КСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ — КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

© Р.Е. Костив, М.А. Кабалык, В.А. Невзорова, Ю.В. Майстровская, М.А. Погорелый, Е.В. Маслянцев, Д.В. Машталяр, Е.А. Кочеткова, 2018 УДК 616.71-001.5-089.227.84:616.71-007.234-092.9

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(4).140-149

РЕНТГЕНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЛАСТИ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМА ТРУБЧАТОЙ КОСТИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ИМПЛАНТАТОВ

КОСТИВ РОМАН ЕВГЕНЬЕВИЧ, канд. мед. наук, доцент института хирургии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2, тел. 8(423)271-34-14, e-mail: kostiv2@rambler.ru

КАБАЛЫК МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ, канд. мед. наук, доцент института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2, тел. 8(964)439-79-27, e-mail: maxi maxim@mail.ru

НЕВЗОРОВА ВЕРА АФАНАСЬЕВНА, докт. мед. наук, профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2; старший научный сотрудник института химии ДВО РАН, Россия, 690022, Владивосток, просп. 100-летия Владивостока, 159, тел. 8(914)790-48-52, e-mail: nevzorova@inbox.ru

МАЙСТРОВСКАЯ ЮЛИЯ ВИТАЛЬЕВНА, канд. мед. наук, доцент института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2, тел. 8(914)790-61-47, e-mail: maistr30175@mail.ru

ПОГОРЕЛЫЙ МАКСИМ АНДРЕЕВИЧ, студент VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2, тел. 8(924)268-28-14, e-mail: maxibon94@mail.ru

МАСЛЯНЦЕВ ЕВГЕНИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, студент VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2, тел. 8(984)148-68-39. e-mail: masl.e@omail.com

МАШТАЛЯР ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, канд. техн. наук, старший научный сотрудник отдела электрохимических систем и процессов модификации поверхности института химии ДВО РАН, Россия, 690022, Владивосток, просп. 100-летия Владивостока, 159, тел. 8(423)221-52-84, e-mail: madiva@inbox.ru

КОЧЕТКОВА ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА, канд. мед. наук, доцент института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2, тел. 8(914)790-48-52, e-mail: kochetkovaEA@bk.ru

Реферат. Цель исследования – изучить рентгеноморфологические особенности консолидации перелома диафиза трубчатой кости при экспериментальном остеопорозе на фоне интрамедуллярного остеосинтеза титановыми имплантатами без и с кальцийфосфатным покрытием и магниевыми имплантатами. Материал и методы. Исследование выполнено на 24 половозрелых крысах-самцах линии Вистар весом 200-250 г. У всех животных воспроизведена модель остеопороза, после чего смоделирован закрытый перелом диафиза правой бедренной кости. В первой, второй и третьей группах фиксация отломков осуществлена методом закрытого интрамедуллярного ретроградного остеосинтеза. В первой группе применены имплантаты, произведенные в стандартных заводских условиях с использованием марки титана ВТ-6 без покрытия, во второй – с кальцийфосфатным покрытием, в третьей – из магниевого сплава. Рентгенологическое исследование области консолидации перелома на 30-е и 60-е сут. Оценка результатов произведена с помощью традиционного описательного подхода и морфометрического анализа. Результаты и их обсуждение. Изучение рентгеноморфологических особенностей консолидации перелома диафиза бедренной кости при экспериментальном остеопорозе на фоне интрамедуллярного остеосинтеза титановыми, кальцийфосфатными и магниевыми имплантатами показало. что наиболее высокие темпы и одновременно сбалансированные процессы регенерации костной ткани наблюдаются при остеосинтезе с использованием магниевых имплантатов и конструкций, покрытых биоактивным гидроксиапатитом. В условиях остеопороза применение магниевых и гидроксиапатитных имплантатов способствует значимому приросту плотности костной ткани в условиях экспериментального остеопороза, не сопровождается воспалительной неадаптивной реакцией кортикального слоя кости. Выводы. Магниевые и гидроксиапатитные имплантаты обладают остеоинтегративными и остеорегенеративными свойствами. Результаты исследования подтверждают общую концепцию использования имплантатов с биоактивными свойствами для широкого применения при остеопоретических переломах трубчатых костей.

Ключевые слова: остеосинтез, остеопороз, перелом, магний, гидроксиапатит, титан.

Для ссылки: Костив, Р.Е. Рентгеноморфологическая характеристика области консолидации перелома трубчатой кости в условиях экспериментального остеопороза при использовании модифицированных имплантатов / Р.Е. Костив, М.А. Кабалык, В.А. Невзорова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 4. – С.140–149. *DOI:* 10.20969/VSKM.2018.11(4).140-149.

X-RAY MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE CONSOLIDATION REGION OF THE TUBULAR BONE FRACTURE UNDER EXPERIMENTAL **OSTEOPOROSIS USING MODIFIED IMPLANTS**

KOSTIV ROMAN E., C. Med. Sci., associate professor of the Institute of surgery of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov ave., 2, e-mail: kostiv2@rambler.ru

KABALYK MAXIM A., C. Med. Sci., associate professor of the Institute of internal medicine and instrumental diagnostics of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov ave., 2, e-mail: maxi maxim@mail.ru NEVZOROVA VERA A., D. Med. Sci., professor, Head of the Institute of internal medicine and instrumental diagnostics of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov ave., 2; senior researcher of Institute of chemistry of Far Eastern District, Russia, 690022, Vladivostok, 100-letiye Vladivostoka ave., 159, e-mail: nevzorova@inbox.ru MAYSTROVSKAYA JULIA V., C. Med. Sci., associate professor of the Institute of internal medicine and instrumental diagnostics of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov ave., 2, e-mail: maistr30175@mail.ru POGORELYI MAXIM A., 6th year student of the faculty of general medicine of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov ave., 2, e-mail: maxibon94@mail.ru

MASLYANTSEV EVGENY V., 6th year student of the faculty of general medicine of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostrvakov ave., 2, e-mail: masl.e@gmail.com

MASHTALYAR DMITRY V., C. Tech. Sci., senior researcher of the Department of electrochemical systems and surface modification processes of Institute of chemistry of Far Eastern District, Russia, 690022, Vladivostok, 100-letiye Vladivostoka ave., 159, e-mail: madiva@inbox.ru

KOCHETKOVA ELENA A., C. Med. Sci., associate professor of the Institute of internal medicine and instrumental diagnostics of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov ave., 2, e-mail: kochetkovaEA@bk.ru

Abstract. Aim. X-ray morphological features of consolidation of the fracture of the tubular bone diaphysis in experimental osteoporosis against intramedullary osteosynthesis with titanium implants with and without calcium phosphate coating and magnesium implants were studied. Material and methods. The study was performed on 24 mature male Wistar rats weighing 200-250 g. A model of osteoporosis was reproduced in all animals, after which a closed fracture of the right femur diaphysis was modeled. In the first, second and third groups the fragments were fixed by closed intramedullary retrograde osteosynthesis. In the first group the implants were manufactured in standard factory conditions using the grade of titanium BT-6 without coating. In the second one there was calcium-phosphate coating, in the third one - they were made from magnesium alloy. X-ray examination of the fracture consolidation region was performed on the 30th and 60th days. Evaluation of the results was carried out using traditional descriptive approach and morphometric analysis. Results and discussion. The study of the x-ray morphological features of consolidation of the femoral diaphysis fracture in experimental osteoporosis model against intramedullary osteosynthesis using titanium, calciumphosphate and magnesium implants showed that the highest rates and simultaneously balanced processes of bone tissue regeneration are observed in osteosynthesis using magnesium implants and structures covered with bioactive hydroxyapatite. The application of magnesium and hydroxyapatite implants contributes to significant increase in bone density in experimental osteoporosis, not accompanied by inflammatory non-adaptive response of the cortical bone. Conclusion. Magnesium and hydroxyapatite implants have osteo-integrative and osteoregenerative properties. The results of the study confirm the general concept of using implants with bioactive properties for wide application in osteoporotic fractures of tubular bones.

Key words: osteosynthesis, osteoporosis, fracture, magnesium, hydroxyapatite, titanium/

For reference: Kostiv RE. Kabalvk MA. Nevzorova VA. Maistrovskava JuV. Pogorelvi MA. Maslvantsev EV. Mashtalyar DV, Kochetkova YeA. X-ray morphological characteristics of the consolidation region of the tubular bone fracture under experimental osteoporosis using modified implants. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (4): 140-149. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(4).140-149.

отеря плотности костной ткани и остеопороз в условиях изменяющегося социума носят характер «тихой пандемии», представляя важную междисциплинарную проблему [1]. Одним из стратегических решений в лечении связанных с остеопорозом переломов является совершенствование технологий, направленных на консолидацию костной ткани. Интрамедуллярный остеосинтез с использованием модифицированных имплантатов приобретает приоритетные позиции в лечении остеопоретических переломов трубчатых костей [2]. Постоянное совершенствование техники фиксации костных отломков находится в зоне активной дискуссии в связи с необходимостью понимания возможностей предлагаемых модификаций имплантатов в области биосовместимости, износостойкости и безопасности для остеосинтеза.

В период стремительно развивающих медицинских технологий требования к имплантатам определяются их способностью обладать высокими пределами текучести, износостойкости, сопротивления усталостному разрушению и одновременно высокой биологической совместимостью и иммунологической инертностью. При использовании металлоконструкции необходимо учитывать неизбежную коррозийную биотрансформацию, продукты которой не должны иметь токсических и канцерогенных эффектов. Отличительной чертой создаваемых альтернативных покрытий и материалов по сравнению с ранее существующими является наличие как улучшенных остеоинтегративных свойств, так и в идеале присутствие способности активировать процессы костеобразования в физиологических пределах. Векторы исследований в области создания имплантатов направлены либо в сторону создания новых металлических сплавов и покрытий, снижающих риск развития возможных осложнений остеосинтеза [3], либо в сторону усовершенствования наносимых покрытий. В частности, была установлена эффективность и безопасность нанесения на поверхность имплантата биоактивных покрытий, в том числе из наноструктурного гидроксиапатита [4, 5]. Установлено, что имплантаты с кальцийфосфатным покрытием обеспечивают необходимую механическую фиксацию и способны вовлекаться в процессы репаративного остеогенеза [6, 7]

Среди материалов, используемых для создания имплантируемых устройств особый интерес представляют биорезорбируемые субстанции. В настоящее время для реваскуляризации миокарда уже зарегистрированы биорезорбируемые каркасы, в том числе на основе магния. Разработка имплантатов с биорезорбируемыми свойствами на основе сплавов магния может снять необходимость удаления конструкции после консолидации перелома трубчатой кости. Применение магния для остеосинтеза продемонстрировало достаточные остеорегенераторные и остеоинтегративные свойства [8]. Поскольку магний является ключевым участником остеогенеза, и дисбаланс в его содержании является одним из факторов потери плотности костной ткани [9], применение магниевых сплавов в составе имплантатов для интрамедуллярного остеосинтеза создает условия для восполнения его тканевого дефицита. Восстановление тканевого баланса магния обеспечивает камбиальные стволовые клетки векторными факторами остеобластической дифференцировки [10] и способствует формированию органических коллагеновых доменов минерализации при восстановлении костной ткани [11, 12].

К сожалению, в литературе практически отсутствуют данные о возможностях различных модификаций имплантатов в консолидации переломов в условиях остеопороза, несмотря на высокую распространенность именно этой категории переломов. Очевидно, что остеорегенерация при остеопорозе протекает по иным законам, отличным от здоровой кости. Особый научный и прикладной интерес представляет наглядная сравнительная характеристика применения имплантатов различного состава при остеопоретических переломах на разных сроках консолидации костной ткани.

Цель исследования – изучить рентгеноморфологические особенности консолидации перелома диафиза трубчатой кости при экспериментальном остеопорозе на фоне интрамедуллярного остеосинтеза титановыми имплантатами без и с кальцийфосфатным покрытием и магниевыми имплантатами.

Материал и методы. Исследование выполнено на 24 половозрелых крысах-самцах линии Вистар весом 200-250 г, содержавшихся в условиях вивария в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник» (от 06.04.1973 № 1045-73). Все эксперименты выполнены с соблюдением правил обращения с лабораторными животными и проведения работ с использованием экспериментальных животных (прил. 3 к приказу от 12.08.1997 № 755 МЗ СССР). Протокол исследования был одобрен независимым междисциплинарным

комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

У всех животных воспроизведена модель остеопороза путем ежедневного внутрижелудочного введения преднизолона в дозе 50 мг/кг под эфирным наркозом в течение 14 дней. Далее у всех животных смоделирован закрытый перелом диафиза правой бедренной кости. Животные были разделены на четыре группы по 6 особей в каждой. В первой, второй и третьей группах фиксация отломков осуществлена методом закрытого интрамедуллярного ретроградного остеосинтеза винтом с рассверливанием костно-мозгового канала (оперативное вмешательство проведено под наркозом – золетил 40 мг/кг массы, внутрибрюшинно). Для остеосинтеза в первой группе применены имплантаты, произведенные в стандартных заводских условиях с использованием марки титана BT-6 без покрытия, во второй – имплантаты с кальцийфосфатным покрытием, нанесенным методом плазменного электролитического оксидирования, в третьей - имплантаты из магниевого сплава, разработанные и произведенные в ФГБНУ «Институт химии» ДВО РАН. Четвертая группа животных без установления имплантатов принята в качестве группы сравнения.

Рентгенологическое исследование области консолидации перелома на 30-е и 60-е сут эксперимента произведено с помощью рентгеновского аппарата Premium Vet (Sedecal, Испания). Оценка результатов произведена с помощью традиционного описательного подхода и морфометрического анализа полученных изображений с помощью программы Image J 4.1. В качестве основных показателей морфометрии выбраны толщина кортикального слоя поврежденной конечности (ТКСп), кортикально-медуллярное соотношение (КМС), соотношение толщины кортикального слоя на поврежденной конечности к толщине кортикального слоя на противоположной здоровой (интактной) конечности (ТКСп/ТКСи), ширина склеротической муфты (ШСМ), кортикального слоя в области перелома (ОП-КСп), соотношение оптических плотностей кортикального слоя в области перелома и на интактной конечности (ОП-КСп/ОП-Кси).

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, США). Показатели оценены по значению медианы (М) и квартилей [Q25; Q75]. Поскольку в изучаемых выборках распределение значений по Колмогорову не соответствовало нормальному, для оценки достоверности различий при сравнении двух групп переменных использовали U-критерий Манна – Уитни, трех и более – непараметрический Н-критерий Краскела – Уоллиса. Достоверными признаны различия показателей при *p*<0,05.

Результаты и их обсуждение. По данным рентгенологического обследования на 30-е сут эксперимента у животных с титановыми имплантатами (puc. 1, A) отмечено неравномерное утолщение надкостницы с явлениями периостита, очаги уплотнения костной ткани, умеренное расширение костно-мозгового канала в зоне перелома и формирование

остеосклеротической муфты с неровными краями вдоль имплантата. В базальной части надкостницы заметны низкоинтенсивные очаги регенерации по типу костной мозоли. У животных второй группы (с титановыми имплантатами с кальцийфосфатным покрытием) (рис. 1, Б) установлены признаки периостита при отсутствии расширения медуллярного канала и кортикального слоя. Отмечена консолидация перелома с формированием костной мозоли. В третьей группе животных при имплантации магниевого имплантата (*puc. 1, B*) в медуллярном отделе бедренной кости обнаружен канал с рентгенологически негативной магниевой металлоконструкцией. Отмечено незначительное утолщение надкостницы в зоне перелома без признаков периостита, формирование костно-хрящевой костной мозоли. У животных группы сравнения с переломом бедренной кости на фоне остеопороза без применения металлоостеосинтеза (рис. 1, Г) наблюдается значительная диспозиция костных отломков, выраженный периостит, уплотнение костной ткани в области надкостницы, сужение костномозгового канала в области перелома и отсутствие признаков консолидации перелома.

На 60-е сут эксперимента у животных с титановыми имплантатами (puc. 2, A) выявлено равномерное утолщение надкостницы с незначительной реакцией периоста, исчезновение очагов уплотнения костной ткани и наличие сформированной остеосклеротической муфты с расширением в области перелома. Отмечена консолидация перелома с формированием костной мозоли. У животных второй группы (рис. 2, Б) на 60-е сут преобладают признаки консолидации костной ткани. В ряде случаев отмечена неровность надкостницы, возможно связанная с проведением оперативного вмешательства. На большинстве снимков области консолидации перелома отсутствуют остеосклеротическая муфта и признаки периостита с расширением медуллярного канала и кортикального слоя. При имплантации магниевого импланта (puc. 2, B) в медуллярном отделе бедренной кости обращает внимание, в отличие от животных всех прочих групп, рентгенологически позитивная тень отложений кальция в области имплантированной конструкции. Отмечено формирование узкой остеосклеротической муфты вдоль имплантата и костной мозоли в области перелома.



Рис. 1. Рентгенологическая картина перелома бедренной кости на 30-е сут эксперимента: А – титановый имплант; Б – титановый имплант с гидроксиапатитным покрытием; В – магниевый имплант; Г – контрольная группа



Рис. 2. Рентгенологическая картина перелома бедренной кости на 30-е сут эксперимента: А – титановый имплант; Б – титановый имплант с гидроксиапатитным покрытием; В – магниевый имплант; Г – контрольная группа

В группе сравнения (рис. 2, Г) наблюдаются явления периостита, очаги уплотнения костной ткани в области надкостницы, выраженное расширение костно-мозгового канала по всей длине бедренной кости, формирование ложного сустава и асептического некроза головки бедренной кости.

Результаты морфометрии рентгеновских изображений костной ткани представлены в таблице. Как следует из представленных данных, на 30-е сут ожидаемой консолидации перелома бедренной кости у крыс с экспериментальным остеопорозом при межгрупповом сравнительном анализе толщина кортикального слоя (ТКСп) оказалась статистически значимо выше в первой группе, а минимальная - во второй (Н=9,28; р=0,03). В третьей группе (использование магниевого имплантата) толщина кортикального слоя не имеет статистически значимых различий относительно группы сравнения (z=1,02; р=0,3). На 60-е сут эксперимента показатель ТКСп стремится к минимальным значениям у животных группы сравнения и достигает максимального уровня в третьей группе животных (H=11,16; p=0,01).

По сравнению с 30-ми сут от начала эксперимента ТКСп достоверно уменьшается в первой группе животных и у животных группы сравнения (соответственно z=-2,02; p=0,04; z=-2,31; p=0,02). Во второй (с гидроксиапатитным покрытием) и третьей группах (с магниевым имплантатами) животных показатели ТКСп статистически значимо не изменяются (соответственно z=1,15; p=0,24; z=-0,29; p=0,77).

На 30-е сут наиболее высокие значения кортикально-медуллярного соотношения (КМС) среди групп животных с остеосинтезом обнаружены у животных с магниевыми имплантатами (H=13,81; р=0,003) без достоверности различий с животными группы сравнения (z=1,00; p=0,5). Минимальное значение КМС при межгрупповом сравнении зафиксировано у животных второй группы (Н=13,81; p=0.003). На 60-е сут наблюдения статистически значимое снижение КМС установлено у животных группы сравнения (z=-2,31; p=0,02). В то время как у животных второй группы (с кальцийфосфатным покрытием), напротив, отмечено достоверное повышение данного показателя (z=2,31; p=0,02) по

| Параметр | | Группа | | | | |
|-----------------------------------|-------------|-----------------------------|---|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| | | первая (титан) | вторая (кальцийфос- фатное покрытие) | третья (магний) | сравнения | терий |
| ТКСп, <i>мм</i> | 30-е сут | 1,23 [1,03; 1,45] | 0,65 [0,60; 0,79] | 1,06 [1,03; 1,08] | 0,86 [0,81; 0,89] | H=9,28, <i>p</i> =0,03 |
| | 60-е сут | 0,79 [0,65; 1,01]* | 0,65 [0,61; 0,79] | 1,06 [1,05; 1,09] | 0,37 [0,35; 0,43]* | H=11,16, <i>p</i> =0,01 |
| КМС, отн. | 30-е сут | 0,49 [0,38; 0,60] | 0,21 [0,20; 0,25] | 0,85 [0,77; 0,89] | 0,72 [0,60; 0,81] | H=13,81, <i>p</i> =0,003 |
| | 60-е сут | 0,39 [0,36; 0,46] | 0,38 [0,30; 0,48]* | 0,68 [0,58; 0,80] | 0,45 [0,41; 0,49]* | H=9,07, <i>p</i> =0,03 |
| ТКСп/ ТКСи, <i>отн.</i> | 30-е сут | 1,29 [1,13; 1,50] | 0,61 [0,59; 0,74] | 1,16 [1,13; 1,23] | 1,19 [1,01; 1,31] | H=7,91, <i>p</i> =0,04 |
| | 60-е сут | 1,31 [1,22; 1,50] | 0,60 [0,59; 0,75] | 1,08 [1,03; 1,17] | 1,17 [1,06; 1,25] | H=10,94, <i>p</i> =0,01 |
| ШСМ, <i>мм</i> | 30-е сут | 1,35 [1,17; 1,58] | 0,77 [0,74; 0,82] | 0,60 [0,56; 0,66] | - | H=15,21, <i>p</i> =0,002 |
| | 60-е сут | 1,44 [1,42; 1,47] | 0,92 [0,87; 0,99]* | 0,83 [0,78; 0,85]* | - | H=13,86, <i>p</i> =0,003 |
| ОП-КСп, <i>ОЕ</i> | 30-е сут | 140,59 [127,00; 159,47] | 86,38 [79,52; 93,54] | 164,34 [157,70; 171,23] | 172,98 [154,98; 182,56] | H=7,04, <i>p</i> =0,07 |
| | 60-е сут | 117,04 [107,16; 125,83]* | 116,68 [109,52; 118,54]* | 155,51 [143,53; 168,93]* | 219,44 [195,33; 233,48]* | H=12,37, <i>p</i> =0,006 |
| ОП-КСп/ ОП-КСи, <i>отн.</i> | 30-е сут | 70,33 [65,72; 77,35] | 82,50 [79,59; 87,04] | 99,99 [96,16; 102,10] | 90,33 [86,03; 92,64] | H=10,70, <i>p</i> =0,01 |
| | 60-е сут | 72,05 [67,19; 73,78] | 110,06 [106,23; 113,75]* | 114,35 [107,79; 123,27]* | 109,19 [100,77; 114,11]* | H=9,28, <i>p</i> =0,03 |

Морфометрические характеристики рентгеновских изображений костной ткани у экспериментальных групп животных на 30-е и 60-е сут эксперимента, М [Q25; Q75]

*Различия статистически значимы по сравнению с 30-м днем эксперимента, p<0,05.

сравнению с 30-ми сут. Сравнение динамики изменения показателей КМС на 30-е и 60-е сут у животных первой и третьей групп демонстрирует отсутствие достоверных различий (соответственно z=-1,18; *p*=0,25; *z*=-1,14; *p*=0,23).

Анализ соотношений величин кортикального слоя в зоне перелома и на противоположной интактной бедренной кости (ТКСп/ТКСи) показал, что на 30-е сут наблюдения за процессами консолидации перелома его максимальное значение наблюдается у животных первой группы, а минимальное во второй группе (при наличии кальцийфосфатного покрытия) (Н=7,91; р=0,04). Показатели ТКСп/ТКСи в третьей группе животных статистически значимо не различаются от значений, полученных в группе сравнения (z=1,02; p=0,3). На 60-й день наблюдения сохраняется обнаруженная динамика ТКСп/ ТКСи, а именно: его максимальные значения наблюдаются в первой группе, а минимальные - во второй (H=10,94; p=0,01) и в третьей группе сравнения. В отличие от показателей КМС не установлена динамика значений ТКСп/ТКСи на 60-е сут по сравнению с 30-ми сут эксперимента ни в одной из групп животных (*p*>0,05).

Ширина склеротической муфты (ШСМ) в области интрамедуллярного импланта на 30-е сут эксперимента была статистически значимо выше у животных первой группы (с титановыми имплантатами), а минимальные значение ШСМ установлено в третьей группе (H=15,21; p=0,002). К 60-му дню наблюдения отмечено расширение остеосклеротической зоны вдоль имплантата у животных второй группы (с кальцийфосфатным покрытием) и третьей группы (с магниевым имплантатом) (соответственно z=-2,31; *p*=0,02; z=2,31; *p*=0,02). Тем не менее максимальные значения ШСМ остаются наибольшими у животных первой группы (H=13,86; *p*=0,003).

Показатели оптической плотности кортикального слоя (ОП-КСп) к 30-м сут наблюдения не имеют статистически значимых различий между всеми группами животных, включая группу сравнения (Н=7,04; p=0,07). Показатели соотношения оптических плотностей в зоне консолидации перелома и на интактной конечности (ОП-КСп/ОП-Кси) были достоверно выше в третьей группе животных относительно всех прочих групп и группы сравнения (H=10,70; *p*=0,01). На 60-е сут проведения эксперимента отмечено повышение показателей ОП-КСп относительно 30-го дня во второй группе животных и группе сравнения (соответственно z=2,31; p=0,02; z=2,39; p=0,01). У животных первой и третьей групп в динамике к 60-му дню наблюдения отмечено снижение значений ОП-КСп относительно 30-го дня (соответственно z=-2,02; p=0,04; z=-2,41; p=0,01).

Повышение показателей соотношения оптических плотностей в зоне консолидации перелома и на интактной конечности (ОП-КСп/ОП-Кси) к 60-му дню наблюдения относительно 30-го дня установлено во второй и третьей группах животных и в группе сравнения (соответственно z=2,41; p=0,01; z=2,31; p=0,02; z=2,31; p=0,02). В первой группе ОП-КСп/ОП-Кси не имеет статистически значимых различий по сравнению с 30-ми сут наблюдения (z=0,57; p=0,6) и практически демонстрирует наиболее низкие значения относительно всех прочих групп животных, включая группу сравнения (H=9,28; *p*=0,03).

В данном исследовании изучены аспекты рентгеноморфологической динамики в области консолидации перелома диафиза бедренной кости у крыс с экспериментальным глюкокортикостероидным остеопорозом на фоне металлоостеосинтеза с применением имплантатов различного состава. Согласно полученным результатам при использовании для остеосинтеза классического имплантата из сплава титана к 30-м сут эксперимента наблюдаются признаки периостальной и эндостальной реакции, сопровождающиеся неадаптивной остеоинтеграцией. В пользу последнего факта свидетельствуют документированные утолщения кортикального слоя кости с формированием склеротической муфты и сравнительно более низкие темпы регенерации в области перелома, поскольку на 30-е сут эксперимента в условиях титанового остеосинтеза не наблюдается формирование полноценной костной мозоли. Реакция периоста при остеосинтезе титановым штифтом сохраняется и на более поздних стадиях остеорегенерации. Так, на 60-е сут наблюдаются утолщение и бахромчатость рентгенологической тени надкостницы, утолщение кортикального слоя.

Существуют доказательства о возможности констатации классической воспалительной реакции при консолидации перелома с помощью обнаружения на рентгенограммах признаков расширения кортикальной тени трубчатой кости [13]. Несмотря на доказанную инертность титановых сплавов в ряде исследований были показаны провоспалительные свойства титана и продукта его битрансформации – оксида титана (TiO₂), реализующиеся через трансформационный фактор роста (TGFβ), фактор некроза опухоли, интрелейкина 1, 8 [14, 15, 16].

Можно предположить, что формирование склеротической муфты вокруг имплантата осуществляется за счет активации остеокластической резорбции через паттерны врожденного иммунитета [15]. Кроме того, известно, что в присутствии TGF^β титан ингибирует экспрессию коллагена, что приводит к дефициту доменов минерализации [17]. Это в конечном итоге препятствует образованию полноценной костной ткани, вместо которой формируется грубоволокнистая некальцинированная строма вокруг имплантата. Особые последствия использования классических титановых покрытий ожидаемы при нарушении минеральной плотности костной ткани при остеопорозе, что было продемонстрировано в нашем исследовании.

Наблюдаемое в динамике снижение оптической плотности кортикального слоя у животных с воспроизведенным переломом бедренной кости при остеопорозе при использовании для остеосинтеза титановых имплантатов отражает низкие темпы кальцинации костной ткани. Полученные результаты согласуются с данными ряда исследований, показавших более низкие значения плотности кортикальной кости на 30-е и 60-е сут эксперимента при использовании металлоконструкций без покрытия [3].

Применение имплантатов с гидрокисиапатитным, или кальцийфосфатным, покрытием характеризуется отсутствием воспалительной периостальной реакции, низкими темпами формирования параимплантатного остеосклероза, сравнительно более высокой остеорегенерацией в зоне перелома. Это свидетельствует о том, что кальцийфосфосфатные покрытия имплантатов обладают иммунологической инертностью, что исключает реакцию врожденного иммунитета на трансплантат и формирование остеосклеротической муфты. С другой стороны, гидроксиапатит является естественным доменом минерализации. что обеспечивает высокие темпы консолидации перелома [18]. Вместе с тем применение кальцийфосфатного биоактивного покрытия в условиях моделирования перелома при остеопорозе сопровождается расширением костно-мозгового канала, о чем говорит значимое снижение кортикомедуллярного соотношения. Этот феномен очевидно связан с активной остеоинтеграцией и формированием костного «футляра» вокруг имплантата, что подтверждается рядом исследований, показавших высокие темпы адгезии и пролиферации остеобластов при использовании гидроксиапатита в условиях системного остеопороза [19]. Кроме того, использование кальций-фосфатного покрытия классического титанового комплекса препятствует биотрансформации металлоконструкции [2, 7].

Повышение оптической плотности костной ткани в области консолидации перелома может являться отражением остеопротективных свойств гидроксиапатита в виде повышения интенсивности минерализации кости даже в случае наличия остеопороза. Согласно исследованию А.В. Попокова и соавт. (2015), при применении имплантатов с гидроксиапатитным покрытием установлено увеличение плотности костной ткани на 56% [20]. Обращает внимание тот факт, что авторы использовали животных с сохраненной плотностью костной ткани. В то время как в нашем исследовании исходно была смоделирована потеря минерализации кости. Вместе с тем существуют исследования других авторов и результаты наших предыдущих работ, свидетельствующие о контактной минерализующей активности гидроксиапатита в условиях остеопороза [5, 7].

Особое внимание в нашей работе следует обратить на результаты, полученные в третьей группе животных, у которых остеосинтез выполнен магниевыми имплантатами. Так, на 30-е сут консолидации перелома у животных третьей группы обнаружена минимальная периостальная реакция в зоне консолидации перелома с одновременно быстрыми темпами формирования костной мозоли. Это свидетельствует о высоких темпах остеоинтеграции и регенерации костной ткани и согласуется с исследованиями, показавшими превосходные остеоинтегративные и прорегенераторные свойства имплантов на основе магния именно при остеопоретических переломах [21]. Высокая скорость регенерации при использовании магниевого сплава в основе имплантата обусловлена стимулирующим влиянием ионов магния на остеогенную дифференцировку стволовых клеток костного мозга и надкостницы [2].

Рентгенологической особенностью при магниевом остеосинтезе является рентгенологическая негативность конструкции. Однако за счет активной остеоинтеграции на 60-е сут формируется полноценный кальциевый «футляр», что обусловлено прямым стимулирующим действием ионов магния на экспрессию остеобластами щелочной фосфатазы и скоростью минерализации внеклеточного матрикса вокруг имплантата [22]. При этом виде остеосинтеза наблюдаются сравнительно более низкие показатели параимплантатного остеосклероза, практически отсутствует расширение медуллярного канала и утолщение надкостницы.

Остеосклеротическая муфта, как было показано в нашем исследовании, согласно данным морфометрии рентгеновских изображений, формируется на 60-е сут, имеет значимо более низкую ширину по сравнению с классическими титановыми имплантатами и при использовании кальцийфосфатных покрытий. Применение магниевых имплантов сопровождается высокими показателями оптической плотности костной ткани уже на 30-е сут заживления перелома и продолжает увеличиваться к 60-му дню консолидации кости. Возможно более быстрые и оптимальные по сравнению с другими имплантатами процессы консолидации перелома обусловлены свойствами магния относительно образования коллагена I типа, являющегося одним из ведущих доменов физиологической минерализации [12]. Кроме того, магний обеспечивает посттрансляционную модификацию коллагеновой фибриллы за счет связывания с доменом І интегрина α1 [23].

Как известно, формирование полноценной костной ткани осуществляется за счет образования фибриллярных доменов из коллагена I типа, ионов кальция и органического пирофосфата. Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают остеопротективную роль магниевых имплантатов при остеопоретических переломах, в том числе полученных и другими исследователями [22, 23].

Выводы. Изучение рентгеноморфологических особенностей консолидации перелома диафиза бедренной кости при экспериментальном остеопорозе на фоне интрамедуллярного остеосинтеза титановыми, кальцийфосфатными и магниевыми имплантатами показало, что наиболее высокие темпы и одновременно сбалансированные процессы регенерации костной ткани наблюдаются при остеосинтезе с использованием магниевых имплантатов и конструкций, покрытых биоактивным гидроксиапатитом. В условиях остеопороза, применение магниевых и гидроксиапатитных имплантатов способствует значимому приросту плотности костной ткани в условиях экспериментального остеопороза, не сопровождается воспалительной неадаптивной реакцией кортикального слоя кости. Магниевые и гидроксиапатитные имплантаты обладают остеоинтегративными и остеорегенеративными свойствами. Результаты исследования подтверждают общую концепцию использования имплантатов с биоактивными свойствами для применения при остеопоретических переломах костей.

Прозрачность исследования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-33-00009). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Роль маркеров ремоделирования сосудов в формировании остеопороза при идиопатической легочной артериальной гипертонии / В.А. Невзорова, Е.А. Кочеткова, Л.Г. Угай [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 9. – С.65–70.
- Zhang, Y. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats / Y. Zhang, J. Xu, Y.C. Ruan // Nat. Med. – 2016. – Vol. 22, № 10. – P.1160–1169.
- Анализ регенеративного процесса в области перелома большеберцовой кости (экспериментальное исследование) / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Ю.А. Клюшкина [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2016. – № 1. – С.100–107.
- Cuijpers, V.M. Osteogenesis around CaP-coated titanium implants visualized using 3D histology and micro-computed tomography / V.M. Cuijpers, H.S. Alghamdi, N.W. van Dijk // Journal of Biomedical Materials Research. – 2015. – Vol. 103, № 11. – P.3463–3473.
- Fini, M. Osteoporosis and biomaterial osteointegration / M. Fini, G. Giavaresi, P. Toriccelli // Biomedicine and Pharmacotherapy. – 2014. – Vol. 58, № 9. – P.487–493.
- Кальцийфосфатные покрытия, созданные методом ВЧ-магнетронного распыления гидроксиапатита: остеогенный потенциал in vitro и in vivo / М.А. Сурменева, Р.А. Сурменев, И.А. Хлусов [и др.]// Известия Томского политехнического университета. – 2010. – Т. 317, № 2. – С.101–106.
- Состояние костной ткани при экспериментальном остеопорозе с переломом диафиза бедренной кости при использовании различных титановых имплантатов / Ю.В. Майстровская, С.В. Гнеденков, Р.Е. Костив [и др.]// Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С.60–64.
- Surface modification of magnesium alloys developed for bioabsorbable orthopedic implants: a general review / J. Wang, J. Tang, P. Zhang [et al.]// J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. – 2012. – Vol. 100, № 6. – P.1691–1701.
- Rude, R.K. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency / R.K. Rude, F.R. Singer, H.E. Gruber// J. Am. Coll. Nutr. – 2009. – Vol. 28, № 2. – P.131–141.
- Role of magnesium ions on osteogenic response in bone marrow stromal cells / S. Yoshizawa, A. Brown, A. Barchowsky, C. Sfeir // Connect Tissue Res. – 2014. – Vol. 55, suppl. 1. – P.155–159.
- Cellular response of chondrocytes to magnesium alloys for orthopedic applications / Y. Liao, Q. Xu, J. Zhang [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2015. – Vol. 36, № 1. – P.73–82.
- Zhao, N. Collagen self-assembly on orthopedic magnesium biomaterials surface and subsequent bone cell attachment / N. Zhao, D. Zhu // PLoS One. – 2014. – Vol. 10, № 9. – P.e110420.
- 13. Сравнительное исследование костного регенерата после остеосинтеза переломов шейки бедренной кости биоинертными и биоактивными имплантатами с кальцийфосфатным покрытием (экспериментальное исследование) / К.С. Казанин, А.В. Басов, М.С. Шпаковский [и др.]// Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 3. – С.51–60.

- 14. Effects of FGF2 and TGFbeta1 on the differentiation of human dental pulp stem cells in vitro / H. He, J. Yu, Y. Liu [et al.]// Cell. Biol. Int. - 2008. - Vol. 32. - P. 827-834.
- 15. Effects of α -conotoxin ImI on TNF- α , IL-8 and TGF- β expression by human macrophage-like cells derived from THP-1 pre-monocytic leukemic cells / A. Padilla, P. Keating, J.X. Hartmann, F. Marí // Sci. Rep. - 2017. -Vol. 7, № 1. – P.12742.
- 16. Impairment of NO-dependent relaxation in intralobar pulmonary arteries: comparison of urban particulate matter and manufactured nanoparticles / A. Courtois, P. Andujar, Y. Ladeiro [et al.]// Environ Health Perspect. - 2008. -Vol. 116, № 10. – P.1294–1299.
- 17. The Role of Titanium Surface Microtopography on Adhesion, Proliferation, Transformation, and Matrix Deposition of Corneal Cells / C. Zhou, F. Lei, J. Chodosh, E.I. Paschalis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2016. -Vol. 57, № 4. - P.1927-1938.
- 18. In vivo biocompatibility and osteogenesis of electrospun poly(ε-caprolactone)-poly(ethylene glycol)-poly(εcaprolactone)/nano-hydroxyapatite composite scaffold / S. Fu, P. Ni, B. Wang [et al.] // Biomaterials. - 2012. -Vol. 33, № 33. – P.8363–8371.
- 19. Rocca, M. Osteointegration of hydroxyapatite-coated and uncoated titanium screws in long-term ovariectomized sheep. Cortical bone implants / M. Rocca, M. Fini, G. Giavaresi // Biomaterials. - 2002. - Vol. 23. - P.1017-1023
- 20. Рентгеноморфологические особенности консолидации перелома диафиза большеберцовой кости при интрамедуллярном остеосинтезе спицами с покрытием из гидроксиапатита /А.В. Попков, Д.А. Попков, К.А. Дьячков [и др.]// Гений ортопедии. – 2015. – № 1. – С.23–29.
- 21. The effect of magnesium on early osseointegration in osteoporotic bone: a histological and gene expression investigation / S. Galli, M. Stocchero, M. Andersson [et al.]// Osteoporos Int. - 2017. - Vol. 28, № 7. - P.2195-2205.
- 22. Strontium ranelate stimulates the activity of bone-specific alkaline phosphatase: interaction with Zn(2+) and Mg(2+) / J.M. Fernández, M.S. Molinuevo, A.D. McCarthy, A.M. Cortizo // Biometals. - 2014. - Vol. 27, № 3. -P.601-607
- 23. Dynamic structural changes are observed upon collagen and metal ion binding to the integrin $\alpha 1$ I domain / P.H. Weinreb, S. Li, S.X. Gao [et al.]// J. Biol. Chem. -2012. - Vol. 287, № 39. - P.32897-32912.

REFERENCES

- 1. Nevzorova VA, Kochetkova EA, Ugay LG, Maistrovskaya YV, Khludeeva EA. Rol' markerov remodelirovaniya sosudov v formirovanii osteoporoza pri idiopaticheskoj legochnoj arterial`noj gipertonii [Role of vascular remodeling markers in the development of osteoporosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension]. Terapevticheskij arxiv [Ter Arkh]. 2016; 88 (9): 65-70. doi: 10.17116/terarkh201688965-70.
- 2. Zhang Y, Xu J, Ruan YC, et al. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats. Nat Med. 2016; 22 (10): 1160-1169. doi: 10.1038/nm.4162.
- 3. Axtyamov IF, Shakirova FV, Klyushkina YuA, et al. Analiz regenerativnogo processa v oblasti pereloma bol`sheberczovoj kosti (e`ksperimental`noe issledovanie) [Analysis of the regenerative process in the area of fracture of the tibia (experimental study)]. Travmatologiya i ortopediya Rossii [Traumatology and orthopedics of Russia]. 2016; 1: 100-107.
- 4. Cuijpers VM, Alghamdi HS, van Dijk NW. Osteogenesis around CaP-coated titanium implants visualized using 3D histology and micro-computed tomography. Journal

of Biomedical Materials Research. 2015; 103 (11): 3463-3473.

- 5. Fini M, Giavaresi G, Toriccelli P. Osteoporosis and biomaterial osteointegration. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2014; 58 (9): 487-493.
- 6 Surmeneva MA, Surmeniev RA, Khlusov IA. Calcium phosphate coatings, created by the HF magnetron sputtering method of hydroxyapatite: osteogenic potential in vitro and in vivo [Calcium phosphate coatings, created by the HF magnetron sputtering method of hydroxyapatite: osteogenic potential in vitro and in vivo]. Proceedings of Tomsk Polytechnic University [Proceedings of Tomsk Polytechnic University]. 2010; 317 (2): 101-106.
- 7. Maystrovskaya SE, Gnedenkov SV, Kostiev RE, et al. Sostoyanie kostnoj tkani pri e`ksperimental`nom osteoporoze s perelomom diafiza bedrennoj kosti pri ispol`zovanii razlichny`x titanovy`x implantatov [The condition of bone tissue in experimental osteoporosis with a fracture of the femoral bone diaphysis with the use of various titanium implants]. Tixookeanskij medicinskij zhurnal [Pacific Medical Journal]. 2017; 4: 60-64. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.60-65.
- 8. Wang J, Tang J, Zhang P, et al. Surface modification of magnesium alloys developed for bioabsorbable orthopedic implants: a general review. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2012; 100 (6): 1691-1701. doi: 10.1002/ jbm.b.32707.
- 9. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. J Am Coll Nutr. 2009; 28 (2): 131-141.
- 10. Yoshizawa S, Brown A, Barchowsky A, Sfeir C. Role of magnesium ions on osteogenic response in bone marrow stromal cells. Connect Tissue Res. 2014; 55 (1): 155-159. doi: 10.3109/03008207.2014.923877.
- 11. Liao Y, Xu Q, Zhang J, et al. Cellular response of chondrocytes to magnesium alloys for orthopedic applications. Int J Mol Med. 2015; 36 (1): 73-82. doi: 10.3892/ijmm.2015.2211.
- 12. Zhao N, Zhu D. Collagen self-assembly on orthopedic magnesium biomaterials surface and subsequent bone cell attachment. PLoS One. 2014; 9 (10): e110420. doi: 10.1371/journal.pone.0110420.
- 13. Kazanin KS, Basov AV, Shpakovsky MS, et al. Sravnitel`noe issledovanie kostnogo regenerata posle osteosinteza perelomov shejki bedrennoj kosti bioinertny`mi i bioaktivny`mi implantatami s kal`cijfosfatny`m pokry`tiem (e`ksperimental`noe issledovanie) [Comparative study of bone regenerate after osteosynthesis of femoral neck fractures with bioinert and bioactive implants with calcium phosphate coating (experimental study)]. [Traumatology and orthopedics of Russia]. 2015; 3: 51-60.
- 14. He H, Yu J, Liu Y, et al. Effects of FGF2 and TGFbeta1 on the differentiation of human dental pulp stem cells in vitro. Cell Biol Int. 2008; 32: 827-834. https://doi: 10.1016/j. cellbi.2008.03.013.
- 15. Padilla A, Keating P, Hartmann JX, Marí F. Effects of α -conotoxin ImI on TNF- α , IL-8 and TGF- β expression by human macrophage-like cells derived from THP-1 premonocytic leukemic cells. Sci Rep. 2017; 7 (1): 12742. https://doi: 10.1038/s41598-017-11586-2.
- 16. Courtois A, Andujar P, Ladeiro Y, et al. Impairment of NOdependent relaxation in intralobar pulmonary arteries: comparison of urban particulate matter and manufactured nanoparticles. Environ Health Perspect. 2008; 116 (10): 1294-1299. doi: 10.1289/ehp.11021.
- 17. Zhou C, Lei F, Chodosh J, Paschalis EI. The Role of Titanium Surface Microtopography on Adhesion, Proliferation, Transformation, and Matrix Deposition of Corneal Cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016; 57 (4): 1927-1938. https://doi: 10.1167/iovs.15-18406.

- 18. Fu S, Ni P, Wang B, et al. In vivo biocompatibility and osteogenesis of electrospun poly(ɛ-caprolactone)poly(ethyleneglycol)-poly(ε-caprolactone) / nanohydroxyapatite composite scaffold. Biomaterials. 2012; 33 (33): 8363-8371. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.08. 023
- 19. Rocca M, Fini M, Giavaresi G. Osteointegration of hydroxyapatite-coated and uncoated titanium screws in long-term ovariectomized sheep; Cortical bone implants. Biomaterials. 2002; 23: 1017-1023.
- 20. Popkov AV, Popkov DA, D'yachkov KA, et al. Rentgenomorfologicheskie osobennosti konsolidacii pereloma diafiza bol'shebercovoj kosti pri intramedullyarnom osteosinteze spicami s pokrytiem iz gidroksiapatita [X-ray morphological features of consolidation of the fracture of the tibial diaphysis with intramedullary osteosynthesis with

hydroxyapatite-coated spokes]. Genij ortopedii [The genius of orthopedics]. 2015; 1: 23-29.

- 21. Galli S, Stocchero M, Andersson M, et al. The effect of magnesium on early osseointegration in osteoporotic bone: a histological and gene expression investigation. Osteoporos Int. 2017; 28 (7): 2195-2205. doi: 10.1007/ s00198-017-4004-5.
- 22. Fernández JM, Molinuevo MS, McCarthy AD, Cortizo AM. Strontium ranelate stimulates the activity of bone-specific alkaline phosphatase: interaction with Zn(2+) and Mg (2+). Biometals. 2014; 27 (3): 601-607. doi: 10.1007/s10534-014-9733-8.
- 23. Weinreb PH, Li S, Gao SX, et al. Dynamic structural changes are observed upon collagen and metal ion binding to the integrin α1 I domain. J Biol Chem. 2012; 287 (39): 32897-32912.