

Биология заживления переломов кости и влияние биоконпозиционного наноструктурированного материала КОЛЛАПАН на активизацию репаративного остеогенеза

Г. Н. Берченко

ЦИТО им. Н.Н. Приорова, г. Москва



Реферат

В основе заживления перелома кости, частью которого является эндохдральный и интрамембранный остеогенез, лежит саморегулирующаяся динамическая система со стереотипной кинетикой — воспаление, репарация костно-хрящевой и ремоделирование костной мозоли. Выяснение механизмов регуляции этой системы, разработка технологий, контролирующих функции ростовых факторов и цитокинов, необходимо для создания новых эффективных методов активизации репаративного остеогенеза. Экспериментально-морфологические исследования на различных видах животных показали, что биоконпозиционный материал Коллапан (содержит синтетический наноструктурированный гидроксиапатит, коллаген и антибиотики), обладает антимикробными, остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, является постепенно резорбируемой матрицей, на поверхности которой формируется новообразованная кость. Использование материала Коллапан при заживлении переломов кости является биологически оправданным, способствующим активизации восстановления поврежденной кости и предотвращению развития инфекционного процесса. Применение в инжиниринге кости материала Коллапан в сочетании с PRP является безопасным и эффективным методом активизации репаративного остеогенеза. Коллапан является идеальной матрицей для иммобилизации различных ростовых факторов и цитокинов, биологически активных веществ, клеточных элементов, способствующих активизации заживления переломов кости.

The biology of fracture healing and influence biocomposite nanostructured material COLLAPAN on activation of repair of bone fractures G. N. Berchenko

The heart of fractures healing of the bone which part is endochondral and intramembranous bone formation, is the self-regulating dynamic system with stereotypic kinetics such as an in-

Патология костно-мышечной системы занимает одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости. Согласно статистическим данным, приводимым академиком С. П. Мироновым, болезнями костно-мышечной системы страдает 10% взрослого населения, а число вновь заболевших ежегодно увеличивается на 30%, при этом среди всех случаев временной нетрудоспособности на травмы и болезни костно-мышечной системы приходится более 20%, а из общего числа дней временной нетрудоспособности — 29% случаев [14]. Даже при современных методах лечения переломов увеличивается количество осложнений, достигающих 30% [9], замедленное или полное несращение переломов развивается до 20% случаев всех высокоэнергичных переломов [21].

Многие морфологические аспекты заживления переломов кости еще недостаточно выяснены. Остаются мало изученными механизмы торможения роста, созревания и ремоделирования костной мозоли, взаимоотношение между воспалением, регенерацией и фиброзом при замедленном заживлении и несрастающихся переломах. Традиционные средства и методы лечения переломов не всегда предупреждают развитие различных осложнений. В связи с этим оправдана необходимость дальнейшего изучения механизмов заживления переломов кости, поиска новых материалов и способов лечения, направленных на активизацию репаративных процессов при заживлении обычных и осложненных переломов.

В процессе заживления перелома кости можно выделить 3 накладывающиеся друг на друга фазы: воспаления, репарации, ремоделирования [7, 13]. В фазу воспаления сразу после перелома наблюдается разрыв сосудов костномозгового канала, кортикальной пластинки, надкостницы и прилежащих мягких тканей с последующим формированием (12 час.) между концами поврежденной кости гематомы. Развивается острое травматическое воспаление с миграцией в очаг повреждения полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов и лимфоцитов (24–48 час.), которые выделяют провоспалительные цитокины. В последующем происходит организация гематомы, пролиферация фибробластоподобных элементов и эндотелиоцитов, формирование грануляционной ткани (48–72 час.).

В фазу репарации выделяющиеся из элементов поврежденной кости морфогенетические белки способствуют дифференцировке скелетогенных клеток в остеобласты и хондробласты. Существует 3 потенциальных источника скелетогенных (мезенхимальных стволовых) клеток — периост, костный мозг и прилежащие мышечные ткани. Основным источником этих клеток является периост. Клетки поврежденного периоста продуцируют морфогенетические белки, которые способствуют локальной адгезии и дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток; удаление периоста способствует значительному ослаблению формирования костной мозоли. О мышечном происхождении мезенхимальных стволо-

вых клеток свидетельствуют работы, продемонстрировавшие формирование эктопического остеогенеза при имплантации в мышцы деминерализованного костного матрикса или очищенных костных морфогенетических белков. Основными источниками происхождения морфогенетических сигналов, инициирующих процессы регенерации кости, являются костный мозг, повреждённый костный матрикс, а также некоторые воспалительные цитокины (TNF- ϵ , M-CSF, RANKL и др.), появляющиеся в процессе развития воспалительной реакции [23].

Хотя молекулярные основы заживления переломов кости недостаточно изучены, на сегодняшний день известно, что некоторые ростовые факторы и цитокины вовлечены в процесс регенерации и ремоделирования скелетной ткани. Члены семейства трансформирующего фактора роста TGF- β (группа гомологичных гетеродимерных белков), которые включают костные морфогенетические белки, контролируют ряд процессов во время развития и репарации кости [22]. На модели заживления перелома большеберцовой кости мыши в сроки заживления до 28 дней с использованием молекулярных проб было показано, что в первые 24 часа наибольшая активность была характерна для BMP-2 и GDF-8 [19, 24]. К 7 суткам во время активного образования хряща наибольшая экспрессия отмечалась для коллагена II типа и других стимулирующих хондрогенез белков: GDF-5, TGF- β 2 и TGF- β 3. Экспрессия BMP-3, BMP-4, BMP-7 и BMP-8 была обнаружена в ограниченный период времени между 14 и 21 сутками в центральной части области перелома, где происходила резорбция кальцифицированного хряща и активная пролиферация остеобластов.

Заживление перелома осуществляется двумя механизмами — эндостальной и интрамембранной оссификацией. В обоих случаях мезенхимальные стволовые клетки мигрируют в область перелома и дифференцируются в хондробласты или остеобласты в ответ на локально повышенный уровень ростовых

факторов и цитокинов [28]. При этом формируется первичная мозоль, состоящая из смеси хряща, грубоволокнистой кости и фиброзной ткани (рис. № 1.1). Эта мозоль заполняет промежутки между концами повреждённой кости, соединяет и стабилизирует перелом, достигая своих максимальных размеров к концу 2–3 недели (при неосложнённых переломах).

Большое влияние на направление дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток оказывают механические условия микроокружения области перелома. Так, наличие подвижности способствует дифференцировке скелетогенных клеток в хондробласты и формированию хрящевой мозоли. Последняя не содержит сосудов, однако в процессе последующего созревания и кальцификации хрящевая мозоль подвергается васкуляризации, ремоделированию и замещению грубоволокнистой губчатой костью (энхондральная оссификация).

При хорошей стабилизации отломков мезенхимальные стволовые клетки в области перелома дифференцируются в остеобласты с последующим формированием костной мозоли, не содержащей хрящ (интрамембранный остеогенез). Остеогенные клетки при наличии хорошего кровоснабжения дифференцируются в остеобласты, образующие новые костные трабекулы. В отсутствие или при недостатке кровеносных сосудов (наружная часть костной мозоли) плюрипотентные клетки дифференцируются в хондробласты, формирующие хрящ (рис. № 1.2).

В первичной мозоли по локализации выделяют 3 зоны: эндостальная мозоль, образующаяся в костномозговой полости, интермедиарная мозоль (рис. № 1.3), соединяющая концы кортикальных пластинок и периостальная мозоль (рис. № 1.4), формирующаяся вокруг противостоящих концов костных отломков. Периостальная и эндостальная мозоли образования временные, они осуществляют лишь фиксацию отломков, необходимую для процесса сращения. Сращение отломков по линии перелома происходит за счет интермедиарной мозоли, которая формируется позднее пери-

inflammation, repair and remodeling callus. The understanding of mechanisms of regulation of this system, development of the technologies supervising functions of growth factors and cytokine, is necessary for creation of new effective methods of fracture healing activation. Experimentally-morphological researches on various types of animals have shown that the biocomposite material Collapan (contains synthetic nanostructured hydroxyapatite, collagen and antibiotics), possesses antimicrobial, osteoconductive, osteoinductive properties and is gradually resorbable a matrix on which surface the new bone is formed. Usage of a material of Collapan at healing of fractures of a bone, is biologically justified, promoting activation of recovery of the repair of bone fractures and to preventing of development of infectious processes. Applying in engineering of a bone the material Collapan in a combination with PRP is a safe and effective method of activation of fracture healing. Collapan is an ideal matrix for an immobilization various of growth factors and cytokines, biologically active substances, the cellular elements which are promoting activation of repair of bone fractures.

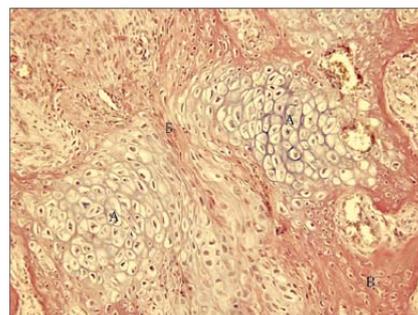


Рис. 1.1. Первичная мозоль, представленная преимущественно хрящом (А), а также фиброзной тканью (Б) и грубоволокнистой костью (В). Окраска гематоксилином и эозином. х 200.



Рис. 1.2. Периостальная костно-хрящевая мозоль. Периваскулярный остеогенез (А), в хряще (Б) сосуды отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином. х 200.

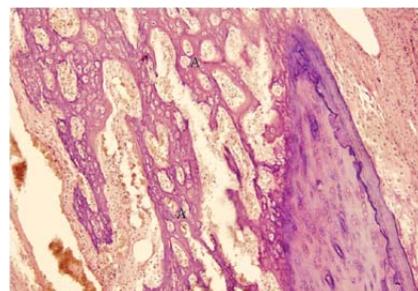


Рис. 1.3. Интермедиарная костная мозоль (А). Окраска гематоксилином и эозином. х 100.

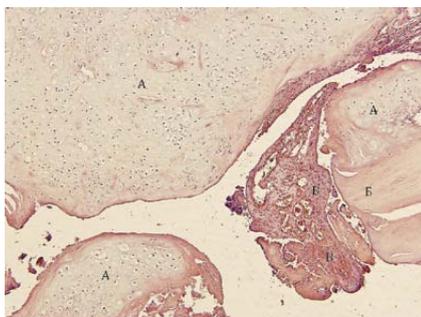


Рис. 1.4. Несрастающийся перелом. Выраженная периостальная хрящевая мозоль (А). Между отломками (Б) сломанной кости — фиброзная ткань (В). Окраска гематоксилином и эозином. х 100.

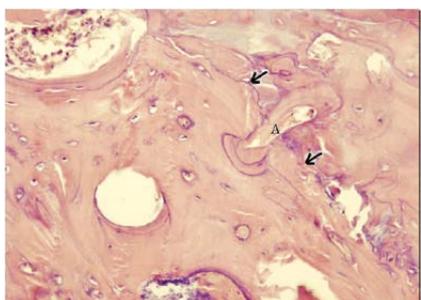


Рис. 1.5. Соединение остеонов (А) прилежащих отломков через линию перелома (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. х 400.

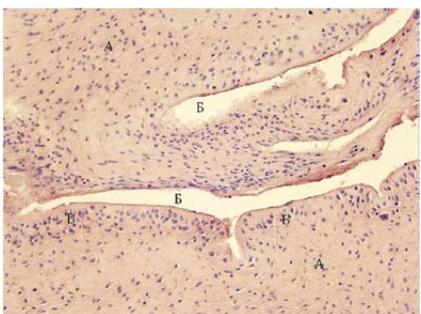


Рис. 1.6. Ложный сустав. Формирование в волокнистом хряще (А) полостей (Б) и псевдоинтимы (В). Окраска гематоксилином и эозином. х 200.

стальной и эндостальной мозолей. Наименее выражена эндостальная мозоль, в которой костеобразование происходит, как правило, по десмальному типу без предварительной хрящевой стадии [7].

В фазу ремоделирования заживления перелома происходит реконструкция прочностных характеристик и структуры кости, при этом путём резорбции примитивной кости и образования на её месте более зрелой пластинчатой кости, способствующей прочному костному соединению в месте перелома (после 6-й недели), формируется

вторичная мозоль. Хрящевая мозоль подвергается энхондральной оссификации и замещается грубоволокнистыми костными трабекулами. Остеокласты, число которых в эту стадию увеличивается, резорбируют минерализованную мёртвую кость, а также излишнюю трабекулярную грубоволокнистую кость первичной мозоли. Одновременно пролиферирующие остеогенные клетки дифференцируются в остеобласты, формирующие новые костные трабекулы, ориентированные соответственно линиям механического напряжения, которым подвержена мозоль. То есть грубоволокнистая кость первичной мозоли постепенно удаляется и замещается пластинчатой костью. При этом формируются гаверсовы системы, в которых новообразованные остеоны одного отломка пересекают линию перелома и внедряются в другой отломок (рис. № 1.5). Периостальная мозоль почти полностью исчезает, интермедиарная мозоль постепенно превращается в компактную кость с характерной остеонной структурой, эндостальная мозоль перестраивается в костномозговую полость с элементами губчатой кости [7].

Прочное соединение отломков возникает лишь после перестройки всей первичной мозоли, окружающей область перелома, с образованием новых гаверсовых систем, которые, проходя через линию перелома, скрепляют отломки между собой. В заключении этого процесса может полностью восстановиться первоначальная конфигурация кости, при этом на рентгенограмме место перелома не определяется.

Первичное заживление перелома — заживление, особенно кортикальной кости, осуществляемое без образования массивной периостальной (фиброзно-хрящевой) мозоли, при условиях устойчивого остеосинтеза. Оно характеризуется быстрым восстановлением (до 5 недель) нормальной структуры и функции повреждённой кости. Вторичное заживление перелома — заживление, происходящее через фазу образования фиброзно-хрящевой мозоли, наблюдается при подвижности от-

ломков и неплотном их прилегании. Замедленное или полное несращение переломов развивается в 5% случаев всех переломов и до 20% случаев высокоэнергичных переломов [21].

Восстановление первоначальной кости не происходит в обычные сроки при замедленном заживлении перелома. При этом формируется первичная мозоль, но ее созревание и ремоделирование замедленно. Обычно заживление наступает через год или более.

При несросшемся переломе происходит торможение репаративных процессов и полная остановка заживления. Это перелом, который при рентгенологическом исследовании не заживает более 6 месяцев или перелом, который не показывает положительной динамики заживления за трёхмесячный период наблюдения [29]. При несросшемся переломе противостоящие фрагменты сломанной кости соединены фиброзной тканью (см. рис. № 1.4), которая, метапластически изменяясь, может превращаться в волокнистый хрящ. При наличии подвижности в волокнистом хряще развиваются фибриноидные некрозы с последующим образованием полостей, выстланных синовиальными клетками, продуцирующими синовиальную жидкость, то есть формируется ложный сустав (рис. № 1.6).

Причинами замедленного заживления переломов могут являться лишний вес, диабет, лучевая болезнь, выраженная анемия, гипопропротеинемия, авитаминоз, беременность и др.. Однако значительно чаще к несращению перелома и формированию ложного сустава приводят такие местные факторы, как недостаточная репозиция отломков, нестабильный остеосинтез, интерпозиция мягких тканей, повреждения сосудов и нервов, потеря костного вещества и обширное удаление осколков с образованием дефекта кости и др.

При несросшихся переломах, атрофических гиповаскулярных ложных суставах и значительных дефектах длинных трубчатых костей часто необходима биологическая стимуляция костеобразования в виде костной пластики [25]. Последняя

обычно осуществляется с применением ауто- или аллотрансплантатов кортикальной или губчатой кости.

В последнее время для пластики костных дефектов всё шире применяются различные синтетические костные имплантаты в виде материалов из керамики, коллагеновых и неколлагеновых белков, биоактивных стёкол и биodeградируемых полимеров. Особое место среди искусственных биоимплантатов занимают кальций-фосфатные материалы. Многочисленные исследования показали, что кальций-фосфатные материалы по сравнению с другими биоматериалами обладают уникальными свойствами, способствующими их использованию при замещении костных дефектов. Эти материалы по своему составу близки костной ткани человека и индуцируют биологические реакции, схожие с таковыми при remodelировании кости [18, 20]. На моделях различных животных показано, что некоторые кальций-фосфатные материалы, такие как гидроксиапатит, бетатрикальций фосфат, бифазная трикальций-фосфатная керамика индуцируют эктопический (внекостный) остеогенез, то есть обладают остеоиндуктивными свойствами [26]. Во время резорбции продукты деградации кальций-фосфатных материалов (ионы кальция и фосфатов) естественно метаболизируются и не индуцируют повышения уровня кальция или фосфатов в моче, сыворотке или каких-либо органах.

В настоящее время установлено, что сразу после имплантации остеоиндуктивного биоматериала в тканевую среду на его поверхности абсорбируются белки крови и межклеточного матрикса — фибронектин, витронектин, фибриноген, остеокальцин, костные сиалопротеины, иммуноглобулины, альбумин и др. Причём поверхность любого имплантата почти никогда не вступает в прямой контакт с клетками организма. Тип, количество и распределение абсорбируемых белков сильно зависит от физико-химических свойств поверхности биоматериала, таких как химический состав, электрический заряд, смачиваемость, шероховатость, топография и др.

Слой абсорбируемых на поверхности биоматериала белков вызывает клеточную адгезию, а также обеспечивает передачу информации клеткам через рецепторы клеточной адгезии — интегрины. Среди семейства интегринов именно фибронектин и витронектин ответственны за адгезию остеобластов и их предшественников к поверхности кальций-фосфатных биоматериалов.

Отечественными производителями (фирма Интермедпатит) выпускается биологически активный биокомпозиционный материал Коллапан, содержащий наноструктурированный синтетический гидроксиапатит (размер частиц гидроксиапатита 20 нанометров), коллаген, антибиотики. Наноструктурированными или нанофазными являются материалы, структурная единица которых определяется величиной от 1 до 100 нанометров. В многочисленных экспериментально-морфологических исследованиях на мелких животных (крысы, кролики) и собаках [1, 6, 8] было обнаружено, что материал Коллапан, обладая антимикробными, остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, является постепенно резорбируемой матрицей, на поверхности которой (рис. № II.1, II.2) в условиях условно асептических и инфицированных костных дефектов формируется новообразованная кость [2, 3]. При этом вокруг частиц Коллапана при различных сроках исследования признаков воспалительной реакции не выявляется, между имплантируемым материалом и новообразованной костью прослойка фиброзной ткани не формируется.

В травматолого-ортопедической и стоматологической практике с целью заполнения костных дефектов, формирования спондилудеза и активизации репаративной регенерации кости широко используются различные кальций-фосфатные материалы, производимые в различных странах. С целью выявления препарата с наиболее выраженными оптимальными свойствами для лечения переломов кости в клинике было проведено сравнительное экспериментально-морфологическое

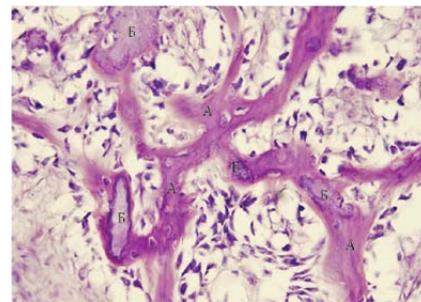


Рис. II.1. Формирование остеоидных костных трабекул (А) на поверхности частиц Коллапана (Б). Окраска гематоксилином и эозином. x 400.

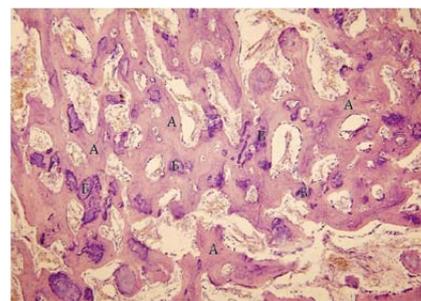


Рис. II.2. Новообразованный костный массив (А), приобретающий пластинчатое строение, внутри которого определяются лизируемые частицы Коллапана (Б). Окраска гематоксилином и эозином. x 100

исследование некоторых известных и используемых с этой целью кальций-фосфатных материалов: 1) препарата «Остим» — синтетический гидроксиапатит ультравысокой дисперсности в виде пасты (Osartis, Германия); 2) препарата «Хронос» — (chronOs) гранулы бетатрикальцийфосфатной керамики (Mathys Medical Ltd, Швеция); 3) препарата «Церасорб» (Cerasorb) — гранулы трикальций-фосфатной керамики (Curasan, Германия); 4) материала Коллапан [1]. Проведенное исследование показало, что все исследованные материалы являются биосовместимыми и резорбируемыми матрицами, на поверхности которых формируется новообразованная кость, однако наиболее быстрое формирование, созревание и remodelирование новообразованной кости наблюдается при имплантации в костный дефект материала Коллапан [2].

На основании полученных экспериментально-морфологических данных Коллапан был применен в клинической практике, в частности для заполнения дефектов кости после фистулсеквестрнекрэктомии

при комплексном лечении хронического остеомиелита у 92 больных [17]. При этом было показано, что введенный в дефект кости Коллапан создает антибактериальный фон и подавляет инфекционный процесс в очаге воспаления, является матрицей для аппозиционного роста формирующейся кости, активизирует остеогенез, тем самым способствуя сокращению сроков лечения и предотвращению рецидивов хронического воспалительного процесса.

Биокомпозиционный материал Коллапан с успехом применяется в детской костной патологии и ортопедии при лечении костных кист, первично хронического многоочагового рецидивирующего остеомиелита, хронического остеомиелита, эозинофильной гранулёмы, абсцесса Броди [16]. Пролечив более 120 больных, авторы подчёркивают, что метод внутриочагового введения Коллапана при лечении резидуальных полостей костных кист и очагов хронического воспаления зон «повышенного риска» (кости таза, позвоночник, ростковая зона) позволил локально, с максимальной точностью и минимальной опасностью для больного вводить пластический материал в полость, тем самым избавляя пациента от сложных оперативных вмешательств и стимулировать процессы костной репарации.

Экспериментально-морфологические данные явились основанием использования Коллапана в комплексном лечении 454 пациентов с оскольчатыми и замедленно срастающимися переломами, ложными суставами [11]. У всех больных получены отличные и хорошие результаты лечения, а имевшиеся единичные осложнения (0,5–1,0%) обусловлены погрешностями оперативного вмешательства или недооценкой характера патологического очага. Гладкое течение послеоперационного периода сопровождалось уменьшением срока пребывания больных в стационаре в среднем до 14–16 дней [10], тогда как при использовании традиционных способов лечения больные с данной патологией требуют госпитализации в среднем до 18,7 дня [14].

По-видимому, Коллапан оказывает многофакторное влияние на процессы активизации репаративного остеогенеза:

1) поверхностная структура имплантированного Коллапана определяет селективную абсорбцию на его поверхности неколлагеновых белков внеклеточного матрикса — фибронектина, ламинина, витронектина, остеопонтина, остеокальцина, костных сиалопротеинов и др., которые способствуют через клеточно-субстратные адгезивные рецепторы (интегрины) последующей адгезии клеток-предшественников остеобластов, их пролиферации, дифференцировке и синтетической активности остеобластов при одновременном торможении адгезии и роста клеток фибробластического ряда;

2) наноструктурированный гидроксиапатит Коллапана, обладая площадью поверхности в десятки и сотни раз превышающую таковую обычных биоимплантатов, абсорбирует многочисленные эндогенные костные морфогенетические и остеогенные белки, являющиеся остеоиндуктивными растворимыми факторами, опосредующими хемотаксис, прикрепление к имплантату и дифференцировку малодифференцированных клеток ложа реципиента в остеобласты;

3) растворение синтетического гидроксиапатита сопровождается высвобождением ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} , их обменом с ионами тканевой жидкости с последующей репреципитацией и формированием слоя биологического гидроксиапатита на поверхности имплантата, то есть постепенно растворяющийся гидроксиапатит Коллапана замещается новообразованной костью (ползущий остеогенез);

4) связанные с коллагеном антибиотики постепенно выделяют из Коллапана и предупреждают развитие инфекционного процесса, оптимизируя условия репаративного остеогенеза.

Следует также подчеркнуть, что при традиционных методах лечения переломов кости репаративные процессы в виде аппозиционного остеогенеза идут на поверхности отломков и концов повреждённой кости. При

имплантации в область перелома Коллапана частицы синтетического гидроксиапатита служат дополнительными очагами остеогенеза, в которых происходит аппозиционный рост кости на поверхности частиц гидроксиапатита Коллапана.

Коллапан находит широкое применение в инжиниринге костной ткани. В настоящее время Коллапан успешно применяется в сочетании с обогащённой тромбоцитами аутоплазмой (Platele-Rich-Plasma — PRP) при лечении различных видов переломов и ложных суставов [11, 12]. Аутологичные тромбоциты содержат многочисленные факторы роста и цитокины, активизирующие репаративный остеогенез и минерализацию кости [27].

Исходя из основных принципов тканевого инжиниринга, с целью активизации регенерации костной ткани сотрудниками ЦИТО [15] разработан метод сочетанного применения Коллапана и обогащённой тромбоцитами аутоплазмы в травматолого-ортопедической практике. В данном случае в качестве живых клеток используется концентрат собственных тромбоцитов, которые, разрушаясь в костном дефекте, выделяют многочисленные факторы роста, запускающие и активирующие процессы остеогенеза, тогда как Коллапан выполняет роль постепенно лизирующейся матрицы, обладающей не только остеоиндуктивными, антибактериальными, но и остеоиндуктивными свойствами. Проведенное экспериментально-морфологическое исследование показало, что комбинированное применение Коллапана с PRP (в костный дефект вводится смесь гранул или геля Коллапана с аутологичной PRP) вызывает значительную активизацию репаративной регенерации кости, выраженную в большей степени, чем при использовании Коллапана или, особенно, аутологичной PRP в отдельности [4, 5].

Сочетанное применение Коллапана с PRP проводилось при комплексном лечении 87 больных с открытыми и закрытыми переломами, а также с несросшимися переломами и ложными суставами длинных трубчатых костей [12]. В исследовании было показано, что

в 98,4% случаев удалось добиться консолидации переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей, при этом сроки сращения переломов и ложных суставов сократились на $11 \pm 2,3$ и $20 \pm 4,3$ дня соответственно.

Тканевой инжиниринг является альтернативой для использования аутотрансплантатов и костных аллоимплантатов. При сочетанном применении Коллапана с PRP решаются основные задачи инжиниринга кости: Коллапан служит матрицей, обладающей остеокондуктивными и остеиндуктивными свойствами, к которой прикрепляются предшественники остеобластов с последующим ростом и формированием кости, в то же время PRP способствует выделению в костной ране факторов роста, стимулирующих клеточную активность и дифференцировку стволовых мезенхимальных клеток с развитием хондро- и остеогенеза.

Заключение

Заживление перелома кости — уникальный репаративный процесс, регулируемый на различных этапах определёнными факторами роста и цитокинами. Изучение механизмов регуляции и разработка технологий контролирующей функции ростовых факторов и цитокинов будет способствовать созданию новых эффективных методов активизации репаративного остеогенеза.

Использование биокомпозиционного материала Коллапан при заживлении переломов кости является биологически оправданным, способствующим активизации восстановления повреждённой кости и предотвращению развития инфекционных процессов. Применение в инжиниринге кости наноструктурированного материала Коллапан в сочетании с PRP является безопасным и эффективным методом активизации репаративного остеогенеза. Коллапан является идеальной матрицей для иммобилизации различных ростовых факторов и цитокинов, биологически активных веществ, клеточных элементов, способствующих активизации процессов остеогенеза.

Литература

1. Арсеньев И. Г. Экспериментально-морфологическое обоснование клинического применения деградируемых биоимплантатов в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей: Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. — Москва, 2007. — 25 с.
 2. Берченко Г. Н., Кесян Г. А., Уразгильдеев Р. З. и др. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза // «Бюллетень Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения РАН», № 4, Иркутск, 2006. — С. 327–332.
 3. Берченко Г. Н., Кесян Г. А. Активизация репаративного остеогенеза при заполнении сегментарного дефекта длинной трубчатой кости композиционным препаратом Коллапан. // «Травма». 2008. Том 9. № 3. Стр. 282–286.
 4. Берченко Г. Н. Биокомпозиционный наноструктурированный препарат Коллапан в инжиниринге костной ткани. Сборник работ V научно-практического семинара: «Искусственные материалы в травматологии и ортопедии». М., 2009. С. 7–13.
 5. Берченко Г. Н., Кесян Г. А., Микелаишвили Д. С. Применение биокомпозиционного наноструктурированного препарата Коллапан и обогащённой тромбоцитами аутоплазмы в инжиниринге костной ткани. // Травма, 2010, том 11, № 1, С. 7–14.
 6. Бушуев О. М. Использование Коллапана в комплексном лечении хронического остеомиелита: Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. — Москва, 1999. — 21 с.;
 7. Виноградова Т. П., Лаврищева Г. И. Регенерация и пересадка костей. М: Медицина. 1974; 246 стр.
 8. Жердев К. В. Применение имплантата Коллапан-гель в детской костной патологии. Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. — Москва, 2007. — 23 стр.
 9. Зоря В. И., Ярыгин Н. В., Скляччук Е. Д., Васильев А. П. Ферментативная стимуляция остеогенеза при лечении несросшихся переломов и ложных суставов костей конечностей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2007. № 2. — С. 80–85.
 10. Кесян Г. А., Берченко Г. Н., Уразгильдеев Р. З. 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.
 11. Кесян Г. А., Берченко Г. Н., Уразгильдеев Р. З. и др. Опыт применения Коллапана в травматологии и ортопедии. Сборник работ 5-го научно-практического семинара «Искусственные материалы в травматологии и ортопедии». М., 2009. С. 39–41.
 12. Кесян Г. А., Берченко Г. Н., Уразгильдеев Р. З. и др. Использование наноструктурированного биоимплантата Коллапан с импрегнированными на его гидроксиапатитной решётке собственными факторами роста в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных костей конечностей. В сборнике «Ма-
- териалы V съезда травматологов и ортопедов Армении с международным участием». Ереван. Цахкадзор, 2010. С. 235–6.
13. Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. М: Медицина 1996; 8–20.
 14. Миронов С. П., Оноприенко Е. П., Андреева Т. М., Огрызко Е. В. Состояние травматолого-ортопедической помощи населению Российской Федерации // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2007. № 3. — С. 3–10.
 15. Миронов С. П., Кесян Г. А., Берченко Г. Н. и др. Патент на изобретение № 2356508 «Способ лечения несросшихся переломов, ложных суставов и костных дефектов трубчатых костей». 23.05.2009.
 16. Снетков А. И., Берченко Г. Н., Франтов А. П. и др. Применение имплантата Коллапан при лечении детей с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. В сборнике работ 5-го научно-практического семинара «Искусственные материалы в травматологии и ортопедии». М., 2009. С. 81–93.
 17. Уразгильдеев 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.
 18. Block J. E., Thorn M. R. Clinical indications of calcium-phosphate biomaterials and related composites for orthopedic procedures. *Calcif. Tissue Int.* 2000. V. 66. P. 234–238.
 19. Cho T. J., Gerstenfeld L. C., Einhorn T. A. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta super family during murine fracture healing. *J. Bone Miner. Res.* 2002. V. 17. P. 513–520.
 20. de Groot K. Medical applications of calcium-phosphate bioceramics. *J. Ceramic Soc. Japan.* 1991. V. 99. P. 943–953.
 21. Dickson G., Buchanan F., Marsh D. et al. Orthopaedic tissue engineering and bone regeneration. *Technology and Health Care.* 2007. V. 15. P. 57–67.
 22. Einhorn T. A. The science of fracture healing. *Orthopaed. Trauma.* 2005. V. 19 (10). P. S4–S6.
 23. Gerstenfeld L. C., Cullinane D. M., Barnes G. I. et al. Fracture healing as a post-natal developmental process; molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J. Cel. Biochemistry.* 2003. V. 88. P. 873–884.
 24. Hing K. A. Bone repair in the twenty-first century: biology, chemistry or engineering? *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 2004. V. 362, P. 2821–2850.
 25. Jones C. B., Mayo K. A. Nonunion treatment. Iliac crest bone graft techniques. *J. Orthopaed. Trauma.* 2005. V. 19 (10). P. S11–S13.
 26. Ripamonti U., Crooks J., Khoali I. et al. The induction of bone formation by coral derived calcium carbonate/hydroxyapatite constructs. *Biomaterials.* 2009. V. 30 (7). P. 128–39.
 27. Simman R., Hoffmann A., Bohinc J. et al. Role of platelet-rich plasma in acceleration of bone fracture healing. *Ann. Plast. Surg.* 2008. V. 61. P. 337–344.
 28. Thompson Z., Miclau T., Hu D. et al. A model for intramembranous ossification during fracture healing. *J. Orthop. Res.* 2002. V. 20. P. 1091–1098.
 29. Wiss D. A., Stetson W. B. Tibial nonunion: Treatment alternatives. *J. Amer. Acad. Orthop. Surg.* 1996. V. 4. P. 249–257.