

## Костные ксеноматериалы в травматологии и ортопедии (аналитический обзор литературы)

М.В. Стогов<sup>1</sup>, Д.В. Смоленцев<sup>2</sup>, Е.А. Киреева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия

<sup>2</sup> ООО «Мед-Инж-Био», г. Пенза, Россия

### Резюме

**Цель** аналитического обзора — оценить опыт применения костных ксеноматериалов в травматологии и ортопедии. **Методы.** Поиск литературных источников проводился в открытых электронных базах данных научной литературы PubMed и eLIBRARY. Глубина поиска — 20 лет. **Результаты.** Обнаружено 13 источников, в которых описан опыт клинического применения костнопластических материалов костного ксеногенного происхождения в травматологии и ортопедии. Отмечено, что наибольшая эффективность (от 92 до 100%) обнаруживается в случаях применения ксеноматериала для замещения дефектов при внутрисуставных переломах и ревизионном эндопротезировании. Случаи неудовлетворительных исходов связаны с отсутствием интеграции материала и его отторжением. Наименьшая эффективность (от 41,9 до 46,1%) отмечена при реконструктивных операциях на стопе. Отмечено отсутствие эффекта после применения ксеногенных костных материалов для замещения дефектов при псевдоартрозе. Основное встречаемое осложнение — инфицирование материала. Расчетный процент осложнений при применении ксеноматериалов после суммирования данных литературы составил 7,53% (18 случаев из 239, ДИ 5–95%: 4,53–11,21). Выделено два направления улучшения технических и биологических характеристик костных ксеноматериалов: 1. Модификация исходного ксеноматрикса (развитие технологии очистки, изменение структуры и химического состава матрикса кости); 2. Введение в объем матрикса дополнительных элементов (биологически активные вещества, стволовые клетки). Отмечено, что ксеноматериалы в травматологии и ортопедии могут быть более востребованными за счет уточнения и расширения показаний к их применению. **Заключение.** Ксеногенный костный материал в современной практике травматологии и ортопедии нашел свое применение для восполнения недостатка костной ткани при ревизионных операциях по эндопротезированию, а также для замещения дефектов кости при некоторых видах переломов. Этот материал относительно безопасен, а возможность его модифицирования позволяет улучшать его биологические характеристики.

**Ключевые слова:** костный аллотрансплантат, костный ксенотрансплантат.

doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-1-181-189

## Bone Xenografts in Trauma and Orthopaedics (Analytical Review)

M.V. Stogov<sup>1</sup>, D.V. Smolentsev<sup>2</sup>, E.A. Kireeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ilizarov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

<sup>2</sup> Med-Inz-Bio LLC, Penza, Russian Federation

### Abstract

Purpose of the analytical review — to evaluate the application experience of bone xenografts in trauma and orthopaedics surgery. **Methods.** Data search was performed in the electronic databases of PubMed and eLIBRARY with depth of 20 years. **Results.** The authors identified 13 papers which described the application experience of bone

Стогов М.В., Смоленцев Д.В., Киреева Е.А. Костные ксеноматериалы в травматологии и ортопедии (аналитический обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2020;26(1):181-189. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-1-181-189.

**Cite as:** Stogov M.V., Smolentsev D.V., Kireeva E.A. [Bone Xenografts in Trauma and Orthopaedics (Analytical Review)]. *Traumatalogiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2020;26(1):181-189. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-1-181-189 (In Russian).

Стогов Максим Валерьевич / Maksim V. Stogov; e-mail: stogo\_off@list.ru

Рукопись поступила/Received: 25.03.2019. Принята в печать/Accepted for publication: 09.07.2019.

xenografts in trauma surgery and orthopaedics. The highest efficiency (from 92 to 100%) was reported for cases of xenografts use to replace defects in intraarticular fractures and revision arthroplasty. Unsatisfactory outcomes were related to cases with no integration and graft rejection. The least efficiency (from 41,9 to 46,1%) was reported in reconstructive foot surgery. No effect of bone xenografts was observed for replacement of defects in cases of pseudoarthrosis. The most frequent complication was graft material infection. The summarized literature data provided the calculated share of complications following xenograft use of 7,53% (18 out of 239 cases, CI 5-95%, 4,53-11,21). Two areas were identified for improvement of technical and biological properties of bone xenografts: 1. Modification of original xeno-matrix (enhancement of purification technique, alteration of structure of chemical composition of the bone matrix); 2. Augmentation of matrix volume by additional elements (biologically active agents, stem cells). It's noted that demand for xenografts in traumatology and orthopaedics can increase after refining and expanding the indications for clinical use. **Conclusion.** Bone xenografts used in the modern trauma surgery and orthopaedics to replace bone defects in revision arthroplasty as well as in certain fracture types. Such material is relatively safe and its ability to be modified allows to improve its biological properties.

**Keywords:** bone allograft, bone xenografts.

## Введение

Сейчас в травматологии и ортопедии для решения задач восполнения недостатка костной ткани не обходятся без использования костнопластических материалов алло- и ксеногенного происхождения [1, 2]. Оба эти материала отличаются от аутологичной кости более низкими остеогенными свойствами, наличием потенциального антигенного ответа и передачи заболевания, измененными биологическими и механическими свойствами в результате их обработки [3].

Несмотря на то, что в ряде работ показано, что костный ксеноматериал относительно алломатериала имеет сравнимую или даже повышенную эффективность при восполнении недостатка кости [4, 5, 6], в отечественной клинической практике предпочтение отдается костнопластическому материалу аллогенного происхождения [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Ксеноматериалы, по нашему мнению, являются недооцененными, хотя их доступность позволяет:

- обеспечить возрастающую потребность в костнопластическом материале, в основном за счет его использования при ревизионном эндопротезировании [14];

- снизить стоимость конечного продукта (производство ксеноматериалов имеет значительный потенциал к удешевлению при массовом производстве и, по некоторым оценкам, дешевле аллогенных более чем в 3 раза [15]);

- значительно модифицировать материал в целях улучшения его биологических характеристик (остеоиндукция, остеоиндукция, безопасность), а также увеличения срока хранения [16];

- более качественно производить отбраковку и подбирать материал с оптимальными физико-механическими свойствами.

Эти преимущества в настоящее время реализуются в стоматологической практике и челюстно-лицевой хирургии, где костные материалы ксеногенного происхождения получили доволь-

но широкое клиническое применение [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Данные же о применении костных ксеноматериалов в травматологии и ортопедии носят достаточно разрозненный характер.

**Цель** аналитического обзора — оценить опыт применения костных ксеноматериалов в травматологии и ортопедии.

## Стратегия поиска литературных источников

Поиск источников проводился в открытых электронных базах научной литературы PubMed и eLIBRARY. Для поиска использовали ключевые слова: ксенокость, ксенотрансплантат, ксеноматриал, bone AND xenograft. Глубина поиска — 20 лет.

Для проведения анализа и оценки литературных данных были определены критерии включения источников в аналитическое исследование:

Критерием включения источников в аналитическое исследование являлось наличие полного текста статьи или структурированного, с указанием конкретных количественных данных, реферата.

Критерии исключения:

1. Клинические примеры, тезисы докладов, неопубликованные работы.

2. Исследования, имеющие признаки «дублирования» (схожий протокол исследования, группы и число пациентов и др.). В случае обнаружения «дублирующих» статей выбирали более поздний по дате публикации источник.

3. Статьи по стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

## Результаты

**Опыт клинического применения.** Мы обнаружили 13 источников, в которых описан опыт применения костнопластических материалов костного ксеногенного происхождения в практической травматологии и ортопедии (табл. 1).

**Литературные данные о клиническом применении костнопластических материалов  
костного ксеногенного происхождения в травматологии и ортопедии**

Применение (количество наблюдений)	Эффективность лечения*	Осложнения, связанные с имплантатом	Источник
Перелом плато большеберцовой кости ( $n = 19$ )	19 (100%)	Нет	[26]
Внутрисуставные переломы ( $n = 19$ )	18 (94,7%)	2 случая (10,5%) инфицирования	[27]
Остеотомия пяточной кости по Evans ( $n = 29$ )	Сопоставима с алломатериалом	Нет	[28]
Дефекты костей ( $n = 116$ )	107 (92,2%)	16 случаев (13,8%) инфицирования	[29]
Замещение дефектов гребня подвздошной кости после забора аутологичной кости ( $n = 16$ )	15 (93,8%)	Нет	[30]
Ревизионное эндопротезирование ( $n = 27$ )	27 (100%)	Нет	[31]
Ревизионное эндопротезирование ( $n = 15$ )	14 (93,3%)	Нет	[32]
Клиновидная остеотомия большеберцовой кости ( $n = 4$ ); ревизионное эндопротезирование ( $n = 3$ )	7 (100%)	Нет информации	[33]
Клиновидная остеотомия большеберцовой кости ( $n = 31$ )	24 (77,4%)	5 случаев (16,1%): 2 инфицирования и 3 случая выделений в области имплантации	[34]
Ревизионное эндопротезирование ( $n = 27$ ) с применением ксено- и аутоматериала	21 (77,8%)	1 случай (4,8%) инфицирования	[35]
Реконструктивные операции на стопе ( $n = 31$ )	13 (41,9%)	Нет информации	[36]
Реконструктивные операции на стопе ( $n = 13$ )	6 (46,2%)	Нет информации	[37]
Псевдоартроз ( $n = 2$ )	0 (остеолиз)	Нет информации	[38]

\* Эффективность лечения определяли как количество положительных исходов лечения в процентах от общего числа наблюдений.

Анализ литературных данных показал, что:

– клиническое применение костных ксеноматериалов в травматологии и ортопедии достаточно ограничено;

– наибольшая эффективность (от 92 до 100%) обнаруживается в случаях применения материала для замещения дефектов при внутрисуставных переломах и ревизионном эндопротезировании. Случаи неудовлетворительных исходов связаны с отсутствием интеграции материала и его отторжением;

– наименьшая эффективность (от 41,9 до 46,2%) отмечена при реконструктивных операциях на стопе;

– отмечено отсутствие эффекта при применении ксеногенных костных материалов для замещения дефектов при псевдоартрозе;

– наиболее частое осложнение при использовании костных ксеноматериалов — их инфицирование.

Расчетный процент осложнений при применении ксеноматериалов по данным работ, в которых есть информация об осложнениях [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35], составляет 8,45% (24 случая из 284, ДИ 5–95%: 5,50–11,96). При этом стоит отметить, что осложнения, встречаемые в работах J.P. Levaï с соавторами и С. Charalambides с соавторами [34, 35], датированных 2003 и 2005 г., можно связать с тем, что технологии обработки материала в тот период были несовершенны. Поэтому, включая эти данные из статистики, можно получить процент осложнений, равный 7,53% (18 случаев из 239, ДИ 5–95%: 4,53–11,21).

Подробный анализ осложнений приведен в работе E.J. Kubosch с соавторами, где на достаточно большом объеме данных показано, что частота осложнений при применении ксеноматериалов для замещения дефектов костей зависела от локализации дефекта, а степень интеграции снижалась с возрастом пациента [29]. Это исследование позволяет говорить о том, что процент осложнений может быть снижен при выработке противопоказаний к применению ксеноматериалов, связанных с локализацией дефекта и возрастом пациента.

Улучшение эксплуатационных характеристик костных ксеноматериалов. Несмотря на имеющийся опыт клинического применения ксеноматериалов и наличие достаточного числа разрешенных к применению материалов [2, 39, 40], улучшение их эффективности и безопасности продолжается. В таблице 2 представлены основные экспериментальные работы в этой области.

Среди представленных статей можно выделить два основных направления по улучшению техни-

ческих и биологических характеристик костных ксеноматериалов:

– модификация исходного ксеноматрикса (развитие технологии очистки, изменение структуры и химического состава матрикса кости) [58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68];

– введение в объем матрикса дополнительных элементов (биологически активные вещества, стволовые клетки) [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57].

На наш взгляд, наиболее разработанным выглядит направление по импрегнации различных биологически активных компонентов в объем и/или на поверхность ксеноматрикса: факторы роста и лекарственные субстанции [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49]. Достаточно актуальным является направление тканевой инженерии, где на поверхность ксеноматериала прививают стволовые клетки [51, 52, 53, 54, 55, 56, 57].

Продолжается поиск новых сырьевых источников для получения костного матрикса [67, 68].

Таблица 2

**Направления по улучшению эксплуатационных характеристик костных ксеноматериалов**

Направление	Тип модификации	Источник
Импрегнация биологически активными веществами	Факторы роста	[41, 42, 43, 44, 45]
	Антибиотики	[46, 47]
	Антибиотики + Факторы роста	[48]
	Бисфосфонаты	[49]
	Плазма, обогащенная тромбоцитами	[50]
Тканевая инженерия	Обогащение ксеноматрикса стволовыми клетками	[51, 52, 53, 54, 55, 56, 57]
Химическая модификация ксеноматрикса	Включение ионов фтора	[58]
	Включение ионов хлора	[59]
	Включение ионов магния	[60]
	Химическая сшивка биополимеров	[61]
Физическая модификация ксеноматрикса	Изменение пористости	[62, 63]
	Изменение кристалличности	[64]
Совершенствование технологии очистки	Депротенинизация	[65]
	Извлечение липидов	[66]
Новые источники ксеноматериала	Роговая кость	[67]
	Кролики, лошадь	[68]

Выполненный анализ показал, что костнопластические материалы ксеногенного происхождения в настоящее время в практической травматологии и ортопедии используются при лечении ограниченного спектра патологий, в отличие от челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, где накоплен большой опыт применения этих материалов для замещения костных дефектов, а также сформированы собственные протоколы имплантации. Тем не менее, можно ожидать рост востребованности ксеноматериалов в травматологии и ортопедии, связанный с увеличением клинического спроса на костнопластические материалы, который, в частности, вызван увеличением числа ревизионных операций эндопротезирования, требующих восполнения недостатка костной ткани.

Относительно редкое применение ксеноматериалов в современной практике травматологии и ортопедии можно объяснить как консерватизмом хирургов, не рискующих применять имплантируемые материалы биологического происхождения из-за опасения осложнений, так и недостаточной информированностью о рынке подобных материалов. Так или иначе, следствием этого является то, что применение костнозамещающих материалов ксеногенного происхождения происходит нерегулярно, поэтому результатов рутинного использования в случаях, поддающихся стандартизации, не хватает. Недостаточен и объем научной оценки опыта применения этих материалов.

Несомненно, такая картина связана еще и с тем, что технические характеристики и показатели эффективности присутствующих на рынке ксеноматериалов ограничивают их востребованность в травматологии и ортопедии. Расширение же показаний к применению этого материала и рост объемов его использования могут быть достигнуты за счет дополнительной модификации материала, улучшающей, прежде всего, его остеоиндуктивные и остеокондуктивные характеристики. Актуальность этой тематики подтверждает количество экспериментальных работ, выполняемых в этом направлении в последнее время (см. табл. 2).

Проведенный анализ литературы позволяет также заключить, что имеющиеся плюсы ксеноматериала (его доступность и модифицируемость, относительно низкая стоимость и приемлемая безопасность) делают потенциал его дальнейшего применения достаточно высоким. В этом плане можно выделить три основные задачи, которые нужно решить для того, чтобы применение ксеноматериалов в практике травматологии и ортопедии было более востребованным.

1. Уточнение показаний к применению и разработка протоколов лечения костной патологии с использованием ксеноматериалов (на это в сво-

их работах также указывают ряд авторов [28, 69, 70]). Решение этой задачи может быть достигнуто при проведении доказательных клинических исследований. Как показало наше исследование, несмотря на то, что на рынке появляется все большее количество зарегистрированных материалов ксеногенного происхождения, доказательных, хорошо структурированных и, возможно, что еще более важно, независимых клинических исследований пока нет.

2. Расширение показаний к применению костных ксеноматериалов. Решение этой задачи видится в совершенствовании технологии получения и модификации ксеноматрикса, что позволит улучшить технические и биологические характеристики материала и, соответственно, расширить показания к его применению в травматологии и ортопедии. Актуальным направлением здесь является создание материала, позволяющего восполнять крупные дефекты кости [29, 41, 70].

3. Определение возможности применения ксеноматериала в комбинации с другими заместителями кости. Работы в этом направлении также проводятся [71, 72].

Конечно, определение преимуществ костных ксеноматериалов над материалами аллогенной, и, тем более, аутогенной природы требует выполнения доказательных исследований. Однако уже сейчас можно сказать, что сфера применения этого материала определена: эндопротезирование и замещение небольших костных дефектов. Можно также полагать, что развитие технологий получения и рост рынка ксеногенных костных материалов сделает их более доступными для практического использования.

## Заключение

Проведенный аналитический обзор показал, что ксеногенный костный материал в современной практике травматологии и ортопедии нашел свое применение для восполнения недостатка костной ткани при ревизионных операциях эндопротезирования, а также для замещения дефектов кости при некоторых видах переломов. Показана возможность модифицирования этого материала для улучшения его биологических характеристик. Это открывает дополнительные перспективы для применения ксеногенного костного материала в практике травматологии и ортопедии.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Источник финансирования:** исследование выполнено в рамках государственного задания, номер регистрации АААА-А18-118011190124-9.

**Вклад авторов**

*Стогов М.В.* — идея работы, анализ и описание результатов поиска.

Смоленцев Д.В. — подбор публикаций, анализ и описание результатов поиска.

Киреева Е.А. — подбор публикаций, подготовка и оформление статьи.

### Литература [References]

- Li D., Bi L., Meng G.L., Liu M., Jin J., Liu Y. et al. Multi-variety bone bank in China. *Cell Tissue Bank*. 2010;11(3):233-240. doi: 10.1007/s10561-009-9151-2.
- Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J Orthop Surg Res*. 2014;9(1):18. doi: 10.1186/1749-799X-9-18.
- Dimitriou R., Jones E., McGonagle D., Giannoudis P.V. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med*. 2011;9:66. doi: 10.1186/1741-7015-9-66.
- Накоскин А.Н., Силантьева Т.А., Накоскина Н.В., Талашова И.А., Тушина Н.В. Репаративные процессы при алло- и ксеноимплантации внеклеточного матрикса кости. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018;62(3):60-66. doi: 10.25557/0031-2991.2018.03.60-66. Nakoskin A.N., Silantjeva T.A., Nakoskina N.V., Talashova I.A., Tushina N.V. [Reparative processes in alloand xenoinplantation of extracellular bone matrix]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological Physiology and Experimental Therapy]. 2018;62(3):60-66. (In Russian). doi: 10.25557/0031-2991.2018.03.60-66.
- Athanasiou V.T., Papachristou D.J., Panagopoulos A., Saridis A., Scopa C.D., Megas P. Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: an experimental study in rabbits. *Med Sci Monit*. 2010;16(1):BR24-31.
- Galia C.R., Lourenço A.L., Rosito R., Souza Macedo C.A., Camargo L.M. Physicochemical characterization of lyophilized bovine bone grafts. *Rev Bras Ortop*. 2015;46(4):444-451. doi: 10.1016/S2255-4971(15)30260-3.
- Анастасиева Е.А., Садовой М.А., Воропаева А.А., Кирилова И.А. Использование ауто и аллогрант-сплантатов для замещения костных дефектов при резекциях опухолей костей. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(3):148-155. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155. Anastasieva E.A., Sadovoy M.A., Voropaeva V.V., Kirilova I.A. [Reconstruction of bone defects after tumor resection by autoand allografts (review of literature)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2017;23(3):148-155. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155.
- Бовкис Г.Ю., Куляба Т.А., Корнилов Н.Н. Компенсация дефектов метаэпифизов бедренной и большеберцовой костей при ревизионном эндопротезировании коленного сустава — способы и результаты их применения (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(2):101-113. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-2-101-113. Bovkis G.Y., Kulyaba T.A., Kornilov N.N. [Management of femur and tibia metaphyseal bone defects during revision total knee arthroplasty — methods and outcomes (review)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2016;(2):101-113. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-2-101-113.
- Ваза А.Ю., Файн А.М., Иванов П.А., Ключкин И.Ю., Сластилин В.В., Боровкова Н.В., Хватов В.Б. Анализ применения различных вариантов костной пластики у пострадавших с внутрисуставными переломами. *Трансплантология*. 2015;(4):6-12. Vaza A.Y., Fayn A.M., Ivanov P.A., Klyukvin I.Y., Slastinin V.V., Borovkova N.V., Khvatov V.B. [Analysis of the application of different bone grafting procedures in patients with intra-articular fractures]. *Transplantologiya* [The Russian Journal of Transplantation]. 2015;(4):6-12. (In Russian).
- Зуев П.А., Павленко Н.Н., Зуев П.П. Поиск оптимального способа операции ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*. 2011;(1):134-139. Zuyev P.A., Pavlenko N.N., Zuyev P.P. [The search of the best way for the hip surgical revision endoprosthesis]. *Genij ortopedii*. 2011;(1):134-139. (In Russian).
- Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства. *Хирургия позвоночника*. 2012;(3):72-83. doi: 10.14531/ss2012.3.72-83. Kirilova I.A., Sadovoy M.A., Podorozhnaya V.T. [Comparative characteristics of materials for bone grafting: composition and properties]. *Hirurgiya pozvonochnika* [Spine Surgery]. 2012;(3):72-83. (In Russian). doi: 10.14531/ss2012.3.72-83.
- Куляба Т.А., Корнилов Н.Н., Селин А.В., Разоренов В.Л., Кройтору И.И., Петухов А.И. и др. Способы компенсации костных дефектов при ревизионном эндопротезировании коленного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2011;61(3):5-12. doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-3-5-12. Kulyaba T.A., Kornilov N.N., Selin A.V., Razorenov V.I., Kroitoru I.I., Petukhov A.I. et al. [The ways of bone defects compensation in revision knee arthroplasty]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2011;(3):5-12. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-3-5-12.
- Слизовский Г.В., Кужеливский И.И. Современное состояние проблемы лечения костной патологии у детей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(2):64-76. doi: 10.20538/1682-0363-2012-2-64-76. Slizovsky G.V., Kuzhelivsky I.I. [State of the art of the treatment of bone pathology in children]. *Bulleten sibirskoj mediciny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2012;11(2):64-76. (In Russian). doi: 10.20538/1682-0363-2012-2-64-76.
- Ibrahim M.S., Raja S., Haddad F.S. Acetabular impaction bone grafting in total hip replacement. *Bone Joint J*. 2013;95-B(11 Suppl A):98-102. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.32834.
- Leung H.B., Fok M.W., Chow L.C., Yen C.H. Cost comparison of femoral head banking versus bone substitutes. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2010;18(1):50-54. doi: 10.1177/230949901001800111.
- Shibuya N., Jupiter D.C. Bone graft substitute: allograft and xenograft. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015;32(1):21-34. doi: 10.1016/j.cpm.2014.09.011.
- Бойко Е.М., Брусницын Д.А., Долгалев А.А., Зеленский В.А. Малоинвазивный метод направленной костной регенерации при атрофии альвеолярного гребня. *Медицинский алфавит*. 2017;298(1):5-9. Boyko E.M., Brusnitsin D.A., Dolgalev A.A., Zelensky V.A. [Minimally invasive method of guided bone regeneration of alveolar ridge]. *Medicinskij alfavit* [Medical Alphabet]. 2017;298(1):5-9. (In Russian).
- Столяров М.В., Смирнова А.В., Киртаева А.В., Кандейкина Н.В. Восстановление костной ткани челюсти с применением остеотропного материала «Остеоматрикс». *Acta Medica Eurasica*. 2016;(3):39-48.

- Stolyarov M., Smirnova A., Kirtaeva A., Kandeykina N. [Restoration of jaw bony tissue with the use of bone-seeking material «Osteomatrix»]. *Acta Medica Eurasica*. 2016;(3):39-48. (In Russian).
19. Aghazadeh A., Rutger Persson G., Renvert S. A single-centre randomized controlled clinical trial on the adjunct treatment of intra-bony defects with autogenous bone or a xenograft: results after 12 months. *J Clin Periodontol*. 2012;39(7):666-673. doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01880.x.
  20. Al Qabbani A., Al Kawas S., A Razak N.H., Al Bayatti S.W., Enezei H.H., Samsudin A.R. et al. Three-dimensional radiological assessment of alveolar bone volume preservation using bovine bone xenograft. *J Craniofac Surg*. 2018;29(2):e203-e209. doi: 10.1097/SCS.0000000000004263.
  21. Benlidayi M.E., Tatli U., Kurkcu M., Uzel A., Oztunc H. Comparison of bovine-derived hydroxyapatite and autogenous bone for secondary alveolar bone grafting in patients with alveolar clefts. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(1):e95-e102. doi: 10.1016/j.joms.2011.08.041.
  22. De Bruyckere T., Eghbali A., Younes F., Cleymaet R., Jacquet W., De Bruyn H., Cosyn J. A 5-year prospective study on regenerative periodontal therapy of infrabony defects using minimally invasive surgery and a collagen-enriched bovine-derived xenograft. *Clin Oral Investig*. 2018;22(3):1235-1242. doi: 10.1007/s00784-017-2208-x.
  23. Jambhekar S., Kernen F., Bidra A.S. Clinical and histologic outcomes of socket grafting after flapless tooth extraction: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *J Prosthet Dent*. 2015;113(5):371-382. doi: 10.1016/j.prosdent.2014.12.009.
  24. Lima R.G., Lima T.G., Francischone C.E., Turssi C., Souza Picorelli Assis N.M., Sotto-Maior B.S. Bone Volume dynamics and implant placement torque in horizontal bone defects reconstructed with autologous or xenogeneic block bone: a randomized, controlled, split-mouth, prospective clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2018;33(4):888-894. doi: 10.11607/jomi.6288.
  25. Nam J.W., Khureltogtokh S., Choi H.M., Lee A.R., Park Y.B., Kim H.J. Randomised controlled clinical trial of augmentation of the alveolar ridge using recombinant human bone morphogenetic protein 2 with hydroxyapatite and bovine-derived xenografts: comparison of changes in volume. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55(8):822-829. doi: 10.1016/j.bjoms.2017.07.017.
  26. Goff T., Kanakaris N.K., Giannoudis P.V. Use of bone graft substitutes in the management of tibial plateau fractures. *Injury*. 2013;44 Suppl 1:S86-94. doi: 10.1016/S0020-1383(13)70019-6.
  27. Кутепов С.М., Волокитина Е.А., Гилев М.В., Антониади Ю.В., Помогаева Е.В. Аугментация костных дефектов дистального отдела большеберцовой кости синтетическим b-трикальций фосфатом и ксенопластическим материалом «Остеоматрикс» при хирургическом лечении внутрисуставных импрессионных переломов. *Гений ортопедии*. 2016;(3):14-20. doi: 10.18019/1028-4427-2016-3-14-20.  
Kutepov S.M., Volokitina E.A., Gilev M.V., Antoniadu Iu.V., Pomogaeva E.V. [Augmentation of distal tibial defects with synthetic b-tricalcium phosphate and Osteomatrix xenoplastic material in surgical treatment of intra-articular impression fractures]. *Genij Ortopedii*. 2016;(3):14-20. (In Russian). doi: 10.18019/1028-4427-2016-3-14-20.
  28. Rhodes J., Mansour A., Frickman A., Pritchard B., Flynn K., Pan Z. et al. Comparison of allograft and bovine xenograft in calcaneal lengthening osteotomy for flatfoot deformity in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 2017;37(3):e202-e208. doi: 10.1097/BPO.0000000000000822.
  29. Kubosch E.J., Bernstein A., Wolf L., Fretwurst T., Nelson K., Schmal H. Clinical trial and in-vitro study comparing the efficacy of treating bony lesions with allografts versus synthetic or highly-processed xenogeneic bone grafts. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:77. doi: 10.1186/s12891-016-0930-1.
  30. Makridis K.G., Ahmad M.A., Kanakaris N.K., Fragkakis E.M., Giannoudis P.V. Reconstruction of iliac crest with bovine cancellous allograft after bone graft harvest for symphysis pubis arthrodesis. *Int Orthop*. 2012;36(8):1701-1707. doi: 10.1007/s00264-012-1572-z.
  31. Загородний Н.В., Левин В.В., Канаев А.С., Саващук Д.А., Павлов С.А., Панасюк А.Ф., Абакиров М.Д. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием «Остеоматрикса». *Политравма*. 2011;(3):48-54.  
Zagorodniy N.V., Levin V.V., Kanaev A.S., Savashchuk D.A., Pavlov S.A., Panasyuk A.F., Abakirov M.D. [Revision endoprosthesis of hip joint with using of Osteomatrix]. *Politravma [Polytrauma]*. 2011;(3):48-54. (In Russian).
  32. Diesel C.V., Ribeiro T.A., Guimarães M.R., Macedo C.A.S., Galia C.R. Acetabular revision in total hip arthroplasty with tantalum augmentation and lyophilized bovine xenograft. *Rev Bras Ortop*. 2017;52(Suppl 1):46-51. doi: 10.1016/j.rboe.2017.08.009.
  33. Meyer S., Floerkemeier T., Windhagen H. Histological osseointegration of Tutobone: first results in human. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128(6):539-544. doi: 10.1007/s00402-007-0402-z.
  34. Levai J.P., Bringer O., Descamps S., Boisgard S. Xenograft-related complications after filling valgus open wedge tibial osteotomy defects. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2003;89(8):707-711.
  35. Charalambides C., Beer M., Cobb A.G. Poor results after augmenting autograft with xenograft (Surgibone) in hip revision surgery: a report of 27 cases. *Acta Orthop*. 2005;76(4):544-549. doi: 10.1080/17453670510041547.
  36. Shibuya N., Holloway B.K., Jupiter D.C. A comparative study of incorporation rates between non-xenograft and bovine-based structural bone graft in foot and ankle surgery. *J Foot Ankle Surg*. 2014;53(2):164-167. doi: 10.1053/j.jfas.2013.10.013.
  37. Ledford C.K., Nunley J.A. 2nd, Viens N.A., Lark R.K. Bovine xenograft failures in pediatric foot reconstructive surgery. *J Pediatr Orthop*. 2013;33(4):458-463. doi: 10.1097/BPO.0b013e318287010d.
  38. Elliot R.R., Richards R.H. Failed operative treatment in two cases of pseudarthrosis of the clavicle using internal fixation and bovine cancellous xenograft (Tutobone). *J Pediatr Orthop B*. 2011;20(5):349-353. doi: 10.1097/BPB.0b013e328346c010.
  39. Волокитина Е.А., Хабиб М.С.С. Эндопротезирование тазобедренного сустава при деформациях и дефектах вертлужной впадины (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2018;156(1):56-63.  
Volokitina E.A., Habib M.S.S. [Total hip replacement in cases of acetabular bone defects and deformations (review)]. *Uralskii meditsinskii zhurnal [Ural Medical Journal]*. 2018;156(1):56-63. (In Russian).
  40. Сорокин Г.В., Боровков В.Н., Еремин А.В., Орлов А.А. Методы стимуляции репаративной регенерации при лечении переломов конечностей с применением новых биотехнологий. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2012;(2):36-40.  
Sorokin G.V., Borovkov V.N., Eremin A.V., Orlov A.A. [Methods of stimulation of reparative regeneration in

- the treatment of limb fractures using new biotechnologies]. *Kafedra travmatologii i ortopedii* [The Department of Traumatology and Orthopedics]. 2012;(2):36-40. (In Russian).
41. Li X., Lin Z., Duan Y., Shu X., Jin A., Min S., Yi W. Repair of large segmental bone defects in rabbits using BMP and FGF composite xenogeneic bone. *Genet Mol Res.* 2015;14(2):6395-6400. doi: 10.4238/2015.June.11.15.
  42. Liu F., Wells J.W., Porter R.M., Glatt V., Shen Z., Schinhan M. et al. Interaction between living bone particles and rhBMP-2 in large segmental defect healing in the rat femur. *J Orthop Res.* 2016;34(12):2137-2145. doi: 10.1002/jor.23255.
  43. Long B., Dan L., Jian L., Yunyu H., Shu H., Zhi Y. Evaluation of a novel reconstituted bone xenograft using processed bovine cancellous bone in combination with purified bovine bone morphogenetic protein. *Xenotransplantation.* 2012;19(2):122-132. doi: 10.1111/j.1399-3089.2012.00694.x.
  44. Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Bigham-Sadegh A. Bone morphogenetic proteins: a powerful osteoinductive compound with non-negligible side effects and limitations. *Biofactors.* 2014;40(5):459-481. doi: 10.1002/biof.1177.
  45. Tovar N., Jimbo R., Gangolli R., Witek L., Lorenzoni F., Marin C. et al. Modification of xenogeneic graft materials for improved release of P-15 peptides in a calvarium defect model. *J Craniofac Surg.* 2014;25(1):70-76. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182a2dfe7.
  46. Bi L., Hu Y., Fan H., Meng G., Liu J., Li D., Lv R. Treatment of contaminated bone defects with clindamycin-reconstituted bone xenograft-composites. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007;82(2):418-427. doi: 10.1002/jbm.b.30747.
  47. Lewis C.S., Katz J., Baker M.I., Supronowicz P.R., Gill E., Cobb R.R. Local antibiotic delivery with bovine cancellous chips. *J Biomater Appl.* 2011;26(4):491-506. doi: 10.1177/0885328210375729.
  48. Skelly J.D., Lange J., Filion T.M., Li X., Ayers D.C., Song J. Vancomycin-bearing synthetic bone graft delivers rhBMP-2 and promotes healing of critical rat femoral segmental defects. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(12):4015-4023. doi: 10.1007/s11999-014-3841-1.
  49. Lozano-Carrascal N., Satorres-Nieto M., Delgado-Ruiz R., Maté-Sánchez de Val J.E., Gehrke S.A., Gargallo-Albiol J., Calvo-Guirado J.L. Scanning electron microscopy study of new bone formation following small and large defects preserved with xenografts supplemented with pamidronate-A pilot study in Fox-Hound dogs at 4 and 8 weeks. *Ann Anat.* 2017;209:61-68. doi: 10.1016/j.aanat.2016.09.009.
  50. Oryan A., Alidadi S., Moshiri A. Platelet-rich plasma for bone healing and regeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(2):213-232. doi: 10.1517/14712598.2016.1118458.
  51. Бухарова Т.Б., Волков А.В., Воронин А.С., Филимонов К.А., Чаплыгин С.С., Мурушиди М.Ю. и др. Разработка тканеинженерной конструкции на основе мультипотентных стромальных клеток жировой ткани человека, трансфицированных геном костного морфогенетического белка BMP-2. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2013;5(1):45-51.
  52. Brett E., Tevlin R., McArdle A., Seo E.Y., Chan C.K.F., Wan D.C., Longaker M.T. Human adipose-derived stromal cell isolation methods and use in osteogenic and adipogenic in vivo applications. *Curr Protoc Stem Cell Biol.* 2017;43:2H.1.1-2H.1.15. doi: 10.1002/cpsc.41.
  53. Chen M., Xu Y., Zhang T., Ma Y., Liu J., Yuan B. et al. Mesenchymal stem cell sheets: a new cell-based strategy for bone repair and regeneration. *Biotechnol Lett.* 2019;41(3):305-318. doi: 10.1007/s10529-019-02649-7.
  54. García J.R., García A.J. Biomaterial-mediated strategies targeting vascularization for bone repair. *Drug Deliv Transl Res.* 2016;6(2):77-95. doi: 10.1007/s13346-015-0236-0.
  55. Oryan A., Kamali A., Moshiri A., Baghaban Eslaminejad M. Role of mesenchymal stem cells in bone regenerative medicine: What is the evidence? *Cells Tissues Organs.* 2017;204(2):59-83. doi: 10.1159/000469704.
  56. Tabatabaei F.S., Samadi R., Tatari S. Surface characteristics of three commercially available grafts and adhesion of stem cells to these grafts. *Biomed Mater Eng.* 2017;28(6):621-631. doi: 10.3233/BME-171700.
  57. Zhao M., Zhou J., Li X., Fang T., Dai W., Yin W., Dong J. Repair of bone defect with vascularized tissue engineered bone graft seeded with mesenchymal stem cells in rabbits. *Microsurgery.* 2011;31(2):130-137. doi: 10.1002/micr.20854.
  58. Qiao W., Liu R., Li Z., Luo X., Huang B., Liu Q. et al. Contribution of the in situ release of endogenous cations from xenograft bone driven by fluoride incorporation toward enhanced bone regeneration. *Biomater Sci.* 2018;6(11):2951-2964. doi: 10.1039/c8bm00910d.
  59. Cho J.S., Yoo D.S., Chung Y.C., Rhee S.H. Enhanced bioactivity and osteoconductivity of hydroxyapatite through chloride substitution. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(2):455-469. doi: 10.1002/jbm.a.34722.
  60. Park J.W., Ko H.J., Jang J.H., Kang H., Suh J.Y. Increased new bone formation with a surface magnesium-incorporated deproteinized porcine bone substitute in rabbit calvarial defects. *J Biomed Mater Res A.* 2012;100(4):834-840. doi: 10.1002/jbm.a.34017.
  61. Oryan A., Kamali A., Moshiri A., Baharvand H., Daemi H. Chemical crosslinking of biopolymeric scaffolds: current knowledge and future directions of crosslinked engineered bone scaffolds. *Int J Biol Macromol.* 2018;107(Pt A):678-688. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.184.
  62. Antunes A.A., Grossi-Oliveira G.A., Martins-Neto E.C., Almeida A.L., Salata L.A. Treatment of circumferential defects with osseointegrative xenografts of different porosities: a histological, histometric, resonance frequency analysis, and micro-CT study in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015;17 Suppl 1:e202-20. doi: 10.1111/cid.12181.
  63. Paulo M.J.E., Dos Santos M.A., Cimatti B., Gava N.F., Riberto M., Engel E.E. Osteointegration of porous absorbable bone substitutes: A systematic review of the literature. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(7):449-453. doi: 10.6061/clinics/2017(07)10.
  64. Go A., Kim S.E., Shim K.M., Lee S.M., Choi S.H., Son J.S., Kang S.S. Osteogenic effect of low-temperature-heated porcine bone particles in a rat calvarial defect model. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(10):3609-3617. doi: 10.1002/jbm.a.35022.
  65. Lei P., Sun R., Wang L., Zhou J., Wan L., Zhou T., Hu Y. A new method for xenogeneic bone graft depro-

- teinization: comparative study of radius defects in a rabbit model. *PLoS One*. 2015;10(12):e0146005. doi: 10.1371/journal.pone.0146005.
66. Смоленцев Д.В., Гурин М.В., Венедиктов А.А., Евдокимов С.В., Фадеев Р.А. Экстракционная очистка ксеногенного костного матрикса в среде сверхкритического диоксида углерода и оценка свойств полученного материала. *Сверхкритические флюиды. Теория и практика*. 2017;12(2):60-67. Smolentsev D.V., Gurin M.V., Venediktov A.A., Evdokimov S.V., Fadeev R.A. [Purification of xenogenic bone matrix by extraction with supercritical carbon dioxide and evaluation of the obtained material]. *Sverkhkriticheskie Flyuidy. Teoriya i Praktika* [Supercritical Fluids. Theory and Practice]. 2017;12(2):60-67. (In Russian).
67. Meng S., Zhang X., Xu M., Heng B.C., Dai X., Mo X. et al. Effects of deer age on the physicochemical properties of deproteinized antler cancellous bone: an approach to optimize osteoconductivity of bone graft. *Biomed Mater*. 2015;10(3):035006. doi: 10.1088/1748-6041/10/3/035006.
68. Накоскин А.Н., Ковинья М.А., Талашова И.А., Тушина Н.В., Лунева С.Н. Биохимические маркеры остеогенеза и воспаления в сыворотке крови при ксеноимплантации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1):82-85. doi: 10.14300/mnnc.2018.13023. Nakoskin A.N., Kovinka M.A., Talashova I.A., Tushina N.V., Luneva S.N. [Biochemical markers of osteogenesis and inflammation in the blood serum in xenoinplantation]. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical News of North Caucasus]. 2018;13(1):82-85. doi: 10.14300/mnnc.2018.13023. (In Russian).
69. Bigham-Sadegh A., Oryan A. Basic concepts regarding fracture healing and the current options and future directions in managing bone fractures. *Int Wound J*. 2015;12(3):238-247. doi: 10.1111/iwj.12231.
70. Calori G.M., Mazza E., Colombo M., Ripamonti C. The use of bone-graft substitutes in large bone defects: any specific needs? *Injury*. 2011;42 Suppl 2:S56-63. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.011.
71. Keskin D., Gundoğdu C., Atac A.C. Experimental comparison of bovine-derived xenograft, xenograft-autologous bone marrow and autogenous bone graft for the treatment of bony defects in the rabbit ulna. *Med Princ Pract*. 2007;16(4):299-305. doi: 10.1159/000102153.
72. Voor M.J., Yoder E.M., Burden R.L.Jr. Xenograft bone inclusion improves incorporation of hydroxyapatite cement into cancellous defects. *J Orthop Trauma*. 2011; 25(8):483-487. doi: 10.1097/BOT.0b013e318224a3c2.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Стогов Максим Валерьевич* — д-р биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган

*Смоленцев Дмитрий Владимирович* — директор, ООО «Мед-Инж-Био», г. Пенза

*Киреева Елена Анатольевна* — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган

#### AUTHORS' INFORMATION:

*Maksim V. Stogov* — Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Leading Researcher, Ilizarov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

*Dmitry V. Smolentsev* — Director, Med-Ing-Bio LLC, Penza, Russian Federation

*Elena A. Kireeva* — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Ilizarov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation