

ОБОСНОВАНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО АУТОРЕГЕНЕРАТА С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ IN VIVO)

RATIONALE FOR BONE AUTO-REGENERATE TRANSPLANTATION TO OPTIMIZE THE PROCESSES OF REPARTIVE OSTEOGENESIS (IN VIVO EXPERIMENTAL STUDY)

Муханов М.Л. Mukhanov M.L.
Блаженко А.Н. Blazhenko A.N.
Веровкин А.А. Verevkin A.A.
Полюшкин К.С. Polyushkin K.S.
Мелконян К.И. Melkonyan K.I.
Родин М.И. Rodin M.I.
Родин И.А. Rodin I.A.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Kuban State Medical University,

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина», г. Краснодар, Россия

Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilin, Krasnodar, Russia

Замещение дефектов костной ткани, а также стимуляция репаративного остеогенеза являются важными проблемами современной травматологии и ортопедии. Их решение расширит возможности оказания помощи пациентам, что сократит сроки лечения и реабилитации.

Некоторые методики, применяемые в настоящее время, позволяют влиять на скорость консолидации переломов костей и заполнять относительно небольшие дефекты костной ткани. С этой целью применяют такие биологические среды, как плазма крови, обогащенная тромбоцитами, аспират костного мозга в виде взвеси, а также ряд факторов роста, полученных синтетическим путем. Они показали хорошие результаты в лечении пациентов с травмами и их последствиями, однако обладают существенными недостатками и ограничениями применения, а следовательно, не могут полностью удовлетворить запросы современной травматологии и ортопедии. В связи с этим актуальны поиск и разработка качественно новых подходов к оптимизации процессов репаративного остеогенеза, способных дополнить существующие методики или выступить в качестве самостоятельного способа стимуляции репаративного остеогенеза.

Цель — оценить возможности трансплантации костного ауторегенерата для оптимизации процессов репаративного остеогенеза в условиях эксперимента *in vivo*.

Материалы и методы. Настоящий эксперимент был выполнен на 12 баранах романовской породы в возрасте от 1 до 1,5 лет средней массой $29,4 \pm 3,7$ кг, которых случайным образом разделили на две группы.

Животным исследуемой группы на первом этапе эксперимента была выполнена остеотомия гребня крыла подвздошной кости с целью получения

Replacements of bone tissue defects, as well as stimulation of reparative osteogenesis, are important problems of modern traumatology and orthopedics. Their solution will expand the possibilities of providing assistance to patients, which will reduce the time of treatment and rehabilitation. Some techniques currently used make it possible to influence the rate of consolidation of bone fractures and fill relatively small defects in bone tissue. For this purpose, biological media such as blood plasma enriched with platelets, bone marrow aspirate in the form of a suspension, as well as a number of growth factors obtained synthetically are used. They have shown good results in the treatment of patients with injuries and their consequences, but they have significant disadvantages and limitations of use, and therefore cannot fully satisfy the needs of modern traumatology and orthopedics. In this regard, it is relevant to search and develop qualitatively new approaches to optimizing the processes of reparative osteogenesis, which can complement existing methods or act as an independent method of stimulating reparative osteogenesis.

Objective – to evaluate the possibilities of bone autoregenerate transplantation to optimize the processes of reparative osteogenesis under experimental conditions *in vivo*.

Materials and methods. This experiment was carried out on 12 Romanov rams aged from 1 to 1.5 years with an average weight of 29.4 ± 3.7 kg, which were randomly divided into two groups.

At the first stage of the experiment, the animals of the study group underwent osteotomy of the iliac wing crest in order to obtain the bone

Для цитирования: Муханов М.Л., Блаженко А.Н., Веровкин А.А., Полюшкин К.С., Мелконян К.И., Родин М.И., Родин И.А. ОБОСНОВАНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО АУТОРЕГЕНЕРАТА С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ IN VIVO) // ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2023. № 4, С. 54-62.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/492>

DOI: 10.24412/1819-1495-2023-4-54-62

костного ауторегенерата, вторым этапом (на 5-е сутки после остеотомии) – трансплантация ауторегенерата в зону дефекта костной ткани и последующая сравнительная оценка данных рентгенографии (на 7, 14 и 21-е сутки). На 21-е сутки часть животных была выведена из эксперимента для выполнения аутопсии, гистологического и иммуногистохимического анализа.

Результаты. Установлено, что применение ауторегенерата с целью локальной стимуляции процессов репаративного остеогенеза позволяет добиться консолидации перелома и заполнения дефектов вновь образованной костной тканью. Анализ серии рентгенограмм показал, что на 21-е сутки в исследуемой группе животных признаки формирования костной мозоли, заполняющей дефект костной ткани, были выявлены в 100 % случаев, в то время как у животных контрольной группы они отмечены лишь в месте контакта костных отломков ($p < 0,001$). При проведении гистологического и иммуногистохимического исследований в образцах из зоны модели перелома, полученных от животных исследуемой группы, выявлены признаки активного остеогенеза, в частности наличие значительного количества лакун с клеточным компонентом; иммунофенотипирование клеточных элементов зоны регенерации показало высокое содержание остеокальцин-позитивных клеток ($p = 0,015$) и большое количество остеопонтин-позитивных клеток ($p = 0,009$).

Заключение. Трансплантация ауторегенерата представляет собой безопасную и эффективную процедуру локальной стимуляции процессов репаративного остеогенеза, а также может быть использована с целью замещения локальных дефектов костной ткани.

Ключевые слова: консолидация переломов; замещение дефектов костной ткани; ауторегенерат; репаративный остеогенез

autoregenerate. At the second stage (on the 5th day after osteotomy), transplantation of the autoregenerate into the area of the bone tissue defect and subsequent comparative assessment of radiographic data (on days 7, 14 and 21) were performed. On the 21st day, some of the animals were removed from the experiment to perform autopsy, histological and immunohistochemical analysis.

Results. It has been established that the use of autoregenerate for the purpose of local stimulation of the processes of reparative osteogenesis makes it possible to achieve fracture consolidation and filling of defects with newly formed bone tissue. Analysis of a series of radiographs showed that on the 21st day in the study group of animals, signs of the formation of callus filling the bone tissue defect were detected in 100 % of cases, while in animals of the control group they were noted only at the site of contact of bone fragments ($p < 0.001$). When conducting histological and immunohistochemical studies in samples from the fracture model area obtained from animals of the study group, signs of active osteogenesis were revealed, in particular the presence of a significant number of lacunae with a cellular component. Immunophenotyping of cellular elements of the regeneration zone showed a moderate content of osteocalcin-positive cells ($p = 0.015$) and a low number of osteopontin-positive cells ($p = 0.009$).

Conclusion. Autoregenerate transplantation is a safe and effective procedure for local stimulation of reparative osteogenesis processes, and can also be used to replace local bone tissue defects.

Key words: consolidation of fractures; replacement of bone tissue defects; autoregenerate; reparative osteogenesis

В современном мире на фоне растущего уровня травматизма [1] ряд авторов отмечают увеличение количества пациентов с переломами, сопровождающимися нарушением консолидации, формированием зоны асептического некроза и в итоге – дефектом костной ткани [2-4]. В связи с этим существует потребность в разработке и внедрении в клиническую практику новых методов лечения, позволяющих оказывать положительное влияние на репаративный остеогенез. Современная травматология и ортопедия располагает некоторыми методиками стимуляции репаративного остеогенеза, которые позволяют заместить дефекты относительно небольших размеров – дистракционно-компрессионного остеосинтеза [5, 6], оперативные вмешательства с использованием костнопластических материалов как живого, так и неживого происхождения [7, 8].

Особый интерес для стимуляции репаративного остеогенеза и замещения больших дефектов костной ткани представляет использование продуктов костно-тканевой инженерии. Однако их внедрение в широкую клиническую практику ограничено рядом нерешенных,

принципиальных вопросов, таких как эффективность, безопасность, а также стоимость конечного продукта [9, 10], а уже применяемые материалы обладают преимущественно остеокондуктивными свойствами [13].

Перспективным направлением локальной стимуляции репаративного остеогенеза является применение «естественных стимуляторов» репаративных процессов [2, 3, 11], например, введение в зону перелома взвеси аспирата костного мозга (bone marrow aspirate stem cell concentrate (BMAC)) [3, 11], применение обогащенной тромбоцитами плазмы (platelet rich plasma (PRP)) [2], а также факторов роста, полученных синтетическим путем, таких как фактор роста фибробластов (fibroblast growth factors (FGF)) и различных костных морфогенетических белков (bone morphogenetic proteins (BMPs)) [3] и др. Однако применение PRP или BMAC направлено на неспецифическую стимуляцию репаративных процессов, а стоимость терапии при помощи костных морфогенетических белков пока экономически нецелесообразна для широкого внедрения.

Таким образом, современные методики, применяемые для стимуляции процессов репаративного остеогенеза, не обладают специфической активностью относительно процессов остеогенеза, за исключением терапии при помощи BMPs. В связи с этим актуальны поиск и разработка качественно новых способов, способных дополнить уже существующие или выступить в качестве самостоятельного метода стимуляции репаративного остеогенеза [2, 3, 13, 14].

Цель исследования – оценить возможности трансплантации костного ауторегенерата для оптимизации процессов репаративного остеогенеза в условиях эксперимента *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе выполнения работы все манипуляции с животными проводили согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986), была проведена

экспертиза исследования в независимом этическом комитете ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 80 от 27.09.2019 г.).

В рамках острого эксперимента осуществлялось изучение возможности влияния трансплантированного костного ауторегенерата [14] на репаративный остеогенез при консолидации травматического перелома большеберцовой кости и восстановление костного дефекта, искусственно созданного во время выполнения хирургического вмешательства.

Настоящий эксперимент был выполнен на 12 баранах романовской породы в возрасте от 1 до 1,5 лет средней массой $29,4 \pm 3,7$ кг, которых случайным образом разделили на две группы: в исследуемую группу вошли 7 животных с моделью перелома большеберцовой кости, которым выполнена трансплантация ауторегенерата с целью стимуляции репаративного остеогенеза; контрольную группу составили 5 животных, у которых сращение перелома большеберцовой кости проходило без использования каких-либо средств локальной стимуляции репаративного остеогенеза.

На первом этапе эксперимента животным исследуемой группы осуществлялась остеотомия гребня крыла подвздошной кости с целью получения костного ауторегенерата (патент РФ на изобретение № 2783642 «Способ стимуляции репаративного остеогенеза в эксперименте») (рис. 1) [14].

На втором этапе на 5-е сутки после остеотомии крыла подвздошной кости у животных, входящих в исследуемую группу, была выполнена остеотомия большеберцовой кости с целью создания модели травматического перелома с клиновидным дефектом, препятствующим нормальному сращению, и проведена локальная стимуляция репаративного остеогенеза при помощи трансплантации ауторегенерата, полученного на первом этапе.

У животных контрольной группы была сформирована аналогичная модель травматического перелома, но без какой-либо локальной стимуляции репаративного остеогенеза.

Фиксация перелома выполнена по технологии наkostного остеосинтеза с применением динамической компрессионной пластины ограниченного контакта (LC-DCP) (рис. 2, 3). С целью профилактики перелома пластины и миграции винтов в связи с ранней нагрузкой наложена лонгетная повязка из полимерного материала.

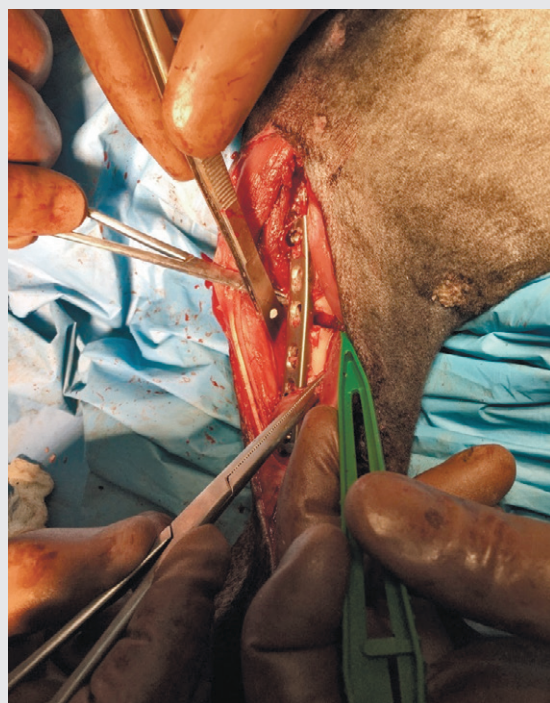
Оценку результатов применения ауторегенерата проводили на основании визуальной оценки рентгенологической картины (наличия на рентгенограммах тени костной мозоли) на 7, 14 и 21-е сутки, а также данных, полученных на трупном материале лабораторных животных после выведения их из эксперимента.

Рисунок 1
Трансплантация ауторегенерата
Figure 1
Autoregenerate transplantation



Рисунок 2
Модель перелома
большеберцовой кости,
вид в операционной
ране

Figure 2
A model of a tibial
fracture, a view in an
operating wound



В дополнение к клиническим данным в исследуемой и контрольной группах были произведены сравнительный гистологический и иммуногистохимический анализы новообразованной костной ткани.

Для гистологического исследования фрагменты костной ткани из области сформированной модели травматического перелома фиксировали в течение 24 часов в растворе 10%-ного нейтрального формалина, затем проводили декальцинацию в течение четырех суток в растворе на основе натриевой соли ЭДТА «СофтиДек» (БиоВитрум, Россия). Проводку материала в парафин выполняли по стандартной методике на автоматическом гистопроцессоре Leica TP 1020 (Германия). При помощи ротационного микротомы Leica RM2235 (Германия) из полученных парафиновых блоков изготовили срезы толщиной 5 мкм, которые были окрашены гематоксилином Гарриса и эозином по стандартной методике. Для получения микрофотографий гистологических препаратов использовали микроскоп Olympus IX51 с фотонасадкой XC50 (Olympus, Япония). Компьютерную морфометрию выполняли с помощью программы ImageJ (НИН, США). Чтобы подсчитать клеточные элементы, мы применили показатель абсолютной численной плотности – общего количества клеток в одном изображении при увеличении объектива $\times 20$.

Для иммуногистохимического анализа использовали антитела к остеокальцину (DF12303), остеопонтину (DF6395), костному морфогенетическому белку 7 типа (AF5193), тромбоцитарно-эндотелиальной молекуле клеточной адгезии 1 типа (AF5277) и маннозному рецептору 2 типа (AF0564).

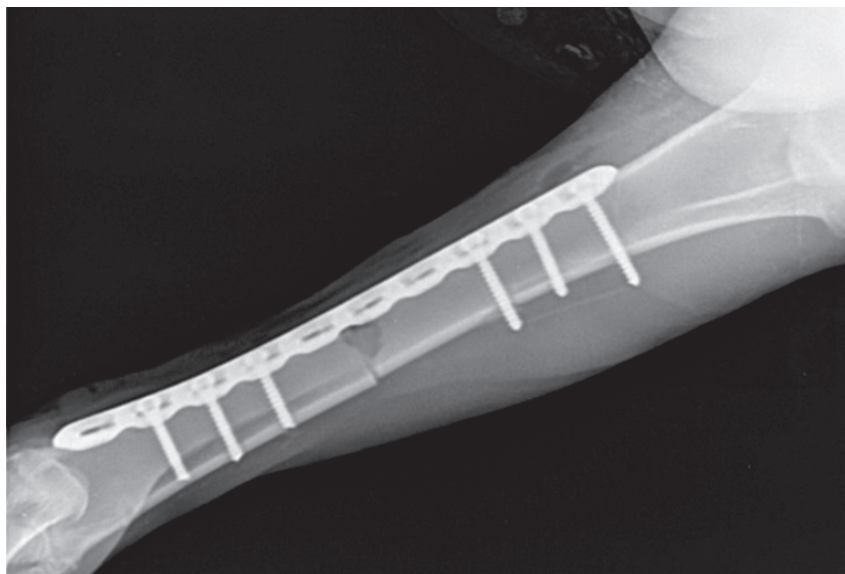
Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью табличного процессора Microsoft Excel 2010 (США) с надстройкой «Пакет анализа» и с использованием программы SPSS Statistics 22.0. Поскольку объем выборки был небольшой, оценку результатов проводили при помощи непараметрических методов, в случаях оценки количественных показателей в распределении определяли медиану, а также 1-й и 3-й

Рисунок 3

Рентгенологический контроль в 1-е сутки после фиксации перелома

Figure 3

X-ray control on the first day after fixation of the fracture



квартили (Me (25%; 75%)), в случаях оценки качественных критериев определяли частоту их появления, выраженную в процентах (%). Для сравнительного статистического анализа был использован метод непараметрической статистики критерий χ^2 для четырехпольных таблиц. Статистически значимыми признавались результаты при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке результатов проведенного эксперимента был осуществлен сравнительный анализ рентгенограмм на наличие или отсутствие признаков образования костной мозоли в месте перелома, а также грушного материала, полученного от животных, выведенных из эксперимента путем эвтаназии.

При анализе серий рентгенограмм получены убедительные данные (признаки наличия тени костной мозоли), свидетельствующие о том, что у животных исследуемой и контрольной групп скорость консолидации переломов различалась. Признаки тени костной мозоли были выявлены у одного животного из контрольной группы уже на 7-е сутки, а на 14-е сутки явные признаки образования костной мозоли отмечены на рентгенограммах 4 животных, в то время как в контрольной группе признаки формирования костной мозоли были отмечены на рентгенограммах лишь

у одного животного (табл.). Таким образом, в исследуемой группе животных на 21-е сутки эксперимента интенсивность репаративного остеогенеза была выше, чем в контрольной.

В исследуемой группе удалось получить достаточное количество костной ткани, необходимой для сращения перелома (рис. 4а), в отличие от контрольной группы, где условия эксперимента не позволили сформироваться костной мозоли, необходимой для консолидации перелома (рис. 4б).

Для выполнения морфологических исследований (аутопсии, гистологического и иммуногистохимического исследований ткани) из области формирования костной мозоли на 21-е сутки из эксперимента путем эвтаназии были выведены по два животных каждой группы.

На аутопсии при исследовании участка модели травматического перелома в исследуемой группе отмечена консолидация перелома и перестройка ауторегенерата в костную ткань, с образованием обширной костной мозоли (стрелка 1, рис. 5), значительно превышающей толщину кортикального слоя кости (стрелка 2, рис. 5), заполнение, сформированного клиновидного дефекта костной тканью ($n = 2$). Следует отметить, что костной тканью были заполнены также костномозговой канал (стрелка 3, рис. 5) и

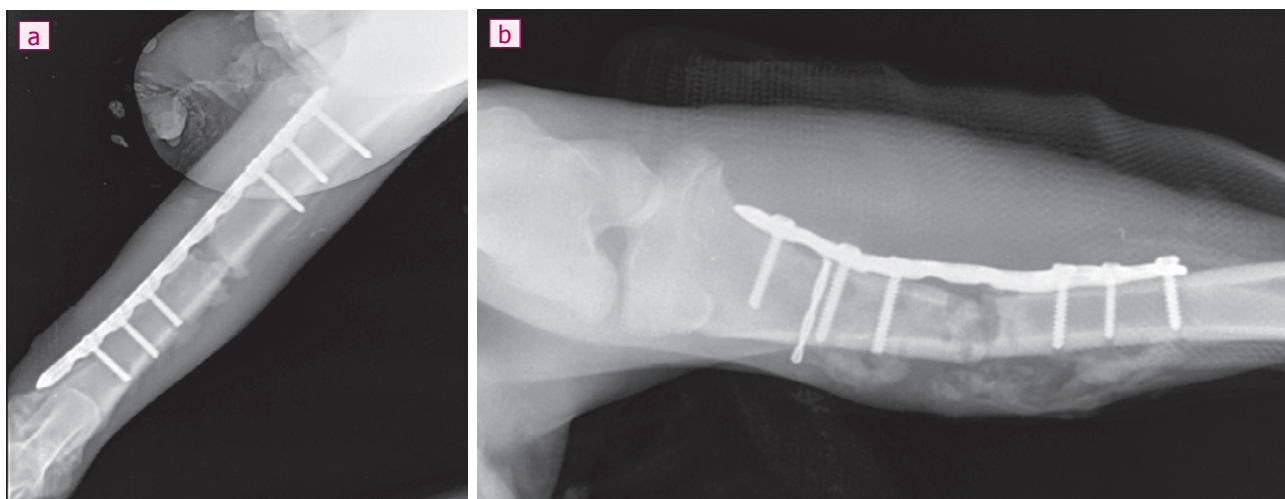
Рентгенологические признаки X-ray signs	Исследуемая группа Study group (n = 7)	Контрольная группа Control group (n = 5)	Критерий χ^2 χ^2 test
Наличие на рентгенограммах тени костной мозоли (7-е сутки) Presence of a shadow of callus on radiographs (7th day)	14 %	0 %	$\chi^2 = 15.1$; $p < 0.001$
Наличие на рентгенограммах тени костной мозоли (14-е сутки) Presence of a shadow of callus on radiographs (14th day)	57 %	10 %	$\chi^2 = 49.6$; $p < 0.001$
Наличие на рентгенограммах тени костной мозоли (21-е сутки) Presence of a shadow of callus on radiographs (21st day)	100 %	10 %	$\chi^2 = 163.6$; $p < 0.001$

Рисунок 4

Контрольные рентгенограммы модели перелома большеберцовой кости на 21-е сутки эксперимента: а) животного исследуемой группы; б) животного контрольной группы

Figure 4

Control radiographs of the tibial fracture model performed on the 21st day of the experiment: a) an animal from the study group; b) an animal from the control group



пространство под пластиной (стрелка 4, рис. 5). В контрольной группе заполнения сформированного ранее костного дефекта не наблюдалось, а признаки формирования костной мозоли отмечены лишь в месте непосредственного контакта костных отломков ($n = 2$).

В ходе гистологического анализа срезов костной ткани из области модели травматического перелома большеберцовой кости, полученных от животных исследуемой группы ($n = 4$), выявлены существенные признаки формирования

костной ткани (рис. 6): большое количество клеток-предшественников костной ткани; формирующиеся кровеносные сосуды; соединительнотканые волокна, имеющие упорядоченную структуру. При аналогичном исследовании срезов костной ткани животных контрольной группы ($n = 4$) указанных признаков выявлено не было (рис. 7).

Результаты иммуногистохимического анализа в образцах, полученных от животных исследуемой группы, свидетельствовали об ак-

тивном остеогенезе в зоне модели перелома: наблюдалось значительное количество лакун с клеточным компонентом (рис. 8), а также обилие тонкостенных капилляров, дающих положительную реакцию на тромбоцитарно-эндотелиальную молекулу клеточной адгезии CD31, что свидетельствовало о формировании микрососудистого русла. Коэффициент площади окрашивания CD31 составил 4,6 (4,0; 5,0) %. Иммуногистохимическое исследование с антителами к остеокальцину и остеопон-

тину показало наличие множества клеток, диффузно расположенных в образце, дифференциация которых проходит в остеогенном направлении. Коэффициент площади окрашивания для остеокальцина составил 11,5 (10,6; 11,8) %, а для остеопонтинина – 6,5 (5,9; 7,1) %.

В образцах, полученных от животных контрольной группы, наблюдалась выраженная фиброно-хрящевая метаплазия в области сформированной модели перелома с клиновидным дефектом костной ткани. Трабекулы новообразованной кости были значительной тоньше, клеточный компонент менее выражен. Иммунофенотипирование клеточных элементов зоны регенерации выявило умеренное содержание остеокальцин-позитивных клеток и низкое количество остеопонтин-позитивных клеток. Коэффициент площади окрашивания остеокальцина составил 5,3 (4,8; 5,8) %, а остеопонтинина – 2,2 (2,0; 2,4) %. Кроме того, выявлено значительное присутствие MRC2-позитивных клеток, представленных макрофагами в соединительной ткани и остеокластами – в новообразованной кости, что указывало на умеренно выраженное воспаление с сопутствующей резорбцией костного вещества. Коэффициент площади окрашивания

Рисунок 5
Участок большеберцовой кости (описание в тексте)
Figure 5
Section of the tibia (description in the text)



маннозного рецептора составил 3,2 (3,0; 3,5) %.

При сравнении количественных иммунофенотипических показателей видно, что в исследуемой группе коэффициент площади окрашивания остеокальцина больше, чем в контрольной в 2,2 раза ($p = 0,015$,

критерий χ^2), экспрессия остеопонтинина выше в 3,0 раза ($p = 0,009$, критерий χ^2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ауторегенерат, полученный и апробированный в ходе эксперимента, показал свой потенциал в

Рисунок 6
Гистологическое исследование. Фрагмент большеберцовой кости из зоны модели перелома животного исследуемой группы. Увеличение $\times 20$
Figure 6
Histological examination. A fragment of the tibia from the zone of the fracture model of an animal from the study group. Magnification: $\times 20$

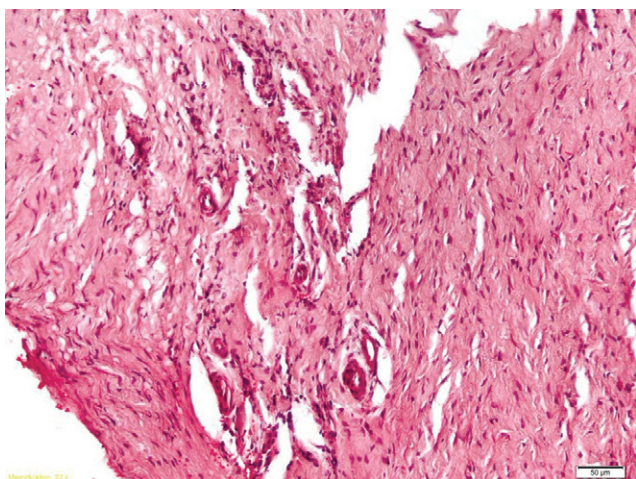
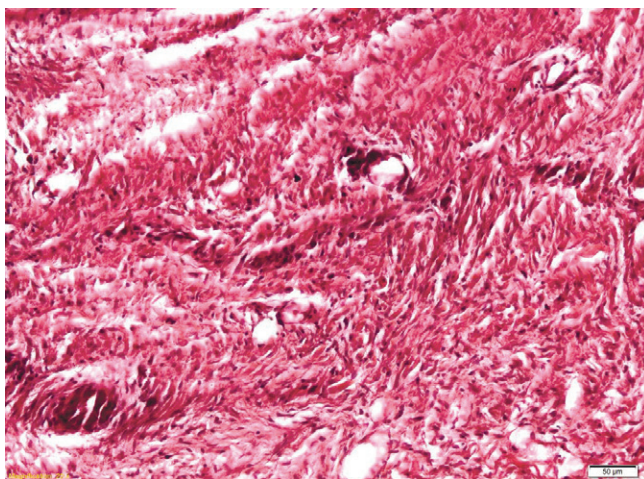


Рисунок 7
Гистологическое исследование. Фрагмент большеберцовой кости из зоны модели перелома животного контрольной группы. Увеличение: $\times 20$
Figure 7
Histological examination. A fragment of the tibia from the zone of the fracture model of an animal from the control group. Magnification: $\times 20$



процессах локальной стимуляции репаративного остеогенеза: при гистологическом исследовании выявлено значительно большее количество лакун с клеточным компонентом, клеток-предшественников костной ткани, формирующиеся кровеносные сосуды, соединительнотканые волокна имели упорядоченную структуру.

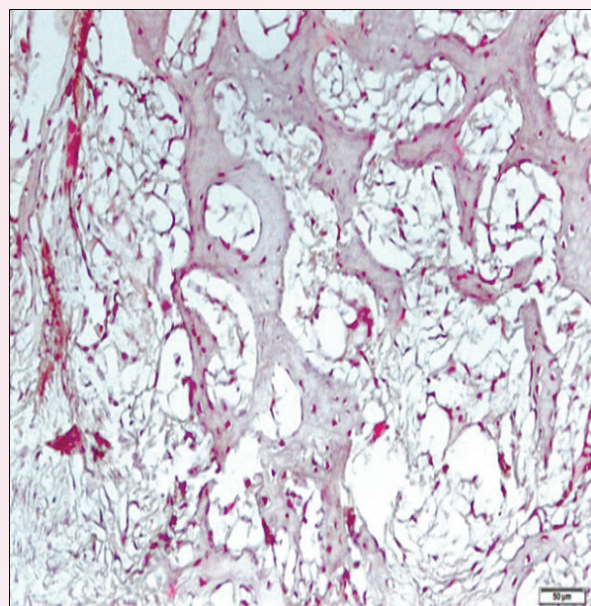
Иммуногистохимический анализ с антителами к остеокальцину и остеопонтину показал наличие множества клеток, диффузно расположенных в образце, дифференциация которых проходит в остеогенном направлении, а также выявил признаки активного остеогенеза: значительное количество лакун с клеточным компонентом, обилие тонкостенных капилляров, дающих положительную реакцию на тромбоцитарно-эндотелиальную молекулу клеточной адгезии CD31, что свидетельствовало о формировании микрососудистого русла.

При оценке рентгенограмм установлено, что в исследуемой группе формирование костной мозоли проходило интенсивнее, чем в контрольной. На аутопсии у животных исследуемой группы отмечена консолидация перелома и перестройка ауторегенерата в костную ткань, с образованием обширной костной мозоли, превышающей толщину кортикального слоя кости в 2-4 раза, тогда как в контрольной группе консолидация перелома отмечена лишь в месте контакта отломков, а сформированный клиновидный дефект остался не заполненным костной мозолью.

Таким образом, оптимизация процессов репаративного остеогенеза посредством трансплантации ауторегенерата костной ткани является безопасной методикой, лишенной антигенной активности

Рисунок 8
Признаки регенерации костной ткани у экспериментального животного (описание в тексте).
Увеличение: ×20

Figure 8
Signs of bone tissue regeneration in an experimental animal (description in the text).
Magnification: ×20



и позволяющей добиться сращения переломов даже при наличии сформировавшегося костного дефекта.

Преимуществами данного метода являются высокая биосовместимость, оптимальное соотношение цитокинов (факторов роста), простота применения способа. К относительным недостаткам можно отнести формирование дополнительной костной раны в области крыла подвздошной кости. Однако данная зона функционально не значима, а после заживления костной раны не остается дефекта в месте забора аутопереносимого трансплантата, в отличие от традиционной методики взятия участка гребня крыла подвздошной кости.

Представленная технология показала хорошие результаты в ходе экспериментального исследования *in vivo* на крупных животных, в дальнейшем требуется ее изучение и внедрение в клиническую практику отделений травматолого-ортопедического профиля с целью

создания протоколов выполнения предложенной процедуры.

ВЫВОДЫ

1. Применение ауторегенерата с целью локальной стимуляции процессов репаративного остеогенеза позволяет добиться консолидации перелома и заполнения дефектов новообразованной костной тканью.
2. Трансплантация ауторегенерата дает возможность заполнять дефекты костной ткани, не выполняя резекцию участка гребня крыла подвздошной кости.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-415-233004/19 (20) «р_мол_а» от 22.04.2019 г.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтных интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Alekseenko SN, Redko AN, Karipidi RK, Zakharchenko Yul. Primary disability of the adult population of the Krasnodar territory due to road accidents. *Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry*. 2017; (4): 44-48. Russian (Алексеенко С.Н., Редько А.Н., Карипиди Р.К., Захарченко Ю.И. Первичная инвалидность взрослого населения Краснодарского края вследствие дорожно-транспортных происшествий //Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2017. № 4. С. 44-48.)

2. Blazhenko AN, Rodin IA, Ponkina ON, Mukhanov ML, Samoilova AS, Verevkin AA, et al. The effect of A-PRP therapy on the reparative regeneration of bone tissue in fresh fractures of limb bones. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019; 3(15): 32-38. Russian (Блаженко А.Н., Родин И.А., Понкина О.Н., Муханов М.Л., Самойлова А.С., Веревкин А.А. и др. Влияние А-PRP-терапии на репаративную регенерацию костной ткани при свежих переломах костей конечностей //Иновационная медицина Кубани. 2019. № 3(15). С. 32-38.)
3. Sadykov RI, Akhtyamov IF. Local factors of reparative osteogenesis stimulation (literature review). *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2020; (3): 23-30. Russian (Садыков Р.И., Ахтямов И.Ф. Локальные факторы стимуляции репаративного остеогенез (обзор литературы) //Кафедра травматологии и ортопедии. 2020. № 3. С. 23-30.)
4. Shastov AL. The problem of replacement of post-traumatic defects of long bones in the domestic traumatological and orthopedic practice (literature review). *Genius of Orthopedics*. 2018; 24(2): 252-257. Russian (Шастов А.Л. Проблема замещения посттравматических дефектов длинных костей в отечественной травматолого-ортопедической практике (обзор литературы) //Гений ортопедии. 2018. Т. 24, № 2. С. 252-257.)
5. Soldatov YuP, Stogov MV, Ovchinnikov EN, Gubin AV, Gorodnova NV. The apparatus of external fixation of the GA Ilizarov structure. Evaluation of clinical efficacy and safety (literature review). *Genius of Orthopedics*. 2019; 25(4): 588-599. Russian (Солдатов Ю.П., Стогов М.В., Овчинников Е.Н., Губин А.В., Городнова Н.В. Аппарат внешней фиксации конструкции Г.А. Илизарова. Оценка клинической эффективности и безопасности (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2019. Т. 25, №. 4. С. 588-599.)
6. Wakefield SM, Papakostidis C, Giannoudis VP, Mandía-Martínez A, Giannoudis PV. Distraction osteogenesis versus induced membrane technique for infected tibial non-unions with segmental bone loss: a systematic review of the literature and meta-analysis of available studies. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2023; Nov 3. doi: 10.1007/s00068-023-02375-w
7. Giannoudis PV, Krettek C, Lowenberg DW, Tosounidis T, Borrelli J Jr. Fracture healing adjuncts-the world's perspective on what works. *J Orthop Trauma*. 2018; 32 Suppl 1: S43-S47. doi: 10.1097/BOT.0000000000001127
8. Calcei JG, Rodeo SA. Orthobiologics for bone healing. *Clin Sports Med*. 2019; 38(1): 79-95. doi: 10.1016/j.csm.2018.08.005
9. Salgado AJ, Marote A. et al. Cellular Aging Secretes: A Comparison of Bone-Marrow-Derived and Induced Mesenchymal Stem Cells and Their Secretome Over Long-Term Culture. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2023; 19(1): 248-263.
10. Collins MN, Ren G, Young K, Pina S, Reis RL, Oliveira JM. Scaffold Fabrication Technologies and Structure/Function Properties in Bone Tissue Engineering. *Adv Funct Mater*. 2021; 31, 2010609. doi: 10.1002/adfm.202010609
11. Korzh NA, Vorontsov PM., Vishnyakova IV, Samoilova EM. Innovative methods for optimizing bone regeneration: mesenchymal stem cells (message 2) (literature review). *Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 2018; (1): 105-116. Russian (Корж Н.А., Воронцов П.М., Вишнякова И.В., Самойлова Е.М. Инновационные методы оптимизации регенерации кости: мезенхимальные стволовые клетки (сообщение 2) (обзор литературы) //Ортопедия, травматология и протезирование. 2018. № 1. С. 105-116.)
12. Akhtyamov IF, Zhitlova EA, Tsyplakov DE, Boychuk SV, Shakirova FV, Korobeynikova DA. X-ray morphological parallels of the osteoregenerative process when using a drug based on lanthanide

- ethidronates. *Polytrauma*. 2017; (4): 16-22. Russian (Ахтямов И.Ф., Житлова Е.А., Цыплаков Д.Э., Бойчук С.В., Шакирова Ф.В., Коробейникова Д.А. Рентгеноморфологические параллели остеорегенеративного процесса при использовании препарата на основе этидронатов лантаноидов // Политравма. 2017. № 4. С. 16-22.)
13. Talashova IA, Osipova NA, Kononovich NA. Comparative quantitative assessment of the reparative process during implantation of biocompositional materials in bone defects. *Genius of Orthopedics*. 2012; (2): 68. Russian (Талашова И.А., Осипова Н.А., Кононович Н.А. Сравнительная количественная оценка репаративного процесса при имплантации биокomпозиционных материалов в костные дефекты // Гений ортопедии. 2012. № 2. С. 68.)
14. Mukhanov ML, Blazhenko AN, Afaunov AA, Bogdanov SB, Sotnichenko AS, Rusinova TV, Aliev RR. Substantiation of the use of bone autoregenerate to stimulate the processes of reparative osteogenesis (experimental study). *Polytrauma*. 2021; (4): 62-68. Russian (Муханов М.Л., Блаженко А.Н., Афаунов А.А., Богданов С.Б., Сотниченко А.С., Русинова Т.В., Алиев Р.Р. Обоснование использования костного ауторегенерата для стимуляции процессов репаративного остеогенеза (экспериментальное исследование) // Политравма. 2021. № 4. С. 62-68.)

Сведения об авторах:

Муханов М.Л., к. м. н., доцент кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия.

Блаженко А.Н., д. м. н., доцент, профессор кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия.

Веревкин А.А., к. м. н., ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия.

Полюшкин К.С., аспирант кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия.

Мелконян К.И., к. м. н., доцент, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия.

Родин М.И., ассистент кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», г. Краснодар, Россия.

Родин И.А., д. в. н., профессор, профессор кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», г. Краснодар, Россия.

Адрес для переписки:

Муханов Михаил Львович, ул. Артюшкова В.Д., 3-128, г. Краснодар, Россия, 350016
Тел: +7 (961) 509-15-81
E-mail: ortotrauma@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 16.10.2023

Рецензирование пройдено: 30.10.2023

Подписано в печать: 01.12.2023

Information about authors:

Mukhanov M.L., candidate of medical sciences, associate professor of department of orthopedics, traumatology and military field surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Blazhenko A.N., MD, PhD, associate professor of department of orthopedics, traumatology and military field surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Verevkin A.A., candidate of medical sciences, assistant of department of pathological anatomy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Polyushkin K.S., postgraduate student of department of surgery No. 1 of advanced training and professional retraining faculty, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Melkonyan K.I., candidate of medical sciences, associate professor, head of central research laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Rodin M.I., assistant of department of anatomy, veterinary obstetrics and surgery, Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilin, Krasnodar, Russia.

Rodin I.A., Doctor of veterinary Sciences, professor, professor of department of anatomy, veterinary obstetrics and surgery, Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilin, Krasnodar, Russia.

Address for correspondence:

Mukhanov Mikhail Lvovich, Artyushkova V.D. St., 3-128, Krasnodar, Russia, 350016
Tel: +7 (961) 509-15-81
E-mail: ortotrauma@yandex.ru

Received: 16.10.2023

Review completed: 30.10.2023

Passed for printing: 01.12.2023