

Гистоморфометрическая оценка процессов ремоделирования оригинального остеозамещающего материала с антимикробными свойствами при лечении хронического остеомиелита в эксперименте

А.П. Антипов¹, С.А. Божкова¹, Ю.С. Корнева¹, А.Е. Соловьева^{1,2}

О.В. Семенова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

²Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Histomorphometric evaluation of a novel antimicrobial-loaded bone substitute remodeling in experimental chronic osteomyelitis

**A. Antipov¹, S. Bozhkova¹, Yu. Korneva¹,
A. Soloveva^{1,2}, O. Semenova¹**

¹National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics
named after R.R. Vreden, St. Petersburg

²National Medical Research Center of Oncology
named after N.N. Petrov, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2025 г.

Резюме

Введение. Хронический остеомиелит представляет сложную проблему современной ортопедии, требующую одновременного решения задач эрадикации инфекции и замещения костных дефектов. Перспективным направлением является применение биодеградируемых остеозамещающих материалов с антимикробными свойствами. **Цель исследования:** гистоморфометрическая оценка процессов ремоделирования оригинального остеозамещающего материала, импрегнированного ванкомицином, при лечении хронического остеомиелита в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование выполнено в эксперименте *in vivo* с моделированием инфицированного костного дефекта проксимального метаэпифиза голени. После развития хронического остеомиелита проводили хирургическую санацию с замещением де-

фекта оригинальным биодеградируемым минерализованным костнопластическим материалом, импрегнированным ванкомицином. Гистоморфометрический

анализ проводили на 14-, 45- и 90-е сутки после операции. **Результаты.** Выявлено прогрессивное снижение относительной площади воспаления с 78,19 до 32,65% ($p<0,001$) и доли некротизированной кости с 57,31 до 34,59% к 90-м суткам. Остеобластическая активность значимо возрастила — с 3,99 до 11,37% ($p=0,016$), при стабильной остеокластической активности (4,39–3,21%). Установлены три последовательные фазы интеграции материала: ранняя воспалительная, промежуточная reparativa и поздняя ремоделирующая.

Заключение. Исследуемый остеозамещающий материал обеспечивает эффективное подавление инфекционного процесса и создает благоприятные условия для физиологического течения reparativa остео-

генеза, что обосновывает перспективность его клинического применения.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, остеозамещающий материал, ванкомицин, гистоморфометрия, костная регенерация, экспериментальная модель

Summary

Background. Chronic osteomyelitis remains a challenging problem in modern orthopedics, requiring simultaneous eradication of infection and bone defect reconstruction. The use of biodegradable bone substitutes with antimicrobial properties represents a promising approach. **Objective.** Histomorphometric evaluation of remodeling processes of an original bone substitute material impregnated with vancomycin in experimental chronic osteomyelitis treatment. **Materials and methods.** The study was performed on 9 rabbits with infected bone defect modeling in the proximal tibial metaphysis. After chronic osteomyelitis development, surgical de-

bridement was performed with defect replacement using original biodegradable mineralized bone graft material impregnated with vancomycin. Histomorphometric analysis was conducted at 14, 45, and 90 days postoperatively. **Results.** Progressive decrease in relative inflammation area from 78.19 to 32.65% ($p<0.001$) and necrotic bone proportion from 57.31 to 34.59% by day 90 was revealed. Osteoblastic activity significantly increased from 3.99 to 11.37% ($p=0.016$), while osteoclastic activity remained stable (4.39–3.21%). Three consecutive phases of material integration were established: early inflammatory, intermediate reparative, and late remodeling. **Conclusion.** The investigated bone substitute material effectively suppresses infection and creates favourable conditions for physiological reparative osteogenesis, supporting its potential for clinical application.

Keywords: chronic osteomyelitis, bone substitute material, vancomycin, histomorphometry, bone regeneration, experimental model

Введение

Хронический остеомиелит остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной ортопедии и травматологии, представляя собой вызов для клиницистов и исследователей [1]. Это патологическое состояние характеризуется длительным воспалительным процессом в костной ткани, сопровождающимся некрозом, образованием секвестров и свищевых ходов, что существенно затрудняет регенерацию и восстановление анатомической целостности кости. Лечение хронического остеомиелита сопряжено с высоким риском рецидивов, необходимостью радикальных хирургических вмешательств, таких как резекция пораженных участков, и зачастую приводит к инвалидизации пациентов, создавая значительную нагрузку на систему здравоохранения [2]. По данным литературы, до 30–50% случаев хронического остеомиелита связаны с рецидивирующими инфекциями, что подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических стратегий.

Сложность лечения данного заболевания обусловлена рядом факторов, среди которых особое значение имеют эволюция патогенной микрофлоры и формирование биопленок. Появление резистентных штаммов микроорганизмов, таких как метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), а также способность бактерий образовывать биопленки на некротизированной костной ткани и на поверхности имплантатов или эндопротезов значительно снижают эффективность стандартных антибактериальных препаратов [3, 4, 5]. Биопленки создают физический барьер, препятствующий проникновению антибиотиков, что требует уве-

личения дозировок и продолжительности системной терапии, при этом достижение терапевтической концентрации антимикробных веществ в патологическом очаге остается проблематичным из-за нарушения васкуляризации некротизированного участка кости [6, 7]. В этой связи мировым ортопедическим сообществом общепринята является тактика локального воздействия на инфекционный процесс путем создания депо антимикробных препаратов, обеспечивающих пролонгированное высвобождение антибиотиков непосредственно в очаге поражения, минимизируя системные побочные эффекты и повышая эффективность лечения [8].

Одним из ключевых аспектов терапии хронического остеомиелита является не только эрадикация инфекции, но и замещение костных дефектов, формирующихся после хирургической санации. «Золотым стандартом» для этапного лечения остеомиелита является использование нерезорбируемых акриловых цементов [9]. Они могут выступать в роли спейсеров, но степень высвобождения активных веществ из них довольно низкая — лишь 10–25% антибиотика диффундирует из цементной матрицы, что недостаточно для длительного бактерицидного эффекта [10]. Более того, являясь инертным, нерезорбируемым материалом, цемент не интегрируется в костную ткань и требует повторного хирургического вмешательства для его удаления. Частично эту проблему решают синтетические биокомпозитные материалы, однако их использование часто осложняется неполной реорганизацией и недостаточной длительностью антибиотического действия [11, 12].

В поиске материала, лишенного этих недостатков и сочетающего в себе как антибактериальные, так и остео-

индуктивные свойства, особый интерес представляют аллогенные костные материалы. Согласно классификации, они являются первой альтернативой аутокости благодаря своей биологической совместимости и способности к полному ремоделированию [13]. Современные методы обработки позволяют очищать аллогенную кость до минерально-коллагенового матрикса, который, с одной стороны, сохраняет остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства, а с другой — может быть эффективно использован в качестве носителя для пролонгированного высвобождения антимикробных препаратов [14, 15].

Для оценки эффективности новых остеозамещающих материалов в условиях хронического остеомиелита необходимы методы, позволяющие детально изучить процессы их интеграции и ремоделирования в тканях. Гистоморфометрический анализ является одним из ключевых инструментов в этом направлении, предоставляя количественные данные о динамике регенерации кости, активности остеобластов и остеокластов, а также степени воспалительной реакции. Такой подход позволяет не только оценить биологическую совместимость материала, но и понять механизмы его взаимодействия с окружающей средой в условиях инфекционного процесса, что особенно важно для оптимизации клинических протоколов [16]. Настоящее исследование направлено на изучение процессов взаимодействия оригинального остеозамещающего материала с антимикробными свойствами с тканями в экспериментальной модели хронического остеомиелита.

Материалы и методы исследования

Экспериментальная модель

Исследование *in vivo* выполнено на 9 половозрелых кроликах массой 2500–2800 г в условиях вивария НМИЦТО им. Р.Р. Вредена Минздрава России. Содержание и использование лабораторных животных осуществлялось в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Council of European Communities Directive 86/609/ESS, Страсбург 1986) и требованиями ИСО 10993-2. Все экспериментальные процедуры были рассмотрены и утверждены Локальным этическим комитетом НМИЦТО им. Р.Р. Вредена на предмет соответствия этическим принципам. Животные были клинически здоровы, имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Экспериментальные животные находились в идентичных условиях кормления и содержания. Кроликов содержали в клетках по три особи в условиях искусственного освещения (12-часовой цикл светлого и темного времени) при температуре 18–26 °C и относительной влажности 30–70%.

Моделирование инфицированного костного дефекта

Для моделирования инфицированного костного дефекта использовали методику согласно патенту RU 2 622 209 C1. В проксимальном метаэпифизе голени кролика, используя анатомическим ориентиром верхней границы трепанационного отверстия головку малоберцовой кости, при помощи стоматологического бора формировали трепанационное отверстие шириной 4–5 мм, длиной 6–8 мм и глубиной 4–5 мм. В сформированный костный дефект вносили культуру золотистого стафилококка в концентрации 10⁶ КОЕ/мл. После клинико-лабораторного подтверждения наличия хронического очага инфекции в костном дефекте (на 21–28-е сутки после операции) выполняли одностадийное лечение очага хронического остеомиелита.

Хирургическое лечение и замещение дефекта

Лечение включало радикальную хирургическую обработку инфицированного костного дефекта с удалением некротизированных тканей и гнойного содержимого. Замещение дефекта проводили с использованием оригинального биодеградируемого минерализованного костнопластического материала (патент RU 2722266 C1), импрегнированного ванкомицином (1 г ванкомицина на 10 г материала) по оригинальной методике (номер приоритета 2024132004). Остеозамещающий материал устанавливали в подготовленное ложе дефекта с плотным заполнением всего объема костной полости. В послеоперационном периоде животным проводили системную антибиотикотерапию с использованием антибиотиков широкого спектра действия в течение 3 дней для предотвращения генерализации инфекционного процесса и создания оптимальных условий для интеграции костнопластического материала. Животных выводили из эксперимента путем введения летальной дозы тиопентала натрия после предварительной седации на 14-, 45- и 90-е сутки после операции.

Гистологическое исследование

Для гистологического исследования изъятые блоки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине, декальцинировали в растворе ЭДТА, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин по стандартной методике. Срезы толщиной 8 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и альциановым синим.

При морфологическом описании гистологических препаратов оценивали:

- характер и выраженность воспалительной реакции, включая наличие и тип клеточной инфильтрации;
- состояние имплантата: наличие и размер некротизированных костных балок и их фрагментов;

- активность остеокластов и наличие признаков лакунарной резорбции на поверхности трабекул;
- наличие остеобластов и формирование первичного остеоида;
- процессы неоостеогенеза: локализацию (со стороны костномозгового канала), наличие остеоцитов в новообразованных балках и характер их формирования (в том числе «обрастание» фрагментов имплантата);
- степень васкуляризации (новообразование сосудов) в межтрабекулярных пространствах;
- характер соединительной ткани в области дефекта (рыхлая, волокнистая);
- признаки минерализации матрикса новообразованной кости.

В исследовании также проводилась оценка динамики морфометрических показателей костного имплантата в различные сроки после имплантации (14, 45 и 90 дней). Для каждого образца проводилась оценка 10 полей зрения с последующим морфометрическим анализом.

Морфометрический анализ костной ткани проводили методом планиметрии на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, с использованием микроскопа Leica DM2000, оснащенного цифровой камерой, и программного обеспечения Leica Application Suite (Leica Microsystems, Германия). Измерение линейных размеров и подсчет структур выполняли в двухмерной плоскости в 10 случайно выбранных полях зрения при увеличении $\times 400$. В соответствии с рекомендациями Американского общества исследования костной и минеральной ткани (ASBMR) [17, 18] определяли следующие параметры: периметр костной ткани (B.Pm, мкм), периметр некротизированной кости (Nc.B.Pm, мкм), периметр занятый остеокластами (Oc.Pm, мкм) и остеобластами (Ob.Pm, мкм), площадь воспаления (Inf.Ar, мкм^2) и общую площадь препарата (T.Ar, мкм^2). Дополнительно рассчитывали относительные показатели: Oc.Pm/B.Pm (%), Ob.Pm/B.Pm (%), Nc.B.Pm/B.Pm (%) и Inf.Ar/T.Ar (%).

Статистический анализ

Первичный ввод данных и предварительную обработку осуществляли в Microsoft Excel для macOS (версия 16.76, Microsoft Corporation, Redmond, WA, США). Для визуализации данных и построения графиков использовался GraphPad Prism 10.0.3 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, США).

Статистический анализ выполнялся с применением языка программирования Python (версия 3.11.5) в среде разработки Jupyter Notebook (версия 7.0.4) на платформе macOS Sequoia 15.2.

Для оценки характера распределения полученных морфометрических данных был проведен тест Шапиро–Уилка. Анализ показал, что большинство

исследуемых параметров не соответствуют нормальному распределению: площадь воспаления (Inf.Ar, $W=0,9112$, $p<0,0001$), периметр с остеокластами (Oc.Pm, $W=0,8437$, $p<0,0001$), периметр с остеобластами (Ob.Pm, $W=0,8090$, $p<0,0001$), общий периметр кости (B.Pm, $W=0,9550$, $p=0,0018$) и периметр некротизированной кости (Nc.B.Pm, $W=0,9571$, $p=0,0025$). Только общая площадь ткани (T.Ar) продемонстрировала нормальное распределение ($W=1,0000$, $p=1,0000$).

Для параметров с отличающимся от нормального распределением использовался непараметрический тест Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями с применением теста Данна и поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Для оценки тренда изменения параметров со временем применялся метод линейной регрессии с расчетом коэффициента детерминации (R^2). Для выявления взаимосвязей между параметрами проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена.

Для параметров с нелинейной динамикой применялась квадратичная регрессия для более точного описания характера изменений.

Результаты

Гистологическая картина на 14-е сутки эксперимента характеризовалась выраженной воспалительной реакцией: в области дефекта определялись некротизированные костные балки имплантата, окруженные рыхлой соединительной тканью с лимфоцитарной инфильтрацией (см. рис. 1, 2). Относительная площадь воспаления в данной группе была максимальной (Inf.Ar/T.Ar) 78,19% (табл. 1). Высокая доля некротизированной костной ткани (относительный периметр Nc.B.Pm/B.Pm 57,31%) коррелировала с выраженностью воспалительной реакции ($r = 0,439$, $p<0,001$). На поверхности большинства трабекул визуализировались многочисленные активные остеокlastы, осуществлявшие лакунарную резорбцию (см. рис. 1). Одновременно на отдельных участках отмечалось появление остеобластов и формирование первичного остеоида (см. рис. 4), Ob.Pm/B.Pm 3,99%. В межтрабекулярных пространствах определяется выраженный неоангиогенез (см. рис. 3).

К 45-м суткам дефект был замещен преимущественно волокнистой соединительной тканью с сохранением крупных некротизированных костных балок и мелких фрагментов, окруженных остеокластами (см. рис. 5, 6). Воспалительная инфильтрация стала менее интенсивной, что подтверждалось уменьшением относительной площади воспаления до 63,03%. Новообразование костной ткани происходило преимущественно со стороны костномозгового канала; сформированные костные балки содержали остеоциты, а их матрикс демонстрировал признаки начальной

Динамика относительных морфометрических показателей

Показатель	14 дней	45 дней	90 дней	Уравнение регрессии	R ²
Inf.Ar/T.Ar, %	78,19	63,03	32,65	$y = 87,99 - 0,605x$	0,993
Oc.Pm/B.Pm, %	4,39	4,29	3,21	$y = 4,28 + 0,0122x - 0,000266x^2$	1,000
Ob.Pm/B.Pm, %	3,99	7,95	11,37	$y = 3,02 + 0,096x$	0,978
Nc.B.Pm/B.Pm, %	57,31	50,31	34,59	$y = 62,43 - 0,303x$	0,988

Примечание: Inf.Ar/T.Ar — относительная площадь воспаления; Oc.Pm/B.Pm — относительный периметр с остеокластами; Ob.Pm/B.Pm — относительный периметр с остеобластами; Nc.B.Pm/B.Pm — относительный периметр некротизированной кости. Для относительного периметра с остеокластами приведено уравнение квадратичной регрессии.

Характеристика фаз регенерации остеозамещающего материала

Параметр	Ранняя фаза (14 дней)	Промежуточная фаза (45 дней)	Поздняя фаза (90 дней)
Воспалительная реакция (Inf.Ar/T.Ar)	Выраженная (78,19%)	Умеренная (63,03%)	Слабая (32,65%)
Некротизированная костная ткань (Nc.B.Pm/B.Pm)	Высокая доля (57,31%)	Умеренная доля (50,31%)	Низкая доля (34,59%)
Остеокластическая активность (Oc.Pm/B.Pm)	Умеренная (4,39%)	Стабильная (4,29%)	Снижающаяся (3,21%)
Остеобластическая активность (Ob.Pm/B.Pm)	Начальная (3,99%)	Нарастающая (7,95%)	Выраженная (11,37%)

минерализации при окраске альциановым синим (см. рис. 7). Ключевым изменением на данном сроке стало двукратное нарастание остеобластической активности (Ob.Pm/B.Pm 7,95%) при сохранении стабильного уровня остеокластической (Oc.Pm/B.Pm 4,29%).

К концу срока наблюдения (90-е сутки) гистологически определялась слабо выраженная очаговая лимфоцитарная инфильтрация (см. рис. 10). Площадь воспаления (Inf.Ar) статистически значимо снизилась до 323 743 мкм² ($p<0,001$ в сравнении с 14-ми сутками), а ее относительная величина (Inf.Ar/T.Ar) составила 32,6%. Остеоклазы единичные. Наблюдалось активное формирование новообразованных костных балок, которые «обрастили» некротизированные фрагменты имплантата (см. рис. 8, 9) и демонстрировали признаки продолжающейся минерализации. Доля некротизированной кости (Nc.B.Pm/B.Pm) снизилась до 34,6%. Остеобластическая активность достигла пика: относительный периметр с остеобластами (Ob.Pm/B.Pm) составил 11,37%, что статистически значимо превышало исходный уровень ($p = 0,016$). Выраженность остеобластической активности обратно коррелировала как с площадью воспаления ($r = -0,275$, $p = 0,009$), так и с долей некротизированной кости ($r = -0,514$, $p<0,001$).

В целом динамика ремоделирования характеризовалась статистически значимым прогрессивным снижением площади воспаления ($H = 12,40$; $p = 0,002$) и нарастанием периметра, занятого остеобластами ($H = 6,34$; $p = 0,042$). При этом общий периметр кости (B.Pm) и периметр с остеоклазами (Oc.Pm) не демонстрировали статистически значимых изменений ($p>0,05$), отражая баланс процессов резорбции и неоостеогенеза. Процесс

регенерации прошел три последовательные фазы: от ранней, характеризуемой преобладанием воспаления и частичной резорбции кости, через промежуточную, с нарастанием остеогенеза, к поздней, характеризуемой затуханием воспаления и выраженным костеобразованием (табл. 2), что подчеркивает физиологичность reparatивных процессов на фоне смоделированного очага хронического остеомиелита при использовании оригинального костнопластического материала, импрегнированного ванкомицином.

Микрофотографии области костного дефекта

Микрофотографии области костного дефекта представлены на рис. 1–10.

Обсуждение результатов

Проведенное исследование представляет собой детальный морфометрический анализ динамики ремоделирования и регенерации костной ткани при использовании оригинального биодеградируемого остеозамещающего материала с антимикробными свойствами в условиях экспериментальной модели хронического остеомиелита. Полученные результаты позволяют не только количественно охарактеризовать ключевые этапы этого процесса, но и оценить терапевтический потенциал разработанного материала, сочетающего в себе антибактериальные и регенеративные функции.

Ключевым показателем биосовместимости и эффективности материала является его способность влиять на местную воспалительную реакцию. В нашем исследовании наблюдалось прогрессивное и стати-

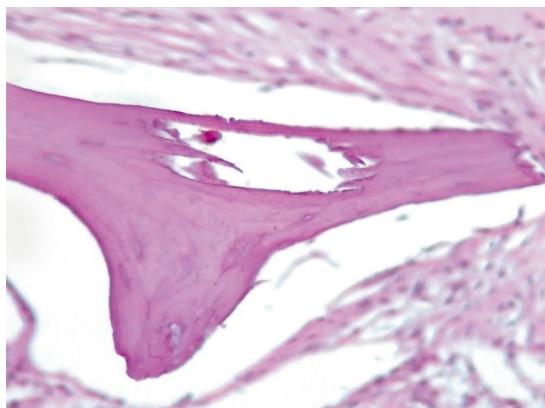


Рис. 1. Лакунарная резорбция некротизированной костной балки имплантата остеокластами, 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

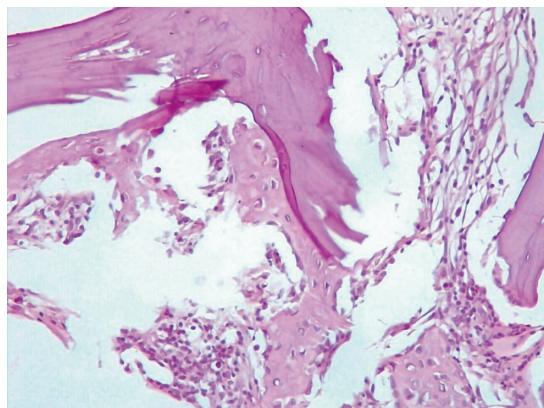


Рис. 2. Новообразованные костные балки с базофильным матриксом рядом с некротизированными фрагментами имплантата, 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

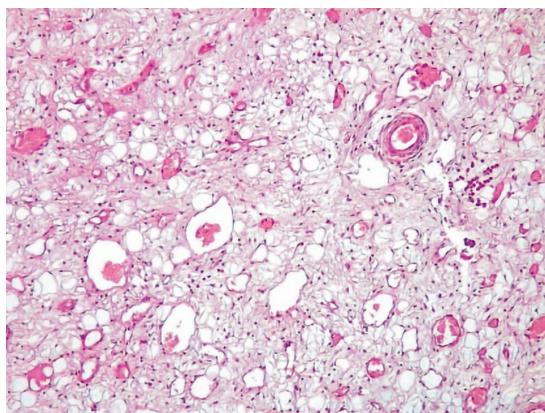


Рис. 3. Грануляционная ткань с выраженным неоангиогенезом, 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

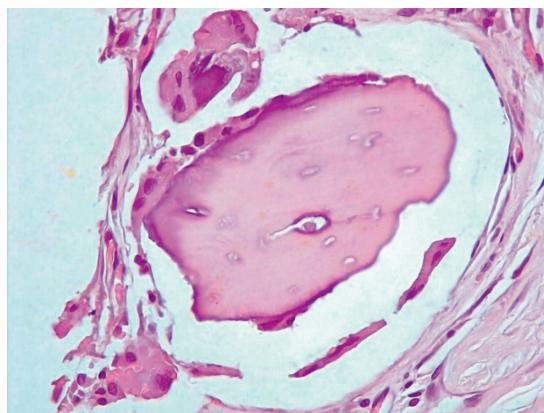


Рис. 4. Формирование остеоида на поверхности некротизированной костной балки имплантата, 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

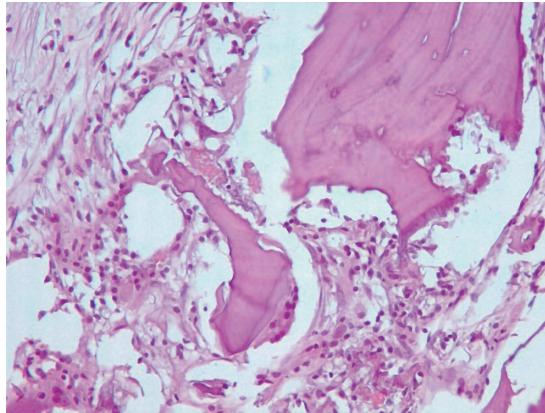


Рис. 5. Остеокласт в лакуне резорбции, 45-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

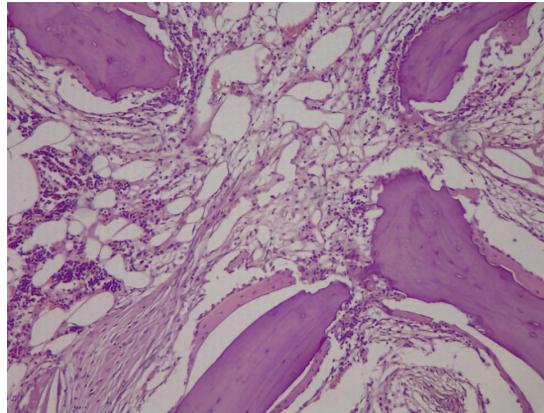


Рис. 6. Волокнистая соединительная ткань с лимфоцитарной инфильтрацией и новообразованными костными балками, 45-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

стически значимое снижение площади воспаления на протяжении 90 сут. Начальная воспалительная фаза является неотъемлемой и необходимой частью каскада заживления кости, так как она запускает миграцию иммунных и стволовых клеток в зону дефекта

[19]. Однако затяжное или хроническое воспаление, характерное для остеомиелитического поражения костей, подавляет регенеративные процессы, ингибируя дифференцировку остеобластов и способствуя формированию фиброзной ткани [20]. Постепенное снижение

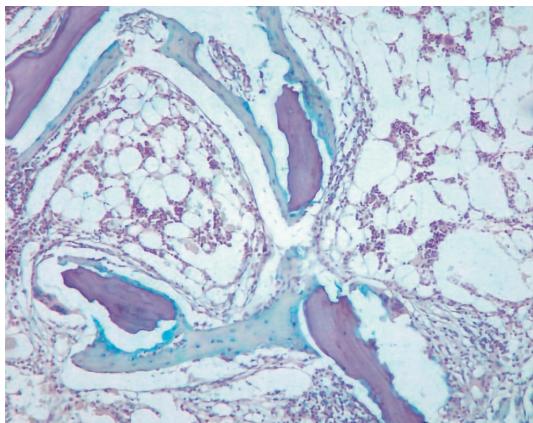


Рис. 7. Новообразованные костные балки среди соединительной ткани и фрагментов имплантата, 45-е сутки. Окраска альциано-вым синим, $\times 50$

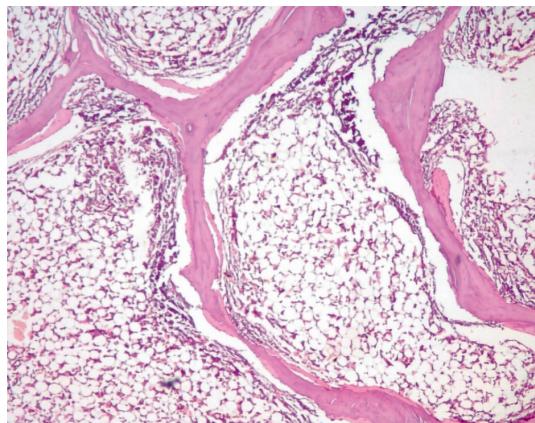


Рис. 8. Вытянутые новообразованные костные балки (30:1), 90-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

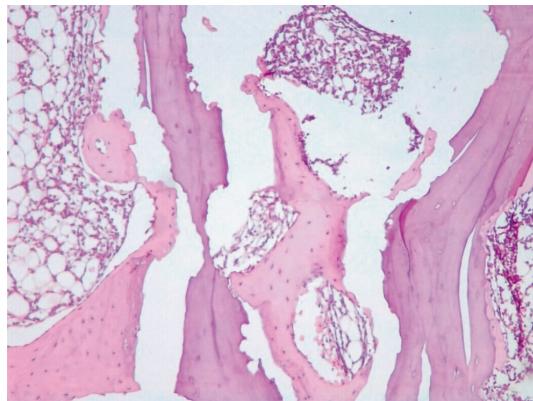


Рис. 9. Новообразованные костные балки средней вытянутости (10:1), 90-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

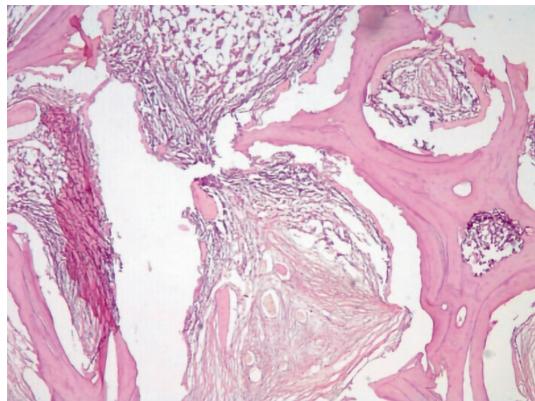


Рис. 10. Некротизированные костные балки имплантата в рыхлой соединительной ткани, 90-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

выраженности воспалительного процесса, зафиксированное в нашем исследовании к 90-м суткам, свидетельствует о высокой биосовместимости материала и его способности создавать микроокружение, благоприятное для перехода от воспалительной фазы к репаративной. Это согласуется с современной концепцией остеоиммунологии, согласно которой своевременное переключение иммунного ответа с провоспалительного на прорегенеративный является критическим условием для успешного костеобразования [21, 22].

Динамика клеточной активности на поверхности имплантата отражает сбалансированность процессов резорбции и формирования новой кости. В нашем исследовании остеокластическая активность, необходимая для резорбции некротизированных участков и ремоделирования самого материала, оставалась относительно стабильной в ранние и промежуточные сроки, незначительно снижаясь к концу наблюдения. Это указывает на то, что материал подвергается постепенной резорбции, освобождая пространство для новой костной ткани. Данный процесс, известный как «ползучее замещение» (creeping substitution), явля-

ется основой успешной интеграции резорбируемых гравитов [23]. Способность материала поддерживать управляемую остеокластическую активность выгодно отличает его от инертных спайсеров, которые не интегрируются в кость и требуют повторного удаления [24].

Наиболее важный показатель остеогенного потенциала материала — прогрессивное нарастание остеобластической активности с пиком на 90-е сутки. Это подтверждает выраженные остеокондуктивные и, вероятно, остеоиндуктивные свойства материала. Выявлена отрицательная корреляция между площадью воспаления и периметром, занятым остеобластами ($r = -0,275$), что указывает: подавление хронического воспаления необходимо для активации остеобластогенеза [25]. Следовательно, антибиотический компонент материала опосредованно усиливает регенерацию, формируя благоприятные условия для функционирования остеобластов [26].

Прогрессивное уменьшение периметра некротизированной кости подтверждает эффективность комплексного лечения остеомиелита. Некротизированная кость (секвестр) не только препятствует регенерации,

но и служит резервуаром бактерий и биопленок, устойчивых к системной антибиотикотерапии [27, 28]. Отсутствие секвестрации в сочетании с локальным высвобождением антибиотика обеспечивает санацию очага и заполнение полостных дефектов после хирургической обработки, что является ключевым условием успешного лечения остеомиелита [29].

Данные исследования позволяют выделить три последовательные, частично перекрывающиеся, фазы интеграции материала, согласующиеся с классическими моделями заживления кости [30]:

- ранняя фаза (14 сут) — выраженная, но контролируемая воспалительная реакция и активная резорбция некротизированных балок; соответствует завершению острой стадии и запуску reparacji, включая ангиогенез и формирование грануляционной ткани [31];
- промежуточная фаза (45 сут) — значимое снижение воспаления на фоне двукратного роста остеобластической активности; соответствует стадии формирования костной мозоли с активным замещением первичного матрикса незрелой костью [32];

- поздняя фаза (90 сут) — переход к ремоделированию: почти полное стихание воспаления, пиковая остеогенная активность и организация новообразованных балок вокруг остатков имплантата; характерно для начала ремоделирования с восстановлением архитектоники кости [33].

Заключение

Оригинальный остеозамещающий материал с антимикробной активностью продемонстрировал высокую эффективность при имплантации в область очага хронического остеомиелита в эксперименте *in vivo*. Отмечена четкая динамика разрешения воспаления и запуска репаративных процессов: постепенная резорбция нежизнеспособных тканей и материала и формирование новой кости без признаков рецидивирования инфекционного процесса. Морфометрический анализ подтвердил физиологичное течение всех фаз репаративного остеогенеза, что обосновывает высокий потенциал клинического применения материала при лечении инфицированных костных дефектов.

Список литературы

1. Миронов С.П., Цискарошвили А.В., Горбатюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы). Гений ортопедии 2019; 25 (4): 610–621. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621. [Mironov S.P., Tsiskarashvili A.V., Gorbatyuk D.S. Chronic post-traumatic osteomyelitis as a problem of contemporary traumatology and orthopedics (literature review). Genij Ortopedii 2019; 25 (4): 610–621 (In Russ.)].
2. Winkler H., Kaudela K., Stoiber A., Menschik F. Bone grafts impregnated with antibiotics as a tool for treating infected implants in orthopedic surgery — one stage revision results. Cell Tissue Bank 2006; 7 (4): 319–323. doi: 10.1007/s10561-006-9010-3.
3. Coraça-Huber D.C., Ammann C.G., Nogler M. et al. Lyophilized allogeneic bone tissue as an antibiotic carrier. Cell Tissue Bank 2016; 17 (4): 629–642. doi: 10.1007/s10561-016-9582-5.
4. Божкова С.А., Касимова А.Р., Борисов А.М., Артиух В.А., Ливенцов В.Н. Клинико-экономическая эффективность использования Фосфомицина и Ванкомицина для импрегнации спейсеров при хирургическом лечении пациентов с перипротезной инфекцией. Забайкальский медицинский вестник 2017; (2): 122–131. [Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Borisov A.M., Artyukh V.A., Liventsov V.N. Clinical and economic efficiency of using Fosfomycin and Vancomycin for spacer impregnation in surgical treatment of patients with periprosthetic infection. Zabaykalskij meditsinskij vestnik 2017; (2): 122–131 (In Russ.)].
5. Касимова А.Р., Божкова С.А., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Рукина А.Н., Тихилов Р.М. Выбор антибиотиков для лечения ортопедической инфекции, вызванной грамположительными возбудителями, по результатам 12-летнего наблюдения. Травматология и ортопедия России 2025; 31 (2): 5–17. doi: 10.17816/2311-2905-17680. [Kasimova A.R., Bozhkova S.A., Tufanova O.S., Gordina E.M., Gvozdetsky A.N., Rukina A.N., Tikhilov R.M. Choice of Antibiotics for the Treatment of Orthopedic Infection Caused by Gram-Positive Pathogens, Based on a 12-Year Follow-Up. Part 1: Penicillins, Cephalosporins, Glycopeptides, Oxazolidinones, Fusidic Acid, Rifampicin. Traumatology and Orthopedics of Russia 2025; 31 (2): 5–17 (In Russ.)].
6. Witsø E., Persen L., Løseth K., Benum P., Bergh K. Cancellous bone as an antibiotic carrier. Acta Orthop. Scand. 2000; 71 (1): 80–84. doi: 10.1080/00016470052943955.
7. Божкова С.А., Гордина Е.М., Марков М.А., Афанасьев А.В., Артиух В.А., Малафеев К.В., Иванькова Е.М. Влияние комбинации ванкомицина с препаратом серебра на длительность антимикробной активности костного цемента и формирование биопленки штаммом MRSA. Травматология и ортопедия России 2021; 27 (2): 54–64. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64. [Bozhkova S.A., Gordina E.M., Markov M.A., Afanasyev A.V., Artyukh V.A., Malafeev K.V., Ivan'kova E.M. The effect of vancomycin and silver combination on the duration of antibacterial activity of bone cement and methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilm formation. Traumatology and Orthopedics of Russia 2021; 27 (2): 54–64 (In Russ.)].
8. Winkler H., Haiden P. Allograft bone as antibiotic carrier. J. Bone Joint Infect. 2017; 2 (1): 52–62. doi: 10.7150/jbji.17466.
9. Ахтымов И.Ф., Куropatkин Г.В., Гатина Э.Б., Кильметов Т.А., Еремин И.К., Курмангалиев Е.Д. Костный цемент и локальная антибиотикотерапия в гнойной остеологии. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 2014; 21 (3): 81–87. doi: 10.17816/vto20140381-87. [Akhtyamov I.F., Kuropatkin G.V., Gatina E.B., Kil'metov T.A., Eryomin I.K., Kurmangaliев E.D. Bone cement and local antibiotic therapy in purulent osteology. N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics 2014; 21 (3): 81–87 (In Russ.)].
10. Афанасьев А.В., Божкова С.А., Артиух В.А., Соломин Л.Н. Результат этапного лечения хронического рецидивирующего остеомиелита голени. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2017; 176 (1): 93–96. [Afanashev A.V., Bozhkova S.A., Artyukh V.A., Solomin L.N. Result of staged treatment of chronic recurrent tibial osteomyelitis. Vestnik khirurgii imeni II Grekova 2017; 176 (1): 93–96 (In Russ.)].

11. Yoo M.-C., Kim K.-I., Hahn C.-S., Parvizi J. Long-term followup of vascularized fibular grafting for femoral head necrosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2008; 466 (5): 1133–1140. doi: 10.1007/s11999-008-0204-9.
12. Конев В., Божкова С., Нетылько Г. и др. Влияние хирургической тактики на эффективность лечения остеомиелита и перифокальные реакции тканей в области дефекта в эксперименте. Актуальные проблемы травматологии и ортопедии 2016: 90–95. [Konev V., Bozhkova S., Netylko G. et al. Effect of surgical tactics on the effectiveness of osteomyelitis treatment and perifocal tissue reactions in the defect area in experiment. Aktualnye problemy travmatologii i ortopedii 2016: 90–95 (In Russ.)].
13. Kundu B., Soundrapandian C., Nandi S.K. et al. Development of new localized drug delivery system based on ceftriaxonesubbactam composite drug impregnated porous hydroxyapatite: a systematic approach for in vitro and in vivo animal trial. *Pharm. Res.* 2010; 27 (8): 1659–1676. doi: 10.1007/s11095-010-0166-y.
14. Winkler H. Treatment of chronic orthopaedic infection. *EFORT Open Rev.* 2017; 2 (5): 110–116. doi: 10.1302/2058-5241.2160063.
15. Gomez M.M., Tan T.L., Manrique J., Deirmengian G.K., Parvizi J. The fate of spacers in the treatment of periprosthetic joint infection. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2015; 97 (18): 1495–1502. doi: 10.2106/JBJS.N.00958.
16. Liu Y., He L., Cheng L. et al. Enhancing bone grafting outcomes: a comprehensive review of antibacterial artificial composite bone scaffolds. *Med. Sci Monit.* 2023; 29: e939972. doi: 10.12659/MSM.939972.
17. Parfitt A.M., Drezner M.K., Glorieux F.H., Kanis J.A., Malluche H., Meunier P.J., Ott S.M., Recker R.R. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* 1987; 2 (6): 595–610. doi: 10.1002/jbmr.5650020617.
18. Dempster D.W., Compston J.E., Drezner M.K., Glorieux F.H., Kanis J.A., Malluche H., Meunier P.J., Ott S.M., Recker R.R., Parfitt A.M. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* 2013; 28 (1): 2–17. doi: 10.1002/jbmr.1805.
19. Claes L., Recknagel S., Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8 (3): 133–143. doi: 10.1038/nrrheum.2012.1.
20. Xiong Y., Mi B.-B., Lin Z. et al. The role of the immune microenvironment in bone, cartilage, and soft tissue regeneration: from mechanism to therapeutic opportunity. *Mil. Med. Res.* 2022; 9 (1): 65. doi: 10.1186/s40779-022-00426-8.
21. Amarasekara D.S., Kim S., Rho J. Regulation of osteoblast differentiation by cytokine networks. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (6): 2851. doi: 10.3390/ijms22062851.
22. Gibon E., Lu L.Y., Nathan K., Goodman S.B. Inflammation, ageing, and bone regeneration. *J. Orthop. Translat.* 2017; 10: 28–35. doi: 10.1016/j.jot.2017.04.002.
23. Oryan A., Kamali A., Moshiri A., Baharvand H., Daemi H. Chemical crosslinking of biopolymeric scaffolds: current knowledge and future directions of crosslinked engineered bone scaffolds. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018; 107: 678–688. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.184.
24. Lee S.S., Du X., Kim I., Ferguson S.J. Scaffolds for bone-tissue engineering. *Matter.* 2022; 5 (9): 2722–2759. doi: 10.1016/j.matt.2022.06.003.
25. Haftner-Luntzer M., Weber B., Morioka K. et al. Altered early immune response after fracture and traumatic brain injury. *Front Immunol.* 2023; 14: 1074207. doi: 10.3389/fimmu.2023.1074207.
26. Metsemakers W.-J., Morgenstern M., McNally M. et al. Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. *Injury* 2018; 49 (3): 505–510. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.040.
27. Masters E.A., Trombetta R.P., de Mesy Bentley K.L. et al. Evolving concepts in bone infection: redefining «biofilm», «acute vs. chronic osteomyelitis», «the immune proteome» and «local antibiotic therapy». *Bone Res.* 2019; 7 (1): 20. doi: 10.1038/s41413-019-0061-z.
28. Gbejuade H.O., Lovering A.M., Webb J.C. The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections: a review. *Acta Orthop.* 2015; 86 (2): 147–158. doi: 10.3109/17453674.2014.966290.
29. Depuyere M., Kuehl R., Metsemakers W.-J. et al. Recommendations for systemic antimicrobial therapy in fracture-related infection: a consensus from an international expert group. *J. Orthop. Trauma.* 2020; 34 (1): 30–41. doi: 10.1097/BOT.0000000000001626.
30. Marsell R., Einhorn T.A. The biology of fracture healing. *Injury* 2011; 42 (6): 551–555. doi: 10.1016/j.injury.2011.03.031.
31. Schlundt C., El Khassawna T., Serra A. et al. Macrophages in bone fracture healing: their essential role in endochondral ossification. *Bone* 2018; 106: 78–89. doi: 10.1016/j.bone.2015.10.019.
32. Dimitriou R., Jones E., McGonagle D., Giannoudis P.V. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med.* 2011; 9 (1): 66. doi: 10.1186/1741-7015-9-66.
33. Maruyama M., Rhee C., Utsunomiya T. et al. Modulation of the inflammatory response and bone healing. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 386. doi: 10.3389/fendo.2020.00386.

Поступила в редакцию: 04.09.2025 г.

Сведения об авторах:

Антипов Александр Павлович — врач травматолог-ортопед ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; e-mail: a.p.antipov@yandex.ru; ORCID 0000-0002-9004-5952;

Божкова Светлана Анатольевна — доктор медицинских наук, заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2083-2424;

Корнева Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; e-mail: ks1546@yandex.ru; ORCID 0000-0002-8080-904X; **Соловьева Анастасия Евгеньевна** — врач-патологоанатом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68; врач-патологоанатом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; ORCID 0009-0002-4192-8350;

Семенова Ольга Валерьевна — лаборант вивария ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8.