Морфологическая оценка остеоинтеграции различных имплантов при замещении дефектов длинных костей (экспериментальное исследование)

Л.Б. Резник¹, С.А. Ерофеев¹, И.В. Стасенко², Д.Ю. Борзунов^{3,4}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия;

²БУЗОО «Клинический медико-хирургический центр МЗ Омской области», г. Омск, Россия;

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. акад. Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия;

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, Россия

Morphological assessment of osteointegration of various implants for management of long bone defects (experimental study)

L.B. Reznik¹, S.A. Erofeev¹, I.V. Stasenko², D.Yu. Borzunov^{3,4}

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation;

²Clinical Medical-Surgical Centre of the Ministry of Health of the Omsk Region, Omsk, Russian Federation;

³Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation;

⁴Tyumen state medical university, Tyumen, Russian Federation

Цель. Оценить степень остеоинтеграции различных остеокондуктивных материалов в эксперименте на животных при замещении дефекта диафиза длинной кости на фоне хронического остеомиелита. **Материалы и методы.** Экспериментальные исследования проводились на 24 здоровых беспородных половозрелых кроликах в течение шести недель. Для замещения костных диафизарных дефектов использовали алло костный, керамический и углеродный имплантаты. **Результаты и обсуждение.** При применении углеродного материала установлено адгезивное взаимодействие между имплантом и материнской костной тканью при костеобразовании по интеркаляционному типу. Об остеоинтеграции свидетельствует наличие микрофрагментов импланта в костной ткани, экстрактированного для морфологического исследования из перимплантной зоны, с участками формирования многочисленных остеоидных островков. При замещении дефекта керамическим имплантом признаков ремоделирования и процессов остеоинтеграции импланта, экстрактированного для морфологического исследования костной ткани, не наблюдали. В опытах с алло костью область имплантации обособлялась фиброзной капсулой, в которой определяли отдельные костно-остеоидные участки без образования типичных костных структур, при этом полного костного сращения не было достигнуто. **Заключение.** Полученные морфологические данные о процессах регенерации в эксперименте на животных, доказывают преимущества углеродного наноструктурного имплантата относительно других использованных костнопластических материалов.

Ключевые слова: эксперимент, длинная кость, остеомиелит, костный дефект, наноуглеродный имплант, аллотрансплантат, керамический имплант

Purpose To assess osseointegration of implants made of various osteoconductive materials in an animal experiment by management of a long-bone diaphysis defect complicated with chronic osteomyelitis. **Materials and methods** Experimental studies were conducted on 24 healthy outbred adult rabbits for six weeks. Diaphyseal defects were managed with allo-, ceramic, and carbon implants. **Results and discussion** With carbon material, an adhesive interaction between the implant and the maternal bone tissue was of intercalation type. Osteointegration was evidenced by the presence of microfragments of an implant in bone tissue extracted for morphological study from the peri-implant zone, with areas of numerous osteoid islets. With a ceramic implant in the defect, no signs of remodeling and osteointegration in the implant extracted for morphological examination of bone tissue were detected. In the experiment with allograft, the area of implantation was isolated by a fibrous capsule, in which individual osteo-osteoid areas were seen without typical bone structure formation, and complete bone fusion was not achieved. **Conclusion** Morphological data on the regeneration processes prove the advantages of a carbon nanostructured implant relative to the other osteoplastic materials used in this animal experiment.

Keywords: experiment, long bone, osteomyelitis, bone defect, nanocarbon implant, allograft, ceramic implant

ВВЕДЕНИЕ

Регенерация утраченных в ходе патологического процесса органов и тканей является одной из важных проблем современной медицины. Внедрение синтезированных материалов в поражённую область организма приводит к нарушению гомеостаза, последствием которого является плохая интеграция эксплантата и даже его отторжение, неспособность длительного функционирования [1, 2].

В настоящее время для замещения дефектов костной ткани получило широкое распространение применение различных трансплантатов. В том числе, применяют деминерализованный алло костный материал, обладающий способностью стимулировать остеогенез, углеродный композитный материал и имплантаты на основе керамики [3, 4, 5]. В литера-

туре имеются данные об изучении остеоинтеграции углеродных имплантов в эксперименте на нативном препарате. Однако данные об интеграции различных имплантов, их морфологические характеристики описаны недостаточно [6, 7].

Результаты применения разных вариантов замещения дефектов костной ткани при хирургическом лечении больных с хроническим остеомиелитом неоднозначны, поэтому поиск критериев оценки эффективности использования разных видов костной пластики остается актуальной задачей медицинской практики [8, 9].

Цель исследования: оценить степень остеоинтеграции различных остеокондуктивных материалов в эксперименте на модели хронического остеомиелита при замещении дефекта диафиза кости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проводились на 24 здоровых беспородных половозрелых кроликах, подобранных по принципу аналогов. Исследования выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Первым этапом всем животным проводили моделирование первично-хронического остеомиелита диафиза лучевой кости свищевой формы [1]. Через 2 недели с целью санации очага воспаления выполняли сегментарную некрэксвестрэктомию, а дефект кости замещали различными типами имплантатов.

Для изучения процессов репаративной регенерации кости при замещении полученного дефекта животные были разделены случайным образом на группы (табл. 1).

Оценку прочностных свойств кости проводили на здоровых, не оперированных животных из контрольной группы.

Особенности репаративной регенерации оценивали на основе корреляции результатов гистологических исследований с данными рентгенографии и прочностными свойствами формирующегося регенерата на границе «кость – имплант». Для этого через шесть недель животных выводили из эксперимента путем внутривенного введения тиопентала натрия в дозе 200 мг/кг.

В связи с невозможностью создания цельного микропрепарата кости с углеродным имплантом, нами проводилась предварительная экстракция имплантата, после чего выполнялось морфологическое исследование оставшейся кости с вросшими элементами. Экстракция импланта из костной ткани производилась при помощи разрывной машины Р-05 УХЛ 4.2. Результаты эксперимента анализировались с точки зрения механической прочности сформировавшегося биологического соединения на границе «кость – имплант» в ньютонах [4].

Для проведения морфологического анализа после декальцинации в 7 % растворе азотной кислоты и целлоидиновой заливки из кусочков костной ткани на санном микротоме («Reichard», Германия) были приготовлены срезы толщиной 10–12 микрон. Далее целлоидиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, трихромным методом Массона, тионин-пикриновой кислотой по Шморлю. В дальнейшем производили их изучение под лупным увеличением. Также получали микрофотографии под увеличением с использованием объектива 10, окуляра 12,5 (×125). Для микроскопического исследования использовали стереомикроскоп AxioScope A1 и цифровую камеру AxioCam ICc 5 в комплекте с программным обеспечением «Zen blue» («Carl Zeiss MicroImaging GmbH», Германия)

Таблица 1

Распределение исследуемых групп животных по типу имплантата

Группы	Тип имплантата	Количество животных (n)
1 (основная группа)	углеродный наноструктурный имплантат [7]	8
2 (группа сравнения)	аллогенный костный биоимплант	8
3 (группа сравнения)	керамический имплантат, состоящий из неорганического материала, полученного с помощью технологии литья термопластичного керамического шликера в силиконовую форму	8

РЕЗУЛЬТАТЫ

При замещении дефекта аллогенным костным материалом (группа 2) гистологическая оценка репаративного процесса свидетельствовала о наличии этапных морфогенетических проявлений, возникших в результате формирования конгломерата «кость – имплант». Костный аллотрансплантат подвергся резорбции с образованием полостного пространства, в котором располагались фрагменты детрита (рис. 1, а). Фиброзные и костно-фиброзные участки вокруг полости резорбции и фиброзный слой межотломкового регенерата были объединены в общий регенерационный комплекс. При этом выявлялись выраженные перестроенные процессы в материнской кости, прилежащей к имплантату, с появлением участков спонгиоза, rarefакции плотного костного матрикса и формирование полей остеоида и участков грубоволокнистой кости (рис. 1, б). При окраске материала трихромным методом Массона были получены фрагменты, демонстрирующие преимущественно поля незрелой грубоволокнистой кости с сохранившимися еще неминерализованными полями хондроостеоидного типа, которые характеризовались высокой клеточностью. В минерализованных полях красного цвета плотность расположения клеточных элементов была заметно ниже, а в некоторых участках выявлялись небольшие поля с начальной компоновкой пластинчатой структуризации (рис. 1, в).

При исследовании препаратов, полученных в группе 3 при замещении костного дефекта керамическим имплантатом, установлено, что в осевых проекциях от места расположения данного материала имелись муфтообразные разрастания губчатой костной ткани, включенные в костный регенерат, который формировался по гиперпластическому типу. Костно-остеоидные трабекулы регенерата находились на этапе разворачивающейся минерализации (рис. 2, а). Единичные участки новообразованной ткани были представлены сетью костно-остеоидных трабекул, визуализируемых как минерализованные и неминерализованные костно-остеоидные структуры в зоне контакта материнской кости и керамики. Признаки, свидетельствующие о процессах остеогенеза на границе «кость – имплантат», отсутствовали (рис. 2, б). Во всех образцах новообразованные структуры были представлены грубоволокнистой костной тканью губчатой структуры с участками незрелой костной ткани в трабекулах формирующегося регенерата. Также не выявлялись пластинчатые костные структуры. О преобладании неминерализованных структур (синего цвета) над минерализованными (красного цвета) убедительно свидетельствовали препараты, окрашенные трихромным методом Массона (рис. 2, в).

Рис. 1. Результаты гистологических исследований зоны регенерации через шесть недель после имплантации алло костного материала: а – гистотопографическая схема зоны регенерации; где ЗТ – область трансплантации, ЗП – область перестройки прилежащей кости, звездочка – зона резорбции аллотранспланта; стрелки – капсула вокруг зоны резорбции, окраска гематоксилином и эозином; б – межотломковая зона; поле грубоволокнистой кости, граничащая с фиброзной тканью (справа) и фрагментом кортикальной пластинки (слева), увеличение – об. 10, ок. 12,5 ($\times 125$), окраска гематоксилином и эозином; в – участок формирования и перестройки костной ткани, где звездочки – минерализующиеся структуры грубоволокнистой кости, формирование пластинчатых структур, стрелки – неминерализованные хондроостеонидные участки в составе грубоволокнистой кости, увеличение – об. 10, ок. 12,5, ($\times 125$), окраска трихромным методом Массона

Рис. 2. Результаты гистологических исследований зоны регенерации через шесть недель после замещения дефекта керамическим имплантатом: а – муфтообразные разрастания губчатой костной ткани, целлюлоидная гистотопограмма, окрашенная гематоксилином и эозином; б – участок соединительнотканного массива, прилегающий к трансплантату, зона контакта справа внизу, окраска гематоксилином и эозином, увеличение – $\times 125$ (об. 10, ок. 12,5); в – зона, контактировавшая с имплантом внизу, окраска трихромным методом Массона, увеличение – $\times 125$ (об. 10, ок. 12,5)

В отличие от первых двух групп эксперимента, в опытах с углеродом (группа 1) макроскопически отмечалось формирование единого конгломерата за счет обрастания импланта материнской костью по периферии (рис. 3, а). После экстракции импланта из сформировавшегося в результате процессов регенерации конгломерата, оставшаяся кость содержала частицы углеродного импланта, которые сохраняли контакт с материнской костью и определялись на границе «кость – имплант» (рис. 3, б).

При гистологическом исследовании границы «кость – имплант» отмечали периостальный остеогенез вокруг имплантата. На границе «кость – имплантат» и на удалении от этой зоны содержались адгезированные тяжи и рассеянные среди костных структур углеродные микрочастицы (рис. 4, а), прослеживались участки перестройки кортикальной пластинки в виде rarefакции кортекса с расширением внутрикостных пространств. Также наблюдали изменение ориентированности направления скоплений костных пластин с приобретением волнообразной конфигурации. В толще компактной кости кортикального слоя материнской кости в процессе перестройки зафиксировали наличие молодых остеонидных неминерализованных структур нерегулярной конфигурации. Это свидетельствовало о вставочном или интеркаляционном росте костных структур в этом

эксперименте (рис. 4, б). При окраске тионин-пикриновой кислотой по Шморлю в полученных образцах прослеживали лакуны остеонидов и кровеносные сосуды в ремоделирующемся костном матриксе (рис. 4, в).

Рис. 3. Макропрепарат: а – сформировавшийся конгломерат на месте интеграции углеродного импланта, обрастание его костной тканью (увеличение лупное); гистотопограмма б – в костном дефекте в зоне экстрактированного импланта определяются углеродные микрочастицы, увеличение лупное, окраска тионин-пикриновой кислотой по Шморлю

Рис. 4. Результаты гистологических исследований зоны регенерации через шесть недель после замещения дефекта углеродным имплантатом: а – выраженная остеointеграция материнской кости с имплантатом, участок кортекса кости вблизи располагавшегося имплантата с углеродными микрочастицами среди костных структур, окраска гематоксилином и эозином, увеличение – $\times 250$; б – остеонидные неминерализованные интеркаляты в кортикальной кости с прилежащими участками антракотических депозитов, окраска трихромным методом Массона, увеличение – $\times 125$ (об. 10, ок. 12,5); в – вид ремоделирующегося кортекса, окраска тионин-пикриновой кислотой по Шморлю, увеличение – $\times 500$ (об. 40, ок. 12,5)

ОБСУЖДЕНИЕ

Оперативная активность при лечении хронического остеомиелита составляет до 70 % [10]. При различных типах процесса выполняется лишь хирургическая обработка очага остеомиелита, либо она дополняется замещением мягкотканного и костного дефектов [11, 12]. Необходимо отметить, что проблема замещения костного дефекта довольно сложна и связана, в первую очередь, с тем, что замещается инфицированная костная полость [13].

Наиболее рациональной методикой возмещения сегментарных дефектов костей является формирование дистракционного регенерата с использованием методик Г.А. Илизарова, в основе которых лежит идея индукции и поддержания остеогенеза путем создания напряжения растяжения остеогенной ткани в условиях жесткой фиксации костных отломков [10, 14].

В литературе описаны способы комбинированных методов лечения дефектов длинных костей с использованием чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза [15].

В качестве материала для замещения дефекта нередко используется аутокость [13, 16, 17]. С целью предотвращения развития местной инфекции в области пластики в свободный костный аутоотрансплантат могут быть добавлены антибиотики [18].

Широкое распространение в настоящее время получило использование аллотрансплантатов [8]. Все применяемые для пломбировки материалы можно разделить на три вида: рассчитанные на отторжение или удаление в дальнейшем, рассчитанные на резорбцию и рассчитанные на интеграцию и последующую инкапсуляцию. К современным нерезорбируемым пломбам можно отнести костный цемент – сложный полимерный состав на основе полиакрилата. Возможно добавление в этот состав антибиотика с целью предупреждения развития местных инфекционных процессов [8, 19].

Представителем современных биоконпозиционных биодеградируемых материалов является комбинированный препарат «Коллапан», «Коллатамп Г», состоящий из гидроксиапатита, коллагена и различных иммобилизованных антимикробных средств [8, 20].

В настоящее время широкое распространение получило применение углеродных композитных материалов и имплантатов на основе керамики [21, 22].

Гидроксиапатит обладает пористой структурой, сравнимой с губчатой костью, и функционирует в качестве эффективной остеокондуктивной матрицы [7].

В ходе эксперимента нами были получены убедительные данные о преимуществах остеointеграции при использовании наноструктурного углеродного имплантата в сравнении с аллогенным костным материалом и керамическим имплантатом, которые коррелируют с литературными данными.

При наличии заметной репаративной реакции, полного костного сращения при использовании аллокостного имплантата не было достигнуто. Полость резорбции на месте имплантации обособлялась формирующейся фиброзной капсулой, в которой определяли отдельные фрагментарные костно-остеонидные участки без образования типичных костных структур.

В наблюдениях с использованием керамических имплантатов в зоне костного дефекта отмечали отсутствие сращения материнской кости с керамическим материалом. По периферии имплантата выявляли формирование соединительнотканного инкапсулирования. Новообразующиеся незрелые костно-остеонидные структуры реактивного костеобразования примыкали к периферии формирующейся соединительнотканной капсулы. Признаков органотипической перестройки костной ткани в данной группе не наблюдали.

Морфологический анализ в опытах с использованием наноуглеродного имплантата свидетельствует о формировании конгломерата, состоящего из имплантата и костной ткани реципиента по типу обрастания. При этом формирующиеся в процессе репарации участки соединительнотканной прослойки замещались костной тканью. Наличие мелких угольных фрагментов в прилежащей материнской костной ткани, в том числе и на некотором удалении, свидетельствуют о процессах остеointеграции. В матриксе разреженной материнской кости обнаруживали многочисленные участки формирования остеонидных островков, что свидетельствовало о костеобразовании по интеркаляционному типу. Вместе с тем, полноценного «ползущего» замещения по Andersson новообразованной костной тканью всего объема углеродного имплантата нами выявлено не было.

В опубликованных нами ранее исследованиях [4] было доказано, что в данном эксперименте максимальная прочность конгломерата «кость – имплант» ($0,097 \pm 0,013$ Н/м) была достигнута к исходу шести недель при замещении дефектов углеродными имплантатами. Это оказалось сопоставимо с прочностными характеристиками здоровой кости ($0,095 \pm 0,008$ Н/м). По результатам рентгенологического исследования у животных группы с имплантацией углеродного материала к этому сроку про-

исходило замещение сегментарного дефекта за счет формирования периостального костного блока на границе «кость – имплант» в сравнении с животными других групп, где на рентгенограммах сохранялся незамещенный костный дефект.

Таким образом, результаты проведенного морфологического исследования коррелируют с имеющимися литературными данными, а также полученными нами ранее результатами биомеханического и рентгенологического исследования [4].

ВЫВОДЫ

1. При оценке состояния зоны имплантации выявлено обрастание углеродного имплантата костной тканью, а на границе «кость – имплант», после его экстракции, определялись признаки остеоинтеграции, включая наличие углеродных микрочастиц в материнской костной ткани.

2. Морфологическое исследование подтвердило наличие перестройки участков кортикального слоя на границе с углеродным имплантом с образованием ла-

кун остеоцитов и кровеносных сосудов в ремоделирующемся костном матриксе.

3. Полученные морфологические данные о процессах регенерации в эксперименте на животных доказывают преимущества углеродного наноструктурного имплантата относительно других использованных костнопластических материалов, а также свидетельствуют о возможности оптимизации процессов ремоделирования костной ткани в зоне имплантации.

ЛИТЕРАТУРА

- Ерофеев С.А., Притыкин А.В., Городилов Р.В. Костеобразование при использовании электромагнитного излучения высокой частоты в условиях гнойной инфекции (экспериментальное исследование) // Гений ортопедии. 2009. № 4. С. 5-10.
- Тимченко П.Е., Захаров В.П., Волова Л.Т. Микроскопический контроль процесса остеоинтеграции имплантатов // Компьютерная оптика. 2011. Т. 35, № 2. С. 183-187.
- Остеоинтеграция сетчатых конструкций никелида титана и репаративное костеобразование при их имплантации / Ю.М. Ирьянов, Д.Ю. Борзунов, В.Ф. Чернов, О.В. Дюрягина, Д.И. Аксенов // Гений ортопедии. 2014. № 4. С. 76-80.
- Резник Л.Б., Стасенко И.В., Негров Д.А. Результаты применения различных видов имплантов при замещении остеомиелитических дефектов длинных костей в эксперименте // Гений ортопедии. 2016. № 4. С. 81-87.
- Ткаченко А.Н., Марковиченко Р.В., Хачатрян Е.С. Хирургические технологии замещения дефектов костей при хроническом остеомиелите // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2012. № 4. С. 11-13.
- Экспериментальное исследование использования углеродных наноструктурных имплантатов при замещении циркулярных диафизарных дефектов длинных костей / Н.А. Кононович, В.И. Шевцов, Е.Н. Горбач, В.А. Медик, М.В. Стогов, Д.Ю. Борзунов, М.А. Степанов // Journal of Bone Reports & Recommendations. 2015. Т.1, № 1. С. 7-14.
- Bone Grafting: sourcing, timing, strategies, and alternatives / K.A. Egol, A. Nauth, M. Lee, H.C. Pape, J.T. Watson, J. Borrelli Jr. // J. Orthop. Trauma. 2015. Vol. 29, No Suppl. 12. P. S10-S14. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000460.
- Микулич Е.В. Современные принципы лечения хронического остеомиелита // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 180-184.
- Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in bone and joint infections / T. Galpérine, F. Ader, P. Piriou, T. Judet, C. Perronne, L. Bernard // Med. Mal. Infect. 2006. Vol. 36, no. 3. P. 132-137. DOI: 10.1016/j.medmal.2006.01.002.
- Хирургическое лечение остеомиелита / Г.Д. Никитин, А.В. Рак, С.А. Линник, Г.П. Салдун, А.Г. Кравцов, И.А. Агафонов, Р.З. Фахрутдинов, В.В. Хаймин. СПб.: Рус. графика, 2000. 288 с.
- Чолаханян А.В. Современные представления о хроническом посттравматическом остеомиелите // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2013. № 1 (25). С. 113-123.
- Parsons B., Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis // Am. J. Surg. 2004. Vol. 188, No 1A Suppl. P. 57-66. DOI: 10.1016/S0002-9610(03)00292-7.
- Хронический остеомиелит: диагностика, лечение, профилактика (обзор литературы) / Ю.С. Винник, Е.И. Шишацкая, Н.М. Маркелова, А.П. Зуев // Московский хирургический журнал. 2014. № 2. С. 50-53.
- Лечение дефектов длинных костей на фоне хронического травматического остеомиелита / В.И. Десятерик, А.К. Чверкалик, О.Г. Дунай, В.П. Губарик, А.И. Черняк, О.Е. Суворов // Травма. 2010. Т. 11, № 1. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/19518> (дата обращения 05.07.2018).
- Особенности формирования и перестройки дистракционного регенерата при последовательном применении чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза в эксперименте / Е.А. Щепкина, Г.И. Нетылько, И.В. Лебедков, И.В. Сушков, Л.О. Анисимова // Илизаровские чтения: «Костная патология: от теории до практики»: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. Курган, 2016. С. 409-410.
- Стрелков Н.С., Гаврилов А.Н., Петрова Е.В. Новое в лечении остеомиелита длинных трубчатых костей: материалы Юбилейной Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии» // Травматология и ортопедия России. 2006. № 2. С. 276-277.
- Kanellakopoulou K., Giamarellos-Bourboulis E.J. Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections // Drugs. 2000. Vol. 59, No 6. P. 1223-1232. DOI: 10.2165/00003495-200059060-00003.
- Flint J.D., Saravana S. Tuberculous osteomyelitis of the midfoot: a case report // Cases J. 2009. Vol. 2. P. 6859. DOI: 10.4076/1757-1626-2-6859.
- Raghuram T., Conway J.D. Antibiotic Cement-Coated Nails for the Treatment of Infected Nonunions and Segmental Bone Defects // J. Bone Joint Surg. Am. 2008. Vol. 90. P. 163-174. DOI: 10.2106/JBJS.H.00753.
- Biodegradable implants for potential use in bone infection. An in vitro study of antibiotic-loaded calcium sulphate / B. Mousset, M.A. Benoit, C. Delloye, R. Bouillet, J. Gillard // Int. Orthop. 1995. Vol. 19, No 3. P. 157-161. DOI: 10.1007/bf00181861.
- Использование углеродных наноструктурных имплантов для замещения пострезекционных дефектов при опухолевых и кистозных поражениях костей: клинич. рек. / сост.: В.Л. Скрябин, А.С. Денисов. Пермь, 2011. 19 с.
- Pore geometry of ceramic device: the key factor of drug release kinetics / B. Čolović, D. Milivojević, B. Babić-Stojić, V.R. Jokanović // Science of Sintering. 2013. Vol. 45, No 1. P. 107-116. DOI: 10.2298/SOS1301107C.

REFERENCES

- Yerofeyev S.A., Pritykin A.V., Gorodilov R.V. Kosteobrazovanie pri ispolzovanii elektromagnitnogo izlucheniia vysokoi chastoty v usloviakh gnoynoi infektsii (eksperimentalnoe issledovanie) [Bone formation using electromagnetic radiation of high frequency under the conditions of purulent infection (An experimental study)]. *Genii Ortopedii*, 2009, no. 4, pp. 5-10. (in Russian)

- Timchenko P.E., Zakharov V.P., Volova L.T. Mikroskopicheskiy kontrol protsessa osteointegratsii implantatov [Microscopic controlling the process of implant osseointegration]. *Kompiuternaia Optika*, 2011, vol. 35, no. 2, pp. 183-187. (in Russian)
- Irianov Iu.M., Borzunov D.Y., Chernov V.F., Diuriagina O.V., Aksenov D.I. Osteointegratsiia setchatykh konstruktov nikelida titana i reparativnoe kosteobrazovanie pri ikh implantatsii [Osteointegration of titanium nickelide mesh constructs, and reparative osteogenesis for their implantation]. *Genij Ortopedii*, 2014, no. 4, pp. 76-80. (in Russian)
- Reznik L.B., Stasenko I.V., Negrov D.A. Rezultaty primeneniia razlichnykh vidov implantov pri zameshchenii osteomieliticheskikh defektov dlinnykh kostei v eksperimente [Results of using various types of implants in experimental management of long bone osteomyelitic defects]. *Genij Ortopedii*, 2016, no. 4, pp. 81-87. (in Russian)
- Tkachenko A.N., Markovichenko R.V., Khachatryan E.S. Khirurgicheskie tekhnologii zameshcheniia defektov kostei pri khronicheskom osteomielite [Surgical technologies of filling bone defects for chronic osteomyelitis]. *Mediko-biologicheskie i Sotsialno-psikhologicheskie Problemy Bezopasnosti v Chrezvychainykh Situatsiiakh*, 2012, no. 4, pp. 11-13. (in Russian)
- Kononovich N.A., Shevtsov V.I., Gorbach Ye.N., Medik V.A., Stogov M.V., Borzunov D.Y., Stepanov M.A. Eksperimentalnoe issledovanie ispolzovaniia uglevodnykh nanostrukturykh implantatov pri zameshchenii tsirkulyarnykh diafizarnykh defektov dlinnykh kostei [An experimental study of using carbon nano-structural implants when filling circular shaft defects of long bones]. *Journal of Bone Reports & Recommendations [Zhurnal Kostnykh Otchetov i Rekomendatsii]*, 2015, vol. 1, no. 1, pp. 7-14. (in Russian)
- Egol K.A., Nauth A., Lee M., Pape H.C., Borrelli J. Jr. Bone Grafting: sourcing, timing, strategies, and alternatives. *J. Orthop. Trauma*, 2015, vol. 29, no. Suppl. 12, pp. S10-S14. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000460.
- Mikulich E.V. Sovremennye printsipy lecheniia khronicheskogo osteomielita [Modern principles of chronic osteomyelitis treatment]. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii*, 2012, vol. 19, no. 2, pp. 180-184. (in Russian)
- Galpérine T., Ader F., Piriou P., Judet T., Perronne C., Bernard L. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in bone and joint infections. *Med. Mal. Infect.*, 2006, vol. 36, no. 3, pp. 132-137. DOI: 10.1016/j.medmal.2006.01.002.
- Nikitin G.D., Rak A.V., Linnik S.A., Saldun G.P., Kravtsov A.G., Agafonov I.A., Fakhrutdinov R.Z., Khaimin V.V. *Khirurgicheskoe lechenie osteomielita* [Surgical treatment of osteomyelitis]. SPb., Rus. Grafika, 2000, 288 p. (in Russian)
- Cholakhian A.V. Sovremennye predstavleniia o khronicheskom posttraumaticheskom osteomielite [Modern conceptions of chronic posttraumatic osteomyelitis]. *Izvestiia Vysshih Uchebnykh Zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie Nauki*, 2013, no. 1 (25), pp. 113-125. (in Russian)
- Parsons B., Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis. *Am. J. Surg.*, 2004, vol. 188, no. 1A Suppl., pp. 57-66. DOI: 10.1016/S0002-9610(03)00292-7.
- Vinnik Iu.S., Shishatskaia E.I., Markelova N.M., Zuev A.P. Khronicheskii osteomielit: diagnostika, lechenie, profilaktika (obzor literatury) [Chronic osteomyelitis: diagnosis, treatment, prevention (review of the literature)]. *Moskovskii Khirurgicheskii Zhurnal*, 2014, no. 2, pp. 50-53. (in Russian)
- Desiatier V.I., Chverkalik A.K., Dunai O.G., Gubarik V.P., Cherniak A.I., Suvorov O.E. Lechenie defektov dlinnykh kostei na fone khronicheskogo travmaticheskogo osteomielita [Treatment of long bone defects through chronic traumatic osteomyelitis]. *Travma*, 2010, vol. 11, no. 1. (in Russian) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/19518> (accessed 05.07.2018).
- Shchepkina E.A., Netylo G.I., Lebedkov I.V., Sushkov I.V., Anisimova L.O. Osobennosti formirovaniia i perestroiki distraktsionnogo regenerata pri posledovatelnom primeneni chreskostnogo i intramedullarnogo osteosinteza v eksperimente [Peculiar features of forming and reorganizing the distraction regenerated bone in case of successive using transosseous and intramedullary osteosynthesis experimentally]. *Ilizarovskie Chteniia: «Kostnaia patologiia: ot teorii do praktiki»: materialy nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem* [Proc. Scientific-practical Conference Ilizarov Readings "Bone Pathology: from theory to practice"]. Kurgan, 2016, pp. 409-410. (in Russian)
- Strelkov N.S., Gavrilov A.N., Petrova E.V. Novoe v lechenii osteomielita dlinnykh trubchatykh kostei. Materialy iubileinoi vsenos. nauch.-prakt. konf. «Aktualnye voprosy travmatologii i ortopedii» [New in osteomyelitis treatment. Proc. Jubilee All-Russian Scientific-practical Conference "Current Issues of Traumatology and Orthopaedics"]. *Travmatologiya i Ortopediia Rossii*, 2006, no. 2, pp. 276-277. (in Russian)
- Kanellakopoulou K., Giamarellos-Bourboulis E.J. Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections. *Drugs*, 2000, vol. 59, no. 6, pp. 1223-1232. DOI: 10.2165/00003495-200059060-00005.
- Flint J.D., Saravana S. Tuberculous osteomyelitis of the midfoot: a case report. *Cases J.*, 2009, vol. 2, pp. 6859. DOI: 10.4076/1757-1626-2-6859.
- Raghuvaran T., Conway J.D. Antibiotic Cement-Coated Nails for the Treatment of Infected Nonunions and Segmental Bone Defects. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2008, vol. 90, pp. 163-174. DOI: 10.2106/JBJS.H.00753.
- Mousset B., Benoit M.A., Delloye C., Bouillet R., Gillard J. Biodegradable implants for potential use in bone infection. An in vitro study of antibiotic-loaded calcium sulphate. *Int. Orthop.*, 1995, vol. 19, no. 3, pp. 157-161. DOI: 10.1007/bf00181861.
- Skriabin V.L., Denisov A.S., comp. *Ispolzovanie uglevodnykh nanostrukturykh implantov dlia zameshcheniia postrezeksionnykh defektov pri opukholevykh i kistozykh porazheniiakh kostei: klinich. rek.* [The use of carbon nano-structural implants for filling postresection defects for tumoral and cystic bone lesions. Technique manual]. Perm, 2011, 19 p. (in Russian)
- Colović B., Milivojević D., Babić-Stojić B., Jokanović V.R. Pore geometry of ceramic device: the key factor of drug release kinetics. *Science of Sintering*, 2013, vol. 45, no. 1, pp. 107-116. DOI: 10.2298/SOS1301107C.

Рукопись поступила 13.01.2019

Сведения об авторах:

- Резник Леонид Борисович, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, Россия, Email: leo-reznik@yandex.ru
- Ерофеев Сергей Александрович, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, Россия, Email: esa_rncvto@mail.ru
- Стасенко Илья Владимирович, к. м. н., БУЗОО «Клинический медико-хирургический центр МЗ Омской области», г. Омск, Россия, E-mail: stasenko-iv@yandex.ru
- Борзунов Дмитрий Юрьевич, д. м. н., доцент, ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия; ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень, Россия, E-mail: borzunov@bk.ru

Information about the authors:

- Leonid B. Reznik, M.D., Ph.D., Professor, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation, Email: leo-reznik@yandex.ru
- Sergey A. Erofeev, M.D., Ph.D., Professor, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation, Email: esa_rncvto@mail.ru
- Ilya V. Stasenko, M.D., Ph.D., Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Omsk Region, Omsk, Russian Federation, E-mail: stasenko-iv@yandex.ru
- Dmitry Yu. Borzunov, M.D., Ph.D., Assistant Professor, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation; Tyumen state medical university, Tyumen, Russian Federation, Email: borzunov@bk.ru