

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ НОРМОТРОФИЧЕСКОГО ЛОЖНОГО СУСТАВА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ КРОЛИКА

### РЕЗЮМЕ

Смирнов С.С.<sup>1,2</sup>,  
Щепкина Е.А.<sup>2,3</sup>,  
Шиленко Л.А.<sup>1,2</sup>,  
Самсоненко Е.К.<sup>2</sup>,  
Аникин Н.А.<sup>1</sup>,  
Маметов М.В.<sup>2</sup>,  
Чепурной З.И.<sup>2</sup>,  
Воронин С.Е.<sup>1</sup>,  
Герко М.Д.<sup>2</sup>,  
Ивкин Д.Ю.<sup>4</sup>,  
Карпов А.А.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, Россия)

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России (195427, г. Санкт-Петербург, ул. Байкова, 8, Россия)

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а, Россия)

**Обоснование.** Образование ложного сустава – одно из наиболее тяжёлых осложнений переломов костей, которое возникает в результате нарушения консолидации перелома, характеризуется неблагоприятным прогнозом, требует длительного лечения и повторных операций. Небольшое количество репрезентативных моделей ложного сустава затрудняют проведение доклинических исследований перспективных фармакологических субстанций, остеозамещающих материалов и хирургических методов лечения.

**Цель исследования.** Разработка и валидация экспериментальной модели нормотрофического ложного сустава большеберцовой кости кролика путём создания диастаза между фрагментами, нарушения местной васкуляризации и применения нестабильной фиксации.

**Методы.** Исследование проводилось на кроликах породы Советская шиншилла. Животные были разделены на две группы: экспериментальная – формирование ложного сустава большеберцовой кости; контрольная – выполнение простого поперечного перелома большеберцовой кости. Ложный сустав формировался путём сегментарной резекции (5 мм) средней трети большеберцовой кости, разведения костных отломков на 5 мм, удаления надкостницы и костного мозга на протяжении 5 мм с последующей ежедневной дестабилизацией перелома в аппарате внешней фиксации. Длительность эксперимента составила 6 недель. Рентгенография области перелома выполнялась еженедельно, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и гистологические исследования проводились в конце эксперимента.

**Результаты.** Выживаемость в эксперименте составила 100%. По данным еженедельной рентгенографии, консолидация перелома наблюдалась только в контрольной группе и происходила в среднем на  $22,8 \pm 5,1$  сутки, в то время как образование ложного сустава наблюдалось только в опытной группе, и рентгенологические признаки ложного сустава отмечены в среднем на  $33,6 \pm 3,5$  сутки. Формирование ложного сустава к концу эксперимента подтверждено данными МСКТ и гистологическими исследованиями.

**Выводы.** Разработанная модель нормотрофического ложного сустава большеберцовой кости кролика может быть использована для тестирования в эксперименте различных факторов стимуляции репаративной регенерации и способов лечения ложного сустава.

**Ключевые слова:** экспериментальная модель, ложный сустав, кролики, перелом, большеберцовая кость

Автор, ответственный за переписку:  
Смирнов Сергей Сергеевич,  
e-mail: smirnovssmd@gmail.com

Статья поступила: 19.02.2022

Статья принята: 10.11.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

**Для цитирования:** Смирнов С.С., Щепкина Е.А., Шиленко Л.А., Самсоненко Е.К., Аникин Н.А., Маметов М.В., Чепурной З.И., Воронин С.Е., Герко М.Д., Ивкин Д.Ю., Карпов А.А. Экспериментальная модель нормотрофического ложного сустава большеберцовой кости кролика. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 268-279. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.27

## EXPERIMENTAL MODEL OF NORMOTROPHIC PSEUDARTHROSIS OF A RABBIT'S TIBIA

Smirnov S.S.<sup>1,2</sup>,  
Shchepkina E.A.<sup>3</sup>,  
Shilenko L.A.<sup>1,2</sup>,  
Samsonenko E.K.<sup>2</sup>,  
Anikin N.A.<sup>1</sup>,  
Mametov M.V.<sup>2</sup>,  
Chepurnoy Z.I.<sup>2</sup>,  
Voronin S.E.<sup>1</sup>,  
Gerko M.D.<sup>2</sup>,  
Ivkin D.Yu.<sup>4</sup>,  
Karpov A.A.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre (Akkuratova str. 2, Saint Petersburg 197341, Russian Federation)

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Lva Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg 197022, Russian Federation)

<sup>3</sup> Vreden National Medical Center for Traumatology and Orthopedics (Baykova str. 8, Saint Petersburg 195427, Russian Federation)

<sup>4</sup> Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (Professorova Popova str. 14, Saint Petersburg 197376, Russian Federation)

Corresponding author:

Sergey S. Smirnov,

e-mail: smirnovssmd@gmail.com

### ABSTRACT

**Background.** The formation of a pseudarthrosis is one of the most severe complications of bone fractures. Pseudarthrosis occurs as a result of a disorder in the fracture union, has a poor prognosis and requires long-term treatment and repeated surgeries. A small number of representative pseudarthrosis models makes it difficult to conduct preclinical studies of promising pharmacological substances, bone replacement materials and surgical methods of treatment.

**The aim.** To develop and to validate an experimental model of normotrophic pseudarthrosis of a rabbit's tibia by creating diastasis between bone fragments, forming local vascularization disturbance and using unstable fixation.

**Materials and methods.** The study was carried out on Soviet Chinchilla rabbits. The animals were divided into 2 groups: in experimental group, we formed tibial pseudarthrosis; in control group, we made a simple transverse tibial fracture. The pseudarthrosis was formed by segmental resection (5 mm) of the middle third of the tibia, bone fragments dilatation for 5 mm, removal of periosteum and bone marrow within 5 mm followed by daily destabilization of a fracture in an external fixation device. The duration of the experiment was 6 weeks. X-ray examination of the fracture area was carried out weekly, multi-layer spiral computed tomography (MSCT) and histological examinations were carried out at the end of the experiment.

**Results.** The survival value in the experiment was 100 %. According to weekly X-ray examination, fracture union was registered only in the control group and occurred on average on the  $22,8 \pm 5,1$  day, while the formation of pseudarthrosis was observed only in the experimental group, and radiographic signs of a pseudarthrosis were noted on average on the  $33,6 \pm 3,5$  day. The formation of a pseudarthrosis by the end of the experiment was confirmed by MSCT and histological studies.

**Conclusions.** The developed model of the normotrophic pseudarthrosis of a rabbit's tibia can be used for experimental tests of various factors for stimulating reparative regeneration and methods for treatment of the pseudarthrosis.

**Key words:** experimental model, pseudarthrosis, rabbits, fracture, tibia

Received: 19.02.2022

Accepted: 10.11.2022

Published: 08.12.2022

**For citation:** Smirnov S.S., Shchepkina E.A., Shilenko L.A., Samsonenko E.K., Anikin N.A., Mametov M.V., Chepurnoy Z.I., Voronin S.E., Gerko M.D., Ivkin D.Yu., Karpov A.A. Experimental model of normotrophic pseudarthrosis of a rabbit's tibia. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 268-279. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.27

## АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Образование ложного сустава (ЛС) является одним из наиболее неблагоприятных и часто встречающихся осложнений переломов длинных трубчатых костей [1–3]. По разным данным, от 5 до 10 % переломов осложняются образованием ложного сустава [1, 2]. Высокоэнергетическая травма, пороки развития, резекция опухоли костной ткани и остеомиелит могут привести к значительной потере костной массы и большим дефектам с низким регенераторным потенциалом [4–9]. Однако наличие критического дефекта костной ткани не является единственным условием формирования ЛС [10–12]. К данному патологическому состоянию предрасполагает целый ряд сопутствующих патологий: никотиновая и алкогольная зависимость; сахарный диабет; системный остеопороз; кахексия; пожилой возраст; нейрофиброматоз и др. [13–17]. Нарушение принципов стабильности и жёсткости фиксации переломов также приводит к замедленной консолидации и формированию ЛС. Выделяют три типа ЛС по способности к регенерации – нормотрофический, гипертрофический и атрофический [17, 18]. Считается, что основным предрасполагающим фактором образования гипертрофического ЛС является гипермобильность костных отломков [17, 19]. В то же время для формирования атрофического ЛС ключевым фактором является нарушение трофики места перелома [17, 18]. Нормотрофические ЛС имеют смешанную этиологию [19].

Основным подходом к лечению гипертрофического ЛС является стабилизация костных отломков [17]. Однако для нормотрофического и атрофического ЛС простого устранения механического фактора не всегда достаточно – необходимо также повысить регенераторный потенциал поражённого сегмента [19]. Для этих целей в значительном проценте случаев используется пересадка костной ткани [20], а аутотрансплантация костного материала по-прежнему является «золотым стандартом» [21]. Однако данная методика имеет ряд недостатков, которые ограничивают её использование в клинической практике. Осложнения со стороны донорского участка включают в себя постоянную боль, инфекцию, повреждение нервов, ятрогенные переломы. Более того, забор аутокости – это отдельный этап операции, на который требуется дополнительное время, что в конечном итоге увеличивает общую продолжительность оперативного вмешательства. При аутотрансплантации хирург ограничен предельно возможным объёмом графта [22–24]. В связи с этим за последнее время разрабатывается значительное количество искусственных материалов, которые могут быть использованы как альтернатива аутотрансплантации в лечении ЛС [21].

В литературе описано несколько видов моделей ложных суставов. Так, например, довольно распространёнными способами моделирования являются либо внедрение механических преград между костными отломками [25], либо местное введение препаратов, нарушающих трофику [16]. Однако данные модели не соответствуют в полной мере патофизиологии образования ЛС. Создание механической преграды соответствует интерпози-

ции в зоне перелома костными фрагментами или мягкими тканями. Интерпозицию, как правило, устраняют при первичном остеосинтезе. Сохранение же интерпонента при консервативном лечении перелома с последующим формированием ложного сустава является редкой клинической ситуацией. Кровоснабжение костных фрагментов при этом остаётся нормальным. Нарушение трофики костных фрагментов за счёт введения химических субстанций тем более не является этиологическим фактором формирования ложного сустава в клинической практике. Исследование на таких моделях не всегда является корректным с точки зрения патофизиологии. Таким образом, целесообразно разрабатывать экспериментальные модели с использованием типичных патогенетических факторов в формировании ложных суставов.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка и валидация экспериментальной модели нормотрофического ложного сустава большеберцовой кости кролика.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

*Экспериментальная модель.* Для моделирования нормотрофического ЛС разработана модель, при реализации которой осуществляется наложение мини-аппарата Илизарова, создание диастаза между костными отломками, удаление надкостницы и костного мозга из костных отломков на ограниченном участке с последующей ежедневной контролируемой дестабилизацией фиксации в аппарате.

*Объекты исследования.* Работа выполнена на 18 кроликах породы Советская шиншилла массой  $3,75 \pm 0,25$  кг. Все эксперименты были проведены в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей, требованиями ГОСТ ISO 10993-6-2011 «Межгосударственный стандарт. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации» и ГОСТ 31879-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Процедуры с животными были рассмотрены и утверждены биоэтической комиссией ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. Условия содержания животных соответствовали стандартам, указанным в руководстве «The Guide for Care and Use of Laboratory Animals». Животные были получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.), клинически были здоровы, имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья, находились в идентичных условиях кормления и содержания. В экспериментальные группы были отобраны животные без признаков отклонений внешнего вида. На каждое животное заводили отдельную историю



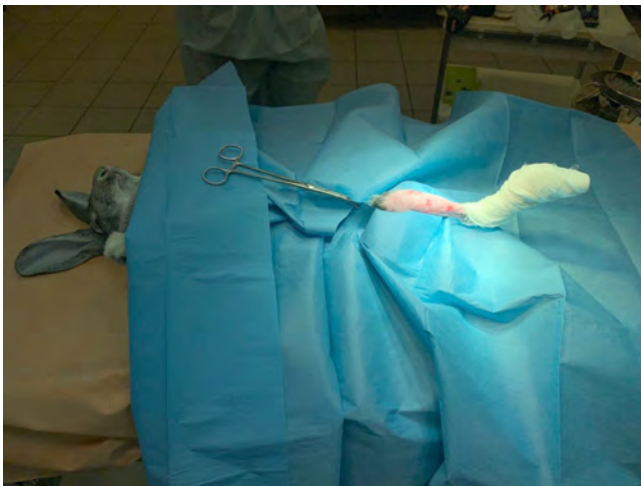
болезни. Операции проводились под внутривенным наркозом смесью 10%-го раствора Золетила (Virbac, Франция), 7,5 мг/кг и 2%-го раствора Ксилазина (Interchemie, Нидерланды), 5 мг/кг. Во время каждой операции животным проводили периоперационную профилактику инфекционных осложнений энрофлоксацином в дозе 5 мг/кг внутримышечно за 30 мин до операции, далее – 1 раз в день в течение 3 дней после операции.

*Распределение животных по группам.* Животные были случайным образом распределены на две экспериментальные группы по 9 особей так, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения в группе более чем на  $\pm 10\%$ .

Группа 1 – ЛС большеберцовой кости (ЛСБК;  $n = 9$ ): экспериментальная группа, где проводилось оперативное вмешательство по формированию ЛС большеберцовой кости, фиксация в мини-аппарате Илизарова с элементами нестабильности.

Группа 2 – простой поперечный перелом большеберцовой кости (ППБК;  $n = 9$ ): контрольная группа, где проводилось оперативное вмешательство по созданию простого поперечного перелома большеберцовой кости, фиксация в мини-аппарате Илизарова.

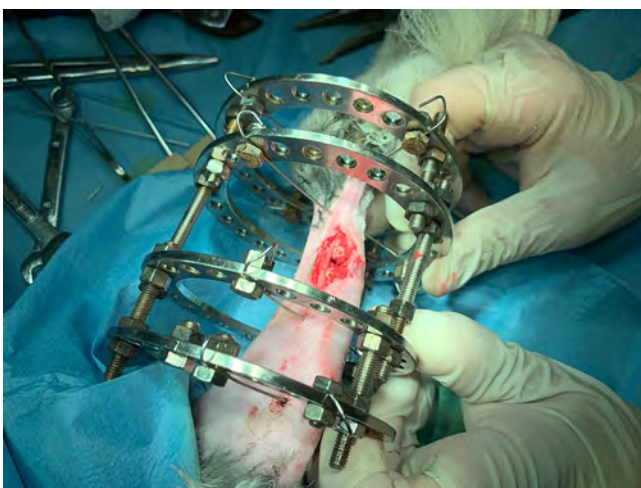
*Хирургическая техника.* Животное располагали в положении лёжа на спине после предварительного удаления шерсти с области правой голени и трёхкратной обработки операционного поля раствором Хлоргексидина 0,05% (Тульская фармацевтическая фабрика, Россия) (рис. 1а), накладывали спицевой циркулярный аппарат внешней фиксации на правую голень (рис. 1б). Доступ к большеберцовой кости выполнялся с помощью передне-медиального разреза. Моделирование ППБК в контрольной группе выполнялось с помощью поперечного распила большеберцовой кости в средней трети дистальнее места сращения с малоберцовой костью. В группе ЛСБК диастаз формировался путём сегментарной резек-



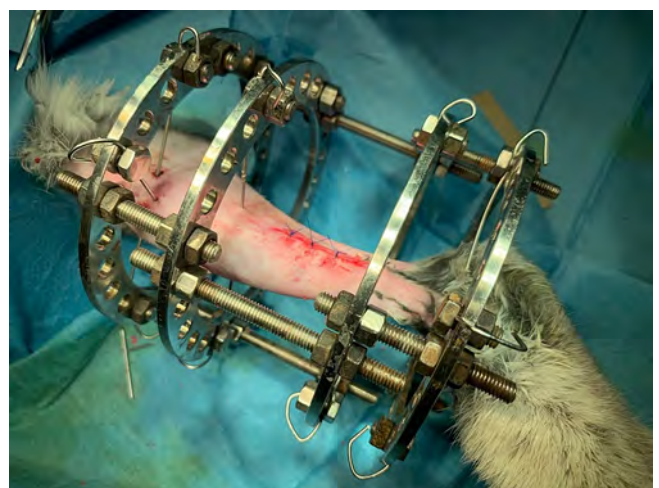
**а**



**б**



**в**



**г**

**РИС. 1.**

Этапы оперативного вмешательства: **а** – подготовка операционного поля; **б** – наложение мини-аппарата Илизарова; **в** – создание диастаза, удаление надкостницы и костного мозга; **г** – ушивание раны

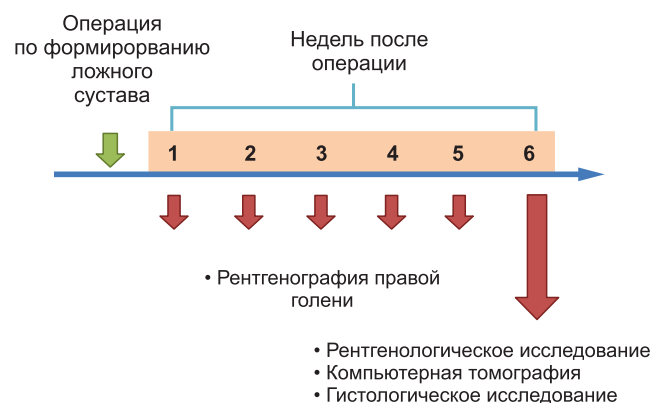
**FIG. 1.**

Stages of surgical intervention: **a** – preparation of the surgical field; **b** – application of the Ilizarov mini-fixator; **v** – formation of diastasis, removal of the periosteum and bone marrow; **z** – wound closure

ции участка костной ткани протяжённостью 5 мм в средней трети большеберцовой кости дистальнее места сращения с малоберцовой костью. Далее в аппарате внешней фиксации производилась дистракция ещё на 5 мм. Перед закрытием раны выполнялось удаление надкостницы по краю костных отломков на протяжении 5 мм с каждой стороны и костного мозга на том же протяжении (рис. 1в). В обеих группах рана ушивалась Викрилом 4-0 (Johnson & Johnson, США) узловыми швами (рис. 1г).

На протяжении 6 недель после оперативного вмешательства у животных из группы ЛСБК выполнялась ежедневная дестабилизация аппарата внешней фиксации продолжительностью 1,5 минуты и амплитудой  $14 \pm 1^\circ$ . В группе ППБК манипуляций в аппарате не проводили.

Для оценки динамики образования костной мозоли проводилось еженедельное рентгенологическое исследование правой голени в двух проекциях. Через 6 недель после оперативного вмешательства выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) правой голени. Заключительное рентгенологическое исследование и МСКТ осуществлялись после демонтажа аппарата внешней фиксации с предварительной наркотизацией животного путём внутривенного введения 10%-го раствора Золетила (Virbac, Франция), 7,5 мг/кг и 2%-го раствора Ксилазина (Interchemie, Нидерланды), 5 мг/кг. Сразу после рентгенологических методов исследования выполнялись эвтаназия животных путём передозировки внутривенного наркоза, указанного ранее, и забор средней трети голени, включающей область оперативного вмешательства, для гистологического исследования.



**РИС. 2.**

Схема эксперимента

**FIG. 2.**

Scheme of the experiment

### Методы исследования и оборудование

Для выполнения рентгенографии области перелома использовалась установка SR-115 (Source-Ray, США). Исследование проводилось в 2 проекциях – прямой и боковой, с захватом смежных суставов, на 1-е, 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е и 42-е сутки после операции. Во время выполнения исследования правая нижняя конечность фиксировалась в положении разгибания в тазобедрен-

ном, коленном и голеностопном суставах. Критериями оценки рентгенографии области перелома являлись наличие и сроки формирования костной мозоли или замыкательных пластинок.

В исследовании был использован аппарат Aquilion RXL 32 (Tosiba, Япония). Для выполнения МСКТ правой нижней конечности придавалось положение разгибания в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах. Основными параметрами, оцениваемыми при исследовании, были: 1) площадь контакта костных отломков (%); 2) степень закрытия костномозгового канала замыкательными пластинками (%); 3) смещение костных отломков по ширине (мм).

После фиксации средней трети большеберцовой кости в 10%-м забуференном формалине осуществлялся продольный распил кости с формированием пластины, содержащий зону оперативного вмешательства, проксимальный и дистальный отделы костных отломков. Для декальцинации пластины костной ткани помещали в декальцинирующий электролитный раствор на 24 часа. После декальцинации осуществлялась стандартная гистологическая проводка образцов, имбибиция парафином и заливка в парафин. Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование препаратов проводилось с помощью микроскопа Eclipse Ni-U (Nikon, Япония) при увеличении от  $\times 4$  до  $\times 40$ . Результаты микроскопии оценивали с помощью программного обеспечения «Nis Elements» (Nikon, Япония). На снимках оценивалось тканевое представление в пространстве между костными отломками.

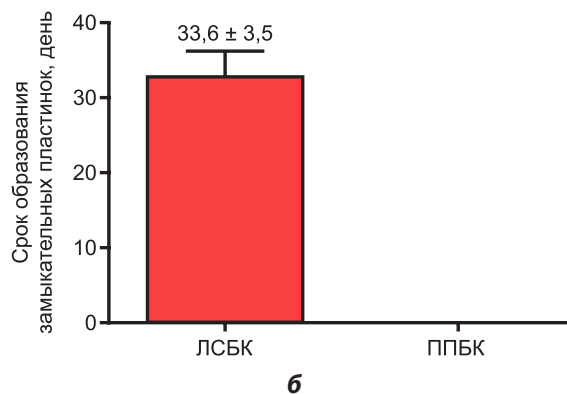
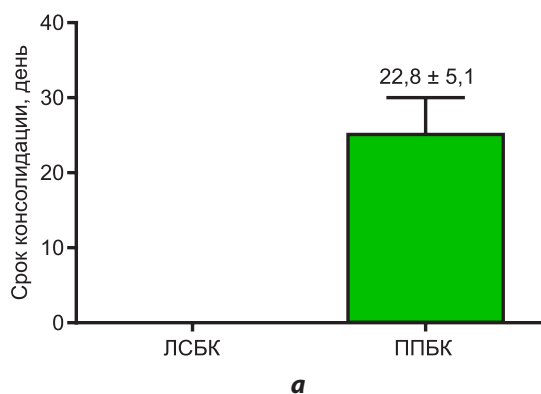
### Статистический анализ

Анализ данных производился с помощью статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Анализ различий данных в исследуемых группах производился с помощью непараметрического U критерия Манна – Уитни. Значения  $p < 0,05$  рассматривали в качестве статистически значимых. Данные представлены в виде «среднее  $\pm$  стандартное отклонение».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

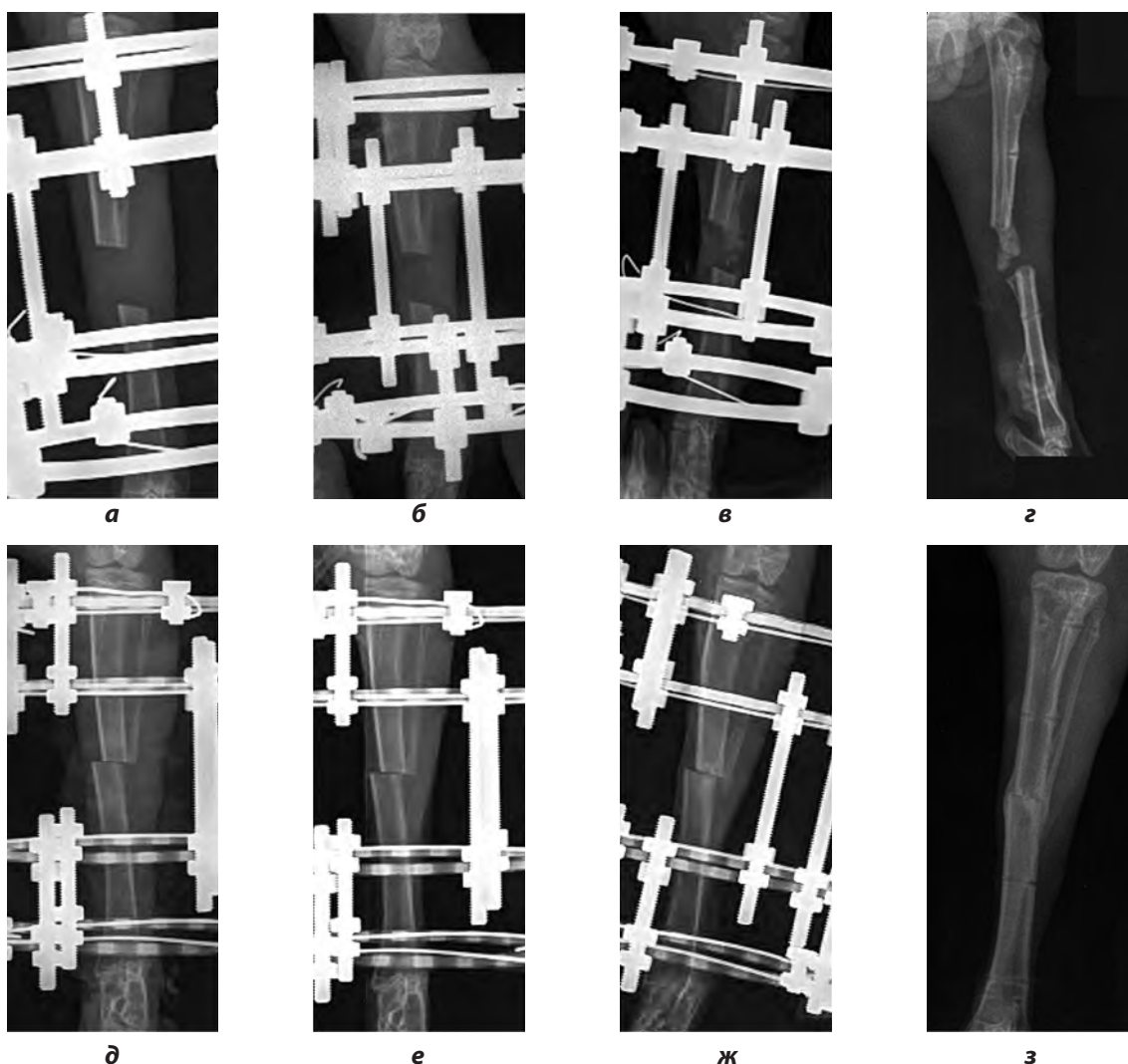
Выживаемость животных в ходе эксперимента составила 100 % (18 кроликов). Осложнение отмечено в 1 случае в группе ЛСБК в виде глубокой инфекции в области хирургического доступа с формированием канально-го остеомиелита и инфицированного ложного сустава.

Данные еженедельной рентгенографии области перелома в двух проекциях свидетельствуют о том, что консолидация перелома наблюдалась только в группе ППБК и происходила в среднем на  $22,8 \pm 5,1$  сутки (рис. 3а). В группе ЛСБК признаков консолидации перелома выявлено не было на протяжении всего эксперимента, однако к концу 5-й недели эксперимента (рис. 3б) у большинства животных были сформированы признаки ложного сустава (отсутствие контакта костных отломков, образование замыкательных пластинок). Динамика рентгенологической картины в экспериментальных группах представлена на рисунке 4.



**РИС. 3.**  
Результаты еженедельной рентгенографии: **а** – сроки появления костной мозоли; **б** – сроки появления замыкательных пластинок

**FIG. 3.**  
The results of weekly X-ray examination: **a** – terms of the callus formation; **b** – terms of the endplates formation



**РИС. 4.**  
Еженедельная рентгенография репрезентативные снимки правой голени на различных сроках эксперимента: **а** – группа ЛСБК, 1-е сутки; **б** – группа ЛСБК, 14-е сутки; **в** – группа ЛСБК, 28-е сутки; **г** – группа ЛСБК, 42-е сутки; **д** – группа ППБК, 1-е сутки; **е** – группа ППБК, 14-е сутки; **ж** – группа ППБК, 28-е сутки; **з** – группа ППБК, 42-е сутки

**FIG. 4.**  
Weekly X-ray examination, representative X-ray images of the right tibia at different stages of the experiment: **a** – group of tibial pseudarthrosis, day 1; **b** – group of tibial pseudarthrosis, day 14; **v** – group of tibial pseudarthrosis, day 28; **г** – group of tibial pseudarthrosis, day 42; **д** – group of transverse tibial fracture, day 1; **е** – group of transverse tibial fracture, day 14; **ж** – group of transverse tibial fracture, day 28; **з** – group of transverse tibial fracture, day 42



К концу 6-й недели после снятия аппарата внешней фиксации наличие ЛС в опытной группе подтвердилось положительной клинической пробой на макродвижность между костными отломками. В группе ППБК ни у одного животного макродвижности между костными отломками обнаружено не было.

Данные МСКТ подтверждают отсутствие контакта костных фрагментов в экспериментальной группе

(рис. 5а), в то время как у всех животных из контрольной группы регистрировались признаки периостальной костной мозоли (рис. 5б).

Средний размер костной мозоли в аксиальной плоскости составил  $166,3 \pm 21,7$  % по отношению к площади поперечного сечения большеберцовой кости на уровне средней трети голени (рис. 6а). Статистически значимой разницы по величине бокового смещения между группа-



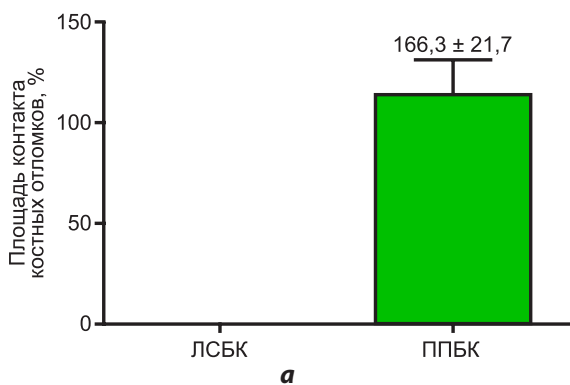
**а**



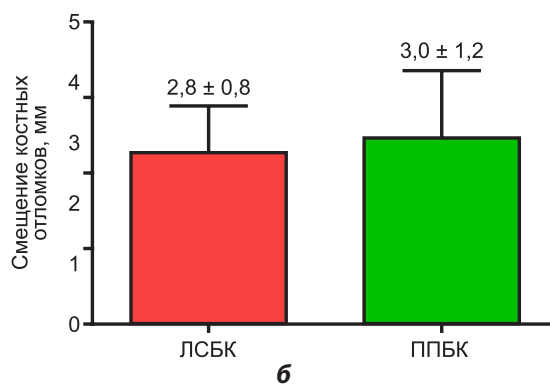
**б**

**РИС. 5.** МСКТ правой голени (6 недель), сагиттальный срез: **а** – группа ЛСБК; **б** – группа ППБК

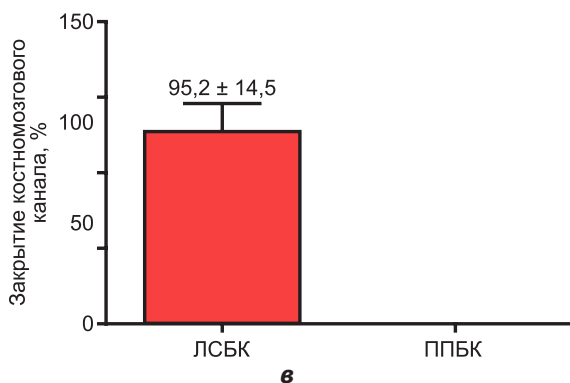
**FIG. 5.** Multi-layer spiral CT of the right tibia (6 weeks), sagittal slice: **а** – group of transverse tibial fracture; **б** – group of transverse tibial fracture



**а**



**б**



**в**

**РИС. 6.** Результаты МСКТ (6 недель): **а** – площадь контакта костных отломков; **б** – смещение костных фрагментов по ширине; **в** – степень закрытия костномозговых каналов

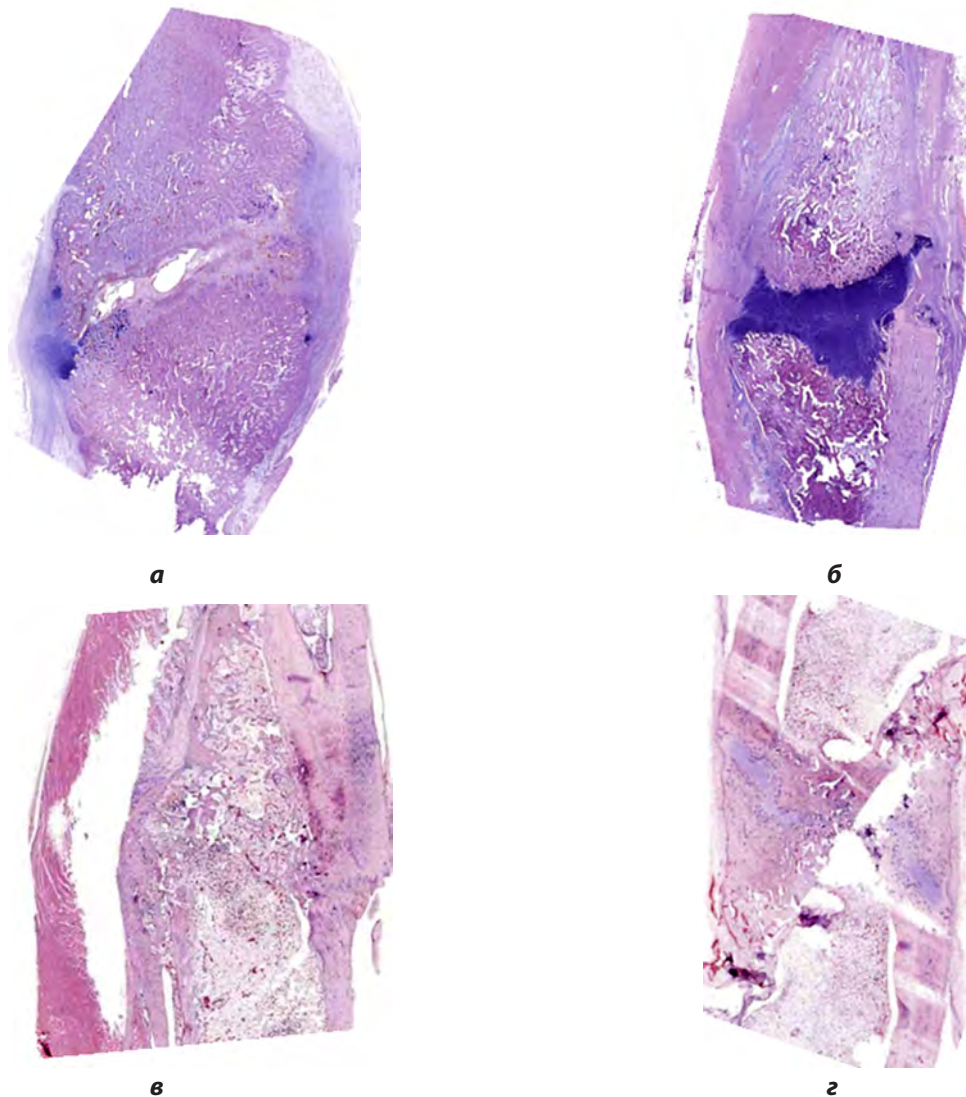
**FIG. 6.** Results of multi-layer spiral CT (6 weeks): **а** – contact area of bone fragments; **б** – displacement of bone fragments in width; **в** – degree of closure of bone marrow canals

ми ЛСБК и ППБК выявлено не было ( $2,8 \pm 0,8$  и  $3,0 \pm 1,2$  мм соответственно) (рис. 6б). У одного животного из группы ЛСБК не был закрыт костномозговой канал дистального отломка (4,8 %), у всех остальных животных из группы ЛСБК на прилежащих к зоне дефекта костных отломках были сформированы замыкательные пластинки (рис. 6в).

Данные гистологического исследования свидетельствуют о том, что в экспериментальной группе пространство между костными фрагментами заполнено в основном гиалиновой хрящевой и плотной волокнистой соединительной тканью, у 5 животных из группы ЛСБК присутствовала полость, заполненная эозинофильной жидкостью. У 7 животных из экспериментальной груп-

пы визуализировалась фиброзная ткань вокруг зон дефекта, в двух других случаях обнаружена гиалиновая хрящевая ткань и слабо васкуляризированная грануляционная ткань. Лишь в одном случае не было обнаружено замыкательных пластинок по данным гистологии, но был обнаружен гнойно-некротический остеомиелит, признаки которого выявлялись также макроскопически, в виде гнойного отделяемого из интрамедуллярного канала, что соответствует картине формирования инфицированного ложного сустава.

Признаки консолидации переломов, в свою очередь, были обнаружены лишь у животных из контрольной группы. За исключением одного случая у всех животных



**РИС. 7.**

Гистотопограммы средней трети правой голени кролика в конце 6-й недели после операции (окраска гематоксилином и эозином): **а** – группа ЛСБК, между костными фрагментами полость с эозинофильной жидкостью; **б** – группа ЛСБК, между костными фрагментами гиалиновая хрящевая ткань; **в** – группа ППБК, костное сращение; **з** – группа ППБК, костное сращение, видны остаточные участки хрящевой ткани, замещающиеся костными балками

**FIG. 7.**

Histotopographic images of the middle third of the right tibia at the end of 6 weeks after the surgery (hematoxylin and eosin staining): **a** – group of transverse tibial fracture, a cavity with eosinophilic fluid between bone fragments; **б** – group of transverse tibial fracture, hyaline cartilaginous tissue between bone fragments; **в** – group of transverse tibial fracture, bone union; **з** – group of transverse tibial fracture, bone union, visible residual areas of cartilaginous tissue replaced with bone rods



выявлялась отчётливая периостальная костная мозоль в виде разрастаний губчатой ткани в области перелома.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На основании данных лучевых, морфологических и клинических методов исследования разработанная модель может быть охарактеризована как нормотрофический ложный сустав: отмечается наличие умеренной макрподвижности костных отломков, отсутствие костного сращения и появление рентгенологических и гистологических изменений, характерных для ЛС (образование замыкательных пластинок на прилежащих к зоне дефекта костных отломках из умеренного разрастания губчатой костной ткани, появление фиброзной капсулы вокруг зоны дефекта). При гипертрофическом ЛС отмечается выраженное разрастание губчатой костной ткани со стороны костных фрагментов. Для получения подобного ЛС в данном эксперименте потребовался бы более длительный период контролируемой дестабилизации костных фрагментов.

При выполнении эксперимента большое внимание уделялось основным патогенетическим факторам формирования ложного сустава, таким как нарушение стабильности фиксации и местное нарушение кровоснабжения костных фрагментов. Таким образом, удалось добиться моделирования именно нормотрофического ложного сустава. При этом важно отметить регенерационный потенциал костной ткани кроликов, так как местная деваскуляризация зоны перелома не привела к образованию атрофического ложного сустава (который характеризуется обеднением тканевого представительства в зоне ЛС, наличием фиброзной ткани и резорбцией костных отломков), и для его моделирования необходимы другие условия.

У части животных из группы ППБК признаки консолидации перелома отмечены в конце 3–4-й недели, что соответствует средним срокам консолидации переломов голени кролика [26–33]. В экспериментальной группе признаки ложного сустава отмечены в конце 6-й недели, что соответствует двойному сроку консолидации переломов голени кролика. Такой срок в клинической практике является одним из критериев для постановки диагноза ложного сустава при несращении перелома.

У моделей с химическим воздействием в зоне регенерации костной ткани наблюдаются характерные повреждения костных фрагментов. В то же время у моделей с интерпозицией мягких тканей нет возможности тестировать новые методики и материалы без удаления этиологического фактора (интерпонента).

В литературе удалось найти модели ЛС с наиболее схожим подходом в моделировании [1, 34], но в обоих случаях аппарат внешней фиксации оставался стабильным весь период наблюдения. Таким образом, в патогенезе отсутствует механический фактор формирования ЛС.

Большинство этиологических факторов воспроизведены при выполнении нами предложенной модели, что повышает её репрезентативность. По этой же причине созданная модель наиболее близко повторяет па-

тогенез и клиническую картину нормотрофического ЛС в клинической практике, и результаты доклинических экспериментов на данной модели с достаточной высокой достоверностью можно будет транслировать на клинические исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью создания костного дефекта, деваскуляризации области перелома и применения нестабильной фиксации создана модель нормотрофического ложного сустава, которая может быть использована для тестирования перспективных искусственных материалов и новых подходов в клинической практике.

### Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания № 1 22041800020-2.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявили об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kurklu M, Yurttas Y, Kose O, Demiralp B, Yuksel HY, Komurcu M. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of atrophic tibial nonunion with Ilizarov external fixator: A radiographic and scintigraphic study in rabbits. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2012; 46(2): 126-131. doi: 10.3944/AOTT.2012.2586
2. Kullmann L, Wouters HW. Model-experiment in congenital pseudarthrosis of the leg. *Arch Orthop Unfallchir.* 1972; 73(1): 55-65. doi: 10.1007/BF00419071
3. Гюльназарова С.В., Штин В.П. *Лечение ложных суставов. Теория и практика метода дистракции.* 1992.
4. Bhandari M, Tornetta P 3rd, Sprague S, Najibi S, Petrisor B, Griffith L, et al. Predictors of reoperation following operative management of fractures of the tibial shaft. *J Orthop Trauma.* 2003; 17(5): 353-361. doi: 10.1097/00005131-200305000-00006
5. Schemitsch EH, Bhandari M, Guyatt G, DW, Swiontkowski M, Tornetta P, et al. Prognostic factors for predicting outcomes after intramedullary nailing of the tibia. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94(19): 1786-1793. doi: 10.2106/JBJS.J.01418
6. Mills LA, Aitken SA, Simpson A. The risk of non-union per fracture: current myths and revised figures from a population of over 4 million adults. *Acta Orthop.* 2017; 88(4): 434-439. doi: 10.1080/17453674.2017.1321351
7. Schmidhammer R, Zandieh S, Mittermayr R, Pelinka LE, Leixnering M, Hopf R, et al. Assessment of bone union/nonunion in an experimental model using microcomputed technology. *J Trauma.* 2006; 61(1): 199-205. doi: 10.1097/01.ta.0000195987.57939.7e
8. Calori GM, Mazza EL, Mazzola S, Colombo A, Giardina F, Romano F, et al. Non-unions. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017; 14(2): 186-188. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.186
9. Барабаш А.П., Барабаш Ю.А. Ложные суставы. В: Мионов А.П., Котельников Г.П. (ред.). *Ортопедия: национальное руководство*; 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 712-743.

10. Горидова Л.Д., Романенко К.К. Несращение плечевой кости (факторы риска). *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2000; (3): 72-76.
11. Bezstarosti H, Metsemakers WJ, van Lieshout EMM, Voskamp LW, Kortram K, McNally MA, et al. Management of critical-sized bone defects in the treatment of fracture-related infection: A systematic review and pooled analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021; 141(7): 1215-1230. doi: 10.1007/s00402-020-03525-0
12. Ekholm EC, Hietaniemi K, Maatta A, Vuorio E, Paavolainen P, Penttinen RP. Extended expression of cartilage components in experimental pseudoarthrosis. *Connect Tissue Res*. 1995; 31(3): 211-218. doi: 10.3109/03008209509010812
13. Лукин А.В. Ошибки и осложнения при оперативном лечении несращений костей. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1991; (5): 127-129.
14. Hermansson L, Bodin L, Wrane L. Upper limb deficiencies in Swedish children – A comparison between a population-based and a clinic-based register. *Early Hum Dev*. 2001; 63(2): 131-144. doi: 10.1016/s0378-3782(01)00163-3
15. Wang JW, Weng LH. Treatment of distal femoral non-union with internal fixation, cortical allograft struts, and autogenous bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85(3): 436-440. doi: 10.2106/00004623-200303000-00006
16. Liao JC, Chen WJ, Niu CC, Chen LH. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on spinal pseudarthrosis created by nicotine administration: A model of lumbar posterolateral pseudarthrosis in rabbits. *J Ultrasound Med*. 2015; 34(6): 1043-1050. doi: 10.7863/ultra.34.6.1043
17. Jager M, Wassenar D, Busch A, Haversath M. Pseudarthroses. *Orthopade*. 2020; 49(6): 547-560. doi: 10.1007/s00132-020-03920-w
18. van Basten Batenburg M, Houben IB, Blokhuis TJ. The Non-Union Scoring System: An interobserver reliability study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019; 45(1): 13-19. doi: 10.1007/s00068-017-0796-4
19. Calori GM, Colombo M, Mazza EL, Mazzola S, Malagoli E, Marelli N, et al. Validation of the Non-Union Scoring System in 300 long bone non-unions. *Injury*. 2014; 45(Suppl 6): S93-S97. doi: 10.1016/j.injury.2014.10.030
20. Sen MK, Miclau T. Autologous iliac crest bone graft: Should it still be the gold standard for treating nonunions? *Injury*. 2007; 38(Suppl 1): S75-S80. doi: 10.1016/j.injury.2007.02.012
21. Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, et al. Bone substitutes in orthopaedic surgery: From basic science to clinical practice. *J Mater Sci Mater Med*. 2014; 25(10): 2445-2461. doi: 10.1007/s10856-014-5240-2
22. Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, Shepherd L, Holtom P. Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2002; 84(5): 716-720. doi: 10.2106/00004623-200205000-00003
23. Rokn AR, Khodadoostan MA, Reza Rasouli Ghahroudi AA, Motahary P, Kharrazi Fard MJ, Bruyn HD, et al. Bone formation with two types of grafting materials: A histologic and histomorphometric study. *Open Dent J*. 2011; 5: 96-104. doi: 10.2174/1874210601105010096
24. Chen J, Ashames A, Buabeid MA, Faehelebom KM, Ijaz M, Murtaza G. Nanocomposites drug delivery systems for the healing of bone fractures. *Int J Pharm*. 2020; 585: 119477. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119477
25. Ferreira ML, Silva PC, Pereira Lde P, Franco RS, Mello NB, Amaral AC, et al. Experimental model in rats for the development of pseudoarthrosis. *Rev Col Bras Cir*. 2009; 36(6): 514-518. doi: 10.1590/s0100-69912009000600010
26. Sasai H, Fujita D, Seto E, Denda Y, Imai Y, Okamoto K, et al. Outcome of limb fracture repair in rabbits: 139 cases (2007–2015). *J Am Vet Med Assoc*. 2018; 252(4): 457-463. doi: 10.2460/javma.252.4.457
27. Rich GA. Rabbit orthopedic surgery. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2002; 5(1): 157-168, vii. doi: 10.1016/s1094-9194(03)00051-3
28. White AA 3rd, Panjabi MM, Southwick WO. The four biomechanical stages of fracture repair. *J Bone Joint Surg Am*. 1977; 59(2): 188-192.
29. Lipinsky PV, Sirotnin IV, Skoroglyadov AV, Ivkov AV, Oettinger AP, Krynetskiy EE, et al. Effects of prostaglandin E1 on callus formation in rabbits. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 247. doi: 10.1186/s12891-015-0695-y
30. Gumerman LW, Fogel SR, Goodman MA, Hanley EN Jr, Kappakas GS, Rutkowski R, et al. Experimental fracture healing: evaluation using radionuclide bone imaging: concise communication. *J Nucl Med*. 1978; 19(12): 1320-1323.
31. Liu X, Lyon R, Meier HT, Thometz J, Haworth ST. Effect of lower-level laser therapy on rabbit tibial fracture. *Photomed Laser Surg*. 2007; 25(6): 487-494. doi: 10.1089/pho.2006.2075
32. Тарасова А.С., Луцай В.И., Матвеева М.В. Гистологическая оценка эффективности применения внутрикостных трофических блокад при экспериментальной остеотомии большеберцовой кости у кроликов. *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии*. 2020; (1): 198-200.
33. Ахтямов И.Ф., Шакирова Ф.В., Ключкина Ю.А., Бакланова Д.А., Гатина Э.Б., Алиев Э.О. Анализ регенеративного процесса в области перелома большеберцовой кости (экспериментальное исследование). *Травматология и ортопедия России*. 2016; 22(1): 100-107.
34. Цяо Г., Тишков Н.В., Гольдберг О.А., Лепехова С.А., Гуманенко В.В., Тихонов Е.В. *Способ моделирования ложного сустава при переломе костей голени и устройство для его осуществления*: Патент № 2523622 Рос. Федерация; МПК G09B 23/28 (2006.01); A61B 17/56 (2006.01). № 2013113249/14; заявл. 25.03.2013; опубл. 20.07.2014. Бюл. № 20.

## REFERENCES

1. Kurklu M, Yurttas Y, Kose O, Demiralp B, Yuksel HY, Komurcu M. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of atrophic tibial nonunion with Ilizarov external fixator: A radiographic and scintigraphic study in rabbits. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2012; 46(2): 126-131. doi: 10.3944/AOTT.2012.2586
2. Kullmann L, Wouters HW. Model-experiment in congenital pseudoarthrosis of the leg. *Arch Orthop Unfallchir*. 1972; 73(1): 55-65. doi: 10.1007/BF00419071
3. Gyulnazarova SV, Shtin VP. *Treatment of false joints. Theory and practice of the distraction method*. 1992. (In Russ.).
4. Bhandari M, Tornetta P 3rd, Sprague S, Najibi S, Petrisor B, Griffith L, et al. Predictors of reoperation following operative management of fractures of the tibial shaft. *J Orthop Trauma*. 2003; 17(5): 353-361. doi: 10.1097/00005131-200305000-00006
5. Schemitsch EH, Bhandari M, Guyatt G, DW, Swiontkowski M, Tornetta P, et al. Prognostic factors for predicting outcomes after intramedullary nailing of the tibia. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94(19): 1786-1793. doi: 10.2106/JBJS.J.01418

6. Mills LA, Aitken SA, Simpson A. The risk of non-union per fracture: current myths and revised figures from a population of over 4 million adults. *Acta Orthop*. 2017; 88(4): 434-439. doi: 10.1080/17453674.2017.1321351
7. Schmidhammer R, Zandieh S, Mittermayr R, Pelinka LE, Leixnering M, Hopf R, et al. Assessment of bone union/nonunion in an experimental model using microcomputed technology. *J Trauma*. 2006; 61(1): 199-205. doi: 10.1097/01.ta.0000195987.57939.7e
8. Calori GM, Mazza EL, Mazzola S, Colombo A, Giardina F, Romano F, et al. Non-unions. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017; 14(2): 186-188. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.186
9. Barabash AP, Barabash YuA. False joints. In: Mironov AP, Kotelnikov GP (eds). *Orthopedics: National guidelines*; 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 712-743. (In Russ.).
10. Goridova LD, Romanenko KK. Non-union of the humerus (risk factors). *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 2000; (3): 72-76. (In Russ.).
11. Bezstarosti H, Metsemakers WJ, van Lieshout EMM, Voskamp LW, Kortram K, McNally MA, et al. Management of critical-sized bone defects in the treatment of fracture-related infection: A systematic review and pooled analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021; 141(7): 1215-1230. doi: 10.1007/s00402-020-03525-0
12. Ekholm EC, Hietaniemi K, Maatta A, Vuorio E, Paavolainen P, Penttinen RP. Extended expression of cartilage components in experimental pseudoarthrosis. *Connect Tissue Res*. 1995; 31(3): 211-218. doi: 10.3109/03008209509010812
13. Lukin AV. Mistakes and complications in the surgical treatment of bone non-unions. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1991; (5): 127-129. (In Russ.).
14. Hermansson L, Bodin L, Wranne L. Upper limb deficiencies in Swedish children – A comparison between a population-based and a clinic-based register. *Early Hum Dev*. 2001; 63(2): 131-144. doi: 10.1016/s0378-3782(01)00163-3
15. Wang JW, Weng LH. Treatment of distal femoral non-union with internal fixation, cortical allograft struts, and autogenous bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85(3): 436-440. doi: 10.2106/00004623-200303000-00006
16. Liao JC, Chen WJ, Niu CC, Chen LH. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on spinal pseudarthrosis created by nicotine administration: A model of lumbar posterolateral pseudarthrosis in rabbits. *J Ultrasound Med*. 2015; 34(6): 1043-1050. doi: 10.7863/ultra.34.6.1043
17. Jager M, Wassenaar D, Busch A, Haversath M. Pseudarthroses. *Orthopade*. 2020; 49(6): 547-560. doi: 10.1007/s00132-020-03920-w
18. van Basten Batenburg M, Houben IB, Blokhuis TJ. The Non-Union Scoring System: An interobserver reliability study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019; 45(1): 13-19. doi: 10.1007/s00068-017-0796-4
19. Calori GM, Colombo M, Mazza EL, Mazzola S, Malagoli E, Marelli N, et al. Validation of the Non-Union Scoring System in 300 long bone non-unions. *Injury*. 2014; 45(Suppl 6): S93-S97. doi: 10.1016/j.injury.2014.10.030
20. Sen MK, Miclau T. Autologous iliac crest bone graft: Should it still be the gold standard for treating nonunions? *Injury*. 2007; 38(Suppl 1): S75-S80. doi: 10.1016/j.injury.2007.02.012
21. Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, et al. Bone substitutes in orthopaedic surgery: From basic science to clinical practice. *J Mater Sci Mater Med*. 2014; 25(10): 2445-2461. doi: 10.1007/s10856-014-5240-2
22. Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, Shepherd L, Holtom P. Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2002; 84(5): 716-720. doi: 10.2106/00004623-200205000-00003
23. Rokn AR, Khodadoostan MA, Reza Rasouli Ghahroudi AA, Motahary P, Kharrazi Fard MJ, Bruyn HD, et al. Bone formation with two types of grafting materials: A histologic and histomorphometric study. *Open Dent J*. 2011; 5: 96-104. doi: 10.2174/1874210601105010096
24. Chen J, Ashames A, Buabeid MA, Fehelbom KM, Ijaz M, Murtaza G. Nanocomposites drug delivery systems for the healing of bone fractures. *Int J Pharm*. 2020; 585: 119477. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119477
25. Ferreira ML, Silva PC, Pereira Lde P, Franco RS, Mello NB, Amaral AC, et al. Experimental model in rats for the development of pseudoarthrosis. *Rev Col Bras Cir*. 2009; 36(6): 514-518. doi: 10.1590/s0100-69912009000600010
26. Sasai H, Fujita D, Seto E, Denda Y, Imai Y, Okamoto K, et al. Outcome of limb fracture repair in rabbits: 139 cases (2007–2015). *J Am Vet Med Assoc*. 2018; 252(4): 457-463. doi: 10.2460/javma.252.4.457
27. Rich GA. Rabbit orthopedic surgery. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2002; 5(1): 157-168, vii. doi: 10.1016/s1094-9194(03)00051-3
28. White AA 3rd, Panjabi MM, Southwick WO. The four biomechanical stages of fracture repair. *J Bone Joint Surg Am*. 1977; 59(2): 188-192.
29. Lipinsky PV, Sirotnin IV, Skoroglyadov AV, Ivkov AV, Oettinger AP, Krynetskiy EE, et al. Effects of prostaglandin E1 on callus formation in rabbits. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 247. doi: 10.1186/s12891-015-0695-y
30. Gumerman LW, Fogel SR, Goodman MA, Hanley EN Jr, Kappakas GS, Rutkowski R, et al. Experimental fracture healing: evaluation using radionuclide bone imaging: concise communication. *J Nucl Med*. 1978; 19(12): 1320-1323.
31. Liu X, Lyon R, Meier HT, Thometz J, Haworth ST. Effect of lower-level laser therapy on rabbit tibial fracture. *Photomed Laser Surg*. 2007; 25(6): 487-494. doi: 10.1089/pho.2006.2075
32. Tarasova AS, Lutsai VI, Matveeva MV. Histological evaluation of the effectiveness of intraosseous trophic blocks in experimental osteotomy of the tibia in rabbits. *Legal Regulation in Veterinary Medicine*. 2020; (1): 198-200. (In Russ.).
33. Akhtyamov IF, Shakirova FV, Klushkina YA, Baklanova DA, Gatina EB, Aliev EO. Experimental analysis of the healing process in the area of tibial bone fracture. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2016; 22(1): 100-107. (In Russ.).
34. Qiao G, Tishkov NV, Goldberg OA, Lepekhova SA, Gumanenko VV, Tikhonov EV. *A method for modeling a false joint in a fracture of the lower leg bones and a device for its implementation*: Patent No. 2523622 of the Russian Federation. 2014; (20). (In Russ.).

#### Сведения об авторах

**Смирнов Сергей Сергеевич** – лаборант-исследователь Центра доклинических и трансляционных исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; клинический ординатор 2-го года кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: smirnovssmd@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3210-9962>



**Щепкина Елена Андреевна** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры травматологии и ортопедии и кафедры общеврачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; старший научный сотрудник научного отделения лечения травм и их последствий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, e-mail: shchepkina\_elen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6132-0305>

**Шиленко Леонид Алексеевич** – лаборант-исследователь Центра доклинических и трансляционных исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; студент 5-го курса, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: Leonidmed99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1002-9419>

**Самсоненко Егор Константинович** – студент 6-го курса, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: e.samsonenko98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3704-1549>

**Аникин Никита Алексеевич** – младший научный сотрудник Центра доклинических и трансляционных исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: freedomofstyle@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8868-7094>

**Маметов Малек Велибалаевич** – студент 5-го курса, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: m\_mametov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1082-7872>

**Чепурной Захар Ильич** – студент 5-го курса, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: zakhar96psk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6263-9393>

**Воронин Степан Евгеньевич** – ветеринарный врач Центра доклинических и трансляционных исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: stepan.voronin1988@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8868-7094>

**Герко Марина Дмитриевна** – врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: gerko.md@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1147-3156>

**Ивкин Дмитрий Юрьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, директор Центра экспериментальной фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>

**Карпов Андрей Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией Центра доклинических и трансляционных исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; старший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, e-mail: karpov\_aa@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0114-5896>

#### Information about the authors

**Sergey S. Smirnov** – Laboratory Assistant at the Center for Preclinical and Translational Researches, Almazov National Medical Research Centre; 2nd year Resident Physician at the Department of Traumatology and Orthopedics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: smirnovssmd@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3210-9962>

**Elena A. Shchepkina** – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Traumatology and Orthopedics and the Department of General Practice (Family Practice), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Senior Research Officer at the Scientific Department of the Treatment of Traumas and their Consequences, Vreden National Medical Center for Traumatology and Orthopedics, e-mail: shchepkina\_elen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6132-0305>

**Leonid A. Shilenko** – Laboratory Assistant at the Center for Preclinical and Translational Researches, Almazov National Medical Research Centre; 5th year Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: Leonidmed99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1002-9419>

**Egor K. Samsonenko** – 6th year Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: e.samsonenko98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3704-1549>

**Nikita A. Anikin** – Junior Research Officer at the Center for Preclinical and Translational Researches, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: freedomofstyle@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8868-7094>

**Malik V. Mametov** – 5th year Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: m\_mametov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1082-7872>

**Zakhar I. Chepurnoy** – 5th year Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: zakhar96psk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6263-9393>

**Stepan E. Voronin** – Veterinarian Surgeon at the Center for Preclinical and Translational Researches, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: stepan.voronin1988@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8868-7094>

**Marina D. Gerko** – Radiologist at the Department of X-ray Computed Tomography, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: gerko.md@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1147-3156>

**Dmitry Yu. Ivkin** – Cand. Sc. (Med.), Docent, Director of the Center of Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>

**Andrey A. Karpov** – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Scientific Laboratory, Center for Preclinical and Translational Researches, Almazov National Medical Research Centre; Senior Research Officer, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, e-mail: karpov\_aa@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0114-5896>

#### Вклад авторов

Смирнов С.С. – планирование исследования, разработка модели, выполнение операций, ведение в послеоперационном периоде.

Щепкина Е.А. – разработка модели.

Шиленко Л.А. – выполнение операций, ведение в послеоперационном периоде.

Самсоненко Е.К. – выполнение операций, ведение в послеоперационном периоде.

Аникин Н.А. – выполнение анестезии, анализ данных.

Маметов М.В. – выполнение гистологического исследования.

Чепурной З.И. – ведение в послеоперационном периоде.

Воронин С.Е. – выполнение рентгенологического исследования.

Герко М.Д. – анализ и описание данных рентгенологического исследования, мультиспиральной компьютерной томографии.

Ивкин Д.Ю. – планирование исследования, статистический анализ данных.

Карпов А.А. – разработка модели, планирование исследования.