

И. Ю. Мигулева¹, А. М. Савотченко², М. Н. Петухова¹, А. С. Папанинов¹,
И. Ю. Ключевин¹, О. С. Кислицына¹, В. В. Сластинин¹

ДВЕ НОВЫЕ МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДЕФЕКТА КОСТИ НА ГОЛЕНИ КРЫСЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ПЛАСТИКИ РАЗЛИЧНЫМИ МАТЕРИАЛАМИ

I. Yu. Miguleva, A. M. Savotchenko, M. N. Petukhova, A. S. Papaninov,
I. Yu. Kliukvin, O. S. Kislitsyna, V. V. Slastinin

TWO ORIGINAL RAT TIBIAL BONE DEFECT MODELS FOR THE PURPOSE OF BONE FORMATION AND HEALING PROCESS INVESTIGATIONS AFTER ANY GRAFT OR BONE SUBSTITUTE MATERIAL IMPLANTED

¹ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы, г. Москва

²ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана ДЗ г. Москвы, г. Москва

Представлены техники создания большого монокортикального дефекта и критического сегментарного дефекта на большеберцовой кости крысы. Монокортикальный дефект был выполнен на задних лапах 36 крыс-самцов линии Вистар массой тела 350–450 г, у 20 из них – на обеих голених одномоментно. Сегментарный дефект был сделан на левой голени у 47 крыс, отломки большеберцовой кости после резекции фиксировали титановой пластиной. В 24 случаях дефект был оставлен пустым, в 32 – заполнен костным трансплантатом, в 47 случаях – биоматериалами. Животных выводили из эксперимента в сроки от 1 до 14 нед и более. Частота осложнений составила 4,6 %.

Результаты дают основания считать, что обе представленные модели дефектов могут успешно использоваться в экспериментах на крысах с целью исследования регенерации костной ткани благодаря своей простоте, безопасности и надежности.

Ключевые слова: модель дефекта большеберцовой кости на крысах, остеосинтез пластиной у крыс, сегментарный дефект кости, монокортикальный дефект кости.

Large monocortical tibial bone defect and critical-sized segmental tibial bone defect creation techniques in rat model are represented. A monocortical defect was created in hind limbs of thirty-six male Wistar rats weighed from 350 to 450 g., and in 20 of them defects were created bilaterally in both hind limbs. Segmental defect was created in left hind limb of 47 rats, tibial bone ends were secured with a titanium plate and screws. In total, the defect was left empty in 24 cases, the defect was filled with bone graft in 32 cases, and the defect was filled with bone graft substitutes in 47 cases. The animals were killed at the time from one to fourteen and more weeks after surgery. The complication rate was 4.6 %.

The results of this study suggest, that both represented monocortical and segmental rat tibial bone defect models are valid for the purpose of further bone defect healing investigations in consideration of simplicity, safety, and reliability.

Key words: rat tibial bone defect model, long bones plating in rats, segmental bone defect, monocortical bone defect.

УДК 616.718.5/.6-007-089.844-089.168]-092.9:57.085.1

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в хирургии кисти, как и в травматологии-ортопедии, для пластики значительных дефектов костной ткани различного генеза все чаще предлагаются всевозможные биоматериалы, как импортные, так и отечественного производства, с целью упростить проведение хирургического вмешательства, а также избавить пациента от процедуры взятия

необходимого объема аутокостного материала и ее негативных последствий – морбидности донорской зоны [35, 36]. Вместе с тем, имеющийся клинический опыт показывает, что отдаленные результаты лечения открытых переломов со значительными дефектами костного вещества нередко разочаровывают, и ожидания, связанные с имплантацией биоматериалов, часто не оправдываются [39, 40]. Термин «костнопластические биоматериалы» на сегодняшний день

охватывает большую группу самых разных препаратов, механизм действия значительной части которых все еще не достаточно понятен и показания к их применению не определены [33, 35, 38]. Очевидно, что необходимо продолжать исследования, посвященные выработке алгоритмов лечения костных дефектов с учетом их величины, происхождения и наличия инфекции [13].

Для изучения процессов восстановления костной ткани в области ее обширного дефекта после пластики биоматериалами создаются различные модели дефектов кости на экспериментальных животных. Все описанные в литературе экспериментальные модели дефектов на плоских и трубчатых костях крупных и мелких лабораторных животных можно разделить на две группы: требующие фиксации отломков в зоне дефекта и не требующие фиксации.

Не требующие фиксации отломков экспериментальные модели представлены дефектами плоских костей свода черепа у кроликов [3], дефектом верхней или нижней челюсти у кроликов и крыс [4, 28, 37], подвздошной кости у кроликов [22], дефектом ребра у собак [15, 24].

Что касается трубчатых костей, то в литературе представлены не требующие фиксации отломков экспериментальные модели «дырчатых» дефектов дистального эпифиза бедра или краевых монокортикальных дефектов большеберцовой, лучевой и локтевой костей на крупных животных – кроликах, собаках, овцах [5, 9, 11, 20, 23, 31]. Небилатеральные краевые дефекты (опытный и контрольный на одной большеберцовой кости рядом в виде двух полостей) в эксперименте на кроликах были выполнены М. Aslan et al. [29].

С.В. Ладонин и соавт. предложили достаточно удобную модель дефекта большеберцовой кости на беспородных кроликах: четыре трепанационных отверстия они соединяли продольными пропилами, создавая общий дефект длиной до 1 см [17]. Описания создания таких больших монокортикальных дефектов на длинных трубчатых костях у крыс в литературе нами не найдено. Экспериментальную модель краевого дефекта бедра крысы в вертельной области, описанную И.Г. Арсеньевым, автор не рекомендовал использовать в серийных экспериментах в связи с частыми осложнениями – переломами кости в зоне дефекта [1]. Самой стабильно воспроизводимой на крысах экспериментальной моделью дефекта кости без дополнительной фиксации является краевой или сквозной «дырчатый» дефект в верхней трети голени в области мышечков большеберцовой кости диаметром 2–3 мм со вскрытием костномозгового канала [1, 2, 8, 18, 19, 27]. Отдельные авторы использовали аналогичные дефекты в средней трети диафиза [16] или в дистальном эпифизе бедра крысы [6, 25].

Для травматологов особый интерес представляют экспериментальные модели сегментарного (т.е. циркулярного) дефекта трубчатой кости. Основным требованием к таким моделям является возможность стабильной фиксации отломков с сохранением длины оперированной кости.

Были предложены разные модели циркулярного дефекта большеберцовой кости голени на собаках, когда конечность фиксировали аппаратом Илизарова [12, 26]. Однако, по мнению В.Б. Давыдова, применение аппаратов наружной фиксации на конечностях у животных в большинстве случаев приводит к частым нагноениям и остеомиелиту оперируемого сегмента [7]. Пластины для фиксации сегментарного дефекта бедренной кости у собак использовали И.Г. Кесян, Г.Н. Берченко и А. Мезин [14, 21]. П.Г. Дюльгер предложил скелетотопические пластины для фиксации грудных конечностей собак и кошек после обширных резекций костной ткани, но не в эксперименте, а в ветеринарной практике [10].

Сегментарный дефект одной из костей предплечья (лучевой или локтевой), без какой-либо фиксации проксимального и дистального отломков, в экспериментах на кроликах и собаках создавали Н.Д. Zegzula et al. и Н.Д. Seeherman et al. [41, 44], а S.L. Salkeld et al. и S.-H. Kang, Y.-G. Chung применили эту модель одновременно на обеих передних лапах животных в качестве опыта и контроля [34, 40]. Все эти авторы обходились без остеосинтеза, полагая, что после резекции отломки надежно удерживаются благодаря костно-фиброзному синдесмозу лучевой и локтевой костей при целостности одной из них. Однако возможность функциональной нагрузки на оперированные конечности, а также влияние свободной подвижности отломков на репаративный остеогенез в их публикациях не рассматривались.

При попытке создания у крыс сегментарного дефекта кости в средней трети диафиза бедра с внутрикостной фиксацией его спицей, И.Г. Арсеньев отмечал, что частым осложнением был перелом, миграция спицы с обнажением и нагноением ее в области коленного сустава в течение первого месяца после операции [1]. Кроме того, по наблюдениям автора, полноценных движений в тазобедренном и коленном суставах при таком проведении спицы у крыс не было. По этим причинам автор не рекомендует использовать данную модель в качестве экспериментальной. Другие исследователи успешно использовали бедренную кость крыс для моделирования критического сегментарного дефекта в экспериментальных исследованиях и даже применяли аппарат наружной фиксации для стабилизации отломков [30, 32, 42]. Е. Vögelin и соавт. представили очень интересную модель

10-миллиметрового дефекта бедренной кости крысы с фиксацией отломков 1,5-миллиметровой пластиной АО/ASIF Synthes на четырех винтах [43]. Сведений о моделировании критического сегментарного дефекта кости на голени крысы нам обнаружить не удалось.

Таким образом, в литературе мы нашли не так много сообщений по экспериментальным моделям больших краевых и сегментарных дефектов костной ткани на трубчатых костях крыс, а ведь именно крыса является самым распространенным, доступным и достаточно удобным лабораторным животным. В большинстве подобных публикаций акцент делается на сущности исследования и его результатах, в то время как технические особенности выполнения экспериментальной операции, имевшие место осложнения, преимущества и недостатки той или иной модели обычно не рассматриваются.

Цель исследования: разработать две различные экспериментальные модели дефекта костной ткани на голени крысы, пригодные для проведения исследования особенностей репаративного остеогенеза в условиях пластики дефекта различными биоматериалами: модель «полость» с большим монокортикальным дефектом в средней трети большеберцовой кости со вскрытием костномозгового канала без нарушения опорности кости и, соответственно, без необходимости ее стабилизации, и модель критического сегментарного дефекта диафиза большеберцовой кости со стабильной фиксацией отломков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Техника выполнения того и другого дефектов большеберцовой кости была предварительно разработана на 20 сегментах тазовых конечностей 10 трупов лабораторных крыс. Хронические эксперименты проведены на базе научной лаборатории экспериментальной патологии НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. Объектом исследования стали 83 белых крысы-самца линии Wistar массой тела 350–450 г. Содержание экспериментальных животных и уход за ними в условиях вивария были стандартными и соответствовали требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). Все манипуляции с животными проводились в соответствии со стандартами ISO 10993-1-2003 и ГОСТ Р ИСО 10993.2-2006. При выполнении исследований были соблюдены требования приказа МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», приложения к приказу МЗ СССР

№ 755 от 12.08.1977 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» и Федерального закона, принятого Государственной Думой 01.12.1999 г., «О защите животных от жестокого обращения». Все операции на крысах выполнялись одним и тем же кистевым хирургом с ассистентом и анестезиологической бригадой в стерильных условиях под общей неингаляционной анестезией с использованием следующих препаратов: 5%-го раствора кетамина гидрохлорида в дозе 0,1 мл /100 г массы тела животного; 2%-го раствора ксилазина в дозе 0,05 мл на 1 гол.; 0,25%-го раствора дроперидола в дозе 0,01 мл на 1 гол. и 0,1%-го раствора атропина сульфата в дозе 0,05 мл на 1 гол. Препараты вводили внутримышечно однократно в виде смеси. Кроме того, выполнялась циркулярная блокада 0,5%-м раствором новокаина в количестве не более 8–10 мл в области верхней трети диафиза бедренной кости крысы. Оперированных животных содержали в клетках попарно. Для выведения крыс из эксперимента использовали 5%-й раствор тиопентала натрия в дозе 1–2 мл на 100 г массы животного внутривенно.

Техника создания пустого монокортикального дефекта типа «полость» состояла в следующем. На задней лапе тщательно сбрасывали шерсть. В положении крысы на спине голень укладывали на приставном столике. Максимально возможно сместив кожу кнутри, делали разрез длиной около 2,5 см по передней поверхности в средней трети голени. Затем непосредственно по краниальному краю большеберцовой кости рассекали фасцию, тупо отводили мышцы, стоматологическим распатором выделяли наружную поверхность большеберцовой кости на протяжении около 2 см. В средней трети большеберцовой кости сверлом диаметром 1,5 мм делали два отверстия в наружном кортикальном слое на расстоянии между ними около 9,5 мм. Отверстия соединяли между собой полотном осциллирующей пилы и получали монокортикальный дефект типа «полость» размером (11... 12) × 1,5 × 1,5 мм со вскрытым костномозговым каналом (рис. 1). Содержимое полости забирали острой костной ложкой. Рану ушивали послойно. Продолжительность операции составляла 20–25 мин. Каких-либо осложнений в ходе вмешательства (трещины кости, перелома, кровотечения, повреждения нервов или мышц) не было ни в одном случае.

Для фиксации отломков при создании сегментарного дефекта использовали тонкую сетчатую титановую пластину «Конмет». Пластины предварительно моделировали по форме большеберцовой кости крысы с обхватом кости с трех сторон.

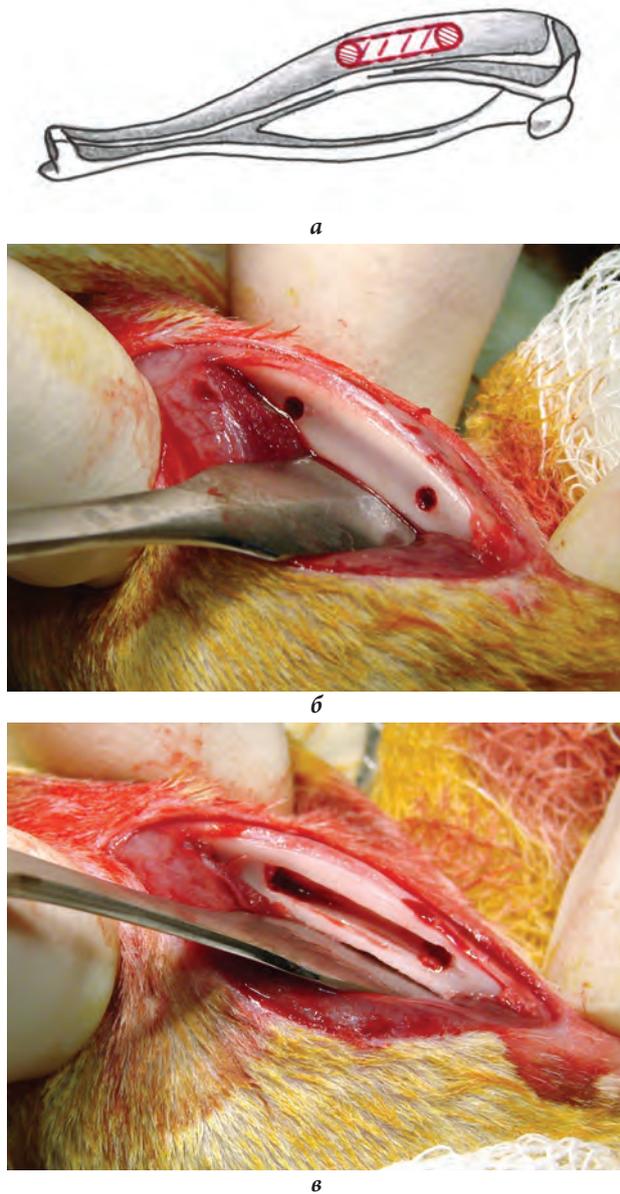


Рис. 1. Краевой монокортикальный дефект типа «полость»: *а* – схематическое изображение; *б, в* – внешний вид дефекта в процессе его формирования

Техника операции состояла в следующем. По передней поверхности голени делали разрез кожи в средней трети длиной около 2,5–3 см, предварительно максимально возможно сместив кожу кнутри. Затем строго по краниальному краю большеберцовой кости рассекали фасцию, тупо отводили мышцы, стоматологическим распатором циркулярно выделяли большеберцовую кость почти на всем протяжении длины диафиза. Надевали пластину на кость, при необходимости еще немного подгоняли ее по форме изгиба. Затем сверлом диаметром 0,9 мм делали отверстия под винты через оба кортикальных слоя в средней и в нижней трети голени через крайние отверстия пластины таким образом, чтобы сверло выходило в соответствующее отверстие пла-

стины с противоположной стороны. В пределах центральной ячейки сетчатой пластины отмечали на кости границы предполагаемого дефекта, снимали пластину, после чего, с защитой мягких тканей при помощи специального ретрактора, с орошением операционного поля стерильным физиологическим раствором, осциллирующей пилой резецировали намеченный сегмент большеберцовой кости длиной 2,5–5 мм, что составляло около 5–12% ее общей длины (рис. 2). После резекции пластину надевали на прежнее место и фиксировали, устанавливая в просверленные прежде отверстия титановые винты «Конмет» диаметром 1,2 мм, длиной 6 или 5 мм таким образом, чтобы конец винта обязательно выступал из соответствующего отверстия на противоположной стороне пластины.

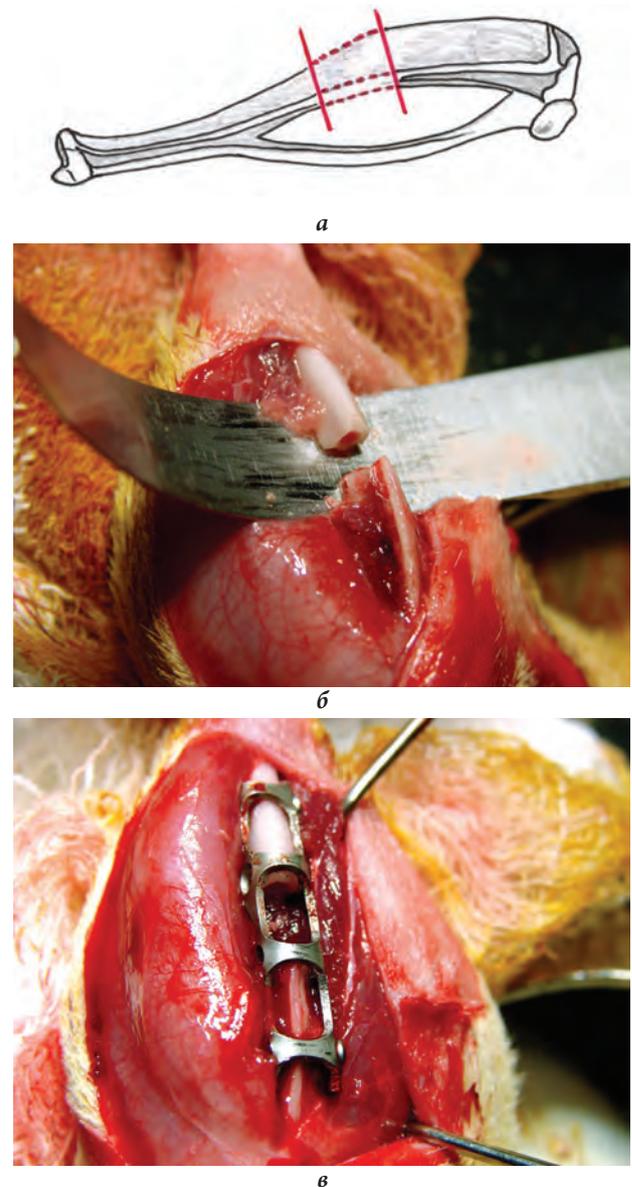


Рис. 2. Сегментарный дефект большеберцовой кости: *а* – схематическое изображение; *б* – внешний вид до фиксации пластиной; *в* – после фиксации пластиной

первичным натяжением, швы были «сняты» крысами самостоятельно в сроки от 7 до 10 дней после операции. Никаких нарушений функции оперированных конечностей в послеоперационном периоде не наблюдалось, сразу после выведения из наркоза крысы ходили, почесывались оперированной лапой; на следующий день прыгали, вставали на задние лапы даже после билатерального вмешательства. В течение всего периода наблюдения сохранялась полная амплитуда движений как в коленном, так и в голеностопном суставе.

Животных выводили из эксперимента в сроки 7, 14, 21, 42, 98 и более дней после операции. В области вмешательства обнаруживали подвижную, не спаянную с подлежащими тканями кожу. Нагноения раны или остеомиелита не отмечалось ни в одном случае. При проведении вскрытия область дефекта кости была легко доступна препарированию (рис. 4).



а



б

Рис. 4. Макропрепараты голени крысы. Внешний вид пустого (а) и заполненного биоматериалом (б) монокортикального дефекта большеберцовой кости

В двух случаях (выведение из эксперимента на 42-е и 98-е сут после операции) на секции была обнаружена умеренная деформация большеберцовой кости под углом, открытым кзади.

После скелетирования костей голени был выявлен перелом большеберцовой кости через область заполненного биоматериалом дефекта, полностью сросшийся с небольшим смещением по ширине и под углом, а также срастающийся (во втором случае – сросшийся) с угловым смещением перелом малоберцовой кости в нижней трети. На контрлатеральной конечности обоих животных, где аналогичный дефект был оставлен пустым, переломов не было. Во всех остальных случаях форма большеберцовой кости не нарушена – ни перелома, ни трещины, ни какой-либо деформации ее не обнаружено.

У всех 47 животных 2-й группы с сегментарным дефектом и остеосинтезом левой большеберцовой кости раны также зажили без осложнений. У всех крыс оперированная конечность была опорной и функциональной, амплитуда движений как в коленном, так и в голеностопном суставе не нарушена ни в одном случае. При осмотре передней поверхности голени установлено, что кожа сохраняла подвижность по отношению к подлежащим тканям, пластина иногда пальпировалась под кожей, однако никогда не являлась предметом внимания животного и, по всей видимости, не причиняла ему никаких неудобств. У двух животных данной группы, оперированных в один и тот же день, в позднем послеоперационном периоде возникло гнойное осложнение: у одной крысы на 14-й нед, у второй – на 29-й нед после операции в области дефекта кости, заполненного одним из биоматериалов, открылись гнойные свищи с гнилостным запахом; на вскрытии был обнаружен остеомиелит большеберцовой кости.

Животных данной группы выводили из эксперимента в сроки 42, 98 и более дней после операции в зависимости от способа замещения дефекта в соответствии с общим планом эксперимента. В результате тщательного препарирования получали макропрепарат обеих костей голени с пластиной на большеберцовой кости (рис. 5), винты выкручивали. Пластины снимали непосредственно при получении макропрепарата либо уже после проведения декальцинирования, в зависимости от состояния области костного дефекта и от степени выраженности периостальной костной мозоли.

При создании экспериментальной модели сегментарного дефекта большеберцовой кости с фиксацией отломков пластиной на начальном этапе работы мы имели несколько случаев нестабильности остеосинтеза, которые были выявлены уже при изучении макропрепаратов. Это была ротация дистального отломка в пластине вокруг поперечной оси с деформацией большеберцовой кости под углом, открытым чаще кзади, или, реже – кпереди. В первом случае возникающая

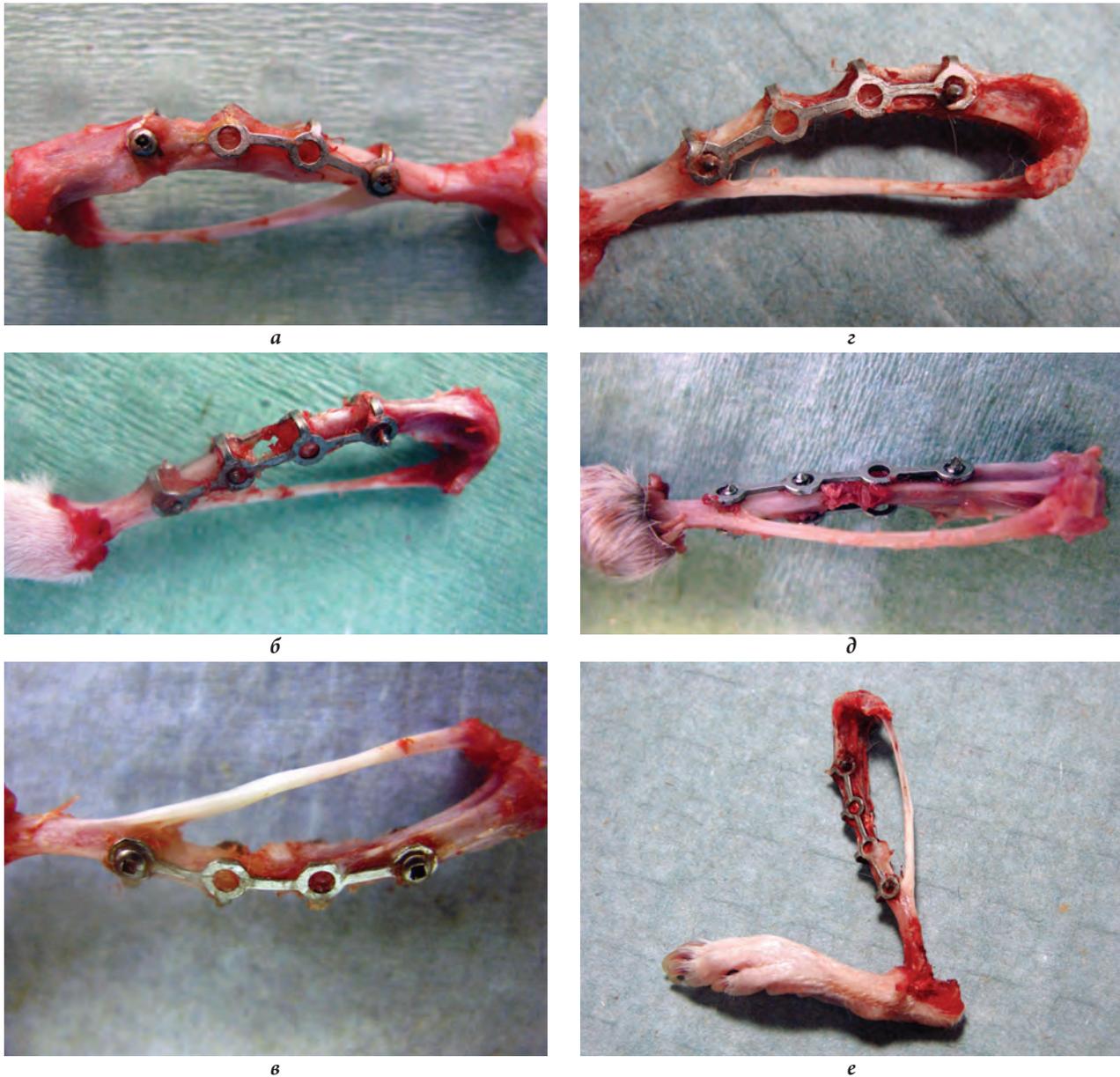


Рис. 5. Макропрепараты голени крысы с экспериментальным сегментарным дефектом большеберцовой кости, заполненным костным аутографтатом (а, в), биоматериалом (д, е) и пустым (б, г) в различные сроки после операции. Фиксация отломков выполнена пластиной «Конмет» на двух (а, в, г, е) и на трех (б, д) винтах

деформация и напряжение приводили к перелому малоберцовой кости, что еще больше усугубляло смещение отломков большеберцовой кости; во втором случае малоберцовая кость оставалась целой. Во всех случаях винты продолжали удерживать концы пластины на отломках и, хотя угловая деформация и была заметна внешне, крыса не хромала, опорность конечности и подвижность в суставах не нарушалась. Однако из-за разворота плоскостей опилов соосность костномозгового канала проксимального и дистального концов утрачивалась, что изменяло нормальное течение регенеративных процессов и делало препарат малопригодным для последующей гистологической оценки результата в рамках запланирован-

ной серии. Более точное планирование дефекта в пределах одной ячейки пластины, тщательный контроль стабильности на операции и, при необходимости, фиксация пластины к дистальному отломку вторым винтом позволили нам в дальнейшем практически полностью избежать данного осложнения. Для профилактики еще одного возможного осложнения – интраоперационного перелома тонкой и хрупкой малоберцовой кости крысы, который также создает дополнительный риск для стабильности остеосинтеза из-за перераспределения нагрузки, во время операции, особенно при выпиливании сегмента и при наложении пластины, необходимо избегать грубых манипуляций с отломками большеберцовой кости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная экспериментальная модель большого монокортикального дефекта большеберцовой кости крысы технически достаточно проста в исполнении, стабильно воспроизводится в серии с высокой точностью повторения, малотравматична и хорошо переносится животным, не нарушает нормальной опорно-двигательной функции конечности, что обеспечивает обычное течение регенеративных процессов. Наш опыт показал, что данную модель можно также применять в билатеральном варианте: одномоментно на правой и на левой большеберцовых костях у одного животного с различным заполнением дефектов для сравнения.

Другая разработанная нами экспериментальная модель – критического сегментарного дефекта большеберцовой кости крысы с фиксацией отломков пластиной также достаточно надежна. Эта модель не имеет аналогов в литературе. Мы считаем, что преимущество использования именно большеберцовой, а не бедренной кости крысы, состоит в малой травматичности и быстроте операционного доступа, а также в простоте ухода и наблюдения за животным после операции. Длину создаваемого дефекта кости можно произвольно задавать в диапазоне от 2,5 до 5 мм, что составляет 5–12 % длины

большеберцовой кости крысы и 0,8–2 ее поперечника. Наложение пластины с глубоким обхватом отломков и области дефекта с трех сторон позволяет надежно удерживать имплантат в правильном положении без его дополнительной фиксации. Вместе с тем, следует иметь в виду, что такая форма пластины в ряде случаев может создавать дополнительные трудности при ее удалении из макропрепарата. При строгом соблюдении техники операции частота развития осложнений не превышает 4,6 %.

Обе методики могут быть успешно использованы в эксперименте на лабораторных крысах при моделировании больших дефектов костной ткани с целью изучения процессов ее регенерации, так как обеспечивают полное сохранение опорно-двигательной функции оперированной конечности животного на протяжении всего срока наблюдения.

Премоделированная сетчатая титановая пластина «Конмет» позволяет создать стабильную атравматичную фиксацию отломков, она достаточно миниатюрна, легко моделируется по физиологической кривизне кости, хорошо переносится животным, не требует удаления, поэтому может быть использована не только в эксперименте, но и в ветеринарной практике для остеосинтеза при переломах длинных трубчатых костей у мелких грызунов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньев И. Г. Экспериментально-морфологическое обоснование клинического применения деградируемых биоимплантатов в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. – 25 с.
2. Берченко Г. Н., Кесян Г. А., Уразгельдеев Р. З., Арсеньев И. Г., Микелаишвили Д. С. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 4 (50). – С. 327–333.
3. Бозо И. Я., Деев Р. В., Дробышев А. Ю., Галецкий Д. В., Королев В. О., Филоненко Е. С., Киселев С. Л., Исаев А. А. Эффективность геннотерапевтического остеопластического материала в замещении костных дефектов // Тезисы докладов V Ежегодного Международного Симпозиума «Актуальные вопросы генных и клеточных технологий». Москва, 28 мая 2012 г. – С. 20–21.
4. Волков Ю. О. Экспериментально-морфологическое обоснование применения окситоцина для оптимизации репаративных гистогенезов при костной аутопластике дефектов нижней челюсти (экспериментально-гистологическое исследование) / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2013. – 26 с.
5. Володина Д. Н., Панин А. М., Илларионов Е. В., Автандилов Г. Г., Воронов А. С. Экспериментальные исследования влияния материалов на основе костного недеминерализованного коллагена, насыщенного сульфатированными гликозаминогликанами, на репарацию костных дефектов челюстных костей // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 2. – С. 18–22.
6. Гурин А. Н., Комлев В. С., Фадеева И. В., Петракова Н. В., Варда Н. С. Сравнительное исследование замещения дефектов костной ткани остеопластическими материалами на основе α - и β -трикальцийфосфата // Стоматология. – 2012. – № 6. – С. 16–21.
7. Давыдов В. Б. Опасности использования аппаратов внешней, чрезкожной фиксации отломков при переломах у животных. <http://www.vethospital.ru/archives/32>.
8. Данильченко С. Н., Калинин О. В., Погорелов М. В., Скляр А. М., Калинин Т. Г., Калинин А. Н., Стариков В. В., Бумейстер В. И., Сикора В. З., Суходуб А. Ф. Экспериментальное обоснование применения композитных материалов на основе хитозана и фосфатов кальция для замещения костных дефектов // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2009. – № 1. – С. 66–72.

9. Долгушкин Д. А. Новый способ пластики посттравматических дефектов суставной гиалиновой хрящевой ткани клеточно-тканевыми трансплантатами (экспериментальное исследование) / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2011. – 23 с.
10. Дюльгер П. Г. Клинико-морфологическое обоснование замещения обширных дефектов кости у собак и кошек со спонтанными опухолями скелета конечностей / Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Москва, 2013. – 18 с.
11. Иванов П. В., Булкина Н. В., Капралова Г. А., Зюлькина Л. А., Ведяева А. П. Экспериментальное обоснование применения ксеноперикардальной пластины «Кардиоплант» в качестве резорбируемой мембраны при направленной регенерации костной ткани // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 3. – С. 67–69.
12. Илизаров Г. А., Шрейнер А. А., Имерлишвили И. А. Кортикальный дефект трубчатой кости как модель для изучения остеогенных свойств костного мозга диафиза // *Гений ортопедии*. – 1995. – № 1. – С. 18–20.
13. Каленский В. О., Иванов П. А. Достоинства и недостатки методов замещения сегментарных дефектов костей конечностей по данным литературы / I Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ортопедии. Достижения. Перспективы: Тезисы докладов». – Москва, 15–16 ноября 2012 г. – С. 62–64.
14. Кесян Г. А., Берченко Г. Н., Уразгильдеев Р. З., Арсеньев И. Г., Микелаишвили Д. С., Карапетян Г. С. Комплексное лечение переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей с использованием отечественного биокомпозиционного препарата «КоллапАн» // *Вестник Р.А.МН*. – 2008. – № 9. – С. 24–34.
15. Кирилова И. А. Анатомо-функциональные свойства кости как основа создания костно-пластических материалов для травматологии и ортопедии (анатомо-экспериментальное исследование) / Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2011. – 46 с.
16. Котомцев В. В., Казанцев Н. А. Применение гидроксиапатита (КоллапАн-Д) для остеогенеза у крыс // *Вет. клиника*. – 2012. – № 9. – С. 23–24.
17. Ладонин С. В., Сонис А. Г., Алексеев Д. Г., Белозерцева Е. А., Вовк Е. А. Моделирование хронического остеомиелита // *Вестн. эксперим. и клинич. хирургии*. – 2011. – Т. IV, № 2. – С. 344–348.
18. Магрупов Б. А., Шадманов Т. Т., Ташпулатов А. А., Ходжаев Р. Р., Валиев Э. Ю. Реакция костной ткани на некоторые имплантаты в эксперименте // *Морфология*. – 2012. – Том V. I, № 2. – С. 19–28.
19. Майбородин И. В., Береговой Е. А., Кузнецова И. В., Шевела А. И., Баранник М. И., Майбородина В. И. Внутрикостная имплантация Коллоста в эксперименте // *Новости хирургии*. – 2013. – Т. 21, № 6. – С. 17–23.
20. Мартиросян А. К. Использование остеопластических биорезорбируемых материалов на основе минерального сырья и костного коллагена при хирургических вмешательствах в челюстно-лицевой области / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тверь, 2013. – 25 с.
21. Мезин А. Применение биокомпозитного наноструктурированного материала «КоллапАн» как дополнительный фактор для ускорения остеогенеза при замещении диафизарных дефектов трубчатых костей методом Мезина // *Современная вет. медицина*. – 2012. – № 5. – С. 12–13.
22. Мураев А. А., Иванов С. Ю., Артифехова А. А., Рябова В. М., Володина Е. В., Полякова И. Н. Изучение биологических свойств нового остеопластического материала на основе недеминерализованного коллагена, содержащего фактор роста эндотелия сосудов, при замещении костных дефектов // *СТМ*. – 2012. – № 1. – С. 21–26.
23. Питкевич Ю. Э., Маланин Д. А., Деревянко И. В., Снегур Г. Л. Применение композитного материала «КоллапАн» для пластики костно-хрящевых повреждений в свете репаративного остео- и хондро-генеза // *Поликлиника*. – 2013. – № 1. – С. 1–2.
24. Савельев В. И., Булатов А. А., Калинин А. В. Сравнительная оценка костных трансплантатов, заготовленных разными способами, с помощью оригинальной экспериментальной модели // *Травматология и ортопедия России*. – 2007. – № 3 (45). – С. 52–55.
25. Шайхалиев А. И., Стречкий Г. М., Краснов М. С., Рыбакова Е. Ю., Тихонов В. Е., Ямскава В. П., Ямсков И. А. Действие новых композиций на восстановление костных дефектов у крыс в эксперименте // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9. – С. 271–276.
26. Шевцов В. И., Дьячков А. Н., Гордиевских Н. И., Ручкина И. В., Мигалкин Н. С. Кровообращение и остеогенез при замещении костных дефектов в эксперименте // *Гений ортопедии*. – 2006. – № 4. – С. 59–64.
27. Шишацкая Е. И., Винник Ю. И., Маркелова Н. М., Камендов И. В., Старосветский С. И., Хоржевский В. А., Перьянова О. В., Шумилова А. А., Пахомова Р. А., Васеленя Е. С., Кузнецов М. Н. Исследование остеопластических свойств резорбируемого поли-3-гидроксibuтирата *in vivo* на моделях сегментарной остеотомии // *Креативная хирургия и онкология*. – 2012. – № 4. – С. 48–52.
28. Юрасова Ю. Б., Лекишвили М. В., Рябов А. Ю., Тер-Асатуров Г. П., Панкратов А. С., Хамидов А. Г., Бигвава А. Т. Экспериментальная оценка деминерализованных костных имплантатов, изготовленных по технологии ЦИТО // *Травматология и ортопедия России*. – 2010. – 1 (55). – С. 146–149.
29. Aslan M., Şimşek G., Dayı E. The Effect of Hyaluronic Acid-supplemented Bone Graft in Bone Healing: Experimental Study in Rabbits // *J Biomater Appl*. – 2006. – V. 20. – P. 209–220.

30. Betz O.B., Betz V.M., Nazarian A., Pilapil C. G., Vrahas M. S., Boussein M. L., Gerstenfeld L. C., Einhorn T. A., Evans C. H. Direct Percutaneous Gene Delivery to Enhance Healing of Segmental Bone Defects // *J Bone Joint Surg Am.* – 2006. – V. 88 (2). – P. 355–365.
31. Cortez P.P., Silva M.A., Santos M., Armada-da-Silva P., Afonso A., Lopes M.A., Santos J.D., Maurício A. C. A glass-reinforced hydroxyapatite and surgical-grade calcium sulfate for bone regeneration: In vivo biological behavior in a sheep model // *J Biomater Appl.* – 2012. – V. 27. – P. 201–217.
32. Glatt V., Miller M., Ivkovic A., Liu F., Parry N., Griffin D., Vrahas M., Evans Ch. Improved Healing of Large Segmental Defects in the Rat Femur by Reverse Dynamization in the Presence of Bone Morphogenetic Protein-2 // *J Bone Joint Surg Am.* – 2012. – V. 94 (22). – P. 2063–2073.
33. Hak D.J. The Use of Osteoconductive Bone Graft Substitutes in Orthopaedic Trauma // *J Am Acad Orthop Surg.* – 2007. – V. 15. – P. 525–536.
34. Kang S.-H., Chung Y.-G. Bone regeneration potential of allogeneic or autogeneic mesenchymal stem cells loaded onto cancellous bone granules in a rabbit radial defect model / XIXth FESSH Congress // *J. Hand Surgery.* – 2014. – V. 39E, Suppl. 1. – P. 349.
35. Long W.G. De, Jr.; T.A. Einhorn, K. Koval, M. McKee, W. Smith, R. Sanders, T. Watson. Bone Grafts and Bone Graft Substitutes in Orthopaedic Trauma Surgery. A Critical Analysis // *J Bone Joint Surg Am.* – 2007. – V. 89 (3). – P. 649–658.
36. McKee M.D. Management of Segmental Bone Defects: Management of Segmental Bony Defects: The Role of Osteoconductive Orthobiologics // *J Am Acad Orthop Surg.* – 2006. – V. 14. – P. 163–167.
37. Nannmark U., Sennerby L. The bone tissue responses to prehydrated and collagenated cortico-cancellous porcine bone grafts: A study in rabbit maxillary defects // *Clinical Implant Dentistry and Related Research.* – 2008. – V. 10 (4). – P. 264–270.
38. Novicoff W.M., Manaswi A., Hogan M.V., Brubaker S.M., Mihalko W.M., Saleh K.J. Critical Analysis of the Evidence for Current Technologies in Bone-Healing and Repair // *J Bone Joint Surg Am.* – 2008 (Suppl. 1). – P. 85–91.
39. Quarto R., Mastrogiacomo M., Cancedda R., Kutepov S.M., Mukhachev V., Lavroukov A., Kon E., Marcacci M. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – V. 344. – P. 385–386.
40. Salkeld S.L., Patron L.P., Barrack R.L., Cook S.D., The Effect of Osteogenic Protein-1 on the Healing of Segmental Bone Defects Treated with Autograft or Allograft Bone // *J Bone Joint Surg Am.* – 2001. – V. 83 (6). – P. 803–816.
41. Seeherman H.J., Azari K., Bidic S., Rogers L., Li X.J., Hollinger J.O., Wozney J.M. hBMP-2 Delivered in a Calcium Phosphate Cement Accelerates Bridging of Critical-Sized Defects in Rabbit Radii // *J Bone Joint Surg Am.* – 2006. – V. 88 (7). – P. 1553–1565.
42. Virk M.S., Alae F., Tang H., Ominsky M.S., Zhu Ke H., Lieberman J.R. Systemic Administration of Sclerostin Antibody Enhances Bone Repair a Critical-Sized Femoral Defect in a Rat Model // *J Bone Joint Surg Am.* – 2013. – V. 95 (8). – P. 694–701.
43. Vögelin E., Jones N.F., Huang J.I., Brekke J.H., Lieberman J.R. Healing of a Critical-Sized Defect in the Rat Femur with Use of a Vascularized Periosteal Flap, a Biodegradable Matrix, and Bone Morphogenetic Protein // *J Bone Joint Surg Am.* – 2005. – V. 87 (6). – P. 1323–1331.
44. Zegzula H.D., Buck D.C., Brekke J., Wozney J.M., Hollinger J.O. Bone formation with use of rhBMP-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2) // *J Bone Joint Surg Am.* – 1997. – V. 79. – P. 1778–1790.

REFERENCES

1. Arsen'ev I. G. Morpho-experimental reasoning of biodegradable implants use for lone bones fractures and non-unions complex treatment. Author. dis. Cand. med. sci. Moscow, 2007, 25 p. (in Russian).
2. Berchenko G.N., Kesyan G.A., Urazgil'deev R.Z. et al. Comparative experimental-morphologic study of the influence of calcium-phosphate materials on reparative osteogenesis activation in traumatology and orthopaedics // *Bulletin of VSNC SO RAMN*, 2006, no. 4 (50), pp. 327–333 (in Russian).
3. Bozo I. Ya., Deev R. V., Drobyshv A. Yu. et al. Osteoplastic gene therapeutic material potency in bone defects replacement // *Proceedings of the V Annual International Symposium "Current questions of gene and cell technologies"*. Moscow, 2012, pp. 20–21 (in Russian).
4. Volkov Yu. O. Experimental-morphologic reasoning of the use of oxytocin for the adjustment of reparative histogenesis after mandibular bone defects substitution (experimental histological study) / Author. dis. Cand. med. sci. Orenburg, 2013, 26 p. (in Russian).
5. Volodina D.N., Panin A.M., Illarionov E. B. et al. Experimental research of the efficiency of reparation in bone defects by the materials based on bone undemineralized collagen with sulfatated glicoseaminoglicans // *Kursky applied research Bulletin*, 2008, no. 2, pp. 18–22 (in Russian).

6. Gurin A. N., Komlev V. S., Fadeeva I. V. et al. A comparative study of bone regeneration potency of alfa and beta-tricalcium phosphate bone substitute materials // «Dentistry», 2012, no. 6, pp. 16–21 (in Russian).
7. Davydov V. B. Hazards of external fixators use for fractures treatment in animals. <http://www.vethospital.ru/archives/32> (accessed 1 July 2012).
8. Danil'chenko S. N., Kalinkevich O. V., Pogorelov M. V. et al. Experimental reasoning of chitosan and calcium-phosphate materials use for bone defect perlacement // Orthopaedics, traumatology and prosthetics, 2009, no. 1, pp. 66–72 (in Russian).
9. Dolgushkin D. A. A new method of joint hyaline cartilage defects treatment with the use of cell-tissue grafts (experimental study). Author. dis. Cand. med. sci. Samara, 2011, 23 p. (in Russian).
10. Diul'ger P. G. Morpho-clinical reasoning of large bone defects replacement in dogs and cats with bone tumors. Author. dis. Cand. vet. sci. Moscow, 2013, 18 p. (in Russian).
11. Ivanov P. V., Bulkina N. V., Kapralova G. A. et al. Experimental reasoning of xenooericardiac implant "Cardioplant" as resorbable membrane in guided bone regeneration // Fundamental investigations, 2013, no. 3, pp. 67–69 (in Russian).
12. Ilizarov G. A., Shreynor A. A., Imeerlishvili I. A. Long bone cortical defect as a model for bone marrow osteogenic capacity study // Genius of Orthopedics, 1995, no. 1, pp. 18–20 (in Russian).
13. Kalenskiy V. O., Ivanov P. A. Advantages and drawbacks of different bone defects substitution methods (review of literature) / Proceedings of the I Applied Symposium "Current questions in Orthopedics. Achievements. Outlook". Moscow, 2012 pp. 62–64 (in Russian).
14. Kesian G. A., Berchenko G. N., Urazgil'deev R. Z. et al. Complex long bones fractures and pseudarthroses treatment with domestic biocomposite KollapAn use // RAMN Bulletin, 2008, no. 9, pp. 24–34 (in Russian).
15. Kirillova I. A. Morpho-functional bone properties as a basis for bone substitute materials invention (experimental study). Author. dis. Doct. med. sci. Novosibirsk, 2011, 46 p. (in Russian).
16. Kotomtsev V. V., Kazantsev N. A. The use of hydroxyapatite (KollapAn-D) for osteogenesis in rats // Veterinary Clinic, 2012, no. 9, pp. 23–24 (in Russian).
17. Ladonin S. V., Sonis A. G., Alekseev D. G. et al. Modeling of chronic osteomyelitis // Bulletin of Experimental and Clinical Surgery, 2011, V. IV, no. 2, pp. 344–348 (in Russian).
18. Magrupov B. A., Shadmanov T. T., Tashpulatov A. A. et al. Bone tissue reaction to some implants at experiment // Morphology, 2012, vol. VI, no. 2, pp. 19–28 (in Russian).
19. Maiborodin I. V., Beregovoy E. A., Kuznetsova I. V. et al. Intraosteal collost implantation in experiment // Novosti Khirurgii, 2013, vol. 21, no. 6, pp. 17–23 (in Russian).
20. Martirosian A. K. The use of osteoplastic biodegradable mineral- and bone collagen-based substances for dento-facial surgery при хирургических вмешательствах в челюстно-лицевой области. Author. dis. Cand. med. sci. Tver', 2013, 25 p. (in Russian).
21. Mezin A. The use of nanostructured biocomposite "KollapAn" as additional osteogenesis stimulating factor for long bones diaphyseal defects substitution according to the Mezin method // Modern Veterinarian Medicine, 2012, no. 5, pp. 12–13 (in Russian).
22. Muraev A. A., Ivanov S. Yu., Artifeksova A. A. et al. The study of biological characteristics of a new osteoplastic nondemineralized collagen-based and vascular endothelial growth factor containing substance for bone defects replacement use // STM, 2012, no. 1, pp. 21–26 (in Russian).
23. Pitkevich Yu. E., Malanin D. A., Derevianko I. V. The use of biocomposite "KollapAn" for osteochondral defects treatment in terms of osteo- and chondrogenesis // Polyclinic, 2013, no. 1, pp. 1–2 (in Russian).
24. Savel'ev V. I., Bulatov V. I., Kalinin A. V. Comparative evaluation of different bone graft preparation techniques with the use of original experimental model // Traumatology and orthopaedics in Russia, 2007, no. 3 (45). pp. 52–55 (in Russian).
25. Shaykhaliev A. I., Stretskiy G. M., Krasnov M. S. et al. The influence of new compositions at the reparation of bone defects in rats in the experiment // Basic Studies, 2013, no. 9, pp. 271–276 (in Russian).
26. Shevtsov V. I., Diachkov A. N., Gordiyevskikh N. I. et al. Blood circulation and osteogenesis for experimental filling of bone defects // Genius of Orthopedics, 2006, no. 4, pp. 59–64 (in Russian).
27. Shishatskaya E. I., Vinnik Yu. S., Markelova N. M. et al. The research of osteoplastic properties of resorbable poly-3-hydroxybutyrate in vivo on models of segmental osteotomy // Creative surgery and oncology, 2012, no. 4, pp. 48–52 (in Russian).
28. Yurasova Yu. B., Lekishvili M. V., Ryabov A. Yu. et al. Experimental estimation of the demineralized bone allografts made by technology of CITO // Traumatology and orthopaedics in Russia, 2010, 1 (55), pp. 146–149 (in Russian).
29. Aslan M., Şimşek G., Dayi E. The Effect of Hyaluronic Acid-supplemented Bone Graft in Bone Healing: Experimental Study in Rabbits // J Biomater Appl, 2006, vol. 20, no. 3, pp. 209–220.
30. Betz O. B., Betz V. M., Nazarian A. et al. Direct Percutaneous Gene Delivery to Enhance Healing of Segmental Bone Defects // J Bone Joint Surg Am, 2006, vol. 88, no. 2, pp. 355–365.

31. Cortez P.P., Silva M.A., Santos M. et al. A glass-reinforced hydroxyapatite and surgical-grade calcium sulfate for bone regeneration: In vivo biological behavior in a sheep model // J Biomater Appl, 2012, vol. 27, no. 2, pp. 201–217.
32. Glatt V., Miller M., Ivkovic A. et al. Improved Healing of Large Segmental Defects in the Rat Femur by Reverse Dynamization in the Presence of Bone Morphogenetic Protein-2 // J Bone Joint Surg Am, 2012, vol. 94, no. 22, pp. 2063–2073.
33. Hak D.J. The Use of Osteoconductive Bone Graft Substitutes in Orthopaedic Trauma // J Am Acad Orthop Surg, 2007, vol. 15, no 9, pp. 525–536.
34. Kang S.-H., Chung Y.-G., Oh I.H. et al. Bone regeneration potential of allogeneic or autogeneic mesenchymal stem cells loaded onto cancellous bone granules in a rabbit radial defect model // Cell Tissue Res, 2014, vol. 355, no. 1, pp. 81–88.
35. De Long W. G. Jr., Einhorn T.A., Koval K. et al. Bone Grafts and Bone Graft Substitutes in Orthopaedic Trauma Surgery. A Critical Analysis // J Bone Joint Surg Am, 2007, vol. 89, no 3, pp. 649–658.
36. McKee M.D. Management of Segmental Bone Defects: Management of Segmental Bony Defects: The Role of Osteoconductive Orthobiologics // J Am Acad Orthop Surg, 2006, vol. 14, (10 Spec No). pp. 163–167.
37. Nannmark U., Sennerby L. The bone tissue responses to prehydrated and collagenated cortico-cancellous porcine bone grafts: A study in rabbit maxillary defects // Clin Implant Dent Relat Res, 2008, vol. 10, no. 4, pp. 264–70.
38. Novicoff W.M., Manaswi A., Hogan M. V. et al. Critical Analysis of the Evidence for Current Technologies in Bone-Healing and Repair // J Bone Joint Surg Am, 2008, vol. 90, Suppl. 1, pp. 85–91.
39. Quarto R., Mastrogiacomo M., Cancedda R. et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells // N. Engl. J. Med, 2001, vol. 344, no. 5, pp. 385–386.
40. Salkeld S.L., Patron L.P., Barrack R.L., Cook S.D. The Effect of Osteogenic Protein-1 on the Healing of Segmental Bone Defects Treated with Autograft or Allograft Bone // J Bone Joint Surg Am, 2001, vol. 83-A, no. 6, pp. 803–816.
41. Seeherman H.J., Azari K., Bidic S. et al. hBMP-2 Delivered in a Calcium Phosphate Cement Accelerates Bridging of Critical-Sized Defects in Rabbit Radii // J Bone Joint Surg Am, 2006, vol. 88, no. 7, pp. 1553–1565.
42. Virk M.S., Alae F., Tang H. et al. Systemic Administration of Sclerostin Antibody Enhances Bone Repair a Critical-Sized Femoral Defect in a Rat Model // J Bone Joint Surg Am, 2013, vol. 95, no. 8, pp. 694–701.
43. Vögelin E., Jones N.F., Huang J.I. et al. Healing of a Critical-Sized Defect in the Rat Femur with Use of a Vascularized Periosteal Flap, a Biodegradable Matrix, and Bone Morphogenetic Protein // J Bone Joint Surg Am, 2005, vol. 87, no. 6, pp. 1323–1331.
44. Zegzula H. D., Buck D. C., Brekke J. et al. Bone formation with use of rhBMP-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2) // J Bone Joint Surg Am, 1997, vol. 79, no. 12, pp. 1778–1790.

*Поступила в редакцию 24.04.2015
Утверждена к печати 05.05.2015*

Авторы:

Мигулева И. Ю. – д-р мед. наук, ст. научн. сотрудник научного отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы (г. Москва).

Савотченко А. М. – врач травматолог-ортопед 1-го травматологического отделения для лечения больных с повреждениями кисти ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана ДЗ г. Москвы (г. Москва).

Петухова М. Н. – научн. сотрудник лаборатории экспериментальной патологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы (г. Москва).

Папанинов А. С. – зав. виварием с клиникой для животных лаборатории экспериментальной патологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы (г. Москва).

Клюквин И. Ю. – д-р мед. наук, профессор, зав. научн. отделением неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы (г. Москва).

Кислицына О. С. – научн. сотрудник лаборатории экспериментальной патологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы (г. Москва).

Сластин В. В. – мл. научн. сотрудник научного отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы (г. Москва).

Контакты:

Мигулева Ирина Юрьевна

тел.: 8-499-263-12-30

e-mail: imiguleva@mail.ru