

Жуков Д.В., Зайдман А.М., Надеев А.П., Прохоренко В.М., Жукова В.А., Карпов М.А.

## Патоморфологические изменения костной ткани и почек при имплантации костного цемента

1 - ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им.Я. Л. Цивьяна» Минздрава России, 2 - ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Zhukov D.V., Zajdman A.M., Nadeev A.P., Prokhorenko V.M., Zhukova V.A., Karpov M.A.

### Pathological changes of bone tissue and kidneys when implanted bone cement in experiment

#### Резюме

Цель исследования: изучить динамику морфологических изменений в костной ткани и почках после имплантации костного цемента в бедренную кость в эксперименте. Материал и методы исследования. 90 крыс-самцов линии Вистар были разделены на 3 группы. В 1-й группе (контроль) выполнялась перфорация только кортикального слоя диафиза. Животным 2-й группы в аналогично созданный дефект кортикального слоя диафиза внутрикостно вводился костный цемент в дозе 0,1 мл. Животные 3-й группы были интактными. Результаты. Мономер метилметакрилата вызывает токсическое повреждение костной ткани и эндотелия сосудов, максимально выраженные на 1-7 сутки, что способствует тромбообразованию, замедляет процессы регенерации костной ткани бедра, пролонгирует воспалительную реакцию, тем самым создавая основу для общего токсического действия метилметакрилата и тромботических осложнений. Токсическое повреждение почек при введении костного цемента, максимально выраженное на 1-е – 7 сутки эксперимента, обусловлено, прежде всего, некрозом и апоптозом эндотелиоцитов клубочков с развитием тромбоза капилляров, эпителиоцитов проксимальных канальцев, а в последующий период наблюдения - нарастанием выраженности интерстициального воспаления.

**Ключевые слова:** метилметакрилат, синдром имплантации костного цемента, костная ткань, почки

#### Summary

Objective: to study the dynamics of morphological changes in the kidney and bone tissue after implantation of bone cement into the femoral bone experimentally. Material and methods. 90 male rats Wistar were divided into 3 groups. In group 1 (control) was carried out only cortical perforation of the diaphysis. The animals in group 2 is similar to the defect created cortical diaphysis of intraosseous bone cement was injected at a dose of 0.1 ml. Animals of group 3 were intact. Results. Methylmethacrylate monomer causes toxic damage bone and vascular endothelial maximally expressed at day 1-7, which promotes thrombus formation slows bone regeneration processes thigh tissue prolong the inflammatory response, thus providing the basis for a general toxic effect of methyl methacrylate and thrombotic complications. Toxic kidney damage with the introduction of bone cement, the most pronounced in the 1 st - 7 th day day of the experiment, caused primarily by necrosis and apoptosis of endothelial cells of the glomeruli with the development of thrombosis of capillaries, epithelial cells of the proximal tubule, and the subsequent observation period - increase of the severity of interstitial inflammation.

**Keywords:** methyl methacrylate bone cement implantation syndrome, bone, kidney

#### Введение

Широкое использование эндопротезов в ортопедической практике, а также замещения дефектов кости при выраженном остеопорозе, анатомические особенности костной ткани, необходимость быстрой активизации пациента после ортопедической операции требует применения костной цементной фиксации [1]. Известно, что основу костного цемента составляет метилметакрилат, мономер которого токсичен для живых клеток организма [2, 3], а экзотермические реакции могут привести не

только к некрозу кости, но и к ускоренному проникновению мономера в сосудистое русло. Осложнения, связанные с применением костного цемента известны в литературе как «синдром имплантации костного цемента» [4, 5], который проявляется как местными, так и общими изменениями в организме. К последним относят критические интраоперационные состояния, такие как острая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность (от 0,5% до 10%), вплоть до остановки кровообращения и смерти больного, тромбозболии, а в процессе репара-

тивной регенерации костной ткани нередки гипостатические пневмонии, сосудистые и гнойные осложнения, нестабильность протезов [6, 7]. Однако, морфологические исследования, касающиеся местного и общего токсического повреждения мономером метилметакрилата, немногочисленны, нередко с противоречивыми результатами [1, 7, 8, 9, 10, 11]. В частности, исследования, отражающие длительность токсического повреждения кости и времени возможных осложнений, касающиеся определения критических пиков «синдрома имплантации», малочисленны. Вместе с тем, эффективность эндопротезирования с использованием костного цемента, замещения дефектов кости, включая восстановительный период, зависит не только от исходных патологических процессов в костной ткани и суставах, но и от возможности прогнозирования времени возможных осложнений.

Показано, что при имплантации костного цемента в бедренную кость патоморфологические изменения возникают в печени, регионарных лимфоузлах [12, 13].

Почка является важным органом гомеостаза и регуляции у млекопитающих, от морфофункционального состояния которого могут зависеть осложнения и исходы заболеваний и синдромов [14].

**Цель исследования:** изучить динамику морфологических изменений в костной ткани и почках после имплантации костного цемента в бедренную кость у крыс.

## Материалы и методы

Исследования проводили на 90 крысах-самцах Wistar, массой 180-220 гт. Содержание крыс, кормление, уход и выведение из эксперимента методом декапитации осуществляли в соответствии с требованиями санитарных правил № 1045-73 от 06. 04. 73 г., приказа № 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР, Правил проведения качественных клинических испытаний в РФ (утвержденными МЗ РФ 29.12.98), положений Хельсинкской декларации (2000). Животные были разделены на 3 группы: животным 1-й (контрольной) группы (40 крыс) под кетаминным наркозом на наружной поверхности бедра с помощью фрезы  $d=2,0$  мм создавали дефект кортикального слоя диафиза кости. Животным 2-й (опытной) группы (40 крыс) в сформированный аналогично дефект внутрикостно вводили костный цемент в дозе 0,1 мл. Животных выводили из эксперимента через 1, 3, 7, 30 суток после операции, животных 3-й (интактной) группы – на 1 сутки. Животные 3-й группы (10 крыс) были интактными. Образцы костной ткани и почек проводили по стандартной методике. Гистологические срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, ШИК-реактивом. Морфометрическое исследование образцов тканей было проведено с использованием стандартной окулярной сетки из 25 и 100 точек с использованием микроскопа AxioStar (Zeiss, Германия). Подсчитывали объемную плотность (Vv) дистрофических и некротических изменений клеток и суммарную объемную плотность деструктивных (дистрофических и некротических) изменений костной ткани, почек. Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием стрептавидин-биоти-

нового метода с применением моноклональных антител к p53 (маркер апоптоза), Ki-67 – маркер клеточной пролиферации. При иммуногистохимическом исследовании подсчитывали численную плотность (Nai) положительно окрашенных клеток в тестовой площади (4 900 мкм<sup>2</sup>) при 200-х-кратном увеличении. Статистическую обработку данных выполняли при помощи программы Microsoft Excel. Для оценки достоверности различий средних величин применяли t-критерий Стьюдента при  $p \leq 0,05$  [15].

## Результаты и обсуждение

Бедренная кость у животных 3-й (интактной) группы имела строение зрелой компактной пластинчатого строения кости с гаверсовыми каналами. У животных 1-й (контрольной) группы через 1 сутки в зоне дефекта образовалась гематома с фрагментами разрушенной кости, вокруг которой выявляли мелкие кровоизлияния, фрагменты костной ткани, воспалительной инфильтрации с преобладанием нейтрофилов. Через 3 суток зона дефекта была заполнена молодой соединительной тканью с сохранением, преимущественно, макрофагальной воспалительной реакции и наличием сидерофагов по краям дефекта. Через 7 суток по краям дефекта кортикального слоя кости определялась рыхлая соединительная ткань с очагами хондрогенеза и единичными примитивными костными балочками, мелкие кровоизлияния. Сосуды костномозгового канала расширены, сохранившиеся по краю дефекта фрагменты костных балок с активными остеоцитами, остеобластами. К 30 суткам сформирована первичная костная мозоль путем хондрального активного остеогенеза с пенетрацией в дефект молодых костных балок.

У животных 2-й (опытной) группы через 1 сутки в бедренной кости на границе с костным цементом определялась обширная зона некроза костной ткани, фибриноидный некроз стенок сосудов с тромбами, кровоизлияния и затеки костного цемента на границе с пломбой и за ее пределами, мелкие очаговые скопления нейтрофилов (рис. 1 - *эти и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вставке журнала - прим. ред.*). Через 3 суток дефект кости был заполнен костным цементом с массами тканевого детрита и крови, тромбозом сосудов. Вокруг масс некроза формируется слабо выраженное демаркационное воспаление из нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, сидерофагов; наряду с перифокальной фрагментацией костных балок по типу микропереломов, выявляли затеки цемента в межбалочных промежутках. Через 7 суток эксперимента вокруг имплантированного костного цемента происходило формирование инфильтрата с преобладанием нейтрофилов, а также наличием лимфоцитов и макрофагов, отеком, стазом в сосудах, с фрагментами разрушенной кости, наличием сидерофагов, единичных тромбов. Затекли цемента не обнаруживали. К 30 суткам в зоне введения костного цемента сформировалась рыхлая соединительная ткань с преобладанием макрофагов и фибробластов; за пределами которой сохранялся в отдельных костных балках некроз остеоцитов и выраженная воспалительная лимфоидно-макрофагальная реакция

**Таблица 1. Результаты исследования объемной плотности (Vv) костной ткани бедра у животных 1-й контрольной группы (без имплантации костного цемента) (M±m)**

Исследуемые параметры	Периоды наблюдения			
	1 сутки	3 суток	7 суток	30 суток
Дистрофия остеоцитов	15,2±1,16	14,9±2,69	8,23±1,15 *	6,62±2,31
Некроз костной ткани	17,2±3,19	14,4±1,27	6,8±1,12*	4,36±0,53
Сумма деструктивных изменений	32,5±4,35 *	29,3±3,06	14,1±2,27 *	10,9±2,84
Воспалительная инфильтрация	2,61±0,42*	38,9±9,27*	18,9±3,12 *	1,02±0,31*

*Примечание: \* - достоверное различие средних величин в сравнении с предыдущим периодом наблюдения, при p < 0,05*

**Таблица 2. Результаты исследования объемной плотности (Vv) костной ткани бедра у животных 2-й группы при имплантации костного цемента (M±m)**

Исследуемые параметры	Периоды наблюдения			
	1 сутки	3 суток	7 суток	30 суток
Дистрофия остеоцитов	18,94±1,4	19,76±1,9	23,27±2,3**	15,89±2,6**
Некроз костной ткани	34,78±4,2	39,16±4,2**	38,87±2,2**	17,3±2,3* **
Сумма деструктивных изменений	53,72±5,6	58,92±6,1**	72,14±4,6**	33,2±5,4* **
Воспалительная инфильтрация	7,64±1,2**	15,4±2,5* **	23,9±1,6*	34,8±3,9* **

*Примечание: \* - достоверные различия средних величин в сравнении с предыдущим периодом наблюдения,*

*\*\* - достоверные различия средних величин по сравнению с животными 1-й контрольной группы (табл. 1), p < 0,05*

с наличием нейтрофилов; признаки энхондрального и периостального остеогенеза отсутствовали. Таким образом, морфологическая картина репаративной регенерации бедренной кости с имплантацией костного цемента к концу эксперимента (30 суток) соответствовала регенерации кости у животных 1-й (контрольной) группы на 3 сутки эксперимента, с выраженным перифокальным воспалением.

Результаты морфометрического исследования показали (табл. 1, 2), что некроз костной ткани и сумма деструктивных изменений нарастали у животных 2-й (опытной) группы с 1-х по 7-е сутки эксперимента, превышая аналогичные показатели у животных 1-й контрольной группы более, чем в 5 раз. У животных 2-й (опытной) группы объемная плотность воспалительного инфильтрата нарастала к 30 суткам, в то время как величина аналогичного показателя у животных 1-й (контрольной) группы к 30 суткам значительно уменьшалась.

При гистологическом исследовании почки у животных 1-й (контрольной) группы определялись очаговые диапедезные кровоизлияния в корковом слое, диссеминированное набухание и вакуольная дистрофия нефроцитов

отдельных проксимальных канальцев, единичные безъядерные нефроциты. Сумма деструктивных изменений в эндотелии капилляров клубочков (Vv) у животных 1-й (контрольной) группы через 1-е сутки превышала аналогичный показатель у животных 3-й (интактной) группы в 2,2 раза (табл. 3). Сумма деструктивных изменений (дистрофические и некротические изменения) в эпителиоцитах проксимальных канальцев была максимально выраженной на 1-е сутки эксперимента, с последующим уменьшением этого показателя к 30-м суткам. С 3-х суток в интерстиции почек появлялись диссеминированные воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов.

При имплантации костного цемента у животных 2-й (опытной) группы в почках нарастал стаз в капиллярах клубочков, дистрофия и некроз эндотелия, появились фибриновые тромбы в капиллярах (рис. 2); в эпителиоцитах проксимальных канальцев признаки вакуольной дистрофии, некроза клеток; в сосудах интерстиция стаз эритроцитов, диапедезные кровоизлияния, воспалительная инфильтрация из лимфоцитов, макрофагов (рис. 3). При морфометрическом исследовании сумма деструктивных

Таблица 3. Результаты морфометрического исследования почки у животных 1-й контрольной группы (без имплантации костного цемента) ( $M \pm m$ )

Исследуемые параметры	3-я интактная группа	Периоды наблюдения			
		1 сутки	3 суток	7 суток	30 суток
Дистрофия эндотелия (Vv)	0,5±0,01	1,21±0,19**	0,71±0,15	0,45±0,015**	0,53±0,09
Некроз эндотелия (Vv)	0,2±0,19	1,08±0,17**	0,25±0,19	0,22±0,12	0,24±0,12
Сумма деструктивных изменений в эндотелии клубочков (Vv)	0,7±0,20	2,29±0,36**	1,06±0,34*	0,67±0,27	0,77±0,21
Дистрофия эпителия проксимальных канальцев (Vv)	1,51±0,23	3,41±0,39**	2,28±0,19	1,67±0,14	1,71±0,19
Некроз эпителия (Vv)	1,26±0,26	2,72±0,16**	1,71±0,38*	1,23±0,18	1,27±0,26
Сумма деструктивных изменений эпителиоцитов проксимальных канальцев (Vv)	2,77±0,43	6,18±0,55**	3,99±0,57*	2,90±0,32	3,18±0,40
Воспалительная инфильтрация (Vv)	0	0	0,89±0,17	3,25±0,74	0,45±0,35

Примечание: \* - достоверные различия средних величин в сравнении с предыдущим периодом наблюдения, \*\* - достоверные различия по сравнению с животными 3-й (интактной) группы, при  $p < 0,05$

Таблица 4. Результаты морфометрического исследования почки у животных 2-й (опытной) группы (при имплантации костного цемента) ( $M \pm m$ )

Исследуемые параметры	Периоды наблюдения			
	1 сутки	3 суток	7 суток	30 суток
Дистрофия эндотелия (Vv)	2,45±0,22**	2,55±0,27**	1,82±0,27**	1,68±0,11**
Некроз эндотелия (Vv)	3,18±0,66**	4,42±0,48**	2,92±0,36**	0,91±0,18**
Сумма деструктивных изменений в клубочке (Vv)	5,63±0,88**	6,97±0,75**	4,74±0,63**	2,79±0,29**
Дистрофия эпителия проксимальных канальцев (Vv)	4,11±0,91**	7,85±1,12**	10,63±1,26**	9,61±1,11**
Некроз эпителия (Vv)	3,41±0,81**	8,81±1,49**	9,11±1,15**	5,12±0,98**
Сумма деструктивных изменений эпителиоцитов проксимальных канальцев (Vv)	7,52±1,72**	16,66±2,61**	19,74±2,41**	14,73±2,09**
Воспалительная инфильтрация (Vv)	1,07±0,18	4,11±0,28**	14,25±1,16**	18,34±3,12**

Примечание: \* - достоверные различия средних величин в сравнении с предыдущим периодом наблюдения, \*\* - достоверные различия по сравнению с животными 1-й (контрольной) группы (табл. 3), при  $p < 0,05$

изменений в эндотелии клубочков нарастала с 1-х по 7-е сутки за счет некротических изменений, с максимальными показателями на 3-и сутки и 7-е сутки; с 1-х суток нарастала воспалительная инфильтрация, с максимальной выраженностью к 30-м суткам эксперимента (табл.

4). Сумма деструктивных изменений (дистрофические и некротические изменения) в эпителиоцитах проксимальных канальцев была максимально выраженной на 3-е и 7-е сутки эксперимента, к 30-м суткам объемная плотность (Vv) воспалительной инфильтрации была большей

Таблица 5. Численная плотность (Nai) клеток, экспрессирующих маркеры апоптоза и клеточной пролиферации, в эндотелии клубочков и эпителии проксимальных канальцев у животных 1-й (контрольной) группы (M±m)

Исследуемые параметры	3-я интактная группа	Периоды наблюдения			
		1 сутки	3 суток	7 суток	30 суток
Экспрессия Ki-67 в эндотелии клубочков	2,64±0,28	1,94±0,18	2,11±0,22	2,42±0,18	2,54±0,29
Экспрессия p53 в эндотелии клубочков	1,89±0,41	3,11±0,35	1,56±0,16	1,94±0,27	1,72±0,33
Экспрессия Ki-67 в эпителии канальцев	3,11±0,25	3,54±0,24	3,38±0,13	3,16±0,22	3,28±0,36
Экспрессия p53 в эпителии канальцев	2,84±0,31	3,91±0,91	3,77±0,25	3,22±0,18	3,12±0,18

Примечание: \* - достоверные различия средних величин в сравнении с предыдущим периодом наблюдения,

\*\* - достоверные различия по сравнению с животными 3-й (интактной) группы, при  $p < 0,05$ .

по сравнению с аналогичным показателем у животных 2-й (контрольной) группы в 4 раза.

При иммуногистохимическом исследовании количества клеток (эндотелий клубочков и эпителиоциты канальцев), экспрессирующих проапоптотический белок p53, маркер пролиферативной активности Ki-67, у животных 1 (контрольной) и 3-й (интактной) групп не различались (табл. 5).

У животных 2-й (опытной) группы число эндотелиоцитов клубочков, экспрессирующих маркер апоптоза, нарастал от 1-х к 7-м суткам, с максимальной выраженностью на 3-и сутки (рис. 4). К 30 суткам этот показатель уменьшался до величины показателя, аналогичному таковому у животных 3-й (интактной) группы. Число эндотелиоцитов, экспрессирующих маркер пролиферативной активности (Ki-67), нарастало также от 1-х к 7 суткам, но не достигало значения показателя маркера апоптоза (табл. 6). Количество эпителиоцитов проксимальных канальцев, экспрессирующих белок p53, с 1-х до 7-х суток эксперимента увеличивалось в 2 раза. Численная плотность (Nai) эпителиоцитов проксимальных канальцев, экспрессирующих Ki-67, была большей к 7-м суткам эксперимента в 2,5 раза, по сравнению с величиной аналогичного показателя у животных 1-й (контрольной) группы, и превышал аналогичный показатель апоптоза в эпителиоцитах, что свидетельствует об активности процессов репаративной регенерации эпителиоцитов канальцев.

Обсуждение. Заживление перфорационного дефекта в бедренной кости у животных 1-й (контрольной) группы проходило через стадию образования соединительной ткани с постепенным заполнением области дефекта первичной костной тканью путем энхондрального остеогенеза и продолжающейся ремодуляции кости в конце эксперимента (30 суток). У животных 2-й (опытной) группы мономер метилметакрилата вызывал местный токсический некроз костной ткани, выходящий за пределы костной пробки, с кровоизлияниями и тромбозом сосудов, воспалительной инфильтрацией, максимально выраженных на 3 - 7 сутки эксперимента. Некроз костной ткани в зоне имплантации костного цемента с пролонгированной воспалительной реакцией задерживали ее репаративную регенерацию, а обнаружение костного цемента за пределами места имплантации, тромбоз сосудов свидетельствовали о возможности его общего токсического действия, угрозы возникновения тромбоземболического синдрома [11, 12].

Таблица 6. Численная плотность (Nai) клеток, экспрессирующих маркеры апоптоза и клеточной пролиферации, в эндотелии клубочков и эпителии проксимальных канальцев у животных 2-й (опытной) группы при имплантации костного цемента (M±m)

Исследуемые параметры	Периоды наблюдения			
	1 сутки	3 суток	7 суток	30 суток
Экспрессия Ki-67 в эндотелии клубочков	3,17±0,35	3,77±0,66	4,29±0,54**	2,54±0,32*
Экспрессия p53 в эндотелии клубочков	5,7±0,83**	8,42±0,47***	6,85±0,92**	2,89±0,15*
Экспрессия Ki-67 в эпителии канальцев	3,67±0,91	3,92±0,77	9,21±1,23***	4,88±0,98*
Экспрессия p53 в эпителии канальцев	5,89±0,54**	7,12±1,09**	6,66±1,28**	5,22±1,11**

Примечание: \* - достоверные различия средних величин в сравнении с предыдущим периодом наблюдения,

\*\* - достоверные различия по сравнению с животными 1-й (контрольной) группы (табл. 5), при  $p < 0,05$

В почках у животных 2-й (опытной) группы преобладали деструктивные изменения, касающиеся как клубочкового, так и канальцевого аппарата, максимально выраженные на 5 – 7 сутки эксперимента, как и изменения в костной ткани. Показано, что как в костном мозге, так и в сердце метилметакрилат вызывал некроз эндотелиоцитов сосудов с последующим тромбообразованием [12, 13]. Кроме того, мономер метилметакрилата обладает генотоксичностью [16]. В этой связи, вероятно, что повышенная экспрессия проапоптотического белка в эндотелиоцитах клубочках и эпителиоцитах проксимальных канальцев обусловлена эффектом мономером метилметакрилата, который наряду с ишемическим фактором приводил к выраженным деструктивным изменениям в клетках почек. При этом процессы клеточной пролиферации эндотелиоцитов в клубочках отставали от процессов апоптоза, что замедляет процессы репаративной регенерации на клеточном уровне. Выраженность апоптоза и некроза эпителиоцитов проксимальных канальцев, эндотелиоцитов капилляров клубочков при недостаточном уровне пролиферативной активности в этих клетках сопровождалось нарастанием плотности продуктивного воспалительного инфильтрата в интерстиции почек к концу эксперимента.

## Выводы

1. Мономер метилметакрилата вызывает токсическое повреждение костной ткани и эндотелия сосудов, максимально выраженные на 1-е – 7-е сутки, что способствует тромбообразованию, замедляет процессы регенерации костной ткани бедра, пролонгирует воспалитель-

ную реакцию, тем самым создавая основу для общего токсического действия метилметакрилата и тромботических осложнений.

2. Токсическое повреждение почек при введении костного цемента, максимально выраженное на 3-н – 7-е сутки эксперимента, обусловлено, прежде всего, некрозом и апоптозом эндотелиоцитов клубочков с развитием тромбоза капилляров, эпителиоцитов проксимальных канальцев, а в последующий период наблюдения – нарастающим выраженности интерстициального продуктивного воспаления. ■

к.м.н. Д.В.Жуков, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., проф. А.М.Зайдман, ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им.Я. Л. Цивьяна», Минздрава России, д.м.н., проф. А.П. Нагеев, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., проф. В.М.Прохоренко, ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им.Я. Л. Цивьяна», Минздрава России, к.м.н., доц. В.А.Жукова, к.м.н. М.А. Карпов, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск; Автор, ответственный за переписку - Нагеев Александр Петрович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Новосибирского государственного медицинского университета (nadeevngma@mail.ru, моб тел. 913 928 8034), 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

## Литература:

1. Мамаева Е.Г., Лебедиский К.М., Божкова С.А. Синдром имплантации костного цемента при эндопротезировании тазобедренного сустава. СПб.: МАПО, 2009.
2. Jaebлон T. Polymethylmethacrylate: properties and contemporary uses in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010;18(5):297-305.
3. Webb J.C., Spencer R.F. The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg. Br.* 2007; 89(7):851-7.
4. Guo W., Zheng Q., Li B. et al. An Experimental Study to Determine the Role of Inferior Vena Cava Filter in Preventing Bone Cement Implantation Syndrome. *Iran J Radiol.* 2015; 12(3): e14142. doi: 10.5812/iranjradiol.14142v2.
5. Razuin R., Effat O., Shahidan M.N. et al. Malays Bone cement implantation syndrome. *J Pathol.* 2013;8.35(1):87-90.
6. Тамашевский И.А., Григорьев Е.В., Разумов А.С., Ли Г.А., Вавин Г.В. Синдром имплантации костного цемента в периоперационном периоде эндопротезирования крупных суставов. *Общая реаниматология* 2007; (3) 4: 93-7.
7. Delaunay C., Kapandji A. Survival of cementless grit-blasted titanium total hip arthroplastirs. *J of Bone Joint Surg* 2001. 83 (3): 408-13.
8. Breusch S., Heisel C., Muller J. et. al. Influence of cement viscosity on cement interdigitation and venous fat content under in vivo conditions: a bilateral study of 13 sheep. *Acta Orthop. Scand* 2002; 73(4): 409-15.
9. Churchill D.L., Incavo S.J., Uroskie J.A., Beynon B.D. Femoral stem insertion generates high bone cement pressurization. *Clin. Orthop* 2001; (393): 335-44.
10. Eden O.R., Lee A.J., Hooper R.M. Stress relaxation modelling of Polymethylmethacrylate bone cement. *Proc. Inst. Mech. Eng. (H)* 2002; 216(3): 195-9.
11. Gomoll A.H., Fitz W., Scott R.D. et al. Nanoparticulate fillers improve the mechanical strength of bone cemen. *Acta Orthop* 2008; 79(3): 421-7. doi: 10.1080/17453670710015349.
12. Жуков Д.В., Зайдман А.М., Прохоренко В.М., Нагеев А.П., Устикова Н.В., Жукова В.А. Исследование костной ткани позвонка, лимфатических узлов при введении костного цемента. *Медицина и образование в Сибири* 2015; (3). (сетеовое научное издание) режим доступа [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1765](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1765)

13. Жуков Д.В., Зайдман А.М., Прохоренко В.М., Надеев А.П., Жукова В.А. Особенности реактивных изменений сердца и костной ткани при имплантационном процессе в эксперименте. Вестник судебной медицины 2016; (5)4: 41-6.
14. Коломеец Н. Ю., Аверьянова Н.И., Зарницына Н.Ю., Косарева П.В. Результаты морфометрических исследований ткани почек экспериментальных животных. Фундамент. исслед 2010; (11): 9-12.
15. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине : пер. с англ. М.: Практическая медицина; 2016.
16. Araújo A.M., Alves G.R., Avanço G.T. et al. Assessment of methyl methacrylate genotoxicity by the micronucleus test. Braz Oral Res 2013; 27(1): 31-6.

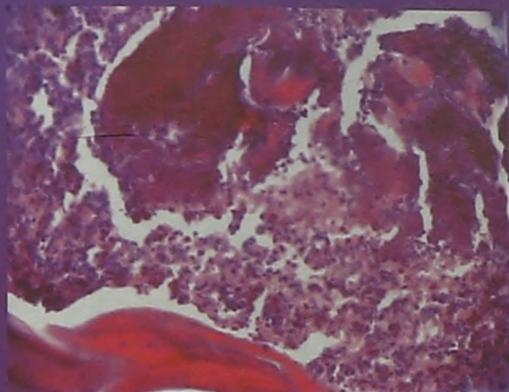


Рис. 1. Костная ткань на 1-й сутки эксперимента у животных 2-й (опытной) группы: кровоизлияния, некроз костной ткани, фрагменты костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 400.

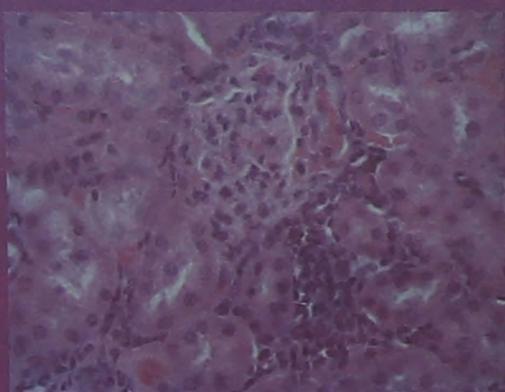


Рис. 2. Почки животных 2-й (опытной) группы на 3-й сутки: в клубочке фибриновый тромб; в интерстиции воспалительный инфильтрат из макрофагов, лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 400.

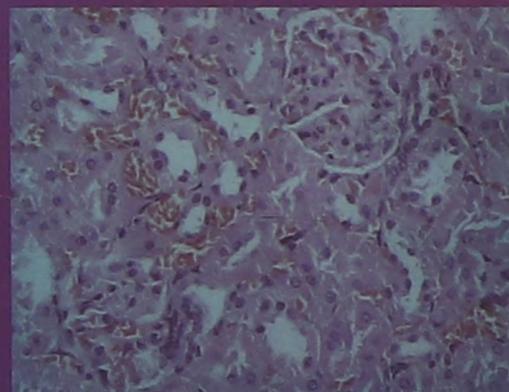


Рис. 3. Почки животных 2-й (опытной) группы на 7-е сутки: в клубочке некроз эндотелиоцитов; в эндотелиоцитах проксимальных канальцев вакуольная дистрофия, некроз отдельных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 200.

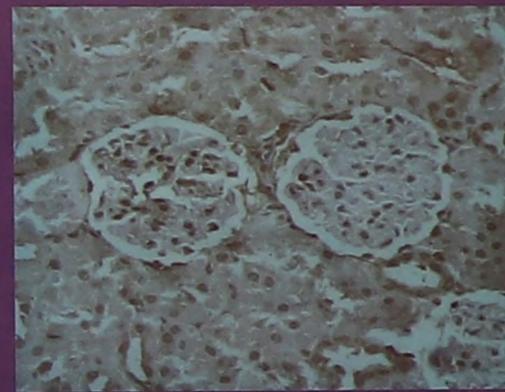


Рис. 4. Почки животных 2-й (опытной) группы на 3-й сутки: экспрессия про-онкологического белка p53 в эндотелиоцитах клубочка, в эндотелиоцитах проксимальных канальцев. Иммуногистохимическая реакция с докраской гематоксилином. Увел. 200.