



Дистракционный остеогенез при комбинированном и последовательном применении чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза: экспериментальное исследование

Е.А. Щепкина^{1,2}, И.В. Лебедков¹, Г.И. Нетылько¹, Л.Н. Соломин^{1,3}, Л.О. Анисимова¹, В.В. Трушников¹, И.В. Сушков¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Введение. Методы «удлинение поверх гвоздя» (УПГ) и последовательного применения чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза в варианте «удлинение затем гвоздь» (УЗГ) характеризуются несоблюдением сформулированного Г.А. Илизаровым важнейшего условия оптимизации процесса остеогенеза, а именно — сохранения медуллярного кровоснабжения и остеогенной костномозговой ткани. При этом в клинической практике не отмечено негативного влияния интрамедуллярного стержня на формирование регенерата. В экспериментальных работах отмечают активизацию периостального костеобразования при УПГ. Выявляемое в клинической практике активное периостальное костеобразование при последовательной методике не подтверждено экспериментальными исследованиями. **Цель исследования** — сравнить органотипическую перестройку дистракционного регенерата при удлинении голени у кроликов по Илизарову, поверх интрамедуллярного фиксатора и при последовательном применении чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза. **Материал и методы.** Исследование проведено на 54 половозрелых кроликах породы Советская Шиншилла, которые были разделены на 3 группы по 18 особей. В Гр-1 (контрольной) проводили удлинение голени на 1 см в мини-аппарате Илизарова в темпе 1 мм в сутки за 4 приема. В Гр-2 моделировали методику УЗГ; после окончания удлинения устанавливали интрамедуллярный фиксатор, аппарат с наличием спиц только в базовых опорах сохраняли как имитацию блокирования интрамедуллярного фиксатора. В Гр-3 проводили удлинение поверх интрамедуллярного фиксатора, по окончании удлинения спицы оставляли только в базовых опорах. Период фиксации 30 сут. Общая длительность эксперимента 45 сут. На 10-е, 15-е, 20-е, 30-е, 45-е сут. эксперимента выполняли рентгенографию, КТ и морфологические исследования. **Результаты.** В экспериментальных группах отмечено более выраженное периостальное костеобразование в области регенератов, при этом в Гр-3 кортикальные пластинки формировались преимущественно из периостального компонента, а в Гр-2 широкие кортикальные пластинки формировались из интермедиарной и периостальной областей. В этой группе отмечены максимальные показатели денситометрической плотности. Во всех группах сохранялось эндостальное костеобразование. **Заключение.** Методики УПГ и УЗГ при сравнении с классическим удлинением по Илизарову не демонстрируют какого-либо дефицита в органотипической перестройке костной ткани регенератов. Присутствуют все зоны костеобразования, включая эндостальную, при этом отмечается интенсивное периостальное костеобразование. Наиболее мощные костные структуры формируются при последовательном применении чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза (УЗГ) в виде формирования широких кортикальных пластинок за счет интермедиарной и периостальной зон регенерата.

Ключевые слова: дистракционный регенерат, экспериментальное моделирование, удлинение по Илизарову, удлинение поверх гвоздя, удлинение затем гвоздь.

Источник финансирования: государственное бюджетное финансирование.

Щепкина Е.А., Лебедков И.В., Нетылько Г.И., Соломин Л.Н., Анисимова Л.О., Трушников В.В., Сушков И.В. Дистракционный остеогенез при комбинированном и последовательном применении чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза: экспериментальное исследование. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(1): 19-36. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-1-19-36>.

Cite as: Shchepkina E.A., Lebedkov I.V., Netylko G.I., Solomin L.N., Anisimova L.O., Trushnikov V.V., Sushkov I.V. [Distraction Osteogenesis in the Combined and Sequential Use of Transosseous and Intramedullary Osteosynthesis: Experimental Study]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2021;27(1):19-36. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-1-19-36>.

Щепкина Елена Андреевна / Elena A. Shchepkina; e-mail: shchepkina_elena@mail.ru

Рукопись поступила/Received: 20.10.2020. Принята в печать/Accepted for publication: 15.03.2021.

Distraction Osteogenesis in the Combined and Sequential Use of Transosseous and Intramedullary Osteosynthesis: Experimental Study

Elena A. Shchepkina^{1,2}, Ivan V. Lebedkov¹, Georgy I. Netylko¹, Leonid N. Solomin^{1,3}, Larisa O. Anisimova¹, Vladislav V. Trushnikov¹, Ivan V. Sushkov¹

¹ Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. The methods of “lengthening over the nail” (LON) and the sequential use of the external fixation and nailing in the option “lengthening and then the nail” (LATN) are characterized by ignoring non-observance of the formulated by G.A. Ilizarov is the most important condition for optimizing the osteogenesis process, namely, the preservation of medullary blood supply and osteogenic bone marrow tissue. At the same time, in clinical practice, there was no negative effect of the intramedullary nail on the formation of the regenerate. In experimental studies, the activation of periosteal bone formation during LON is noted. But the active periosteal bone formation detected in clinical practice with a sequential technique has not been confirmed by experimental studies. **The aim of the study** was to compare the organotypical rebuilding of the distraction regenerate during tibial lengthening in rabbits according to Ilizarov, over the intramedullary fixator and with the sequential use of the external fixation and nailing. **Materials and Methods.** The study was carried out on 54 mature rabbits of the Soviet Chinchilla breed, which were divided into 3 groups of 18 animals. In Gr-1 (control), the tibia was lengthened by 1 cm in a mini-Ilizarov apparatus at a rate of 1 mm per day for 4 sessions step. In Gr-2, the LATN technique was modeled. After the end of lengthening, an intramedullary fixator was implanted installed, the apparatus with the presence of wires only in the base supports was kept as an imitation of blocking the intramedullary fixator. In Gr-3, lengthening was performed over the intramedullary fixator; at the end of lengthening, the wires were left only in the base supports. The fixation period was 30 days. The total duration of the experiment is 45 days. On the 10th, 15th, 20th, 30th, 45th day X-ray, CT and morphological studies were performed during the experiment. **Results.** In the experimental groups, a more pronounced periosteal bone formation in the area of regenerates was noted, while in Gr-3 (LON) cortical plates were formed mainly from the periosteal component, and in Gr-2 (LATN) wide cortical plates were formed from the intermediate and periosteal areas. In this group, the maximum densitometric density values are noted. Endosteal bone formation was preserved in all groups. **Conclusion.** The LON and LATN techniques, when compared with the classical Ilizarov lengthening, do not demonstrate any deficiency in the organotypical rebuilding of the bone tissue of the regenerates. All zones of bone formation are present, including endosteal, with intense periosteal bone formation. The most powerful bone structures are formed with the sequential use of the external fixation and nailing (LATN) in the form of the formation of wide cortical plates due to the intermediate and periosteal zones of the regenerate.

Keywords: distraction regenerate, experimental modeling, lengthening by Ilizarov, lengthening over the nail, lengthening and then nailing.

Funding: state budgetary funding.

Введение

Важность внутрикостного и периостального кровоснабжения для формирования костного регенерата доказана экспериментальными исследованиями [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Интрамедуллярное армирование регенерата спицами положительно влияет на его органотипическую перестройку [9, 10], при этом не отмечено нарушения внутрикостного кровоснабжения. При использовании интрамедуллярного стержня избежать нарушения внутрикостного кровоснабжения невозможно [5]. Таким образом, методы «удлинение поверх

гвоздя» (УПГ) и последовательного применения чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза в варианте «удлинение затем гвоздь» (УЗГ) характеризуются несоблюдением сформулированного Г.А. Илизаровым важнейшего условия оптимизации процесса остеогенеза, а именно — сохранения медуллярного кровоснабжения и остеогенной костномозговой ткани [11]. Тем не менее эти методики уже широко применяются в клинической практике [12, 13, 14, 15, 16] и даже стали одним из стандартов в реконструктивной хирургии конечностей [17, 18, 19]. Их внедрение обусловлено

снижением характерных для чрескостного остеосинтеза осложнений [13, 18, 19, 20, 21], увеличением комфортности лечения для пациента [20, 22]. В экспериментальных исследованиях при гистологическом анализе дистракционного регенерата, формируемого поверх гвоздя, выявляли отклонения в энхондральном остеогенезе, трабекулярной структуре, метаболической активации и жизнеспособности клеток [23], ухудшение формирования сосудистой сети регенерата [24], уменьшение объема и плотности костной ткани на начальных этапах формирования регенерата [25]. В клинической практике есть указания на замедление консолидации [26]. В то же время другие авторы сообщают, что УПГ не оказывает негативного влияния на жизнеспособность регенерата в целом [2, 21]. Присутствие гвоздя может отрицательно сказаться на внутрикостной циркуляции, но отмечается улучшение периостального кровоснабжения при удлинении на интрамедуллярном фиксаторе [25, 27]. При последовательном применении внешней фиксации и интрамедуллярного остеосинтеза в клинической практике отмечено формирование выраженного периостального компонента в регенерате после установки стержня [28, 29, 30]. В то же время этот факт не подтвержден экспериментальными работами, нет экспериментальных данных о состоянии периостального и эндостального костеобразования при последовательном применении внешней фиксации и интрамедуллярного остеосинтеза.

Цель исследования — сравнить органотипическую перестройку дистракционного регенерата при удлинении голени у кроликов по Илизарову, поверх интрамедуллярного фиксатора и при последовательном применении чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза.

Материал и методы

Объект исследования

Экспериментальное исследование проведено на 54 половозрелых кроликах породы советская шиншилла. Вес животных составлял 2500–2800 г. Животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья, находились в идентичных условиях кормления и содержания. Условия содержания животных соответствовали стандартам, указанным в руководстве *The Guide for Care and Use of Laboratory Animals* [31]. Все процедуры с животными были рассмотрены и утверждены этическим комитетом по использованию животных на предмет соответствия этическим принципам.

Животные были разделены на 3 экспериментальные группы по 18 особей так, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения в группе более чем на $\pm 10\%$. Операции проводились под внутривенным наркозом (Sol. Ketamini 3% 4 мл + Sol. Relanium 2 мл).

Хирургическая техника

В контрольной (Гр-1) и первой опытной группе (Гр-2, УЗГ) на голень кролика накладывали мини-аппарат Илизарова на основе четырех опор, в каждой из которых перекрестно проводили по 2 спицы. При этом в Гр-2 на уровне проксимальной опоры перекрест спиц смещали несколько кзади, чтобы в дальнейшем не было препятствия для проведения интрамедуллярного фиксатора. Схема аппарата внешней фиксации представлена согласно «Методу унифицированного обозначения чрескостного остеосинтеза» [32]:

$$\frac{I,8-2; I,4-10}{70} - \frac{III,3-9}{70} \leftrightarrow \frac{VI,3-9}{70} - \frac{VIII,8-2; VIII,4-10}{70}$$

После ослабления соединительных стержней между репозиционно-фиксационными опорами после предварительного просверливания выполняли остеоклазию между уровнями голени IV и V. После стабилизации аппарата выполняли рентген-контроль.

С 5-х сут. послеоперационного периода выполняли удлинение в темпе 1 мм в сутки за 4 приема (0,25 мм в 8, 12, 16, 20 часов) в течение 10 дней. В контрольной группе (Гр-1) продолжали фиксацию в исходном аппарате в течение 30 дней. В Гр-2 применяли способ моделирования последовательного применения чрескостного и интрамедуллярного блокированного остеосинтеза, на который получен патент РФ № 2593583*. Для этого из разреза 0,7 см антеградно в костномозговой канал вводили спицу толщиной 2 мм (что соответствует узкой части костномозгового канала большеберцовой кости). Спицы из репозиционно-фиксационных опор удаляли по мере заведения интрамедуллярного фиксатора, спицы в базовых опорах аппарата оставляли для имитации блокирования. После интраоперационного рентген-контроля положения интрамедуллярного фиксатора спицу укорачивали и проводили до уровня дистальной опоры аппарата, погружая проксимальный конец в мягкие ткани. Аппарат со спицами в базовых опорах сохранялся всю фазу фиксации — 30 сут.

Во второй опытной группе (Гр-3, УПГ) после наложения мини-аппарата Илизарова, натяжения спиц в базовых опорах и выполнения остеоклазии

* Пат. 2593583. Способ моделирования последовательного применения чрескостного и интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза / Е.А. Щепкина, Л.Н. Соломин, Г.И. Нетылько, И.В. Лебедев, П.Н. Кулеш; ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена. 2015129138/14; заявл. 16.07.15; опубл. 10.08.16, Бюл. № 22:19.

антеградно устанавливали интрамедуллярный фиксатор, в проксимальной репозиционно-фиксационной опоре дополнительно проводили спицу. Аппарат внешней фиксации соответствовал схеме:

$$\frac{I,8-2; I,4-10}{70} - \frac{III,3-9}{70} \leftrightarrow \frac{VII,8-2; VIII,4-10}{70}$$

Дистракцию начинали с 5-х сут. послеоперационного периода в темпе 1 мм в сутки за 4 приема в течение 10 дней. По окончании дистракции из репозиционно-фиксационной опоры удаляли спицу, а аппарат сохраняли для имитации блокирования. Фиксацию осуществляли в течение 30 дней.

Методы исследования

На сроках 1–5-е (начало дистракции), 10-е (середина периода дистракции), 15-е (первые сутки фиксации), 20-е (5-е сут. фиксации), 30-е (15-е сут. фиксации), 45-е (30-е сут. фиксации) сут. эксперимента оценивали общее состояние (поведение, аппетит, физиологические отправления), локальный статус (отек, состояние мягких тканей у спиц, функция конечности), выполняли рентгенографию. На сроках 10-е (середина периода дистракции), 15-е (первые сутки фиксации), 20-е (5-е сут. фиксации), 30-е (15-е сут. фиксации), 45-е сут. (30-е сут. фиксации) эксперимента выполняли КТ и морфологические исследования. На этих сроках животных выводили из эксперимента по три особи на каждом сроке. Эвтаназия животных производилась путем передозировки тиопентала натрия.

Лучевые методы исследования

Рентгенограммы выполняли рентгеновским диагностическим переносным аппаратом 10Л6-01 «Арман-6» (ОАО «Актюбрентген», Республика Казахстан), для оцифровки использовали комплекс для цифровой рентгенографии системы CR, дигитайзер Agfa (AGFA, Бельгия). Оценка рентгенограмм производили с использованием программного обеспечения Agfa. Томографические исследования проводили после выведения животных из эксперимента на компьютерном томографе Toshiba Aquilion Prime 80 срезов — 60 виртуальных (Toshiba, Япония). Обработку срезов, полученных при рентгеновской КТ, проводили в режиме мультипланарной реконструкции (MPR) в сагитальной и фронтальной плоскостях, используя программы врачебной станции Aquilion (Toshiba, Япония) и e-Film. Измерение денситометрических показателей выполнялось с использованием программы e-Film в автоматическом режиме. Производились измерения в 20 зонах в каждом исследовании. Сравнивались показатели зон с минимальной плотностью и зон с максимальной плотностью.

Морфологическое исследование

Для морфологических исследований после эвтаназии животного сегмент конечности (голень) фиксировали в 10% растворе формалина в течение 48 ч. При этом на 30-е и 45-е сут. эксперимента аппарат внешней фиксации предварительно демонтировали, так как подвижности на уровне регенерата на этих сроках клинически не выявлялось. На 10-е, 15-е, 20-е сут. эксперимента первичную фиксацию в 10% растворе формалина осуществляли при сохранении на сегменте аппарата внешней фиксации с целью предотвращения деформаций в области регенерата. В дальнейшем материал вырезали с захватом 1 см кости в проксимальном и дистальном направлениях от регенерата, проводили декальцинацию в насыщенном растворе трилона В и повторно фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в изопропанолу восходящей концентрации с использованием установки проводки гистологического материала Microm STP-120 (Micron Technology, США) и заливали в парафин, применяя заливочную установку Leica (Leica, Германия). Срезы толщиной 5 мкм получали с помощью санного микротомы Leica (Leica Microsystems, Германия) и окрашивали гематоксилином и эозином (Биовитрум, Россия) и по Маллори (Биовитрум, Россия) с использованием установки окраски «Рафаэлло» (DIAPATH, S.p.A., Италия). Патоморфологический анализ гистологических препаратов и фотодокументирование проводили, используя микроскоп Nikon E-50i (Nikon, Япония), объективы 5, 10, 20 и 40 и окуляр 10 (Nikon, Япония).

Морфометрия

Морфометрия выполнялась с использованием программного обеспечения «Видео-тест 4,0». При морфометрии выполнялось измерение площади, занимаемой костными балками и сосудами в периостальной и интермедиарной (расположенной между кортикалами проксимального и дистального костного фрагмента) областях регенерата в 5 зонах по вертикали. Для оценки показателей формировалось 6 зон: I — зоны, прилежащие к проксимальному и дистальному фрагментам в периостальной области регенерата, II — промежуточные зоны в периостальной области (условно — зона формирующейся кости), III — ростковая зона регенерата в периостальной области, IV — зоны, прилежащие к проксимальному и дистальному фрагментам в интермедиарной области регенерата, V — промежуточные зоны в интермедиарной области, VI — ростковая зона регенерата в интермедиарной области. Таким образом, на каждом препарате в зонах I, II, IV и V было по 4 поля морфометрических измерений, в зонах III и VI — по 2 поля мор-

фометрических измерений. Из измерений на нескольких препаратах формировались выборки для статистической обработки данных морфометрии.

Статистический анализ

Проверка сформированных выборок на нормальность распределения производилась в программной среде MatLab. Статистические расчеты производились в программе Microsoft Excel for Windows. Для сравнительного анализа применен критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимым принимался уровень $p < 0,05$. При оценке показателей плотности костной ткани использованы данные автоматического режима оценки в программе e-Film.

Результаты

Результаты лучевых методов исследования

Отличий в рентгенологической картине между контрольной и опытными группами в периоде дистракции выявлено не было. В Гр-2 при контрольной рентгенографии после установки интрамедуллярного фиксатора сразу отмечалось увеличение диаметра регенерата в среднем на 2 мм, что соответствовало диаметру вводимого интрамедуллярного фиксатора, и появление видимой периостальной реакции. К 5-м сут. фиксации был виден хорошо сформированный периостальный компонент регенерата (рис. 1b), который менее выражено

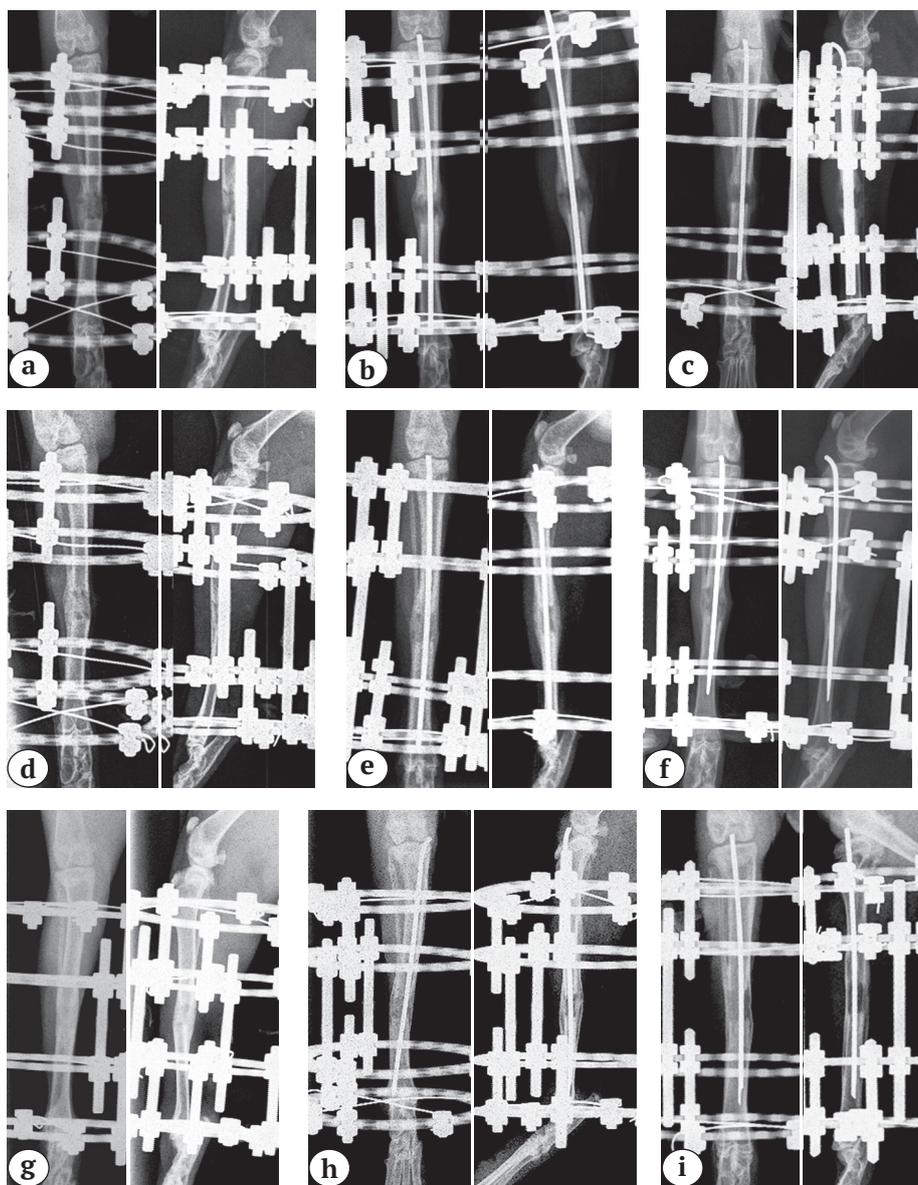


Рис. 1. Рентгенограммы в прямой и боковой проекциях на различных сроках фиксации:

- a — Gr-1, 5-е сут.;
- b — Gr-2, 5-е сут.;
- c — Gr-3, 5-е сут.;
- d — Gr-1, 15-е сут.;
- e — Gr-2, 15-е сут.;
- f — Gr-3, 15-е сут.;
- g — Gr-1, 30-е сут.;
- h — Gr-2, 30-е сут.;
- i — Gr-3, 30-е сут.

Figure 1. X-rays in frontal and lateral views at different fixation times:

- a — Gr-1 (control) 5th day of fixation;
- b — Gr-2, 5th day;
- c — Gr-3, 5th day;
- d — Gr-1, 15th day;
- e — Gr-2, 15th day;
- f — Gr-3, 15th day;
- g — Gr-1, 30th day;
- h — Gr-2, 30th day;
- i — Gr-3, 30th day

отмечался и в Гр-3, но без увеличения диаметра регенерата (рис. 1с). В контрольной группе на этом сроке фиксации периостальный компонент регенерата рентгенологически отчетливо не определялся (рис. 1а). На 15-е сут. фиксации во всех группах начиналось формирование кортикальных пластинок в области регенерата. Наиболее интенсивно формировались кортикальные пластинки у животных Гр-2 (рис. 1е). Периостальный компонент регенерата в контрольной группе (Гр-1) рентгенологически практически не определялся (рис. 1d). В Гр-2 периостальный компонент регенерата определялся отчетливо и переходил на проксимальный и дистальный фрагменты до 1 см, регенерат имел ровную веретенообразную форму (рис. 1е). В Гр-3 был менее выражен и представлял единую структуру с формирующимися кортикальными пластинками (рис. 1f). На 30-е сут. фиксации во всех группах были сформированы кортикальные пластинки на всем протяжении регенерата. Периостальный компонент регенерата отчетливо определялся в Гр-2 (рис. 1h), повторяя контур кортикальных пластинок, но диаметр регенерата к этому сроку несколько уменьшался, сохранялась веретенообразная форма регенерата. В Гр-1 периостальный компонент регенерата определялся в виде ткани меньшей плотности, прилежащей к сформированным кортикальным пластинкам (рис. 1g), регенераты имели цилиндрическую или веретенообразную форму. В Гр-3 регенераты имели преимущественно цилиндрическую форму, сформированные тонкие корти-

кальные пластинки соответствовали наружной поверхности интермедиарной зоны, что не позволяло убедительно отделить их от периостальной зоны регенерата (рис. 1i).

Выявленные при рентгенографии особенности подтверждались результатами томографических исследований. На 1-е сут. фиксации (для Гр-1 и Гр-3 это соответствовало концу периода дистракции, для Гр-2 — 1-м сут. после установки интрамедуллярного фиксатора) различия в плотности регенератов выявлено не было (соответствовала плотности мягкотканых структур). В Гр-2 отмечены увеличение диаметра регенерата и незначительно выраженная периостальная реакция. К 5-м сут. фиксации во всех группах было отмечено формирование костной ткани, ростковая зона регенерата четко прослеживалась. В Гр-1 периостальный компонент регенерата был выражен слабо, в Гр-3 отчетливо прослеживался, до 5 мм переходил на проксимальный и дистальный костные фрагменты. Диаметр регенератов в этих группах 1,0–1,1 см. Отличается картина в Гр-2, где диаметр регенерата увеличивался по сравнению с 1-ми сут. фиксации до 1,3–1,5 мм за счет периостального компонента, который переходил на проксимальный и дистальный фрагменты кости до 1 см, превышая длину регенерата в 3 раза. К 15-м сут. фиксации в Гр-1 регенераты были сформированы равномерно, начинали формироваться кортикальные пластинки (рис. 2а), ростковая зона регенерата прослеживалась четко.

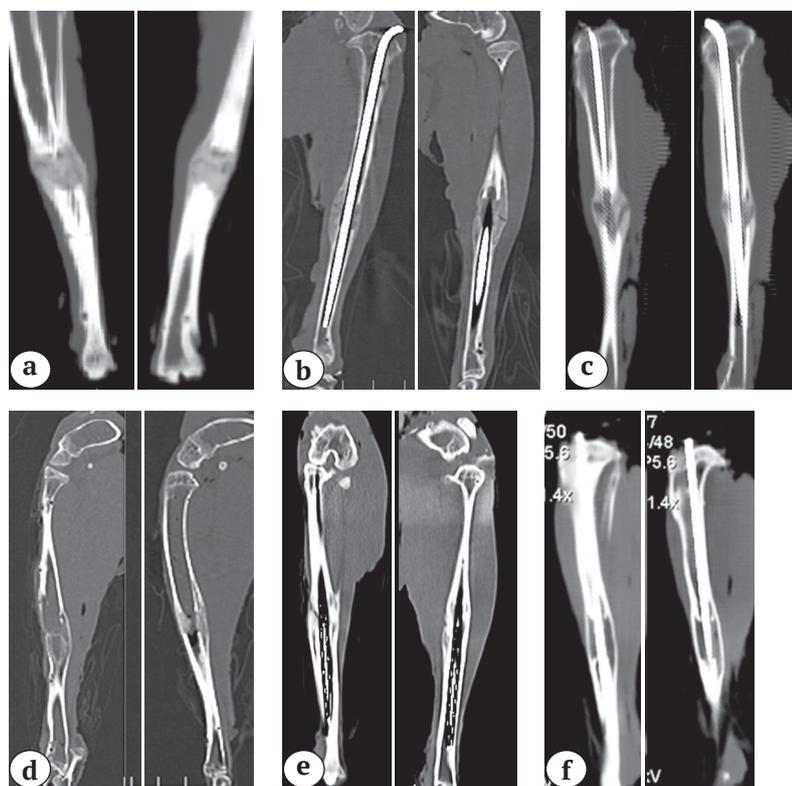


Рис. 2. Мультипланарные реконструкции регенератов на различных сроках фиксации:

- a — Гр-1, 15-е сут.;
- b — Гр-2, 15-е сут.;
- c — Гр-3, 15-е сут.;
- d — Гр-1, 30-е сут.;
- e — Гр-2, 30-е сут.;
- f — Гр-3, 30-е сут.

Figure 2. Muiltiplanar reconstructions regenerates at different fixation times:

- a — Gr-1, 15th day;
- b — Gr-2, 15th day;
- c — Gr-3, 15th day;
- d — Gr-1, 30th day;
- e — Gr-2, 30th day;
- f — Gr-3, 30th day

В Гр-3 кортикальные пластинки формировались более интенсивно, при этом большая плотность отмечалась в периостальной зоне, ростковая зона прослеживалась фрагментарно (рис. 2с). В Гр-2 кортикальные пластинки формировались интенсивно, также была отмечена выраженная оссификация в периостальной зоне регенератов, которая оставалась хорошо выраженной и охватывала проксимальный и дистальный фрагменты, общая протяженность периостального регенерата достигала 3 см, ростковая зона регенерата отчетливо не прослеживалась (рис. 2b). К 30-м сут. фиксации во всех группах были сформированы кортикальные пластинки по всей окружности регенерата на всем протяжении. В Гр-1 (рис. 2d) и Гр-3 (рис. 2f) периостальный компонент регенерата не был выражен и представлял единое образование со сформированными кортикальными пластинками. Диаметр регенератов был в пределах 1,0–1,1 см. В Гр-2 по сравнению с 15-ми сут. фиксации диаметр регенератов уменьшался до 1,2–1,3 см за счет компактизации периостального компонента регенерата, который был четко отличим от сформированных кортикальных пластинок (рис. 2e).

При измерении плотности ткани в области формирующихся кортикальных пластинок на 5-е сут. фиксации было выявлено, что она приближалась к показателям костной ткани и значимых различий между группами не имела. На 15-е сут. фиксации наиболее высокие показате-

ли отмечены в Гр-2. Различий между Гр-1 и Гр-3 не выявлено, максимальные показатели в Гр-2 были выше, чем в контрольной (табл. 1), но без статистической значимости. К 30-м сут. фиксации во всех группах плотность регенератов соответствовала сформированной костной ткани. В Гр-1 и Гр-3 максимальная плотность в сформированных кортикальных пластинках практически не отличалась между группами, но разница между минимальной и максимальной плотностью в этих группах была больше, чем в Гр-2, что свидетельствует о более высокой плотности регенерата в Гр-2 (табл. 2). Также в Гр-2 периостальная зона регенерата имела четкие границы с кортикальными пластинками, отмечалась значительно более высокая плотность в периостальном компоненте регенерата, достигающая показателей интактного кортикального слоя большеберцовой кости кролика.

Результаты морфологического исследования

По данным морфологических исследований, в середине периода distraction в Гр-1 и Гр-2 вся область регенерата была заполнена рыхлой волокнистой и грануляционной ткани с очагами хрящевой. Встречались некротизированные костные фрагменты, рассасывающиеся остеокластами. Признаков остеогенеза на этом сроке в регенерате не наблюдалось. По периостальной поверхности концов кортикальной пластинки было заметно костеобразование с формированием незрелой

Таблица 1

Показатели плотности костной ткани формирующихся кортикальных пластинок в зонах с минимальной и максимальной плотностью на 15-е сут. фиксации (НУ, измерение в программе e-Film в автоматическом режиме)

Группа	Показатели зон с максимальной плотностью	Показатели зон с минимальной плотностью
Гр-1 (контрольная)	895,8±94,3	463,1±248,6
Гр-2 (УЗГ)	1162,4±204,2	502,9±101,5
Гр-3 (УПГ)	824,9±296,3	405,2±200,9

Таблица 2

Показатели плотности костной ткани кортикальных пластинок в зонах с минимальной и максимальной на 30-е сут. фиксации (НУ, измерение в программе e-Film в автоматическом режиме)

Группа	Показатели зон с максимальной плотностью	Показатели зон с минимальной плотностью
Гр-1 (контрольная)	1326,8 ± 686,7	578,5 ± 394,4
Гр-2 (УЗГ) интермедиарная зона	1421,5 ± 539,5	1131,7 ± 322,3
Гр-2 (УЗГ) периост	2493,8 ± 796,0	1220,8 ± 436,7
Гр-3 (УПГ)	1518,5 ± 194,5	645,1 ± 298,1

волокнистой губчатой кости. В Гр-3 регенерат был представлен аналогичными структурами рыхлой волокнистой и грануляционной тканью с очагами хрящевой за исключением зоны в области канала, где был расположен интрамедуллярный фиксатор. Формирования капсулы, отграничивающей интрамедуллярный фиксатор от формирующегося регенерата, на этом сроке не было отмечено. На 1-е сут. фиксации в Гр-1 регенерат был образован рыхлой волокнистой тканью с продольным расположением коллагеновых волокон и фибробластов, между ними располагались тонкостенные сосуды, мелкие костные фрагменты и резорбирующие кровоизлияния. Ближе к периостальной зоне в волокнистой ткани регенерата были видны очаги хондрогенеза и остеогенеза. По периостальной и эндостальной поверхностям вокруг концов кортикальных пластинок формировалась тонкобалочная волокнистая губчатая кость, прорастающая в регенерат. В концах кортикальных пластинок были заметны пустые клеточные лакуны, что характеризовало некротические изменения, характерные для травматического повреждения (область остеотомии). Между кортикальными пластинками концов костных фрагментов в костномозговом канале располагался жировой и кроветворный костный мозг. В Гр-3 на 1-е сут. фиксации значимых отличий по сравнению с контрольной группой не было выявлено. Регенерат представлен частично волокнистой плотной тканью с параллельным осью расположением волокон, частично с участками молодого гиалинового хряща. Образование губчатой кости наблюдалось по периосту — более выражено, чем в контрольной группе, и между концами кортикальных пластинок фрагментов в костномозговом канале, в пространстве, не занятом интрамедуллярным фиксатором. Начинала формироваться капсула, отделяющая интрамедуллярный фиксатор от регенерата. В прилежащих к концам костных фрагментов участкам сохранялся костный мозг. В Гр-2 на 1-е сут. фиксации, которые совпадают с 1-ми сутками после установки интрамедуллярного фиксатора, в области регенерата, представленного преимущественно волокнистой тканью, наблюдались обширные кровоизлияния, детрит. Ближе к периостальной зоне имелись крупные очаги молодой хрящевой ткани. По вертикали в хрящевых участках проходили полости щелевидной формы. Костеобразование было отмечено на периостальной поверхности, где располагалась новообразованная губчатая кость с прорастанием в регенерат и очагами хондрального остеогенеза в толще балок. В костномозговом канале видны скопления фибрина, кровоизлияния, по эндостальной поверхности также имелись новообразованные костные балочки. Концы кортикальной пластинки с пустыми клеточными лакунами.

На 5-е сут. фиксации в Гр-1 отмечались уплотнение соединительной ткани в регенерате, увеличение количества остеонных балок, которые прорастали в костномозговой канал и соединялись с периостальной частью. На поверхности балок цепочкой располагались остеобласты, что отражало продолжение процесса остеогенеза, в толще балок были замечены явления созревания волокнистой кости в пластинчатую. Сохранялись участки хондрального остеогенеза. В костномозговом канале определялся жировой костный мозг, в концах кортикальных пластинок расширялась зона пустых клеточных лакун. В Гр-2 на 5-е сут. фиксации регенерат был представлен преобладающими тонкими балками незрелой кости хондрального происхождения (с очагами хряща), вытянутыми по оси. На поверхности балок местами располагались остеобласты. Между балками — клеточно-волокнистая ткань, сосуды, эритроциты. В костномозговой канал прорастал регенерат описанного типа. Начинала формироваться капсула между регенератом и интрамедуллярным фиксатором. Периостальная часть была увеличена по сравнению с контрольной группой, но имела сходную структуру. В Гр-3 на 5-е сут. фиксации регенерат был образован молодой губчатой костью с параллельным осью расположением костных балок с признаками хондрального остеогенеза и явлениями созревания в пластинчатую кость. Концы кортикальных пластинок костных фрагментов рассасывались. В костномозговом канале определялась молодая губчатая кость, формировалась капсула между регенератом и интрамедуллярным фиксатором. Периостальный компонент регенерата по сравнению с контрольной группой был избыточным, но выражен меньше, чем в Гр-2. На 15-е сут. фиксации в контрольной группе регенерат был представлен густой сетью балок с явлениями обызвествления и созревания в пластинчатую кость. На поверхности части балок располагались остеобласты, между формирующимися балками имелись очаги хряща (рис. 3g). Периостальный регенерат смыкался с эндостальным (рис. 3a, d). Костномозговой канал был заполнен жировым костным мозгом с островками кроветворного, губчатая кость регенерата вращалась в костномозговой канал (рис. 3d). В области, прилежащей к костным фрагментам, в формирующихся кортикальных пластинках были заметны расширенные, неправильной формы гаверсовы каналы. В Гр-2 к 15-м сут. фиксации регенерат был образован волокнистой и частично пластинчатой губчатой костью (рис. 3b), по одной стороне регенерата наблюдалась непрерывность кортикальной пластинки. Сохранялся избыточный периостальный регенерат (рис. 3b). В канале прослеживался костный мозг, который был отделен от интрамедуллярного фиксатора сформированной капсулой

(рис. 3е). В интермедиарной зоне сохранялись участки хрящевой ткани (рис. 3h). В Gr-3 к 15-м сут. фиксации регенерат был представлен молодыми костными балками (рис. 3 с) с цепочками остеобластов на поверхности и с расположением балок параллельно оси нагрузки. Имелись очаги

молодого хряща (рис. 3i) и энхондральное формирование балок, эта зона была отделена от интрамедуллярного фиксатора капсулой (рис. 3f). Незрелая кость регенерата смыкалась с эндостальной частью и избыточным периостальным регенератом (рис. 3с).

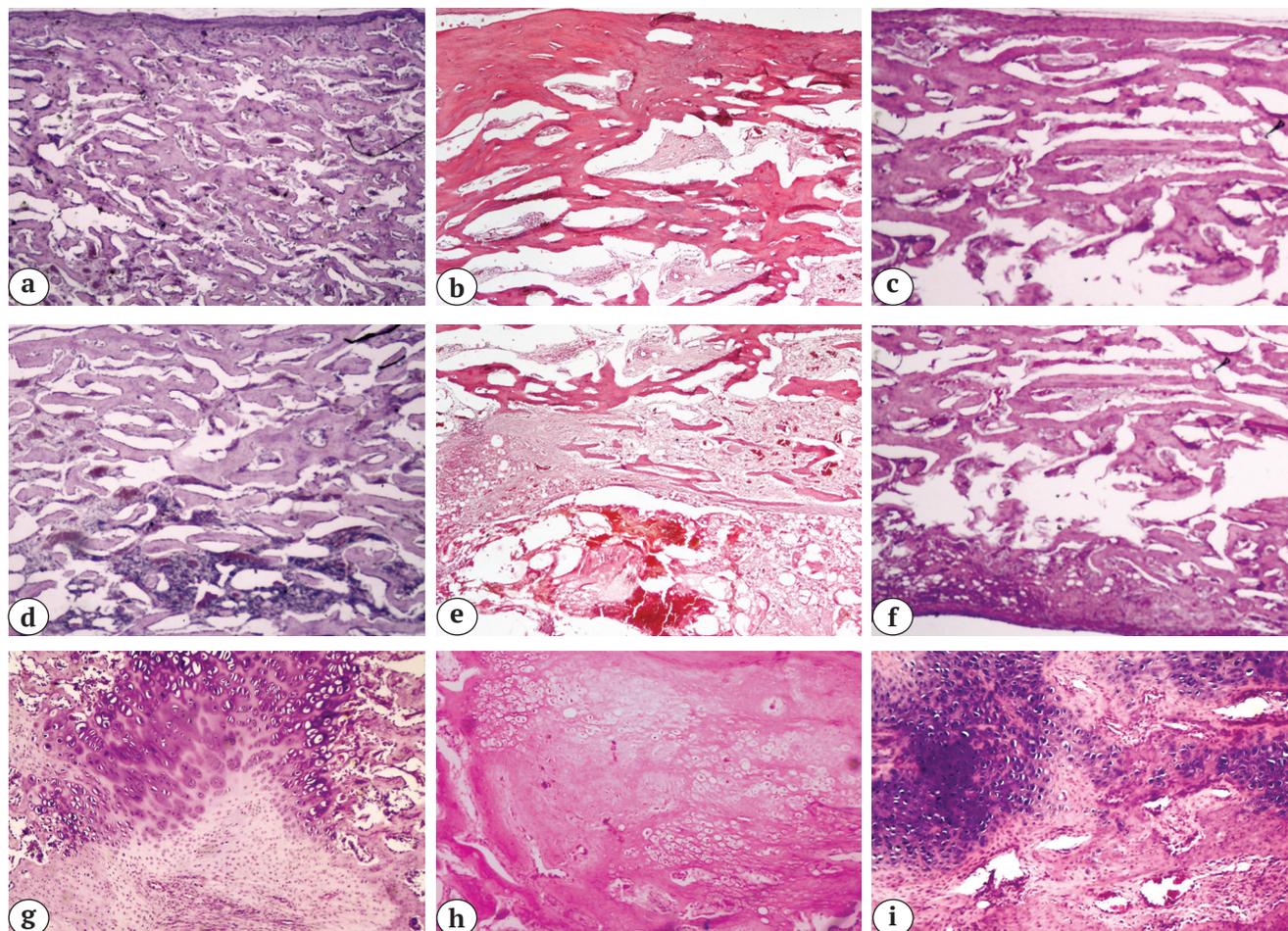


Рис. 3. Сравнительная морфологическая картина регенерата на 15-е сут. фиксации:

- a – периостальный компонент и интермедиарная зона Gr-1 (ув. $\times 50$);
- b – периостальный компонент и интермедиарная зона Gr-2 (ув. $\times 50$);
- c – периостальный компонент и интермедиарная зона Gr-3 (ув. $\times 50$);
- d – эндостальная зона Gr-1 (ув. $\times 50$); e – эндостальная зона Gr-2 (ув. $\times 50$);
- f – эндостальная зона Gr-3 (ув. $\times 50$);
- g – хрящевая ткань в регенерате Gr-1 (ув. $\times 100$);
- h – хрящевая ткань в регенерате Gr-2 (ув. $\times 100$);
- i – хрящевая ткань в регенерате Gr-3 (ув. $\times 100$).

Окраска гематоксилином и эозином

Figure 3. Comparative morphological picture of the regenerate on the 15th day of fixation:

- a – periosteal component and intermediate zone Gr-1 (mag. $\times 50$);
- b – periosteal component and intermediate zone Gr-2 (mag. $\times 50$);
- c – periosteal component and intermediate zone Gr-3 (mag. $\times 50$);
- d – endosteal zone Gr-1 (mag. $\times 50$); e – endosteal zone Gr-2 (mag. $\times 50$);
- f – endosteal zone Gr-3 (mag. $\times 50$);
- g – cartilage tissue in the regenerate Gr-1 (mag. $\times 100$);
- h – cartilage tissue in the regenerate Gr-2 (mag. $\times 100$);
- i – cartilage tissue in the regenerate Gr-3 (mag. $\times 100$).

Stained with hematoxylin and eosin

К 30-м сут. фиксации в Гр-1 в интермедиарной зоне формировалась непрерывная кортикальная пластинка, представленная незрелой костью, периостальный компонент уплотнялся и истончался (рис. 4а). Центральная область регенерата была заполнена костным мозгом или частично волокнистой тканью с остатками рассасывающихся балок губчатой кости регенерата (рис. 4d). Отмечалось расширение гаверсовых каналов. В Гр-2 к 30-м сут. фиксации в интермедиарной зоне формировалась непрерывная кортикальная пластинка, образованная незрелой костью с явлениями компактизации и расширенными гаверсовыми каналами. Периостальная часть регенерата частично резорбировалась, компактизировалась, но четко определялась и была расположена параллельно сформированным кортикальным пластинкам (рис. 3b). В области костномозгового канала, отделенного капсулой от интрамедуллярного фиксатора, имелись богатая сосудами волокнистая ткань и жировой костный мозг (рис. 3e). В Гр-3 к 30-м сут. фиксации формировались тонкие кор-

тикальные пластинки, образованные губчатой костью с явлениями компактизации, включающие преимущественно периостальный компонент регенерата (рис. 4с), в кортикальных пластинках формировались гаверсовы каналы. В интермедиарной зоне при этом определялись отдельно расположенные костные балки, между которыми определялись участки менее зрелой кости и костного мозга (рис. 4с, f). В эндостальной части регенерата просматривались резорбирующиеся костные балки, окруженные волокнистой тканью с элементами костного мозга. От интрамедуллярного фиксатора регенерат был отделен соединительнотканной капсулой (рис. 4f).

Результаты морфометрии

При морфометрической оценке периостальной области регенерата отмечено, что площадь, занимаемая костными балками, в I и II зонах на 1-е и 5-е сут. фиксации во всех группах колебалась от 30 до 60% без статистически значимой разницы показателей (табл. 3).

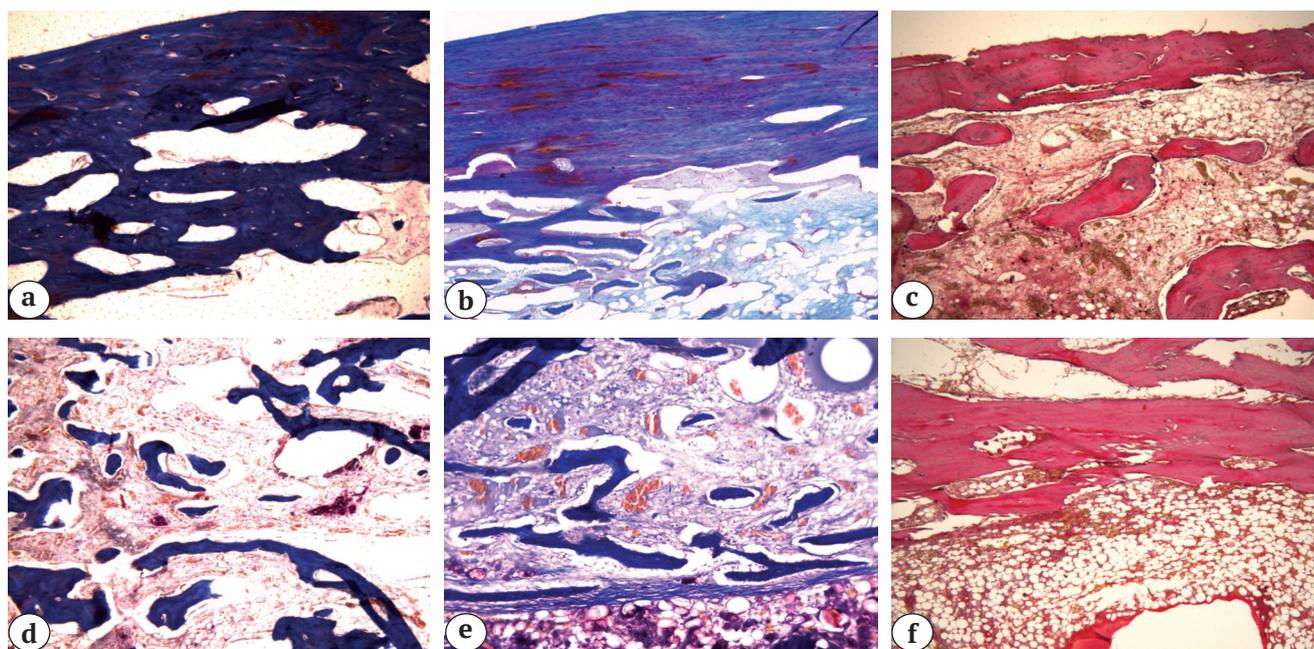


Рис. 4. Морфологическая картина регенерата на 30-е сут. фиксации:
 а — периостальная и интермедиарная зоны Гр-1 (окраска по Маллори, ув. ×50);
 б — периостальная и интермедиарная зоны Гр-2 (окраска по Маллори, ув. ×50);
 с — периостальная и интермедиарная зоны Гр-3 (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×50);
 д — эндостальная зона и канал Гр-1 (окраска по Маллори, ув. ×50);
 е — эндостальная зона и канал Гр-2 (окраска по Маллори, ув. ×50);
 ф — эндостальная зона и канал Гр-3 (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×50)

Figure 4. Morphological picture of the regenerate on the 30th day of fixation:
 а — periosteal and intermediate zones Gr-1 (Mallory, mag. ×50);
 б — periosteal and intermediate zones Gr-2 (Mallory, mag. ×50);
 с — periosteal and intermediate zones Gr-3 (hematoxylin and eosin, mag. ×50);
 д — endosteal zone and bone marrow canal Gr-1 (Mallory, mag. ×50);
 е — endosteal zone and bone marrow canal Gr-2 (Mallory, mag. ×50);
 ф — endosteal zone and bone marrow canal Gr-3 (hematoxylin and eosin, mag. ×50)

Таблица 3
Показатели морфометрии костных балок
(1/100, М±m)

№ зоны	Сутки фиксации	Гр-1		Гр-2		Гр-3	
		М	m	М	m	М	m
I	1	0,35	0,07	0,47	0,03	0,55	0,07
	5	0,46	0,04	0,47	0,03	0,44	0,05
	15	0,43	0,04	0,56	0,05	0,56	0,03
	30	0,62	0,04	0,56	0,04	0,53	0,05
II	1	0,48	0,07	0,35	0,06	0,32	0,07
	5	0,50	0,05	0,32	0,03	0,43	0,06
	15	0,32	0,04	0,55	0,06	0,40	0,03
	30	0,47	0,05	0,42	0,03	0,50	0,05
III	1	0,62	0,02	0,12	0,06	0,12	0,04
	5	0,46	0,10	0,12	0,05	0,20	0,08
	15	0,27	0,06	0,43	0,11	0,05	0,02
	30	0,53	0,07	0,35	0,04	0,56	0,07
IV	1	0,47	0,08	0,47	0,04	0,62	0,06
	5	0,47	0,03	0,46	0,02	0,45	0,05
	15	0,34	0,02	0,49	0,03	0,44	0,02
	30	0,47	0,11	0,39	0,06	0,27	0,03
V	1	0,39	0,09	0,11	0,02	0,27	0,07
	5	0,06	0,01	0,36	0,04	0,49	0,04
	15	0,33	0,02	0,48	0,04	0,42	0,03
	30	0,33	0,03	0,29	0,07	0,25	0,04
VI	1	0,40	0,01	0,30	0,08	0,17	0,07
	5	0,44	0,11	0,13	0,03	0,20	0,09
	15	0,26	0,04	0,26	0,05	0,02	0,01
	30	0,34	0,05	0,23	0,06	0,30	0,03

М — среднее значение; m — средняя квадратическая погрешность среднего значения.

На 15-е сут. фиксации в зоне I показатели опытных групп повышались и имели статистически значимое различие с контрольной группой как в Гр-2 ($t = 2,252$; $p < 0,05$), так и в Гр-3 ($t = 2,728$; $p < 0,05$). Во II зоне на этом сроке фиксации максимальные показатели были в Гр-2, превышая показатели контрольной группы в 1,7 раза со статистически значимым отличием ($t = 3,601$; $p < 0,05$). В III зоне (рис. 5 а) площадь, занимаемая костными балками, в 1-е сут. фиксации в контрольной группе была выше в 5 раз, чем в опытных группах, со статистически значимой разницей показателей как между Гр-1 и Гр-2 ($t = 6,511$; $p < 0,05$), так и между Гр-1 и Гр-3 ($t = 11,734$; $p < 0,05$). На 5-е сут. фиксации показатель контрольной группы снижался, но оставался значимо выше, чем в Гр-2 ($t = 2,384$; $p < 0,05$). К 15-м сут. фиксации максимальный показатель был в Гр-2, минимальный — в Гр-3, при этом статистически значимо отличался от контрольной группы ($t = 3,451$; $p < 0,05$) и Гр-2 ($t = 3,877$; $p < 0,05$), между Гр-2 и контрольной значимых отличий не было выявлено. К 30-м сут. фиксации показатели всех групп в периостальной области регенерата (I, II, III зоны) выравнивались и статистически значимых отличий не имели. В интермедиарной области регенерата в IV и V зонах показатели всех групп на 1-е и 5-е сут. фиксации колебались в пределах 30–60%, значимых отличий не имели. К 15-м сут. фиксации площадь, занимаемая костными балками, в IV и V зонах в опытных группах практически не изменялась, а в контрольной снижалась. В IV зоне показатель контрольной группы значимо ниже, чем в Гр-2 ($t = 4,023$; $p < 0,05$) и Гр-3 ($t = 3,186$; $p < 0,05$). Аналогичная картина и в V зоне: показатели контрольной группы ниже, чем в Гр-2 ($t = 3,530$; $p < 0,05$) и Гр-3 ($t = 2,100$; $p < 0,05$). К 30-м сут. фиксации показатели всех групп значимых отличий не имели. На уровне ростковой зоны регенерата (зона VI) площадь, занимаемая костными балками (рис. 5 б), в 1-е и 5-е сут. фиксации в контрольной группе была больше, чем в опытных, но значимая разница показателей отмечена только на 5-е сут. с Гр-2 ($t = 2,472$; $p < 0,05$), с Гр-3 значимой разницы не выявлено ($t = 1,708$; $p > 0,05$). К 15-м сут. фиксации показатели Гр-1 и Гр-2 практически не отличались ($t = 0,081$; $p > 0,05$), а показатель Гр-3 в 10 раз ниже, со значимой разницей с Гр-1 ($t = 4,594$; $p < 0,05$) и Гр-2 ($t = 3,399$; $p < 0,05$). К 30-м сут. фиксации показатели всех групп статистически значимой разницы не имели.

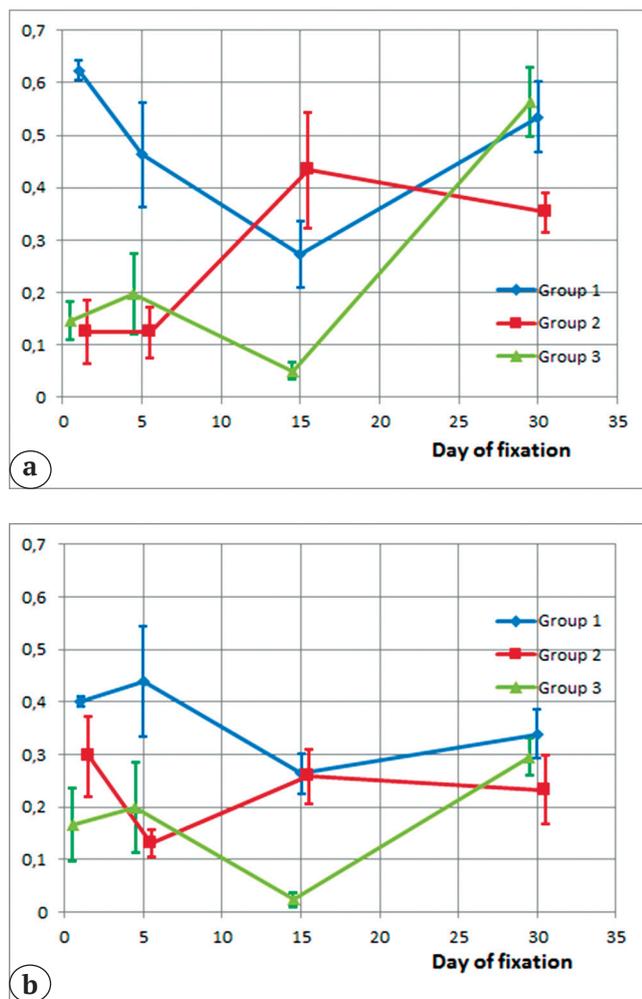


Рис. 5. Площадь, занимаемая костными балками, в ростковой зоне регенерата (1/100, $M \pm m$, где M — среднее значение, m — средняя квадратическая погрешность среднего значения):
 а — зона III (ростковая зона, периост);
 б — зона VI (ростковая зона, интермедиарный регенерат)

Figure 5. The area occupied by the bone beams in the growth zone of the regenerate (1/100, $M \pm m$, M is the mean value, m is the root mean square error of the mean value):
 а — zone III (growth zone, periosteum);
 б — zone VI (growth zone, intermediate regenerate)

При оценке васкуляризации периостальной области регенерата отмечено, что площадь, занимаемая сосудами, в областях, прилегающих к костным фрагментам (зона I), колебалась в пределах 2–8% без статистически значимых различий между группами (табл. 4). Во II зоне показатели площади, занимаемой сосудами, в 1-е и 5-е сут. фиксации статистически значимой разницы между группами не имели. К 15-м сут. фиксации во II зоне отмечено увеличение площади, занимаемой сосудами, в контрольной группе, что превышает показатели Гр-2 в 3 раза ($t = 2,216; p < 0,05$) и Гр-3 в 4 раза ($t = 3,135; p < 0,05$). К 30-м сут. в контрольной группе этот показатель снизился до исходного уровня, значимых различий между группами не было выявлено. В зоне III площадь, занимаемая сосудами, в контрольной группе повышалась к 5-м сут. и постепенно снижалась к 30-м сут., при этом значимого различия между группами не было выявлено (рис. 6а). Так, при максимальном показателе контрольной группы на 15-е сут. фиксации не было значимого различия как с показателями Гр-3 ($t = 2,028; p > 0,05$), так и с показателями Гр-2 ($t = 1,681; p > 0,05$). При оценке васкуляризации интермедиарной области регенерата отмечено, что площадь, занимаемая сосудами, в Гр-1 и Гр-2 во всех зонах уменьшалась к 5-м сут. фиксации, повышалась к 15-м сут. и снова снижалась к 30-м сут. Значимо ниже контроля (в 2 раза) показатели Гр-2 были только на 15-е сут. фиксации в зоне V ($t = 2,946; p < 0,05$). В Гр-3 показатели снижались максимально к 15-м сут. фиксации, статистически значимо отличаясь от контрольной группы на протяжении всех зон: в IV зоне были в 1,5 раза ниже контроля ($t = 2,789; p < 0,05$), в V зоне в 5 раз ниже контроля ($t = 5,409; p < 0,05$), в VI зоне в 16 раз ($t = 3,667; p < 0,05$) ниже контроля (рис. 6б). К 30-м сут. фиксации показатели выравнивались, значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 4
Показатели морфометрии сосудов
(1/100, $M \pm m$)

№ зоны	Сутки фиксации	Гр-1		Гр-2		Гр-3	
		M	m	M	m	M	m
I	1	0,05	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01
	5	0,03	0,01	0,05	0,01	0,11	0,02
	15	0,07	0,02	0,06	0,01	0,03	0,01
	30	0,02	0,01	0,03	0,01	0,04	0,01
II	1	0,03	0,01	0,06	0,02	0,11	0,01
	5	0,06	0,02	0,05	0,01	0,07	0,02
	15	0,13	0,03	0,05	0,01	0,03	0,01
	30	0,04	0,01	0,03	0,01	0,04	0,01
III	1	0,025	0,003	0,04	0,02	0,15	0,04
	5	0,14	0,07	0,05	0,01	0,02	0,01
	15	0,15	0,05	0,05	0,02	0,03	0,02
	30	0,04	0,01	0,04	0,01	0,03	0,01
IV	1	0,11	0,03	0,041	0,004	0,08	0,02
	5	0,06	0,01	0,07	0,01	0,08	0,02
	15	0,09	0,01	0,09	0,02	0,05	0,01
	30	0,06	0,02	0,05	0,01	0,10	0,02
V	1	0,22	0,07	0,11	0,02	0,12	0,02
	5	0,06	0,01	0,05	0,01	0,07	0,01
	15	0,13	0,02	0,06	0,01	0,025	0,004
	30	0,07	0,01	0,05	0,01	0,10	0,02
VI	1	0,19	0,08	0,15	0,07	0,12	0,03
	5	0,06	0,02	0,018	0,004	0,03	0,02
	15	0,13	0,03	0,06	0,02	0,008	0,003
	30	0,08	0,03	0,05	0,02	0,08	0,01

M — среднее значение; m — средняя квадратическая погрешность среднего значения.

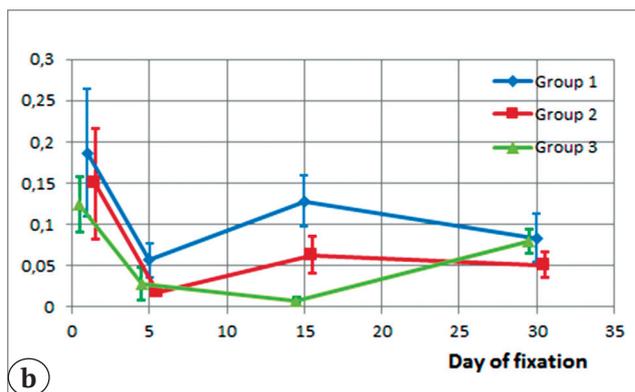
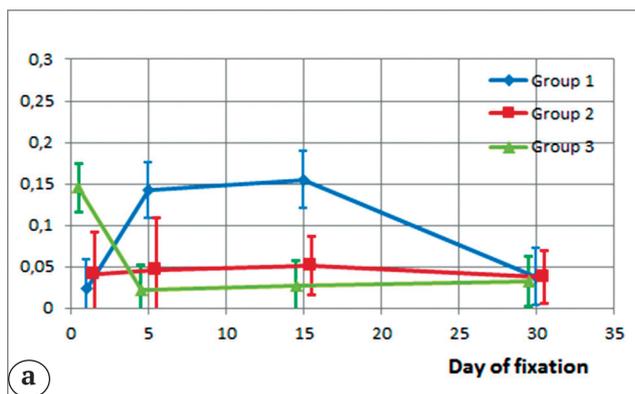


Рис. 6. Площадь, занимаемая сосудами, в ростковой зоне регенерата (1/100, $M \pm m$, M — среднее значение, m — средняя квадратическая погрешность среднего значения):

a — зона III (ростковая зона, периост);
b — зона VI (ростковая зона, интермедиарный регенерат)

Figure 6. The area occupied by the vessels in the growth zone of the regenerate (1/100, $M \pm m$, M is the mean value, m is the root mean square error of the mean value):

a — zone III (growth zone, periosteum);
b — zone VI (growth zone, intermediate regenerate)

Обсуждение

В контрольной группе при формировании регенерата по Илизарову в темпе 1 мм в сутки за 4 приема нами не отмечено каких-либо отличий в гистологической структуре от опубликованных ранее исследований [5, 33]. Также обращает на себя внимание наличие активного поднадкостничного костеобразования, на которое указывали I.N. Choi с соавторами [3]. В Гр-2 уже на 1-е сут. фиксации преобладало формирование кости в периостальной зоне регенерата, активировался хондрогенез. На основную роль надкостницы как источника остеогенеза при комбинированных методиках удлинения также указывали М.А. Степанов с соавторами [27]. В Гр-2 и Гр-3 периостальное костеобразование было более выражено, чем в контрольной группе, на всех сроках

фиксации. При этом в Gr-2 периостальный компонент регенерата имел большую протяженность с переходом на проксимальный и дистальный костные фрагменты. К 5-м сут. фиксации в Gr-1 и Gr-3 костная ткань была более зрелой, чем в Gr-2, где преобладал хондральный остеогенез. Отставание на этом сроке фиксации в зрелости костной ткани в Gr-2 наиболее вероятно связано со второй операционной травмой — установкой интрамедуллярного фиксатора по окончании удлинения. 15-е сут. фиксации характеризуются быстрым прогрессом в формировании костной ткани в Gr-2, в которой, как и в контрольной, формируется пластинчатая кость в периостальной и интермедиарной областях. Формирующиеся кортикальные пластинки и периостальный компонент, переходящий до 1 см на проксимальный и дистальный костный фрагменты, на этом сроке хорошо идентифицируются при рентгенографии и КТ. В этой группе начинается формирование непрерывных кортикальных пластинок, что свидетельствует о более продвинутой стадии формирования костной ткани. Данные особенности формирования регенерата при последовательном применении чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза были указаны нами при экспериментальном обосновании комбинированных методик [34]. В Gr-2 отмечена более низкая васкуляризации регенерата по сравнению с контрольной группой, кроме зон, прилегающих к костным фрагментам, в пределах 5–15 сут. фиксации. При этом не отмечено негативного влияния снижения васкуляризации на процесс остеогенеза. Снижение васкуляризации на 5-е сут. фиксации, наиболее вероятно, является ответом на операционную травму при установке интрамедуллярного фиксатора по окончании distraction. Дальнейшее формирование более плотных костных структур (в сравнении с другими группами) закономерно сопровождается низкой васкуляризацией. Во всех группах на этом сроке еще определяются участки хрящевой ткани, замещающиеся костными балками. В Gr-3 на 15-е сут. фиксации процесс формирования пластинчатой кости несколько запаздывает и ограничивается периостальной областью регенерата. В этот период морфометрические показатели Gr-3 по формированию костных балок в ростковой зоне регенерата значительно ниже показателей контрольной группы и Gr-2, что соответствует запаздыванию формирования костной ткани в регенерате. В этот же период отмечается более низкая васкуляризация практически во всех зонах регенерата, которая выравнивается с другими группами к концу периода фиксации. При этом не отмечено негативного влияния снижения васкуляризации на процесс остеогенеза, что также отмечают А.А. Еманов с соавторами [24] и М.А. Степанов с соавторами [27]. К 30-м сут. фиксации во всех группах

в области регенерата формируется непрерывная кортикальная пластинка, костномозговой канал заполнен костным мозгом, за исключением зоны, занимаемой интрамедуллярным фиксатором, вокруг которого имеется соединительнотканная капсула. Периостальная часть регенерата выражена в Gr-2 и граничит со сформированными в интермедиарной области кортикальными пластинками. Эти структуры, по данным КТ, также идентифицируются с четкой границей, при этом максимальные показатели костной плотности отмечены в периостальном компоненте регенерата и соответствуют костной плотности интактного кортикального слоя костных фрагментов. Аналогичная рентгенографическая картина distractionного регенерата при последовательном применении чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза отмечена в клинических исследованиях [35, 36]. В Gr-3 кортикальная пластинка формируется преимущественно из костных балок периостальной области, при этом показатели плотности костной ткани по КТ-денситометрии соответствуют данному показателю в кортикальных пластинках в других группах. В интермедиарной зоне отмечаются отдельные костные балки, между которыми располагаются участки костного мозга. Это обуславливает и повышение васкуляризации интермедиарной зоны к концу периода фиксации в Gr-3, что сравнимо с другими группами. Формирование тонких, но плотных кортикальных пластинок, соответствующих периостальному компоненту регенерата, четко идентифицируется при рентгенографии и КТ. Активацию периостального остеогенеза при интрамедуллярной фиксации перелома отмечают К. Lybrand с соавторами [6], при формировании distractionного регенерата в эксперименте — С.А. Ерофеев [5], С.С. Lin с соавторами [3]. В отличие от этих данных в процессе выполнения эксперимента мы отметили преимущественно поднадкостничное костеобразование при удлинении поверх интрамедуллярного стержня и формирование из этой зоны кортикальных пластинок. При оценке плотности костной ткани в формирующихся кортикальных пластинках, по данным КТ, в Gr-3 не отмечено разницы с контрольной группой. Регенераты имели преимущественно веретенообразную форму, когда в контрольной группе отмечена как веретенообразная, так и цилиндрическая форма регенератов. Эти данные соответствуют клиническим исследованиям плотности и формы регенератов при УПГ [37, 38], где авторы отмечают благоприятный путь формирования регенератов с большей частотой веретенообразной или цилиндрической формы по сравнению с удлинением по Илизарову и удовлетворительные денситометрические показатели плотности ткани. С.А. Ерофеев [5] отмечает

дефицит костеобразования в эндостальной зоне при удлинении поверх интрамедуллярного стержня. По нашим данным, дефицита эндостального компонента регенерата не отмечено, он присутствует во всех группах, но в опытных группах он ограничен имеющимся интрамедуллярным фиксатором, к концу периода фиксации во всех группах в области канала произошло восстановление структуры костного мозга.

Заключение

Методики УПГ и УЗГ при сравнении с классическим удлинением по Илизарову не демонстрируют какого-либо дефицита в органотипической перестройке костной ткани регенератов. Присутствуют все зоны костеобразования, включая эндостальную, при этом отмечается интенсивное периостальное костеобразование. Наиболее мощные костные структуры формируются при последовательном применении чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза (УЗГ) в виде формирования широких кортикальных пластинок за счет интермедиарной и периостальной зон регенерата.

Этическая экспертиза

Перед началом эксперимента было получено положительное решение локального этического комитета на его проведение. При выполнении экспериментов соблюдали принципы гуманного отношения к животным в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей и директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Литература [References]

- Kojimoto H., Yasui N., Goto T., Matsuda S., Shimomura Y. Bone lengthening in rabbits by callus distraction. The role of periosteum and endosteum. *J Bone Joint Surg Br.* 1988;70(4):543-549. doi: 10.1302/0301-620X.70B4.3403595.
- DeCoster T.A., Simpson A.H., Wood M., Li G., Kenwright J. Biologic model of bone transport distraction osteogenesis and vascular response. *J Orthop Res.* 1999;17(2):238-245. doi: 10.1002/jor.1100170213.
- Choi I.H., Ahn J.H., Chung C.Y., Cho T.J. Vascular proliferation and blood supply during distraction osteogenesis: a scanning electron microscopic observation. *J Orthop Res.* 2000;18(5):698-705. doi: 10.1002/jor.1100180504.
- Ганг Л. Новые достижения и секреты, раскрытые при изучении дистракционного остеогенеза. *Гений ортопедии.* 2007;(1):130-136. Gang L. [New developments and insights learned from distraction osteogeneses]. *Genij Orthopedii.* 2007;(1):130-136 (In Russian).
- Ерофеев С.А. Особенности репаративного остеогенеза и управление дистракционным остеогенезом при чрескостном остеосинтезе. В кн.: *Основы чрескостного остеосинтеза.* Под ред. Л.Н. Соломина. М.: БИНОМ; 2014. Т.1. С. 220-250. Erofeev S.A. [Features of reparative osteogenesis and management of distraction osteogenesis in transosseous osteosynthesis]. In: *Osnovy chreskostnogo osteosinteza* [Fundamentals of transosseous osteosynthesis]. Ed. by L.N. Solomin. Moscow: BINOM; 2014. Vol.1. pp. 220-250 (In Russian).
- Bragdon B., Lybrand K., Gerstenfeld L. Overview of biological mechanisms and applications of three murine models of bone repair: closed fracture with intramedullary fixation, distraction osteogenesis, and marrow ablation by reaming. *Curr Protoc Mouse Biol.* 2015;5(1):21-34. doi: 10.1002/9780470942390.mo140166.
- Hvid I., Horn J., Huhnstock S., Steen H. The biology of bone lengthening. *J Child Orthop.* 2016;10(6):487-492. doi: 10.1007/s11832-016-0780-2.
- Szabó A., Janovszky Á., Pócs L., Boros M. The periosteal microcirculation in health and disease: An update on clinical significance. *Microvasc Res.* 2017;110:5-13. doi: 10.1016/j.mvr.2016.11.005.
- Попков Д.А. Применение интрамедуллярного армирования при удлинении конечностей. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2005;(2):65-69. Popkov D.A. [Leg lengthening using intramedullary stressed reinforcement]. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova* [N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics]. 2005;12(2):65-69. (In Russian).
- Popkov A.V., Kononovich N.A., Filimonova G.N., Gorbach E.N., Popkov D.A. Bone Formation and Adaptive Morphology of the Anterior Tibial Muscle in 3-mm Daily Lengthening Using High-Fractional Automated Distraction and Osteosynthesis with the Ilizarov Apparatus Combined with Intramedullary Hydroxyapatite-Coated Wire. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3241263. doi: 10.1155/2019/3241263.
- Илизаров Г.А., Шрейнер А.А. Новый метод закрытой флексионной остеотомии (экспериментальное исследование). *Ортопедия, травматология, протезирование.* 1979;(1):9-18. Ilizarov G.A., Shreiner A. A. [New method of closed flexion osteoclasia (experimental study)]. *Ortopediya, travmatologiya, protezirovanie* [Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics]. 1979;(1):9-18. (In Russian).
- Fernandes H.P., Barronovo D.G., Rodrigues F.L., Hono M. Femur lengthening with monoplanar external fixator associated with locked intramedullary nail. *Rev Bras Ortop.* 2016;52(1):82-86. doi: 10.1016/j.rboe.2016.03.007.
- Burghardt R.D., Manzotti A., Bhav A., Paley D., Herzenberg J. E. Tibial lengthening over intramedullary nails a matched case comparison with Ilizarov tibial lengthening. *Bone Joint Res.* 2016;(5):1-10. doi: 10.1302/2046-3758.51.2000577.
- Boutsiadis A., Iosifidou E., Nikolaos X., Hatzokos I. Lengthening Over an Existing Intramedullary Nail In Cases of Post-traumatic Femoral Shortening. Technical Note. Case Series Study. *Open Orthop J.* 2016;10:12-18. doi: 10.2174/1874325001610010012.
- Свешников П.Г., Жиленко В.Ю., Медведчиков А.Е., Буров Е.В., Есин Д.Ю. Комбинированный остеосинтез в лечении пациентов с посттравматическими деформациями, укорочениями и дефект-псевдоартрозами бедренной кости. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;(5):169. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27007>.

- Sveshnikov P.G., Zhilenko V.Y., Medvedchikov A.E., Burov E.V., Esin D.Y. [Combined osteosynthesis in the treatment of patients with post-traumatic deformities, shortening and defect-pseudoarthroses of the femur]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2017;(5):169. (In Russian). Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27007>.
16. Бондаренко А.В., Плотников И.А., Гусейнов Р.Г. Лечение посттравматических дефектов диафиза большеберцовой кости методом комбинированного последовательного биллокального и блокирующего остеосинтеза. *Политравма*. 2020;(1):23-30. Bondarenko A.V., Plotnikov I.A., Guseynov R.G. [Treatment of Traumatic Defect of the Tibia Diaphysis with Method of Combined Sequential Bilocal and Locking Osteosynthesis]. *Politravma* [Polytrauma]. 2020;(1):23-30. (in Russian). doi: 10.24411/1819-1495-2020-10004.
 17. Birch J.G. A brief history of limb lengthening. *J Pediatr Orthop*. 2017;(37):1-8. doi: 10.1097/BPO.0000000000001021.
 18. Xu W.G. Comparison of intramedullary nail versus conventional Ilizarov method for lower limb lengthening: a systematic review and meta-analysis. *Orthop Surg*. 2017;9(2):159-166. doi: 10.1111/os.12330.
 19. Sheridan G.A., Fragomen A.T., Rozbruch S.R. Integrated Limb Lengthening Is Superior to Classical Limb Lengthening: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2020;4(6):e20.00054. doi: 10.5435/JAOSGlobal-D-20-00054.
 20. Paley D., Herzenberg J.E., Paremian G., Bhave A. Femoral lengthening over an intramedullary nail. A matched-case comparison with Ilizarov femoral lengthening. *J Bone Joint Surg Am*. 1997;79(10):1464-1480. doi: 10.2106/00004623-199710000-00003.
 21. Kocaoglu M., Eralp L., Kilicoglu O., Burc H., Cakmak M. Complications encountered during lengthening over an intramedullary nail. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(11):2406-2411. doi: 10.2106/00004623-200411000-00007.
 22. Щуров В.А., Попков А.В., Новиков И.К., Мурадисинов С.О. Показатели физического и психического здоровья больных при оперативном удлинении конечности. *Национальная Ассоциация Ученых*. 2017;6(33):17-20. Schurov V.A., Popkov A.V., Novikov I.K., Muradisinov S.O. [Indicators of physical and mental health patients during operative lengthening of the limb]. *Nacional'naya Associaciya Uchenyh* [National Association of Scientists]. 2017;6(33):17-20. (In Russian).
 23. Li G., Berven S., Athanasou N.A., Simpson A.H. Bone transport over an intramedullary nail. A case report with histologic examination of the regenerated segment. *Injury*. 1999;30(8):525-534. doi: 10.1016/s0020-1383(99)00112-6.
 24. Еманов А.А., Митрофанов А.И., Борзунов Д.Ю., Колчин С.Н. Экспериментально-клиническое обоснование комбинированного остеосинтеза при замещении дефектов длинных костей (предварительное сообщение). *Травматология и ортопедия России*. 2014;1(71):16-23. Emanov A.A., Mitrofanov A.I., Borzunov D.Y., Kolchin S.N. [Experimental and clinical justification of combined osteosynthesis for long bone defects (preliminary report)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2014;1(71):16-23. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-1-16-23.
 25. Lin C.C., Huang S.C., Liu T.K., Chapman M.W. Limb lengthening over an intramedullary nail. An animal study and clinical report. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;(330):208-216. doi: 10.1097/00003086-199609000-00028.
 26. Kristiansen L.P., Steen H. Lengthening of the tibia over an intramedullary nail, using the Ilizarov external fixator. Major complications and slow consolidation in 9 lengthenings. *Acta Orthop Scand*. 1999;70(3):271-274. doi: 10.3109/17453679908997806.
 27. Степанов М.А., Кононович Н.А., Горбач Е.Н. Репаративная регенерация костной ткани при удлинении конечности методикой комбинированного дистракционного остеосинтеза. *Гений ортопедии*. 2010;(3):89-94. Stepanov M.A., Kononovich N.A., Gorbach E.N. [Bone tissue reparative regeneration for limb lengthening by the technique of combined distraction osteosynthesis]. *Genij Orthopedii*. 2010;(3):89-94. (In Russian).
 28. Matsoukis J., Thomine J.M., Khallouk R., Biga N. [Secondary locked nailing of the leg after external fixation. 25 cases]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1991;77(8):555-561. (In French).
 29. Rozbruch S.R., Kleinman D., Fragomen A.T., Ilizarov S. Limb lengthening and then insertion of an intramedullary nail: a case-matched comparison. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(12):2923-2932. doi: 10.1007/s11999-008-0509-8.
 30. Emara K., Farouk A., Diab R. Ilizarov technique of lengthening and then nailing for height increase. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2011;19(2):204-208. doi: 10.1177/230949901101900215.
 31. National Research Council. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington (DC): The National Academies Press; 1996.
 32. Соломин Л.Н. Метод унифицированного обозначения чрескостного остеосинтеза. В кн.: *Основы чрескостного остеосинтеза*. Под ред. Л.Н. Соломина. М.: БИНОМ; 2014. Т.1. С. 45-55. Solomin L.N. [Method of Unified Designation of External Fixation] In: *Osnovy chreskostnogo osteosinteza* [Fundamentals of transosseous osteosynthesis]. Ed. by L.N. Solomin. Moscow: BINOM; 2014. Vol.1. pp. 45-55. (In Russian).
 33. Илизаров Г.А., Ирьянов Ю.М. Особенности остеогенеза в условиях напряженного растяжения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1991;109(2):194-196. Pizarov G. A., Irianov Iu. M. [The characteristics of osteogenesis under conditions of stretch tension]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 1991;109(2):194-196 (In Russian).
 34. Щепкина Е.А., Лебедев И.В., Соломин Л.Н., Нетьлько Г.И. Экспериментальное обоснование комбинированного и последовательного применения чрескостного и интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза. *Достижения Российской травматологии и ортопедии. Материалы XI всероссийского съезда травматологов-ортопедов*. СПб: Издательство ВВМ; 2018. Т. I. С. 354-357. Shchepkina E.A., Lebedkov I.V., Solomin L.N., Netylko G.I. [Experimental substantiation of combined and sequential use of transosseous and intramedullary blocked osteosynthesis]. *Dostizheniya Rossijskoj travmatologii i ortopedii. Materialy XI vsersijskogo s'ezda travmatologov-ortopedov*. St. Petersburg: Izdatel'stvo VVM, 2018; Vol. I. pp. 354-357. (In Russian).

35. Pithioux M., Roseren F., Jalain C., Launay F., Charpiot P., Chabrand P. et al. An Efficient and Reproducible Protocol for Distraction Osteogenesis in a Rat Model Leading to a Functional Regenerated Femur. *J Vis Exp.* 2017;(128):56433. doi: 10.3791/56433.
36. Halanski M.A., Yildirim T., Chaudhary R., Chin M.S., Leiferman E. Periosteal Fiber Transection During Periosteal Procedures Is Crucial to Accelerate Growth in the Rabbit Model. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(4):1028-1037. doi: 10.1007/s11999-015-4646-6.
37. Sun X.T., Easwar T.R., Stephen M., Song S.H., Kim S.J., Song H.R. Comparative study of callus progression in limb lengthening with or without intramedullary nail with reference to the pixel value ratio and the Ru Li's classification. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011;131(10):1333-1340. doi: 10.1007/s00402-011-1302-9.
38. Muzaffar N., Hafeez A., Modi H., Song H.R. Callus patterns in femoral lengthening over an intramedullary nail. *J Orthop Res.* 2011;29(7):1106-1113. doi: 10.1002/jor.21353.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Щепкина Елена Андреевна — канд. мед. наук, доцент; старший научный сотрудник научного отделения лечения травм и их последствий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; доцент кафедры травматологии и ортопедии и кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
shchepkina_elena@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6132-0305>

Лебедков Иван Валерьевич — врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
positivism@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1484-5971>

Нетьлько Георгий Иванович — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
doctornetylko@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5074-6204>

Соломин Леонид Николаевич — д-р мед. наук, профессор; ведущий научный сотрудник научного отделения лечения травм и их последствий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; профессор кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного университета» Минобрнауки России, г. Санкт-Петербург, Россия
solomin.leonid@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3705-3280>

Анисимова Лариса Осиповна — канд. мед. наук, научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
anisanat@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0119-1155>

Трушников Владислав Вячеславович — заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
trushnikov@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9067-5137>

AUTHORS' INFORMATION:

Elena A. Shchepkina — Cand. Sc. (Med), Associate Professor, Senior Researcher, Scientific Department of the Treatment of Injuries and Their Consequences, of the Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; Associate Professor at the Department of Traumatology and Orthopedics and the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
shchepkina_elena@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6132-0305>

Ivan V. Lebedkov — Orthopedic Surgeon, Traumatology and Orthopedic Department No.1, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia
positivism@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1484-5971>

Georgy I. Netylko — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Scientific Department for Prevention and Treatment of Wound Infection, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia
doctornetylko@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5074-6204>

Leonid N. Solomin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Scientific Department of the Treatment of Injuries and Their Consequences, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; Professor at the Department of General Surgery of Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
solomin.leonid@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3705-3280>

Larisa O. Anisimova — Cand. Sc. (Med), Researcher, Scientific Department for Prevention and Treatment of Wound Infection, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia
anisanat@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0119-1155>

Vladislav V. Trushnikov — Head of the Pathological Department, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia
trushnikov@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9067-5137>

Сушков Иван Владимирович — врач рентгенолог отделения лучевой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

Ivan V. Sushkov — Radiologist, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

Заявленный вклад авторов

Щепкина Е.А. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение операций в эксперименте, анализ и интерпретация полученных данных наблюдения за животными, данных морфологических и лучевых методов исследования, статистическая обработка данных морфометрии, участие в написании всех разделов статьи.

Лебедков И.В. — участие в разработке концепции и дизайна исследования, проведение операций в эксперименте, наблюдение за лабораторными животными на протяжении эксперимента, подготовка материала для морфологических исследований, выполнение морфометрии, участие в оценке полученных данных морфологических и лучевых исследований, участие в написании всех разделов статьи.

Нетылько Г.И. — участие в разработке дизайна исследования, организация экспериментальной работы, контроль проведения операций, наблюдение за экспериментальными животными на протяжении эксперимента, выведение животных из эксперимента, участие в написании текста статьи.

Соломин Л.Н. — существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, консультирование при оценке результатов исследований, участие в написании текста статьи.

Анисимова Л.О. — выполнение и оценка результатов морфологических исследований, участие в написании текста статьи в разделе методов и результатов морфологических исследований.

Трушников В.В. — выполнение и оценка результатов морфологических исследований, выполнение морфометрии, участие в написании текста статьи в разделе методов и результатов морфологических исследований.

Сушков И.В. — выполнение и оценка результатов лучевых методов исследования (рентгенография и КТ), участие в написании текста статьи в разделе методов и результатов лучевых методов исследования.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.