

Влияние компонентов на основе ионов лантаноидов и кальция на плотность костной ткани при переломе бедренной кости у животных

И.Ф. Ахтямов¹, Ф.В. Шакирова², Д.А. Коробейникова², Хань Хао Чжи¹, Р.И. Садыков^{1,3}

¹ ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия

² ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана», г. Казань, Россия

³ ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», г. Казань, Россия

Реферат

Цель исследования — оценить изменения плотности костной ткани в области перелома при интрамедуллярном остеосинтезе на фоне локального введения компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция в эксперименте. **Материал и методы.** Исследования были проведены на 45 самцах крыс в трех равных по количеству и сравнимых группах. В контрольной группе эксперимент проведен без стимуляции репаративного процесса, в первой группе исследования были введены компоненты на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, во второй группе — введены компоненты с содержанием этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов). В опытных группах проводилось двукратное введение препаратов в зону перелома бедренной кости. В ходе исследования вели ежедневное клиническое наблюдение и определяли плотность кортикальной пластинки в зоне перелома бедренной кости крыс с помощью компьютерной томографии. **Результаты.** При введении этидронатов ионов лантаноидов и кальция была возможна более ранняя опора на оперируемую конечность. При введении данных компонентов плотность кортикальной пластинки на ранних сроках была статистически значимо выше на 20%, чем в контрольной группе, и на 24% больше, чем у животных в группе с введением этидронатов и кальция без ионов лантаноидов. К 30-м суткам плотность кортикальной пластинки в группе, где вводили компоненты с содержанием ионов лантаноидов, была выше на 37%, чем в двух других группах. **Заключение.** Выявлено положительное влияние исследуемых компонентов на формирование регенерата у крыс. Данные проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что параоссальное применение компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция сопровождается формированием в зоне остеотомии кортикальной пластинки с наиболее высокими показателями плотностных характеристик, а нормализация этих показателей в данной группе происходила быстрее, чем в группе с введением компонентов на основе этидронатов и кальция без содержания ионов лантаноидов.

Ключевые слова: остеорегенерация, минеральная плотность костной ткани, модель перелома бедренной кости, интрамедуллярный остеосинтез, ионы лантаноидов, кальций.

Ахтямов И.Ф., Шакирова Ф.В., Коробейникова Д.А., Хань Хао Чжи, Садыков Р.И. Влияние компонентов на основе ионов лантаноидов и кальция на плотность костной ткани при переломе бедренной кости у животных. Травматология и ортопедия России. 2020;26(1):138-146. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-1-138-146.

Cite as: Akhtyamov I.F., Shakirova F.V., Korobeynikova D.A., Han Hao Zhi, Sadykov R.I. [Effect of Preparations Based on Lanthanide Ions and Calcium on the Bone Density in Rats with a Femur Fracture]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2020;26(1):138-146. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-1-138-146. (In Russian).

Ахтямов Ильдар Фуатович / Ildar F. Akhtyamov; e-mail: yalta60@mail.ru

Рукопись поступила/Received: 13.07.2019. Принята в печать/Accepted for publication: 22.10.2019.

Effect of Preparations Based on Lanthanide Ions and Calcium on the Bone Density in Rats with a Femur Fracture

I.F. Akhtyamov¹, F.V. Shakirova², D.A. Korobeynikova², Han Hao Zhi¹, R.I. Sadykov^{1,5}

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine, Kazan, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study — to evaluate bone density at the femur fracture site with local introduction of preparations based on etidronate lanthanide ions and calcium in the experiment. **Materials and Methods.** The experiment included 45 male rats divided into three comparable groups equal in quantity. The experiment in control group was performed without stimulation of bone formation, preparation based on etidronate lanthanide ions and calcium were introduced to the animals of the first group and preparation containing etidronate and calcium (without lanthanide ions) were used in the second group. Preparation was introduced twice at the site of femoral fracture in the study groups of animals. The authors performed daily clinical monitoring and measured the density of the cortical bone at the fracture site using computer tomography. **Results.** Earlier support on the operated limb was observed after introduction of etidronate lanthanide ions and calcium. In the respective study group after introduction of the preparation the authors reported statistically significant 20% higher cortex density at earlier terms in contrast to the control group, and 24% higher density as compared to group with introduction of etidronates and calcium (without lanthanide ions). By day 30 cortical plate density in the group with introduction of preparation based on lanthanide ions was statistically significantly higher at 37% as compared to two other groups. **Conclusion.** The authors observed a positive effect of studied preparations on bone regenerate formation in rats. Data of the present research allows to conclude that periosteal introduction of preparations based on etidronate lanthanide ions and calcium at the osteotomy site provides formation of a cortical plate with improved density properties, and normalization of density indicators in the present group occurred in earlier terms that in the group with preparation based on etidronates and calcium (without lanthanide ions).

Keywords: bone regeneration, bone density, rat femur fracture, intramedullary osteosynthesis, bone regeneration, calcium, lanthanide ions.

Введение

Известно, что травма или хирургическое вмешательство оказывает неблагоприятный эффект как на микроциркуляторные показатели, так и на иммунную систему, что может привести к развитию различных осложнений, в том числе и к нарушению репаративных процессов костной ткани [1]. Тяжесть патологии объясняется сочетанием костной травмы с дефектом мягких тканей, смещением отломков, нарушением кровоснабжения, что обуславливает развитие воспалительных осложнений и большого количества несращений [2, 3, 4], ложных суставов и посттравматических дефектов тканей [5, 6]. Комбинация трех и более предрасполагающих факторов позволяет отнести пострадавшего в группу риска и является показанием к стимуляции остеорепаляции [7].

Перспективы существенного улучшения результатов лечения пациентов с повреждениями и заболеваниями костей только путем совершенствования методов репозиции и фиксации костных отломков в настоящее время практически исчерпаны [8]. В попытках воздействовать на эти процессы применяются различные материалы,

обладающие osteoconductive (свойство материала служить каркасом для вновь образующейся костной ткани [9, 10, 11]) и osteoinductive (поддержание пролиферации недифференцированных мезенхимальных клеток и формирование клеток в остеобласты при помощи факторов роста кости [10, 12]) свойствами: аутотрансплантаты, материалы, содержащие факторы роста, стимулирующие процессы пролиферации и дифференцировки остеогенеза костной ткани и выполняющие роль матрицы, вдоль которой происходит образование кости [8].

Одним из таких материалов является биокомпозитный материал «ЛитАр». Исследования были проведены на собаках с формированием полуциркулярного дефекта большеберцовой кости, который заполняли коллаген-апатитовой губкой «ЛитАр». Было обнаружено, что данный материал способствует активации эндостального, интермедиарного и периостального остеогенеза [13]. Также при локальном введении в индуцированный дефект бедренной кости у крыс композиционного материала под названием «Матрибон» (синтетический гидроксипатит и хитозановый гель, содержащий био-

регулятор), наблюдали активную репарацию кости с восстановлением морфологически нормального костного матрикса, плотной костной ткани [11]. В настоящее время широко применяются кальций-фосфатные соединения. Группой ученых было проведено сравнительное исследование, в котором у лабораторных беспородных крыс формировали дефект большеберцовой кости и помещали в полученный дефект кальций-фосфатные соединения: КоллапАн, Остим, Хронос, Церосорб. Было установлено, что наиболее быстрое формирование и ремоделирование костной мозоли происходит при имплантации КоллапАна [14].

Большой интерес представляет воздействие бисфосфонатов на процессы регенерации костной ткани. До недавнего времени считалось, что бисфосфонаты не влияют непосредственно на формирование костной ткани, а увеличивают костный баланс, просто ингибируя резорбцию кости. Однако результаты новых исследований показывают, что это не совсем так [15, 16, 17]. Бисфосфонаты способны создавать прочные связи с кристаллами гидроксиапатита благодаря селективной адсорбции на минеральной поверхности кости, при этом выступают как ингибитор костной резорбции *in vivo* [18]. На клеточном уровне было показано, что бисфосфонаты *in vitro* увеличивают пролиферацию остеобластов [19, 20].

В настоящее время обсуждается возможность местного применения бисфосфонатов как изолированно, так и в комбинации с другими компонентами [21]. В экспериментах на животных было показано увеличение остеогенеза вокруг имплантатов при локальном использовании раствора бисфосфоната, и это представляет большой интерес, так как выявленное увеличение остеоинтеграции на границе «имплантат-кость» превосходит подобное явление при системном применении бисфосфонатов [21]. Однако выявлено, что бисфосфонаты в качестве раствора не способны удерживаться в зоне травмы продолжительно [22, 23].

С целью удержания компонентов в месте их введения в нашем исследовании использовались лантаноиды. Они способны в условиях pH организма образовывать коллоиды и гидроксиды. Переход лантаноида из растворенного, ионного состояния в состояние коллоида приводит к изменению величины всасывания и проникновения через биологические барьеры, снижению выделения из организма и образованию особо прочной связи с внутренними органами и тканями вследствие коллоидальной адсорбции [24].

Цель исследования — оценка изменения плотности костной ткани в области перелома при интрамедуллярном остеосинтезе на фоне локального введения компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция в эксперименте.

Материал и методы

Дизайн исследования

Данная работа представляет собой проспективное исследование. Исследование проводили в 2017–2019 гг. на кафедре хирургии, акушерства и патологии мелких животных ФГБОУ ВО «Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана». Все исследования проводились согласно требованиям «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986).

Животные содержались в одинаковых условиях и получали одинаковый рацион.

Материал

В качестве экспериментальной модели брали самцов беспородных белых крыс в количестве 45 особей, массой тела $334,9 \pm 22,3$ г, в возрасте 5–6 мес. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом при ГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 10 от 18 декабря 2018 г.). Животные были подобраны по принципу аналогов и разделены на три группы по 15 особей в каждой.

Хирургическая техника

Вмешательство проводили под общей потенцированной анестезией (Rometar 2% — 0,15–0,20 мл/кг, Золетил 100 — 10–15 мг/кг). Всем экспериментальным крысам осуществляли остеотомию в зоне средней трети диафиза бедренной кости с латеральной поверхности с последующим ретроградным введением двух спиц в костномозговой канал. Заключительный этап состоял из наложения внутрикожного шва.

Животным контрольной группы стимулирующие компоненты в зону перелома не вводились. В опытной группе № 1 параоссально вводили компоненты на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция в зону перелома; в опытной группе № 2 параоссально вводили компоненты на основе этидронатов и кальция без содержания ионов лантаноидов в зону перелома. Особям опытных групп компоненты в зону перелома вводили параоссально с латеральной и медиальной поверхностей двукратно на 3-и и 5-е сутки после операции в дозе 0,2 мл каждому животному (рис. 1).

Длительность эксперимента составила 30 суток. За экспериментальными животными вели ежедневное наблюдение на протяжении всего периода лечения.

Томографию проводили на мультиспиральном рентгеновском компьютерном томографе Siemens Emotion-16 до операции, на 7-е, 14-е и 30-е сутки после оперативного вмешательства (парамет-

ры — 110 кВ, 78...114 мА, толщина среза 0,6 мм). Локальное определение минеральной плотности костной ткани проводили в 8 контрольных точках, по 4 точки с каждой стороны кортикальной пластинки:

в 2 точках на 1 см выше зоны перелома и в 2 точках на 1 см ниже зоны перелома. Плотность костной ткани автоматически высчитывали в единицах Хаунсфилда (HU) (рис. 2).

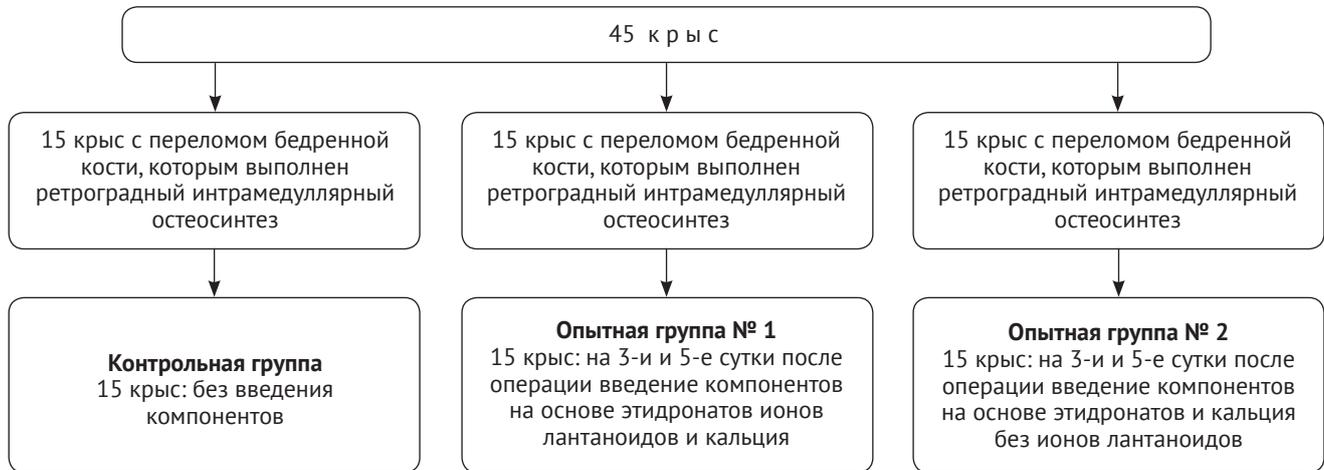


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Fig. 1. Study flow diagram



Рис. 2. МСКТ поврежденной конечности крысы. Локальное определение плотности костной ткани: 4 точки в зоне перелома с каждой стороны кортикальной пластинки — 2 точки выше зоны перелома и 2 точки ниже зоны перелома

Fig. 2. MSCT of a damaged lower rat extremity. Local bone density assessment: 4 points in the fracture zone on each side of the cortical plate — two points above the fracture zone and two points below it

В дальнейшем полученные цифровые значения складывали и делили на количество точек для получения средней величины. На всех этапах исследований производили динамическую сравнительную оценку плотности зон регенерата с показателями плотности до операционных значений.

Статистический анализ

Проводили статистическую обработку с помощью пакета прикладных программ SPSS, версия 13. Нормальность распределения показателей оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для парных сравнений использовали критерий Стьюдента. Для сравнения трех и более групп применяли дисперсионный анализ. Последующее межгрупповое сравнение проводилось с использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Цифровые значения представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка среднего.

Результаты

При клиническом обследовании животных было выявлено, что в группе с использованием этидронатов ионов лантаноидов и кальция животные начинали опираться на оперированную конечность в более ранние сроки, чем в других группах, что подтверждается признаками сращения перелома на томограммах.

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии бедренных костей крыс до операции в зоне средней трети диафиза плотность кортикальной пластинки бедренной кости составляла $1718 \pm 43,1$ HU (табл.).

На 7-е сутки после операции на серии томограмм у животных всех трех групп визуализировался поперечный перелом средней трети диафиза бедренной кости. Плотность кортикальной пластинки у животных опытной группы № 1, где это значение в среднем составляло $1331,0 \pm 16,4$ HU, была статистически значимо выше на 20%, чем в контрольной группе ($p = 0,001$) и на 24% выше, чем у животных опытной группы № 2 ($p = 0,001$) (рис. 3).

На 14-е сутки в области перелома наблюдали периостальную реакцию в опытной группе № 1 (с введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция). На этом сроке были выявлены статистически значимые различия между группами, где плотность кортикальной пластинки у животных в контрольной группе (без введения компонентов) была статистически значимо меньше на 23% ($p = 0,001$), чем у животных в опытной группе № 1, а в опытной группе № 2 плотность была ниже на 29% ($p = 0,042$) (рис. 4).

Таблица

Денситометрические показатели плотности кортикальной пластинки, HU

| Группа | Показатели до операции | Сутки после операции | | |
|-------------|------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| | | 7-е | 14-е | 30-е |
| Контрольная | | $1052,84 \pm 9,6$ | $1222,3 \pm 10,4$ | $1278,3 \pm 27,2$ |
| Опытная № 1 | $1718 \pm 43,1$ HU | $1331,06 \pm 16,4^*$ | $1587,5 \pm 34,7^*$ | $2041,9 \pm 60,6^*$ |
| Опытная № 2 | | $1012,4 \pm 3,8$ | $1133,7 \pm 15,4$ | $1304,7 \pm 13,6$ |

* Статистически значимые отличия показателей опытной группы № 1 по отношению к контрольной группе и к опытной группе № 2 ($p < 0,05$).

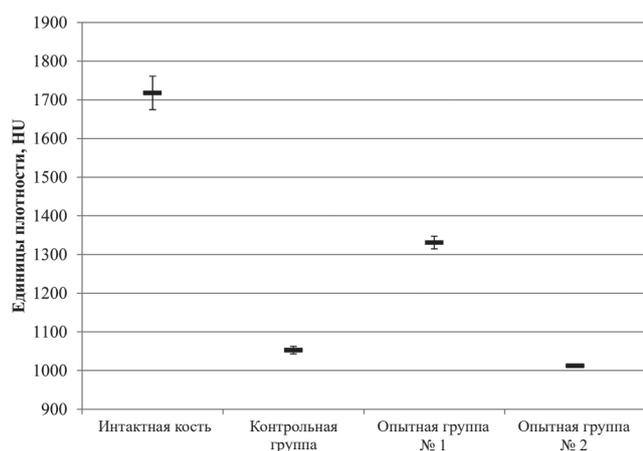


Рис. 3. Точечная диаграмма плотности кортикальной пластинки бедренной кости в зоне перелома на 7-е сутки наблюдения

Fig. 3. Scatter plot for density of femoral cortex at the fracture site on day 7 after procedure

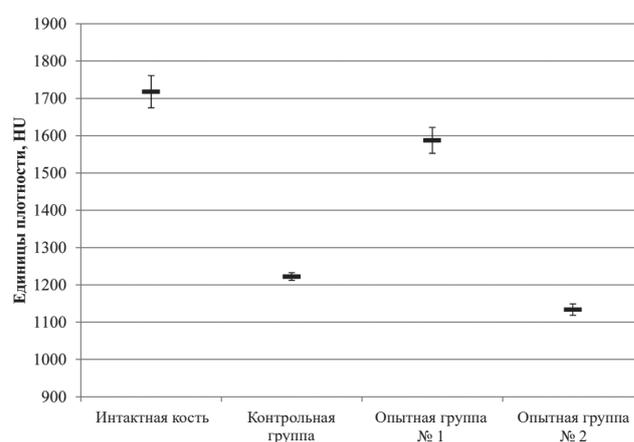


Рис. 4. Точечная диаграмма плотности кортикальной пластинки бедренной кости в зоне перелома на 14-е сутки наблюдения

Fig. 4. Scatter plot for density of femoral cortex at the fracture site at day 14 after procedure

На 30-е сутки компьютерная томография показала, что плотность кортикальной пластинки у крыс опытной группы № 1 была выше на 37%, чем в контрольной группе ($p = 0,001$) и на 36%, чем в опытной группе № 2 с введением этидронатов и кальция без содержания ионов лантаноидов ($p = 0,001$) (рис. 5).

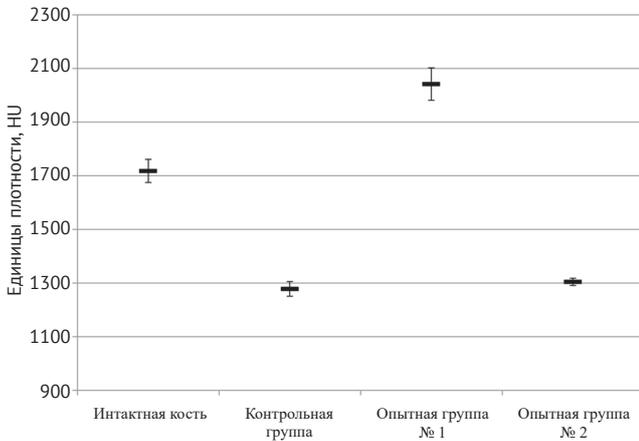


Рис. 5. Точечная диаграмма плотности кортикальной пластинки бедренной кости в зоне перелома на 30-е сутки наблюдения

Fig. 5. Scatter plot for density of femoral cortex at the fracture site at day 30 after procedure

Обсуждение

При применении бисфосфонатов происходит снижение костной резорбции, нормализуются процессы минерализации, в результате чего увеличивается костная масса [25]. Однако установлено, что постоянное угнетение процессов резорбции костной ткани на протяжении длительного времени может приводить к снижению прочности костей на фоне повышения их минеральной плотности.

В нашем эксперименте оценка плотности костной ткани показала значимые отличия на разных этапах сращения перелома бедренной кости у животных исследуемых групп. Полученные цифровые данные могут свидетельствовать о существенном увеличении плотности кортикальной пластинки в зоне контроля при использовании компонентов на основе этидронатов и кальция с содержанием ионов лантаноидов.

Повышение плотности костной ткани наблюдали и при исследовании такого бисфосфоната, как ризедронат, при пероральном применении у крыс с смоделированным метадиафизарным переломом [26]. Имеются и противоположные данные. При лечении аледронатом метадиафизарного перелома лучевой кости в эксперименте на собаках установили увеличение объема регенерата без влияния на заживление перелома, минерализацию и прочность кости [27].

В нашем исследовании наблюдалось превалирование показателя плотности костной ткани в группе с введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция уже на 7-й день наблюдения с тенденцией к росту, которая сохранялась к 30-м суткам. На этом сроке показатели плотности костной ткани в опытной группе № 1 соответствовали показателям до операции. Аналогичное повышение плотности костной ткани С. Li с соавторами наблюдали при пероральном применении аледроната в условиях перелома бедренной кости, однако процесс ремоделирования костной мозоли задерживался [28]. Т. Manabe с соавторами и А.Е. Goodship с соавторами выявили задержку ремоделирования костной ткани в пластинчатую кость при применении ибандроната на модели перелома бедренной кости у крыс и памидроната после остеотомии в диафизе бедренной кости у овец, однако данные бисфосфонаты способствовали образованию крупных костных мозолей вокруг остеотомии [29, 30]. Установлено, что бисфосфонаты не оказывают влияния на биомеханические показатели, поэтому можно сказать, что на животных моделях различные препараты данной группы не нарушают консолидацию перелома, но замедляют эндохондральное окостенение [31].

Клинически важным моментом является то, что бисфосфонаты оказывают влияние на слизистую оболочку. Давно известно, что бисфосфонаты могут вызывать желудочно-кишечные расстройства, в связи с чем их пероральное применение ограничено [32]. Поэтому актуальна разработка способов местного применения бисфосфонатов. В исследовании на модели закрытого перелома у крыс было доказано, что бисфосфонаты (в данном исследовании использовали золедроновую кислоту) при локальном введении не оказывают никакого действия на механические параметры [33].

Таким образом, на основании нашего исследования, можно утверждать, что именно ионы лантаноидов способствуют удержанию бисфосфонатов в месте их введения, в связи с чем их влияние на процесс ремоделирования более эффективно.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что параоссальное применение компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция сопровождается формированием в зоне остеотомии кортикальной пластинки с наиболее высокими показателями плотностных характеристик. На основании этих данных можно сделать вывод, что процессы ремоделирования кости в зоне перелома у крыс, где вводили этидронаты, лантаноиды и кальций, происходили раньше, чем в группе без введения компонентов.

Этика публикации

Исследование выполнялось в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.)

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: государственное бюджетное финансирование.

Вклад авторов

Ахтямов И.Ф. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация и анализ полученных данных, редактирование.

Шакирова Ф.В. — анализ и интерпретация полученных данных, редактирование.

Коробейникова Д.А. — сбор и обработка материала, проведение исследований, подготовка текста.

Хань Х.Ч. — сбор и обработка материала, проведение исследований, подготовка текста.

Садыков Р.И. — сбор и обработка материала.

Литература [References]

1. Мироманов А.М., Усков С.А. Способ прогнозирования нарушения регенерации костной ткани при переломах длинных костей конечностей в послеоперационном периоде. *Гений ортопедии*. 2011; (4):26-30. Miromanov A.M., Uskov S.A. [A method for predicting impaired bone regeneration in fractures of long limb bones in the postoperative period]. *Genij Ortopedii*. 2011;(4):26-30. (In Russian).
2. Кавалерский Г.М., Петров Н.В., Бровкин С.В., Карев А.С., Целищева Е.Ю. Использование перфтора на при лечении открытых переломов длинных трубчатых костей в остром периоде травматической болезни. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2017;12(2):81-84. Kavalersky G.M., Petrov N.V., Brovkin S.V., Karev A.S., Tselischeva E.Yu. [The using of perftoran in the treatment of open fractures of long tubular bones in the acute phase of traumatic disease]. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2017;12(2):81-84. (In Russian).
3. Еманов А.А., Горбач Е.Н., Антонов Н.И., Мартель И.И. Особенности остеогенеза при лечении диафизарных переломов бедренной кости в зависимости от тяжести травмы (экспериментальное исследование). *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. 2013;3(19):72-77. Emanov A.A., Gorbach E.N., Antonov N.I., Martel I.I. [Osteogenesis in Repair of Diaphyseal Femoral Fractures and its Dependence on the Energy of Injury (Experimental Study)]. *Actual Questions of Veterinary Biology*. 2013;3(19):72-77. (In Russian).
4. Климовицкий В.Г., Оксимец В.М., Попандопуло А.Г., Черныш В.Ю., Гребенюк А.М., Буше В.В. и др. Клеточные механизмы нарушения репаративного остеогенеза. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2011;(2):5-16. Klimovitskiy V., Oksimets V., Popandopulo A., Chernysh V., Grebeniuk A., Bushe V. et al. [Cellular mechanisms of reparative osteogenesis disturbances]. *Orthopaedics, traumatology and prosthetics*. 2011;(2):5-16. (In Russian).
5. Копылов В.А., Миханов В.А., Сафронов А.А. Лечение открытых переломов с помощью метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов. *Гений ортопедии*. 2016;(2):78-83. doi: 10.18019/1028-4427-2016-2-78-83. Kopylov V.A., Mikhanov V.A., Safronov A.A. [Treatment of open fractures using *Bacillus subtilis* 804 metabolites containing the fibroblast growth factor]. *Genij ortopedii*. 2016;(2):78-83. (In Russian). doi: 10.18019/1028-4427-2016-2-78-83.
6. Кирпичев И.В., Маслов Л.Б., Коровин Д.И. Актуальные междисциплинарные проблемы применения современных пористых имплантатов для замещения костных дефектов. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(1). Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24045>. Kirpichev I.V., Maslov L.B., Korovin D.I. [Topical application of modern interdisciplinary problems porous implants for replacing bone defects]. *Modern problems of science and education*. 2016; (1). (In Russian). Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24045>.
7. Резник Л.Б., Рожков К.Ю., Ерофеев С.А., Дзюба Г.Г., Котов Д.В. Применение физических факторов для оптимизации костной регенерации (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2015;(1):89-95. Reznik L.B., Rozhkov K.Iu., Erofeev S.A., Dziuba G.G., Kotov D.V. [The use of physical factors in order to optimize bone regeneration (a review of literature)]. *Genij Ortopedii*. 2015;(1):89-95. (In Russian).
8. Ирьянов Ю.М., Ирьянова Т.Ю., Дюрягина О.В. Заживление перелома в условиях возбуждения локального очага остеогенеза в контралатеральной конечности. *Гений ортопедии*. 2010;(3):28-33. Irianov Yu.M., Irianova T.Yu., Diuriagina O.V. [Fracturehealing under the conditions of osteogenesis local focus stimulation in contralateral limb]. *Genij Ortopedii*. 2010;(3):28-33. (In Russian).
9. Мамуладзе Т.З., Базлов В.А., Павлов В.В., Садовой М.А. Использование современных синтетических материалов при замене костных дефектов методом индивидуальной контурной пластики. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; (11-3):451-455. Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10516>. Mamuladze T.Z., Bazlov V.A., Pavlov V.V., Sadovoy M.A. [Use of modern synthetic materials at replacement of bone defects with method of individual planimetric plasticity]. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;(11-3):451-455. (In Russian). Available from: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10516>.
10. Костив Р.Е., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Трофические факторы роста костной ткани, их морфогенетическая характеристика и клиническое значение. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;(1):10-16. doi: 10.17238/Pm]1609-1175.2017.1.10-16. Kostiv, R.E. Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu. [Trophic factors of bone growth, their morphogenetic characterization and clinical significance]. *Pacific Medical Journal*. 2017;(1):10-16. (In Russian). doi: 10.17238/Pm]1609-1175.2017.1.10-16.
11. Шайхалиев А.И., Стречкий Г.М., Краснов М.С., Рыбакова Е.Ю., Тихонов В.Е., Ямскова В.П., Ямсков И.А. Действие новых композиций на восстановление костных дефектов у крыс в эксперименте. *Фундаментальные исследования*. 2013;(9-2):271-276. Режим доступа: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32259>.

- Shaykhaliev A.I., Stretskiy G.M., Krasnov M.S., Rybakova E.Y., Tikhonov V.E., Yamskova V.P., Yamskov I.A. [The influence of new compositions at the reparation of bone defects in rats in the experiment]. *Fundamental Research*. 2013;(9-2):271-276. (In Russian). Available from: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32259>.
12. Bishop G.B., Einhorn T.A. Current and future clinical applications of bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery. *Int Orthop*. 2007;31:721-727. doi: 10.1007/s00264-007-0424-8.
 13. Горбач Е.Н., Силантьева Т.А. Морфологическая характеристика заживления полуциркулярных дефектов длинных трубчатых костей в условиях чрескостного остеосинтеза с применением препарата «Литар». *Успехи современного естествознания*. 2015;(5):66-70. Режим доступа: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35101>.
Gorbach E.N., Silanteva T.A. [Morphological characterization of healing semicircular defects of long tubular bones under transosseous osteosynthesis using «Litar» preparation Advances in current natural sciences]. 2015;5:66-70. (In Russian). Available from: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35101>.
 14. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г., Микелаишвили Д.С., Болбут М.В. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматологии – ортопедической практике кальций – фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;4(50):327-331.
Berchenko G.N., Kesyan G.A., Urazgildeyev R.Z., Arsenev L.G., Nikelaishvili D.S., Bolbut M.V. [Comparative experimental and morphologic study of the influence of calcium-phosphate materials on reparative osteogenesis activation in traumatology and orthopedics]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;4(50):327-331. (In Russian).
 15. Balena R., Toolan B.C., Shea M., Markatos A., Myers E.R., Lee S.C. et al. The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J Clin Invest*. 1993;92:2577-2586. doi: 10.1172/JCI116872.
 16. Storm T., Steiniche T., Thamsborg G., Melsen F. Changes in bone histomorphometry after long-term treatment with intermittent, cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1993;8:199-208. doi: 10.1002/jbmr.5650080211.
 17. Boyce R.W., Paddock C.L., Gleason J.R., Sletsema W.K., Eriksen E.F. The effects of risedronate on canine cancellous bone remodeling: three-dimensional kinetic reconstruction of the remodeling site. *J Bone Miner Res*. 1995;10:211-221. doi: 10.1002/jbmr.5650100207.
 18. Хоменко А.И., Лобко С.С. Бисфосфонаты в клинике лечения остеопороза. *Медицинские новости*. 2014;(7):27-31.
Khomenko A.I., Lobko S.S. [Bisphosphonates in the osteoporosis treatment clinic]. *Medical news*. 2014;(7):27-31. (In Russian).
 19. Tsuchimoto M., Azuma Y., Higuchi O., Sugimoto I., Hirata N., Kiyoki M., Yamamoto I. Alendronate modulates osteogenesis of human osteoblastic cells in vitro. *Jpn J Pharmacol*. 1994;66:25-33. doi: 10.1254/jpp.66.25.
 20. Лекишвили М.В., Склянчук Е.Д., Акатов В.С., Очкурено А.А., Гурьев В.В., Рагинов И.С. и др. Костнопластические остеоиндуктивные материалы в травматологии и ортопедии. *Гений ортопедии*. 2015;(4):61-67. doi: 10.18019/1028-4427-2015-4-61-67.
Lekishvili M.V., Sklianchuk E.D., Akatov V.S., Ochkurenko A.A., Gur'ev V.V., Raginov I.S. [Osteoplastic osteoinductive materials in traumatology and orthopaedics]. *Genij Ortopedii*. 2015;(4):61-67. (In Russian). doi: 10.18019/1028-4427-2015-4-61-67.
 21. Barradas A.M., Yuan H., Blitterswijk C.A., Habibovic P. Osteoinductive biomaterials: current knowledge of properties, experimental models and biological mechanisms. *Eur Cell Mater*. 2011;21:407-429.
 22. Reszka A.A., Rodan G.A. Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2003;1(2):45-52.
 23. Масленникова Д.А., Слесарев С.М., Слесарева Е.В., Харин А.И., Столбовская О.В., Хохлова А.В. и др. Изучение характера распределения солей лютеция и изменений в органах и тканях крыс после их введения. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017;(2):135-143.
Maslennikova D.A., Slesarev S.M., Slesareva E.V., Kharin A.I., Stolbovskaya O.V., Khokhlova A.V. et al. [Lutetium biodistribution in rat organ and tissue and consecutive changes after lutetium salt injection]. *Ulyanovsk medical and biological journal*. 2017;(2):135-143. (In Russian).
 24. Endo N., Rutledge S.J., Opas E.E., Vogel R., Rodan G.A., Schmidt A. Human protein tyrosine phosphatase-sigma: alternative splicing and inhibition by bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 1996;11:535-543. doi: 10.1002/jbmr.5650110415.
 25. Торопцова Н.В., Добровольская О.А., Никитинская О.А. Лечение остеопороза в клинической практике: фокус на бисфосфонаты. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(17):6-10.
Toroptsova N.V., Dobrovolskaya O.V., Nikitinskaya O.A. [Treatment of Osteoporosis in Clinical Practice: Focus on Bisphosphonates]. *Effective pharmacotherapy*. 2016;(17):6-10. (In Russian).
 26. De Oliveira L.A.A., Guarniero R., Rodrigues C.J., Santana P.J., Batista M.A. The evaluation of the Sodic Risedronate effect in the fractures consolidation experimental study with rats. *Acta Orthop Bras*. 2004;12(2):77-83. doi: 10.1590/S1413-78522004000200002.
 27. Peter C., Cook W., Nunamaker D. Provost M.T., Seedor J.G., Rodan G.A. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res*. 1996;14:74-79. doi: 10.1002/jor.1100140113
 28. Li C., Mori S., Li J., Kaji Y., Akiyama T., Kawanishi J., Norimatsu H. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res*. 2001;16(3):429-436. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.3.429.
 29. Manabe T., Mori S., Mashiba T., Kaji Y., Iwata K., Komatsubara S., Yamamoto T. Effect of dosing interval duration of intermittent ibandronate treatment on the healing process of femoral osteotomy in a rat fracture model. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(3):193-201. doi: 10.1007/s00223-011-9563-4.
 30. Goodship A.E., Walker P.C., McNally D., Chambers T., Green J.R. Use of a bisphosphonate (pamidronate) to modulate fracture repair in ovine bone. *Ann Oncol*. 1994;5 Suppl 7:S53-S55.
 31. Fleisch H. Can bisphosphonates be given to patients with fractures? *J Bone Miner Res*. 2001;16(3):437-440. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.3.437.
 32. Harinck H.I., Papapoulos S.E., Blanksma H.J., Moolenaar A.J., Vermeij P., Bijvoet O.L. Paget's disease of bone: early

and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6609):1301-1305. doi: 10.1136/bmj.295.6609.1301.

33. Amanat N., McDonald M., Godfrey C., Bilston L., Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res*. 2007;22(6):867-876. doi: 10.1359/jbmr.070318.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ахтямов Ильдар Фуатович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

Шакирова Фаина Владимировна — д-р вет. наук, доцент, профессор кафедры хирургии, акушерства и патологии мелких животных, ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана», г. Казань

Коробейникова Дарья Александровна — аспирант кафедры хирургии, акушерства и патологии мелких животных, ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана», г. Казань

Хань Хао Чжи — аспирант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

Садыков Рустем Ильгизович — ассистент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий травмпунктом, ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», г. Казань

AUTHORS' INFORMATION:

Ildar F. Akhtyamov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Traumatology, Orthopedics and Surgery of Extreme States Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Shakirova Faina V. — Dr. Sci. (Vet.), Associate Professor, Professor, Surgery, Obstetrics, and Pathology of Companion Animals Department, Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine, Kazan, Russian Federation

Darya A. Korobeynikova — PhD Student, Surgery, Obstetrics, and Pathology of Companion Animals Department, Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine, Kazan, Russian Federation

Han Hao Zhi — PhD Student, Traumatology, Orthopedics and Surgery of Extreme States Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Rustem I. Sadykov — Assistant, Traumatology, Orthopedics and Surgery of Extreme States Department, Kazan State Medical University; Head of the Trauma Center, City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russian Federation