sub> – with group III (at p < 0.05)

необходимость дальнейшего изучения их остеоиндуктивных свойств и определения перспективности применения для стимуляции ремоделирования тканей опорно-двигательной системы [10].

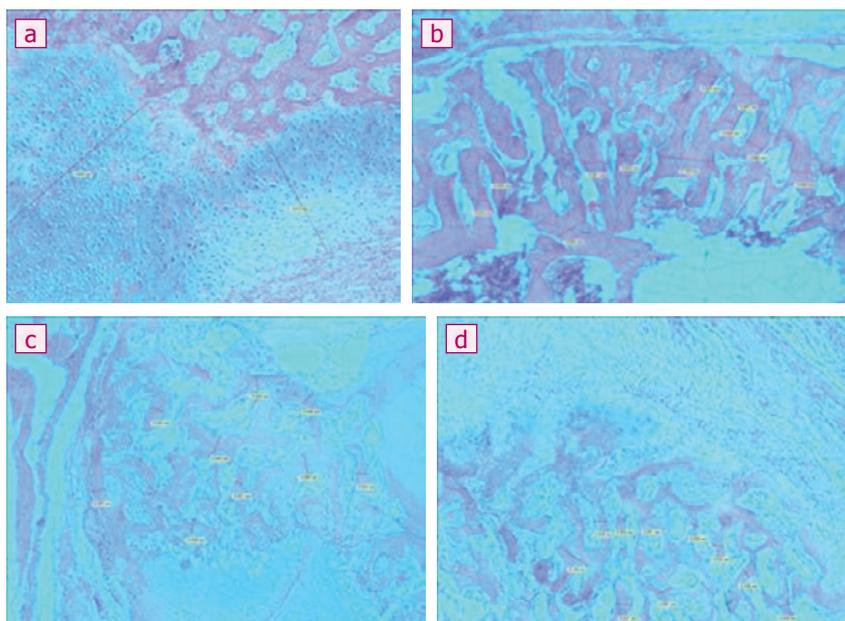
С другой стороны, перелом кости всегда сопряжен с повреждением близлежащих тканей, кровеносных сосудов, нервных волокон. В условиях гомеостаза во взаимных трофических отношениях постоянно находятся нейроны периферических нервных синапсов, органы-мишени и сателлитные клетки. Физиологически дифференцированное, трофическое и функциональное состояние шванновских клеток осуществляется за счет постоянного контакта последних с нервным волокном и иннервируемым органом. При повреждении нервных волокон вследствие травмы (перелома) происходит нарушение трофики не только денервированных органов и тканей, но и нейронов. Активация синтеза нейротрофических факторов в посттравматическом периоде характеризуется кратковременным эффектом и для более длительной их продукции необходима внешняя стимуляция [11, 12].

**Рисунок 2**

**Регенераты исследуемых групп экспериментальных животных:**  
**a) группа I; b) группа II; c) группа III; d) группа IV – 14-е сутки эксперимента. Гематоксилин и эозин. Ув. 100×**

**Figure 2**

**Regenerates of the studied groups of experimental animals: a) group I; b) group II; c) group III; d) group IV – the-14th day of the experiment. Hematoxylin and eosin. Magnification 100×**



С этой точки зрения малоизученным остается так называемый травматический денервационный дефи-

цит и восстановление нейромоторного гомеостаза, тесно связанного с репаративными процессами в кости

[13], а возможность стимуляции регенерации нервных волокон нейротрофинами, ускоряющими спрутинг поврежденных аксонов наряду со свойствами улучшать регенерацию кости, возможно, позволил бы в конечном итоге более комплексно стимулировать процесс репаративной регенерации в кости [14, 15].

Как показано выше, оптимальная консолидация зарегистрирована в группе IV, что может говорить о положительном влиянии тетрапептида Кортексин®. Статистически значимое различие в гистологической картине между группами на ранних стадиях репаративной регенерации свидетельствует о воздействии стимуляторов II и IV групп на хрящевой каллус и воспалительную фазу. Воздействие лекарственного препарата Кортексин® различается во всех стадиях процесса репаративной регенерации. Данное воздействие можно объяснить активацией ключевых молекул – нейротрофинов (NT) и их рецепторов, которые не только играют решающую роль в регуляции развития и поддержания нервной системы, но и принимают непосредственное участие в репарации скелетных тканей (хондрогенез, остеобластогенез, остеокластогенез). Повышенная экспрессия мРНК нейротрофинов NGF (фактор роста нервов), BDNF (нейротрофический фактор головного мозга), NT-3 и NT-4 и их рецепторов Trk (высокоаффинный рецептор на нейроне) наблюдается и в поврежденных костных тканях. Кроме того, NT-3 является как остеогенным, так и ангиогенным фактором, усиливая экспрессию остеогенного фактора BMP-2 (костный морфогенетический белок), а также основного ангиогенного фактора VEGF [14-16].

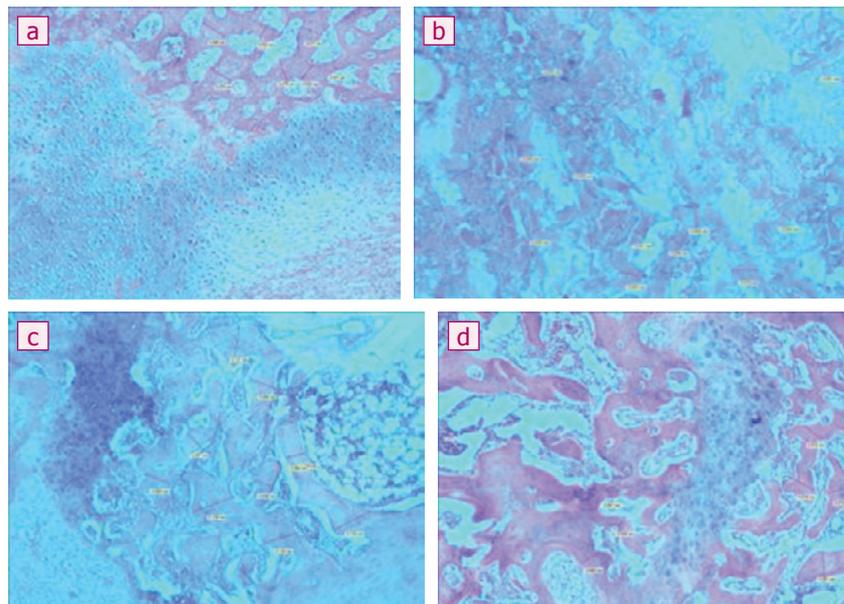
Кроме того, препарат Кортексин® оказывает положительное влияние на течение стрессовых реакций (повышает адаптационные возможно-

### Рисунок 3

Регенераты исследуемых групп экспериментальных животных: а) группа I; б) группа II; с) группа III; д) группа IV – 28-е сутки эксперимента. Гематоксилин и эозин. Ув. 100×

### Figure 3

Regenerates of the studied groups of experimental animals: a) group I; b) group II; c) group III; d) group IV – the-28th day of the experiment. Hematoxylin and eosin. Magnification 100×



сти макроорганизма), на клеточные защитные реакции (улучшается миграция клеток в очаг повреждения). В исследовании Рудаковой Л.Ю. и соавт. при применении данного препарата в комплексном лечении продемонстрировано снижение воспалительных осложнений и сроков госпитализации у пациентов с переломом нижней челюсти и черепно-мозговой травмой [16, 17].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эпигенетический регулятор Кортексин®, являясь ноотропным средством и обладая нейротропным действием, связанным с активацией пептидов нейронов и нейротрофических факторов [18], по нашему мнению, стимулирует ремоделирование костной ткани через вышеуказанные механизмы. Полученные положительные результаты применения

данного лекарственного средства в экспериментальном исследовании позволяют предположить, что его использование у пациентов с переломами длинных костей будет способствовать улучшению репаративных процессов костной ткани. Необходимо продолжить изучение влияния пептидных препаратов надкостницы и выделения на их основе новых видов эпигенетических регуляторов, что, возможно, позволит получить лучший стимулирующий эффект для репаративной регенерации костной ткани.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Mills LA, Aitken SA, Simpson AHRW. The risk of non-union per fracture: current myths and revised figures from a population of over 4 million adults. *Acta Orthop.* 2017; 88(4): 434-439. DOI: 10.1080/17453674.2017.1321351
2. Sadykov RI, Akhtyamov IF. Modern methods of medication and local therapy for delayed fracture consolidation (literature review). *The Genius of Orthopedics.* 2022; 28(1): 116-122. Russian (Садыхов Р.И., Ахтямов И.Ф. Современные методы медикаментозной и локальной терапии замедленной консолидации переломов (обзор литературы) //Гений ортопедии. 2022. Т. 28, №1. С. 116-122.) DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-1-116-122
3. Handbook Vidal. *Publisher: Vidal Rus.* 2023. 1160 p. ISBN: 978-5-6044438-4-2. Russian (Справочник Видаль. Издательство: Видаль Рус, 2023. 1160 с.) ISBN: 978-5-6044438-4-2

4. Stepanov AV, Tsepelev VL, Tsepelev SL, Ayushiev OD. Peptide regulators of humoral immunity. Chita: Poisk. 2002. 157 p. Russian (Степанов А.В., Цепелев В.Л., Цепелев С.Л., Аюшиев О.Д. Пептидные регуляторы гуморального иммунитета. Чита: Поиск. 2002. 157 с.) ISBN 5-93119-091-0

5. Microscopic technique: manual /edited by DS Sarkisova, YuL Perov. Moscow: Medicine. 1996. 544 p. Russian (Микроскопическая техника: руководство /под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. Москва: Медицина. 1996. 544 с.) ISBN: 5-225-02820-9)

6. Alentado VJ, Knox AM, Staut CA, McGuire AC, Chitwood JR, Mostardo SL, et al. Validation of the modified radiographic union score for tibia fractures (mRUST) in murine femoral fractures. *Front Endocrinol.* 2022; 13: 911058. DOI: 10.3389/fendo.2022.911058

7. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. 2022. 19 p. URL: <https://icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (date of the application: 18.04.2023)

8. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature: the SAMPL guidelines. *Medical Writing.* 2016; 25(3): 31-36. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4

9. Baht GS, Vi L, Alman BA. The role of the immune cells in fracture healing. *Curr. Osteoporos Rep.* 2018; 16(2): 138-145. DOI: 10.1007/s11914-018-0423-2

10. Rodríguez-Merchán EC. A review of recent developments in the molecular mechanisms of bone healing. *Int J Mo. Sci.* 2021; 22(2): 767. DOI: 10.3390/ijms22020767

11. Brazill JM, Beeve AT, Craft CS, Ivanusic JJ, Scheller EL. Nerves in bone: evolving concepts in pain and anabolism. *J Bone Miner. Res.* 2019; 34(8): 1393-1406. DOI: 10.1002/jbmr.3822

12. Karagyaur MN, Makarevich PI, Shevchenko EK, Stambolsky DV, Kalinina NI, Parfyonova EV. Modern approaches to peripheral nerve regeneration after injury: the prospects of gene and cell therapy. *Genes and cells.* 2017; 12(1): 6-14. Russian (Карагяур М. Н., Макаревич П. И., Шевченко Е. К., Стамбольский Д. В., Калинина Н. И., Парфёнова Е. В. Современные подходы к регенерации периферических нервов после травмы: перспективы генной и клеточной терапии //Гены и Клетки. 2017. Т. 12, № 1.С. 6-14.) DOI: 10.23868/201703001

13. Wan Q, Qin W, Ma Y, Shen M, Li J, Zhang Z, et al. Crosstalk between bone and nerves within bone. *Adv Sci (Weinh).* 2021; 8(7): 2003390. DOI: 10.1002/adv.202003390

14. Su YW, Zhou XF, Foster BK, Grills BL, Xu J, Xian CJ. Roles of neurotrophins in skeletal tissue formation and healing. *J Cell Physiol.* 2018; 233(3): 2133-2145. DOI 10.1002/jcp.25936

15. Su YW, Chim SM, Zhou L, Hassanshahi M, Chung R, Fan C, et al. Osteoblast derived-neurotrophin3 induces cartilage removal proteases and osteoclast-mediated function at injured growth plate in rats. *Bone.* 2018; 116: 232-247. DOI 10.1016/j.bone.2018.08.010

16. Gomazkov OA. Cortexin: molecular mechanisms and targets of neuroprotective activity. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015; 115(8): 99-104. Russian (Гомазков О.А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности //Журнал неврологии и психиатрии. 2015. Т. 115, № 8. С. 99-104.) DOI: 10.17116/jnevro20151158199-104

17. Rudakova LYu, Vitkovskiy YuA, Pinelis IS. Influence of cortexin on clinical progression and lymphocyteplatelet adhesion of the patients having mandible fracture and closed craniocerebral trauma. *The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2012; (2): 53-58. Russian (Рудакова Л.Ю., Витковский Ю.А., Пинелис И.С. Влияние Кортексина® на клиническое течение и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию у больных с переломом нижней челюсти и закрытой черепно-мозговой травмой //Забайкальский медицинский вестник. 2012. № 2. С. 53-58.) URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 30.03.2023)

18. Kuznik BI, Davydov SO, Popravka ES, Lin'kova NS, Kozina LS, Khavinson VKh. Regulation and neuroprotective protein FKBP1b. *Mol Biol.* 2019; 53(2): 339-348. Russian (Кузник Б.И., Давыдов С.О., Поправка Е.С., Линькова Н.С., Козина Л.С., Хавинсон В.Х. Эпигенетические механизмы пептидной регуляции нейропротекторный белок FKBP1b //Молекулярная биология. 2019. Т. 53, № 2. С. 339-348.) DOI 10.1134/S0026898419020095

**Сведения об авторах:**

**Миromanov A.M.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, г. Чита, Россия.

**Гусев К.А.**, к.м.н., ассистент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, г. Чита, Россия.

**Миromanova O.B.**, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России, г. Чита, Россия.

**Миromanova N.A.**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, г. Чита, Россия.

**Адрес для переписки:**

Миromanov Александр Михайлович, ул. Горького 39а, г. Чита, Россия, 672000

Тел: +7 (924) 386-18-16

E-mail: miromanov\_a@mail.ru

**Статья поступила в редакцию:** 03.04.2023

**Рецензирование пройдено:** 21.04.2023

**Подписано в печать:** 01.06.2023

**Information about authors:**

**Miromanov A.V.**, MD, PhD, professor, chief of department of traumatology and orthopedics, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

**Gusev K.A.**, candidate of medical sciences, assistant of department of traumatology and orthopedics, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

**Miromanova O.B.**, candidate of medical sciences, associate professor of department of traumatology and orthopedics, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

**Miromanova N.A.**, MD, PhD, associate professor, chief of department of pediatric infections, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

**Address for correspondence:**

Miromanov Alexander Mikhailovich, Gorkogo 39a, Chita, Russia, 672000

Tel: +7 (924) 386-18-16

E-mail: miromanov\_a@mail.ru

**Received:** 03.04.2023

**Review completed:** 21.04.2023

**Passed for printing:** 01.06.2023