

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

<https://doi.org/10.52581/1814-1471/83/06>
УДК 616.718.5-004.8-003.93-085.38:612.08

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ТРОМБОЦИТАРНЫХ КОНЦЕНТРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В СОЧЕТАНИИ С БИОМАТЕРИАЛОМ «КОЛЛАПАН», НА РЕГЕНЕРАЦИЮ СЕГМЕНТАРНОГО ДЕФЕКТА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ

И.Ю. Мигулева¹✉, А.М. Савотченко², Г.Н. Берченко³, И.Н. Пономарев¹,
Е.Н. Бородин¹, Н.В. Боровкова¹, А.М. Файн^{1,4}

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Департамента здравоохранения города Москвы,
Москва, Российская Федерация

² Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана
Департамента здравоохранения города Москвы,
Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии
и ортопедии им. Н.Н. Приорова,
Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Проведено исследование влияния трех аллогенных тромбоцитарных концентратов на регенерацию трубчатой кости в области сегментарного дефекта.

Материал и методы. У 145 лабораторных крыс резецировали сегмент диафиза большеберцовой кости, отломки стабильно фиксировали металлоконструкциями. В 1-й группе наблюдений ($n = 39$) дефект кости оставляли пустым, во 2-й группе ($n = 10$) дефект заполняли смесью коллапана с мелкофрагментированной аутокостью. В 3-й группе ($n = 32$) к смеси биоматериала-аутокость добавляли богатую тромбоцитами плазму, в 4-й группе ($n = 37$) – криоконсервированный лизат тромбоцитов, в 5 группе наблюдений ($n = 27$) – фибриновый тромбо-лейкоцитарный сгусток.

Результаты. На аутопсии у 23 из 32 крыс в 3-й группе, у 25 из 37 – в 4-й группе и у 19 из 27 животных в 5-й группе определяли сращение опилов большеберцовой кости. Во 2-й группе сращение отмечено у 5 из 10 животных, в 1-й группе – у 15 из 39. Различия в частоте сращений в группах 3, 4, 5 по сравнению с 1-й группой имеют высокий уровень статистической значимости: $\chi^2 = 7,889$, $\chi^2 = 6,452$ и $\chi^2 = 6,504$ соответственно; между группами 1 и 2 статистически значимых различий не выявлено. Патоморфологическое исследование показало, что в группах 3, 4 и 5, в отличие от 2-й группы, к 3-й нед после операции на поверхности опилов определялась интермедиарная костная мозоль, наиболее выраженная у животных 4-й группы; на поверхности конгломератов коллапан-аутокость формировалась остеонидная кость. К 6–12-й нед наиболее зрелая новообразованная кость определялась у крыс 4-й группы, а наименее зрелая – у животных 2-й группы.

Заключение. Все три исследованных аллогенных концентрата тромбоцитов, иммобилизованных на биоматериале коллапан, активизируют репаративный остеогенез в значительном сегментарном дефекте трубчатой кости. Наиболее выраженный гистологически подтвержденный эффект стимуляции остеогенеза наблюдался при использовании криоконсервированного лизата тромбоцитов.

Ключевые слова: богатая тромбоцитами плазма, криоконсервированный лизат тромбоцитов, тромбо-лейкоцитарный фибриновый сгусток.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие явного и потенциального конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования:

Мигулева И.Ю., Савотченко А.М., Берченко Г.Н., Пономарев И.Н., Бородин Е.Н., Боровкова Н.В., Файн А.М. Влияние различных форм тромбоцитарных концентратов, используемых в сочетании с биоматериалом «коллапан», на регенерацию сегментарного дефекта большеберцовой кости. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 4. С. 53–64. doi 10.52581/1814-1471/83/06

EXPERIMENTAL SURGERY

THE EFFECTS OF SEVERAL FORMS OF PLATELET CONCENTRATES COMBINED WITH BIOMATERIAL COLLAPAN ON SEGMENTAL TIBIAL BONE DEFECT REGENERATION

I.Yu. Miguleva¹✉, A.M. Savotchenko², G.N. Berchenko³, I.N. Ponomarev¹, E.N. Borodina¹, N.V. Borovkova¹, A.M. Fain^{1,4}

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

² N.E. Bauman Municipal Clinical Hospital No. 29, the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

Abstract

Objective: the purpose of the study was to evaluate the effects of three forms of allogeneic platelet concentrates on segmental tubular bone defect osseous regeneration.

Material and Methods. In 145 laboratory rats tibial shaft segment was resected and stable osteosynthesis of the bone ends was performed. In group 1 animals the bone defect was left graftless, in group 2 animals biomaterial Collapan and shattered orthotopic autologous bone mixture into the bone defect site was placed. In group 3 animals as part of Collapan-autobone mixture defect filling fresh allogeneic platelet rich plasma was added, in group 4 animals allogeneic cryodestructed platelet rich plasma to the Collapan-bone mixture was added and group 5 animals received Collapan-bone mixture with allogeneic platelet rich fibrin added.

Results. According to gross dissection data in 23 of the 32 group 3 rats, in 25 of the 37 group 4 rats and in 19 of the 27 group 5 rats complete visual tibial shaft defect healing occurred. In group 2 on visual inspection of tibial bone in 5 of the 10 rats defect healing was noted and in group 1 rats the defect healed in 15 of the 39 animals only. Bone defect healing rates in groups 3, 4 and 5 differed from group 1 healing rate significantly with $\chi^2 = 7,889$, $\chi^2 = 6,452$ and $\chi^2 = 6,504$ respectively, group 2 bone defect healing rate did not differ from that of group 1 ($\chi^2 = 0,439$). Histological analysis of specimens from groups 3, 5 and especially from group 4, at 3 weeks after plasty demonstrated active intermediary callus formation at bonesaw-line and neoformed osteoid bone on Collapan-bone chips aggregations surfaces; no intermediary callus formation in specimens from group 2 was found. At 6 to 12 weeks after plasty the most mature osseous tissue in specimens from group 4 was observed, the least mature neoformed osseous tissue amount was common to specimens from group 2.

Conclusion. All three allogeneic Collapan-immobilized platelet concentrates studied promoted bone formation and healing of considerable segmental tibial shaft bone defect in rat model. The most evident osteogenesis activating effect was histologically confirmed in cases where cryodestructed platelet rich plasma to Collapan-bone chips mixture was added.

Keywords:

platelet rich plasma, cryodestructed platelet rich plasma, platelet rich fibrin

Conflict of interest:

the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure:

no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation:

Miguleva I.Yu., Savotchenko A.M., Berchenko G.N., Ponomarev I.N., Borodina E.N., Borovkova N.V., Fain A.M. The effects of several forms of platelet concentrates combined with biomaterial collapan on segmental tibial bone defect regeneration. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(4):53-64. doi 10.52581/1814-1471/83/06

ВВЕДЕНИЕ

Замедленная консолидация отломков или полное несращение – нередкие осложнения переломов костей конечностей. Особенно часто врачи-травматологи сталкиваются с этими проблемами при лечении высокоэнергетических переломов, в том числе открытых повреждений мелких трубчатых костей кисти с дефектом костной ткани и большой зоной повреждения мягких тканей. Одним из основных моментов, формирующих причины несращения переломов на клеточном уровне, является нарушение межклеточного и межклеточно-матриксного взаимодействия, а также недостаточная клеточная активность или ее полное отсутствие. Поэтому при открытых переломах со значительным травматическим дефектом костной ткани, как и при несросшихся переломах и ложных суставах, для успеха лечения очень желательно активировать процессы регенерации. В последнее время для этой цели все чаще используют элементы тканевого инжиниринга.

Инжиниринг кости включает в себя три основных момента: живые клетки (обычно мезенхимальные стволовые клетки), матрицу, обладающую остеокондуктивными свойствами (на ее поверхности могут расти клетки и формироваться костные структуры) и факторы роста, которые выделяются из добавляемых клеток, чаще всего – из тромбоцитарных концентратов [1, 2]. Последние используют как источник хемоаттрактантов и митогенных факторов роста (на сегодняшний день их выявлено более 30) с целью привлечения в зону костного дефекта стволовых клеток, их дифференцировки, активизации ангиогенеза, продукции внеклеточного матрикса, ремоделирования и созревания формирующейся кости. Таким образом, факторы роста действуют на различных этапах остеогенеза – формирования, созревания и ремоделирования костной ткани [3].

Современная классификация тромбоцитарных концентратов выделяет четыре основных типа: богатая лейкоцитами и тромбоцитами плазма (leucocyte- and platelet-rich plasma, L-PRP), чистая богатая тромбоцитами плазма (pure platelet-rich plasma, P-PRP), чистый богатый тромбоцитами фибрин (pure platelet-rich fibrin, P-PRF) и концентраты фибрина, богатые лейкоцитами и тромбоцитами (leucocyte- and platelet-rich fibrin, L-PRF) [4]. Тромбоцитарные концентраты различаются между собой по количественному содержанию факторов роста, по эффективности стимулирующего воздействия на остеогенез, по сложности и стоимости способа их получения, а также по иммуномодулирующим свойствам. В частности, богатый тромбоцитами и лейкоцитами фибрин, по данным ряда авторов, выгодно

отличается наиболее простым и дешевым способом получения естественной концентрации факторов роста в препарате, хорошо стимулирует репарацию [5–7], а также обладает иммуномодулирующей активностью [8]. В целом, выбор концентрата тромбоцитов для клинического применения по принципу адекватного соотношения сложности получения и эффективности действия не всегда возможен из-за недостаточных данных сравнительных научных исследований.

В качестве матрицы все чаще используют биологически активные материалы. В травматолого-ортопедической практике – это материалы, способствующие формированию костной ткани, прежде всего, кальций-фосфаты: гидроксиапатит, бетатрикальций фосфат, бифазная трикальций-фосфатная керамика. Синтетические кальций-фосфатные материалы по составу близки костной ткани и обладают не только остеокондуктивными [9, 10], но и остеоиндуктивными свойствами [11]. Отечественный биологически активный биоконпозиционный материал «коллапан», состоящий из наноструктурированного синтетического гидроксиапатита с частицами размером 20 нм и коллагена, выпускаемый также с добавлением различных антибиотиков или наносеребра, хорошо проявил себя как в эксперименте, так и в клинических исследованиях [12–14]. Коллапан уже был использован в инжиниринге костной ткани в сочетании с богатой тромбоцитами аутоплазмой. Исследования показали, что такая комбинация активизирует репаративную регенерацию кости значительно лучше, чем каждый препарат в отдельности [15, 16].

В нашем исследовании мы использовали композиционный биоматериал «Коллапан», содержащий синтетический гидроксиапатит и коллаген, а также три формы концентрата аллогенных тромбоцитов крысы.

Цель исследования: изучить влияние трех форм аллогенных тромбоцитарных концентратов – богатой тромбоцитами плазмы, криоконсервированного лизата тромбоцитов, богатого факторами роста, и фибринового тромболейкоцитарного сгустка из крови крысы – на регенерацию костной ткани в области экспериментального сегментарного значительного размера дефекта диафиза большеберцовой кости крысы при пластике его материалом «коллапан» в смеси с аутокостью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Хронический эксперимент был проведен на базе научной лаборатории экспериментальной патологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (г. Москва) на 145 лабораторных нелинейных крысах-самцах массой

тела 420–500 г. Возраст животных составлял 5–6 мес.

Исследование выполнено с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном обращении с животными (1996).

Протокол исследования полностью соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных и одобрен этическим комитетом ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ города Москвы (протокол № 1–17 от 16.01.2017).

Под общей неингаляционной анестезией при помощи осциллирующей пилы создавали сегментарный дефект в средней трети большеберцовой кости длиной 5–6 мм. Отломки прочно фиксировали в правильном положении: интрамедулярно – фрагментом инъекционной иглы и накостно – премоделированной желобчатой пластиной с винтами (рис. 1).



Рис. 1. Вид сегментарного дефекта большеберцовой кости крысы на операции после выполнения комбинированного интрамедулярного и накостного остеосинтеза

Fig. 1. Operation view of segmental rat tibial bone defect after combined internal and external fixation

В зависимости от способа заполнения сегментарного костного дефекта было создано 5 экспериментальных групп. В 1-й группе (39 животных) дефект кости после остеосинтеза был оставлен пустым. Во 2-й группе (10 животных) дефект кости заполняли смесью биоматериала «коллапан» в соотношении 1 : 1 с аутологичным мелкофрагментированным ортотопическим костным трансплантатом, полученным путем измельчения резецированного сегмента кости на мелкие кусочки (порядка $1,0 \times 1,0 \times 1,5$ мм). В 3-й группе (32 животных) область костного дефекта была заполнена смесью биоматериал–костные кусочки с добавлением 0,2 мл свежей аллогенной

богатой тромбоцитами плазмы из крови крысы. В 4-й группе (37 животных) к смеси биоматериал–костные кусочки добавляли 0,2 мл аллогенного криоконсервированного лизата тромбоцитов, богатого факторами роста. В 5-й группе (27 животных) к смеси биоматериал–костные кусочки был добавлен свежий аллогенный фибриновый тромбо-лейкоцитарный сгусток, описанный J. Choukroun [17].

Тромбоциты для изготовления богатой тромбоцитами плазмы и криоконсервированного лизата выделяли из венозной крови, стабилизированной этилендиаминтетрауксусной кислотой. Для этого у животного забирали 5 мл крови в стерильную пробирку с антикоагулянтом. Сначала кровь разделяли на компоненты путем центрифугирования с ускорением 160 g в течение 20 мин. Супернатантную плазму с тромбоцитами переносили в сухие стерильные пробирки с коническим дном. Для концентрации клеток биоматериал дополнительно центрифугировали в течение 15 мин при ускорении 400 g. Затем обедненную тромбоцитами плазму удаляли в таком объеме, чтобы с осадком клеток в пробирке оставалось порядка 0,5 мл. В итоге после перемешивания биоматериала концентрация тромбоцитов в препарате – богатой тромбоцитами плазме – составляла $(1100–1300) \cdot 10^3$ мкл. Для получения лизата тромбоцитов богатую тромбоцитами плазму замораживали до температуры -40°C и медленно размораживали при $+4^\circ\text{C}$. После дефростирования разрушенные клетки осаждали «жестким» центрифугированием на протяжении 20 мин при ускорении 3000 g. Супернатант – лизат тромбоцитов – собирали и переносили в стерильные сухие пробирки.

Фибриновый тромбо-лейкоцитарный сгусток получали по методике, сходной с предложенной J. Choukroun [17]: 7 мл крови крысы забирали в сухую стерильную пробирку без консервантов и центрифугировали в течение 15 мин при скорости вращения 3500 об/мин.

Животных выводили из эксперимента в сроки 3 нед после операции (29 животных), 6 нед (30 животных), 12 нед (25 животных), 18 нед (15 животных), 26 нед (5 животных), 32 нед (9 животных), 39 нед (11 животных), а также 12 мес (20 животных) и 24 мес после операции (1 животное). При проведении аутопсии делали препарат обеих костей оперированной голени и макроскопически оценивали наличие или отсутствие сращения опилов большеберцовой кости. Уровень статистической значимости различий в частоте случаев сращения опилов большеберцовой кости между группами наблюдений оценивали по критерию χ^2 Пирсона.

Препараты фиксировали в 10%-м растворе формалина. После декальцинирования в 10%-м растворе азотной кислоты и удаления металлоконструкций, полученный материал заливали в парафин. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическая часть исследования выполнена на базе патологоанатомического отделения ФГБУ НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова (г. Москва).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным аутопсии, у 23 (72%) из 32 крыс в 3-й группе, где использовали богатую тромбоцитами плазму, а также у 25 (68%) из 37 животных в 4-й группе с лизатом тромбоцитов и у 19 (70%) из 27 крыс в 5-й группе с использованием лейко-тромбоцитарного фибринового сгустка в зоне бывшего сегментарного дефекта кости макроскопически определялось сращение опилов большеберцовой кости, область диафиза имела внешний вид, близкий к нормальному (рис. 2).



Рис. 2. Сращение опилов большеберцовой кости у крысы 5-й группы через 12 нед после пластики дефекта смесью биоматериал–аутокость с добавлением аллогенного лейко-тромбоцитарного фибринового сгустка

Fig. 2. Tibial bone ends union in rat of the 5th group at 12 weeks after the bone defect plasty with Collapan – autologous bone mixture and allogeneic platelet rich fibrin added

В 2-й группе, где область дефекта кости была заполнена смесью биоматериала коллапан с ортопической мелкофрагментированной аутокостью без добавления концентрата тромбоцитов, кость в зоне бывшего дефекта между отломками макроскопически определялась только у 5 из 10 животных в срок 12 нед. У животных 1-й группы, у которых область дефекта была оставлена пустой, только в 15 (39%) из 39 случаев в сроки от 12 до 52 нед после операции макроскопически определялось костное сращение. В остальных случаях в области дефекта определялась рубцовая ткань, сращения отломков не наблюдалось (рис. 3).



Рис. 3. Сращение опилов большеберцовой кости у крысы 1-й группы отсутствует через 12 нед после остеосинтеза без пластики дефекта

Fig. 3. No bone ends union in rat of the 1st group at 12 weeks after the bone defect creation and osteosynthesis graftless procedure

При сравнении частоты случаев видимого сращения большеберцовой кости в области экспериментального диафизарного дефекта у крыс 3-й группы, у которых использовали богатую тромбоцитами плазму, и 1-й группы были обнаружены статистически значимые различия ($\chi^2 = 7,889$; $p = 0,005$). При сравнении частоты случаев полного сращения в группах 4 и 5, где использовали, соответственно, лизат тромбоцитов и лейко-тромбоцитарный фибриновый сгусток, с пустым контролем уровень статистической значимости различий также был высоким: $\chi^2 = 6,452$; $p = 0,012$ – для 4-й группы и $\chi^2 = 6,504$, $p = 0,011$ – для 5-й группы. При сравнении со 2-й группой, где для пластики сегментарного дефекта использовали только биоматериал коллапан в смеси с аутокостной крошкой без добавления тромбоцитарного концентрата, мы не обнаружили статистически значимых различий в частоте случаев полного сращения отломков ($\chi^2 = 0,439$, $p = 0,508$).

Также было проведено сравнение частоты случаев макроскопически определяемого сращения в области экспериментального дефекта большеберцовой кости во всех трех группах животных, где к смеси «гидроксиапатит-коллагеновый биоматериал – аутокостная крошка» добавляли тот или иной концентрат тромбоцитов (группы 3, 4, 5 – в сумме 67 случаев сращения из 96) и в двух группах без тромбоцитарных концентратов (группы 1 и 2 – в сумме 20 случаев сращения из 49), оно выявило статистически значимое различие результатов в пользу групп 3, 4 и 5 ($\chi^2 = 11,349$; $p = 0,001$).

Данные по частоте сращений в зависимости от сроков наблюдения по группам представлены в таблице. В группах 3, 4 и 5, где в область экспериментального дефекта на операции добавляли один из тромбоцитарных концентратов, некоторое преобладание количества случаев сращений над несращениями отмечалось уже в срок 3 нед после операции, в сроки 6 и 12 нед это преобла-

дание усиливалось (14 случаев к 4 и 11 к 4, соответственно), тогда как в 1-й и 2-й группах (без добавления тромбоцитарных концентратов) в сроки 3 и 6 нед после операции, напротив, количество случаев несращения преобладало над таковым сращений (10 случаев к 2 и 8 случаев к 4, соответственно), становилось одинаковым к 12-й нед и уменьшалось только к 18-му мес. Эти данные позволяют с осторожностью предположить, что добавление тромбоцитарных концентратов в область большого сегментарного дефекта трубчатой кости ускоряет течение процессов репаративной регенерации.

Патоморфологическое исследование показало, что в 3-й, 4-й и 5-й группах животных, где мы

применяли тромбоцитарные концентраты, в отличие от 2-й группы, где к смеси коллапан-мелкофрагментированная аутокость концентрата тромбоцитов не добавляли, к 3-й нед после операции на поверхности опилов всегда определялась интермедиарная костная мозоль, причем она была особенно выражена у животных 4-й группы, где тромбоцитарный концентрат вводили в форме криоконсервированного лизата тромбоцитов, богатого факторами роста (рис. 4, б). В 3-й группе определялся больший объем костной ткани на поверхности опилов (рис. 4, а) по сравнению с 5-й группой, в которой поверхность опилов покрыта тонким слоем остеоида (рис. 4, в).

Макроскопические результаты сращения концов большеберцовой кости по данным аутопсии после пластики экспериментального дефекта по группам в зависимости от сроков наблюдения

Gross findings of tibial bone ends healing after the experimental bone defect plasty groupwise plotted against follow-up period

Группа	Срок выведения из эксперимента																	
	3 нед		6 нед		12 нед		18 нед		26 нед		32 нед		39 нед		12 мес		24 мес	
Сращение	да	нет	да	нет	да	нет	да	нет	да	нет	да	нет	да	нет	да	нет	да	нет
1 группа	1	7	1	7	4	4	7	3	–	–	–	–	1	0	1	3	–	–
2 группа	1	3	3	1	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
3 группа	3	2	4	2	4	1	–	–	3	0	2	1	2	1	5	2	–	–
4 группа	3	2	6	0	4	1	2	2	1	1	1	4	4	1	4	1	–	–
5 группа	3	4	4	2	3	2	1	0	–	–	1	0	2	0	4	0	1	0
Всего:	11	18	18	12	16	9	10	5	4	1	4	5	9	2	14	6	1	0

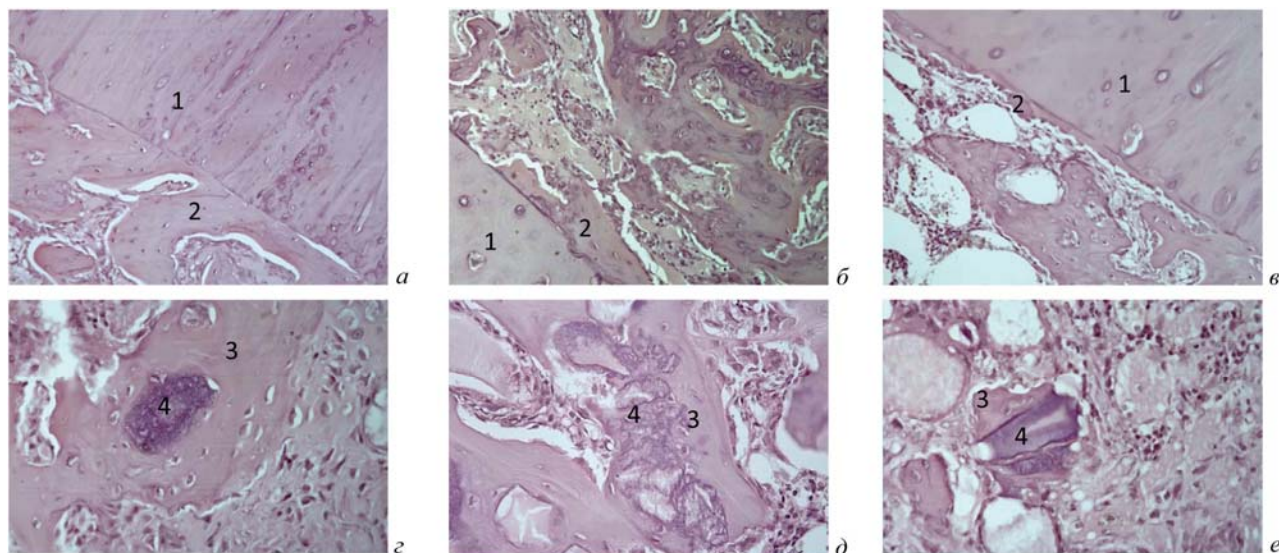


Рис. 4. Гистологическая картина зоны сегментарного дефекта большеберцовой кости в срок 3 нед после операции: а – 3-я группа (ув. $\times 200$); б – 4-я группа (ув. $\times 200$); в – 5-я группа (ув. $\times 200$); г – 3 группа (ув. $\times 400$); д – 4-я группа (ув. $\times 400$); е – 5-я группа (ув. $\times 400$). Поверхность опилов (1) предусуществующей кости покрыта развитым слоем интермедиарной мозоли (2), представленной новообразованной остеоидной костью. Новообразованная остеоидная кость (3), сформировавшаяся непосредственно на поверхности постепенно резорбируемых частиц гидроксиапатита коллапана (4). Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 4. Microscopic state of segmental tibial bone defect zone at 3 weeks after experimental procedure: а – group 3 (magn. $\times 200$); б – group 4 (magn. $\times 200$); в – group 5 (magn. $\times 200$); г – group 3 (magn. $\times 400$); д – group 4 (magn. $\times 400$); е – group 5 (magn. $\times 400$). Bonesaw-line (1) is covered with well-developed intermediary callus sheet (2) as a newly formed osteoid bone. Newly formed osteoid bone (3) developed direct-to-Collapan hydroxyapatite particles (4), being gradually resorbed. Hematoxylin and eosin stain

В этих трех группах в большинстве случаев на поверхности конгломератов биоматериала коллапан и ортотопической аутокостной крошки более активно, чем во 2-й группе, формировалась новообразованная остеοидная кость. При этом остеοид был обнаружен непосредственно на поверхности частиц гидроксиапатита коллапана, между ними никогда не определялись соединительнотканые прослойки, отсутствовали признаки воспалительной реакции (рис. 4, г–е). В препаратах определялись довольно крупных размеров массивы новообразованной кости, в центре которых были видны остатки постепенно лизируемого имплантированного материала. Гидроксиапатит резорбировался и замещался остеοидной тканью с постепенным ее созреванием, т.е. имело место так называемое ползучее замещение [18].

К 6–12-й нед после операции процессы ремоделирования и созревания костной мозоли прогрессировали. В препаратах реже определя-

лись конгломераты гидроксиапатита материала коллапан, так как они лизировались и замещались новообразованной костью. Фрагменты ортотопической аутокостной крошки были впаяны в новообразованную кость (рис. 5), при этом костная крошка тоже постепенно лизировалась, играя в процессе регенерации кости роль дополнительной матрицы, но лизировалась гораздо медленнее, чем гидроксиапатит коллапана. Формирующиеся остеоны постепенно ориентировались вдоль длинника кости в соответствии с осевой нагрузкой (рис. 6).

При пластике сегментарного дефекта значительного размера наиболее выраженная и зрелая новообразованная костная масса в этот срок наблюдения определялась у животных 4-й группы, а наименее зрелая – у крыс 2-й группы. Окончательное заживление кости обычно происходило тогда, когда остеоны одного опиала предшествующей кости соединялись с остеοном новообразованной кости (рис. 7).

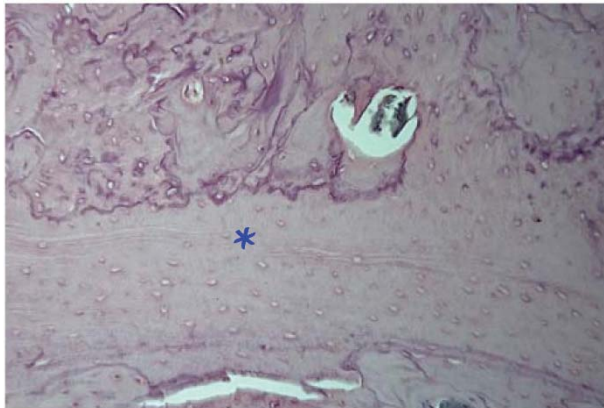


Рис. 5. Гистологическая картина зоны сегментарного дефекта большеберцовой кости крысы 5-й группы в срок 12 нед после операции: фрагмент безостеοцитной аутокости (*), впаянный в новообразованную кость. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Fig. 5. Microscopic state of segmental tibial bone defect zone in rat of 5th group at 12 weeks after experimental procedure: acellular autologous bone fragment (*) grown in newly formed bone. Hematoxylin and eosin stain. Magn. ×400

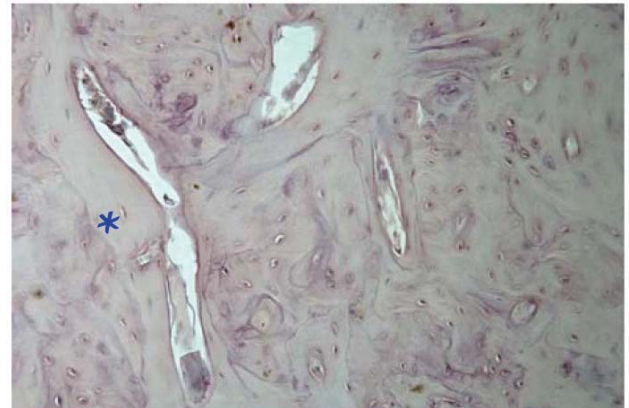


Рис. 6. Гистологическая картина зоны сегментарного дефекта большеберцовой кости у крысы 3-й группы в срок 12 нед после операции: формирование остеοнов (*) вдоль длинника кости. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Fig. 6. Microscopic state of segmental tibial bone defect zone in rat of 3th group at 12 weeks after experimental procedure: osteon formation (*) in an axial direction. Hematoxylin and eosin stain. Magn. ×400

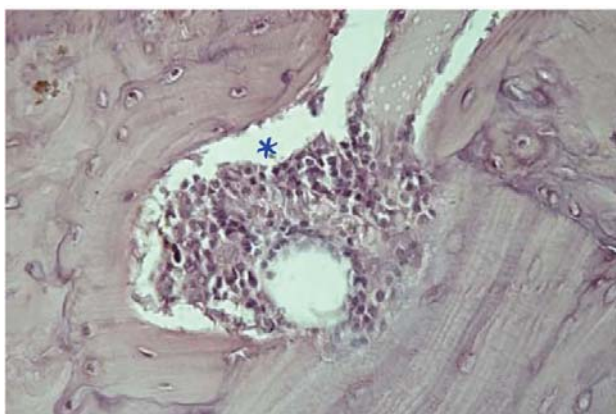


Рис. 7. Гистологическая картина зоны сегментарного дефекта большеберцовой кости у крысы 4-й группы в срок 12 нед после операции: соединение остеона (*) предшествующей кости с остеοном новообразованной кости. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Fig. 7. Microscopic state of segmental tibial bone defect zone in rat of 4th group at 12 weeks after experimental procedure: preexisting bone osteon (*) and newly formed bone osteon making a connection. Hematoxylin and eosin stain. Magn. ×400

Во все сроки исследования в 1-й группе животных интермедиарная костная мозоль, которая в норме формируется непосредственно между участками поврежденной кортикальной пластинки и, как принято считать, играет решающую роль в заживлении кости [18], у большинства крыс не формировалась. В области опилов обычно обнаруживалась соединительная ткань (рис. 8). У той небольшой части животных, у которых происходило заживление костного дефекта, сращение концов поврежденной кости происходило преимущественно за счет периостальной мозоли (рис. 9), тогда как интермедиарная мозоль была слабо выражена (рис. 10).

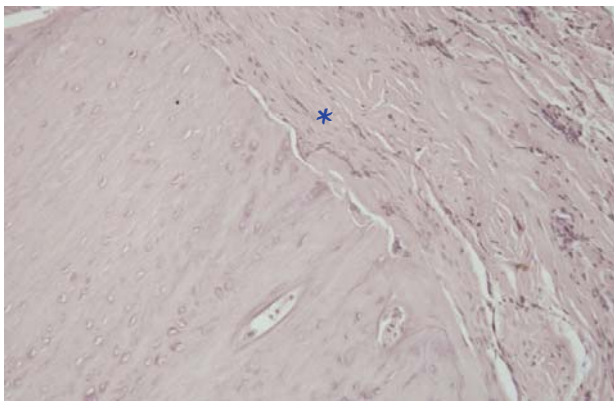


Рис. 8. Гистологическая картина зоны сегментарного дефекта большеберцовой кости у крысы 1-й группы в срок 12 нед после операции: формирование на поверхности опилов лишь соединительной ткани (*). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Fig. 8. Microscopic state of segmental tibial bone defect zone in rat of 1st group at 12 weeks after experimental procedure: connective tissue formation on bonesaw-line (*). Group 1. Hematoxylin and eosin stain. Magn. $\times 400$

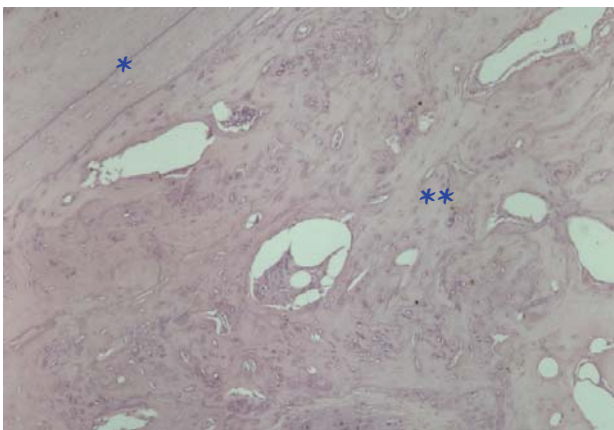


Рис. 9. Гистологическая картина зоны сегментарного дефекта большеберцовой кости у крысы 1-й группы в срок 12 нед после операции: кортикальная пластинка (*) и мощная периостальная мозоль (**). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 9. Microscopic state of segmental tibial bone defect zone in rat of 1st group at 12 weeks after experimental procedure: cortical bone (*) and massive periosteal callus (**). Hematoxylin and eosin stain. Magn. $\times 100$

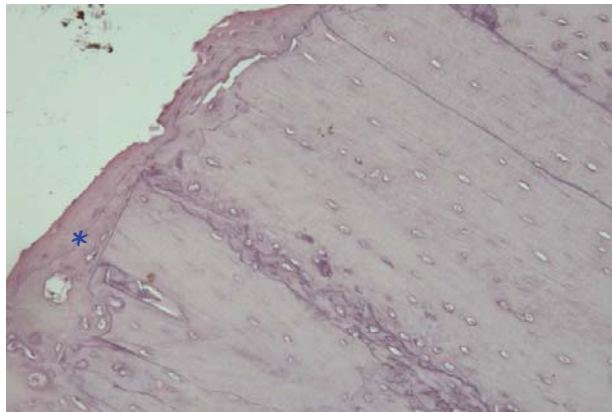


Рис. 10. Гистологическая картина зоны сегментарного дефекта большеберцовой кости у крысы 1-й группы в срок 12 недель после операции: опилов поврежденной кости покрыт слабо выраженной интермедиарной мозолью (*). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Fig. 10. Microscopic state of segmental tibial bone defect zone in rat of 1st group at 12 weeks after experimental procedure: bonesaw-line covered with ill-defined immature hard callus (*). Hematoxylin and eosin stain. Magn. $\times 200$

Таким образом, во всех трех экспериментальных группах, где к смеси гидроксиапатит-коллагеновый материал–мелкофрагментированная аутокость при пластике дефекта добавляли аллогенный концентрат тромбоцитов в той или иной форме (группы 3, 4, 5), были получены сопоставимые между собой по частоте случаев макроскопически определяемого сращения результаты – $(72 \pm 8) \%$, $(68 \pm 8) \%$ и $(70 \pm 6) \%$ сращения соответственно. При гистологическом исследовании в сроки от 3 до 12 нед после операции примерно у 70% животных указанных групп между опилами большеберцовой кости определялась новообразованная костная ткань различной степени зрелости с нарастанием кальцинированной костной массы с течением времени, что свидетельствует об успешной репаративной регенерации трубчатой кости в зоне диафизарного сегментарного дефекта значительного размера. В препаратах большинства животных 1-й группы, где дефект кости был оставлен пустым, гистологических признаков костеобразования в области дефекта выявлено не было, лишь у 25% животных произошло сращение отломков, но за счет периостальной мозоли.

Результаты исследования дают основания считать, что использование, помимо аутологичной богатой тромбоцитами плазмы, дефростированного лизата тромбоцитов концентрата и лейко-тромбоцитарного фибринового сгустка в их аутологичных версиях расширит возможности для замещения дефектов костей в клинике, в частности при лечении тяжелых открытых переломов в области кисти и их последствий в тех сложных случаях, когда использования одного только гидроксиапатит-коллагенового биомате-

риала для полноценной регенерации костной ткани в области дефекта может оказаться недостаточно, а получение свежей богатой тромбоцитами плазмы организационно затруднительно. Применение аутологичного лейко-тромбоцитарного фибринового сгустка в комплексе с гидроксиапатит-коллагеновым биокompatным материалом «коллапан» в клинике при лечении тяжелых открытых повреждений кисти может пополнить арсенал доступных средств успешной профилактики развития раневой инфекции и остеомиелитов, обеспечивающих срастание отломков и восстановление структуры костной ткани в области дефекта в достаточно короткие сроки.

Полученные макроскопические и гистологические данные дают основание полагать, что добавление каждого из трех исследованных тромбоцитарных концентратов в их аутологичном исполнении позволит повысить эффективность использования биоматериала «коллапан» в клинике, сократить сроки лечения пациентов,

уменьшить количество несращений и повторных оперативных вмешательств, улучшить функциональные результаты.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительное патоморфологическое изучение результатов применения трех различных форм аллогенных тромбоцитарных концентратов – свежей богатой тромбоцитами плазмы, криоконсервированного лизата тромбоцитов и свежего фибринового тромбо-лейкоцитарного сгустка, иммобилизованных на биоматериале «коллапан», показало, что все они активизируют репаративный остеогенез в сегментарном дефекте трубчатой кости значительного размера.

2. Наиболее выраженный гистологически подтвержденный эффект стимуляции остеогенеза наблюдался при использовании криоконсервированного лизата тромбоцитов, богатого факторами роста.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998. Vol. 85(6). P. 638-646. DOI: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4
2. Han F., Wang J., Ding L. et al. Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Achievements, Future, and Sustainability in Asia // Front Bioeng Biotechnol. 2020. Vol. 8. P. 83. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00083
3. Wu C.L., Lee S.S., Tsai C.H. et al. Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen related protein expression of human osteoblasts // Aust Dent J. 2012. Vol. 57, № 2. P. 207–212. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2012.01686.x
4. Dohan Ehrenfest D.M., Rasmusson L., Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) // Trends Biotechnol. 2009. Vol. 27(3). P. 158–167. DOI:10.1016/j.tibtech.2008.11.009
5. Dohan Ehrenfest D.M., Choukroun J., Diss A. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006. Vol. 101(3). P. e37–44. DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.07.008
6. Sunitha Raja V., Munirathnam Naidu E. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate // Indian J Dent Res. 2008. Vol. 19, № 1. P. 42–46. DOI: 10.4103/0970-9290.38931
7. Anilkumar K., Geetha A., Umasudhakar, Ramakrishnan T. et al. Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach // J Indian Soc Periodontol. 2009. Vol. 13, № 1. P. 50–54. DOI: 10.4103/0972-124X.51897
8. Dohan D.M., Choukroun J., Diss A. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006. Vol. 101, № 3. P. E51-S. DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.07.010
9. Barrere F., Blitterswijk C.A., Groot K. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics // Int J Nanomedicine. 2006. № 1(3). P. 317–322.
10. Nikolidakis D., Wolke J.G., Jansen J.A. Effect of platelet-rich plasma on the early bone formation around Ca-P-coated and non-coated oral implants in cortical bone // Clin Oral Implants Rec. 2008. Vol. 19, № 2. P. 207–213. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2007.01456.x
11. Берченко Г.Н. Биология заживления переломов кости и влияние биокompatционного наноструктурированного материала коллапан на активизацию репаративного остеогенеза // Медицинский алфавит. Больница. 2011. № 1. С. 12–17.
12. Берченко Г.Н., Кесян Г.А. Активизация репаративного остеогенеза при заполнении сегментарного дефекта длинной трубчатой кости композиционным препаратом «коллапан» // Травма. 2008. Т. 9, № 3. С. 282–286.
13. Уразильдеев З.И., Бушуев О.М., Берченко Г.Н. Применение коллапана для пластики остеомиелитических дефектов кости // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 1998. № 2. С. 31–35.

14. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразильдеев З.И. и др. Комплексное лечение переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей с использованием отечественного биокомпозиционного препарата «коллапан» // Вестник Российской академии медицинских наук. 2008. № 9. С. 24–32
15. Миронов С.П., Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С. Способ лечения несросшихся переломов, ложных суставов и костных дефектов трубчатых костей. Патент на изобретение № 2356508С1, опубл. 27.05.2009. Бюлл. № 15.
16. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Микелаишвили Д.С. Применение биокомпозиционного наноструктурированного препарата «коллапан» и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в инжиниринге костной ткани // Травма. 2010. Т. 11, № 1. С. 7–14.
17. Choukroun J., Adda F., Schoeffler C., Vervelle A. Une opportunité en paroiimplantologie: le PRF // Implantodontie. 2001. № 42. Р. 55–62.
18. Виноградова Т.П., Лаврищева Г.И. Регенерация и пересадка костей. М.: Медицина, 1974. 247 с.

REFERENCES

1. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M., et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(6):638-646. DOI: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4
2. Han F., Wang J., Ding L., et al. Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Achievements, Future, and Sustainability in Asia. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:83. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00083
3. Wu C.L., Lee S.S., Tsai C.H., et al. Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen related protein expression of human osteoblasts. *Aust Dent J.* 2012;57(2):207-212. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2012.01686.x
4. Dohan Ehrenfest D.M., Rasmusson L., Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;27(3):158-167. DOI:10.1016/j.tibtech.2008.11.009
5. Dohan Ehrenfest D.M., Choukroun J., Diss A., et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3): e37-44. DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.07.008
6. Sunitha Raja V., Munirathnam Naidu E. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res.* 2008;19(1):42-46. DOI: 10.4103/0970-9290.38931
7. Anilkumar K., Geetha A., Umasudhakar, Ramakrishnan T., et al. Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach. *J Indian Soc Periodontol.* 2009;13(1):50–54. DOI: 10.4103/0972-124X.51897
8. Dohan D.M., Choukroun J., Diss A., et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):E51-5. DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.07.010
9. Barrere F., Blitterswijk C.A., Groot K. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. *Int J Nanomedicine.* 2006;1(3):317-322.
10. Nikolidakis D., Wolke J.G., Jansen J.A. Effect of platelet-rich plasma on the early bone formation around Ca-P-coated and non-coated oral implants in cortical bone. *Clin Oral Implants Rec.* 2008;19(2):207-213. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2007.01456.x
11. Berchenko G.N. Biologiya zashivleniya perelomov kosti i vliyaniye biokompozitsionnogo nanostrukturirovannogo materiala kollapan na aktivizatsiyu reparativnogo osteogeneza [Biology of bone fracture healing and the effect of nanostructured biocomposite Kollapan on the activation of reparative osteogenesis]. *Meditinskiiy alfavit. Bol'nitsa – Medical alphabet. Hospital.* 2011;1:12-17 (in Russ.).
12. Berchenko G.N., Kesyan G.A. Aktivizatsiya reparativnogo osteogeneza pri zapolnenii segmentarnogo defekta dlinnoy trubchatoy kosti kompozitsionnym preparatom “kollapan” [Activation of reparative osteogenesis in filling of segmental defects of long bones with composital material Collapan]. *Trauma.* 2008;9(3):282-286 (in Russ.).
13. Urazgil'deev Z.I., Bushuev O.M., Berchenko G.N. Primeneniye kollapana dlya plastiki osteomiyeliticheskikh defektov kosti [Use of Collapan for plasty of osteomyelitis bone defects]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova – N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 1998;(2):31-35 (in Russ.).
14. Kesyan G.A., Berchenko G.N., Urazgil'deev Z.I., et al. Kompleksnoye lecheniye perelomov i lozhnykh sustavov dlinnykh trubchatykh kostey s ispol'zovaniyem otechestvennogo biokompozitsionnogo preparata “kollapan” [Complex treatment of fractures and false joints of long bones using the domestic biocomposite drug Collapan]. *Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskih nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2008;(9):24-32 (in Russ.).
15. Mironov S.P., Kesyan G.A., Berchenko G.N., Urazgil'deev R.Z., Mikelaishvili D.S. Spособ lecheniya nesrosshihsya perelomov, lozhnykh sustavov i kostnykh defektov trubchatykh kostey. Patent na izobreteniyе № 2356508S1, opubl.27.05.2009. [Delayed unions, non-unions and bone defects treatment option. Patent for invention N 2356508C1, publ. 27.05.2009]. Bull. No. 15 (in Russ.).

16. Berchenko G.N., Kesyan G.A., Mikelaishvili D.S. *Primeneniye biokompozitsionnogo nanostrukturirovannogo preparata "kollapan" i obogashchennoy trombotsitami autoplazmy v inzhiniringe kostnoy tkani* [Application of the nanostructured biocomposite Collapan and platelet-enriched autoplasm in bone tissue engineering]. *Trauma*. 2008;9(3):282-286 (in Russ.).
17. Choukroun J., Adda F., Schoeffler C., Vervelle A. Une opportunité en paroiimplantologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42:55-62.
18. Vinogradova T.P., Lavrishcheva G.I. *Regeneratsiya i peresadka kostey* [Bone regeneration and bone plasty]. Moscow, Medicine Publ., 1974. 247 p. (in Russ.).

Сведения об авторах

Мигулева Ирина Юрьевна ✉ – д-р мед. наук, ст. научн. сотрудник научного отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы (Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3).

<https://orcid.org/0000-0002-6894-1427>

e-mail: migulevaiu@sklif.mos.ru, imiguleva@mail.ru

Савотченко Андрей Михайлович – врач травматолог-ортопед 1-го травматологического отделения для лечения больных с повреждениями кисти ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения города Москвы (Россия, 111020, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-7474-549X>

e-mail: andreysavotchenko@mail.ru

Берченко Геннадий Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (Россия, 127299, г. Москва, ул. Приорова, д. 10).

<https://orcid.org/0000-0002-7920-0552>

e-mail: berchenko@cito-bone.ru

Пономарев Иван Николаевич – канд. мед. наук, ст. научн. сотрудник научного отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы (Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3).

<https://orcid.org/0000-0002-2523-6939>

e-mail: ponomarevin@sklif.mos.ru

Бородин Евгений Никитична – мл. научн. сотрудник лаборатории экспериментальной патологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы (Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3).

<https://orcid.org/0000-0001-8074-287X>

e-mail: borodina@sklif.mos.ru

Боровкова Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, зав. научным отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы (Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3).

<https://orcid.org/0000-0002-8897-7523>

e-mail: borovkovanv@sklif.mos.ru

Файн Алексей Максимович – д-р мед. наук, зав. научным отделением неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы (Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3); профессор кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1).

<https://orcid.org/0000-0001-8616-920X>

e-mail: fainam@sklif.mos.ru

Information about authors

Irina Yu. Miguleva ✉, Dr. Med. sci., Senior research assistant, Musculo-skeletal trauma Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-6894-1427>

e-mail: migulevaiu@sklif.mos.ru, imiguleva@mail.ru

Andrey M. Savotchenko, trauma and orthopedic surgeon, N.E. Bauman Municipal Clinical Hospital No. 29 (2, Gospitalnaya Sq., Moscow, 111020, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-7474-549X>

e-mail: andreysavotchenko@mail.ru

Gennadiy N. Berchenko, Dr. Med. sci., Professor, head of Prosectorium Department, National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov (10, Priorov st., Moscow, 127299, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-7920-0552>

e-mail: berchenko@cito-bone.ru

Ivan N. Ponomarev, Cand. Med. sci., Senior research assistant, the Department of Biotechnologies and Transfusion Medicine, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-2523-6939>

e-mail: ponomarevin@sklif.mos.ru

Evgeniya N. Borodina, Junior research assistant, Laboratory of Experimental Pathology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-8074-287X>

e-mail: borodina@sklif.mos.ru

Nataliya V. Borovkova, Dr. Med. sci., Head of Department of Biotechnologies and Transfusion Medicine, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-8897-7523>

e-mail: borovkovanv@sklif.mos.ru

Alexey M. Fain, Dr. Med. sci., head of Musculo-skeletal trauma Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russia); Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov (20, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-8616-920X>

e-mail: fainam@sklif.mos.ru

Поступила в редакцию 08.05.2022; одобрена после рецензирования 11.06.2022; принята к публикации 25.10.2022

The article was submitted 08.05.2022; approved after reviewing 11.06.2022; accepted for publication 25.10.2022