

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto466576>

Клинико-патогенетическое значение микрососудистого компонента костной ткани

А.А. Агафонова, А.И. Крупаткин, А.И. Дорохин

НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Кровообращение и микроциркуляция костной ткани являются неотъемлемыми компонентами поддержания её обменных и репаративных процессов. Газообмен, транспорт питательных веществ и выведение продуктов метаболизма невозможны без участия костной микроциркуляторно-тканевой системы. Для регенерации костной ткани характерна спаренность ангиогенеза и остеогенеза, что позволяет применять показатели микроциркуляции в качестве дополнительных критериев состояния репаративных процессов. В клинике наиболее целесообразно использование неинвазивных методов диагностики состояния периферического кровообращения и микроциркуляции, которые позволяют оценить динамику сосудистого фактора при патологии кости, в том числе после переломов.

Ключевые слова: микроциркуляция; костная ткань; регенерация; лазерная доплеровская флоуметрия; оптические системы; высокочастотная доплерография.

Как цитировать:

Агафонова А.А., Крупаткин А.И., Дорохин А.И. Клинико-патогенетическое значение микрососудистого компонента костной ткани // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2023. Т. 30, № 3. С. 357–366. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto466576>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto466576>

Clinical and pathogenetic significance of the microvascular component of bone tissue

Anastasia A. Agafonova, Alexandr I. Krupatkin, Alexandr I. Dorokhin

Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Bone tissue's blood circulation and microcirculation are critical to its metabolic and reparative processes. Without the participation of the bone microcirculatory tissue system, it is difficult to exchange oxygen and carbon dioxide, transport of nutrients, and excrete metabolic products. The regeneration of bone tissue is characterized by the pairing of angiogenesis and osteogenesis, which allows the use of microcirculation indicators as additional criteria for the state of reparative processes. Non-invasive approaches for detecting the state of peripheral circulation and microcirculation, which would enable assessing the dynamics of the vascular factor in bone pathology, including after fractures, are most practical in the clinic.

Keywords: microcirculation; bone tissue; regeneration; laser Doppler flowmetry; optical systems; high-frequency dopplerography.

To cite this article:

Agafonova AA, Krupatkin AI, Dorokhin AI. Clinical and pathogenetic significance of the microvascular component of bone tissue. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2023;30(3):357–366. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto466576>

Received: 30.05.2023

Accepted: 21.07.2023

Published: 06.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Кровообращение и микроциркуляция костной ткани являются важными компонентами поддержания и активации её обменных и регенеративных процессов. Газообмен, транспорт питательных веществ и выведение продуктов метаболизма невозможны без участия костной микроциркуляторно-тканевой системы. Синтез коллагена и экспрессия факторов роста инициируют ферменты гидроксилазу и циклооксигеназу, работу которых обеспечивает непрерывное поступление кислорода из микроциркуляторного русла [1, 2]. Эндотелиальные клетки сосудистой стенки функционально взаимосвязаны с клетками костной ткани: клетки костной ткани секретируют ангиогенные факторы, тогда как эндотелиальные клетки продуцируют ангиокринные факторы, регулирующие метаболические процессы в кости [2]. Костный мозг также обладает развитым микроциркуляторным руслом, обеспечивающим жизнедеятельность стволовых клеток и клеток-предшественников [1, 3].

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Авторами был проведён обширный поиск и анализ научных отечественных и зарубежных статей с использованием таких баз данных, как PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar и eLibrary.Ru. Данный обзор литературы отражает современные подходы в диагностике состояния периферического кровообращения и микроциркуляции костной ткани, а также его клинико-патогенетическое значение в процессах регенерации кости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Микроциркуляция костной ткани

Питающие артерии и высоковаккуляризованная надкостница являются основными источниками кровоснабжения кости [5]. При этом система кровообращения распределена в кости неоднородно — в эпифизарной области длинных костей кровотоки интенсивнее, чем в диафизарной [6]. Система фолькмановских каналов обеспечивает приток артериальной крови к микрососудистой системе костного мозга, сосуды внутри гаверсовых каналов распределяют потоки для кортикального кровоснабжения кости. Однако незрелая костная ткань у детей имеет неорганизованную систему гаверсовых и фолькмановских каналов, дифференциация которых происходит только после окончательного созревания кости [7].

Сосудистые сети длинных костей имеют два типа капилляров — H и L. В метафизарной области в непосредственной близости к зоне роста содержатся капилляры типа H, в диафизарной области — капилляры типа L. Сосуды типа H играют решающую роль в замещении хрящевого матрикса костной тканью во время развития и регенерации кости [8]. Эмиссарные вены и вены

надкостничного сплетения отвечают за венозный отток крови от кости [9].

Кроме того, между надкостницей и костным мозгом существуют дополнительные внутрикостные сосудистые сети, транскортикальные капилляры, обеспечивающие непосредственную связь между микроциркуляторной системой надкостницы и костным мозгом [10]. На экспериментальных моделях было доказано, что 80% артериального кровотока и 59% венозного составляют систему транскортикальных капилляров. У человека наличие такого типа капилляров было выявлено путём магнитно-резонансной томографии в сверхвысоком поле и дополнительного гистологического исследования.

Спаренность кровообращения и остеогенеза в процессе регенерации костной ткани

В процессе остеогенеза существует тесная взаимосвязь динамики кровотока и активности регенерации костной ткани. Без достаточного трофического обеспечения и прежде всего сосудистого компонента трофики, доставки оптимального количества кислорода и питательных веществ невозможно обеспечение адекватной тканевой регенерации. Для адекватного обеспечения потребностей остеогенеза восстановление кровотока в зоне регенерации костной ткани должно по времени предшествовать ей и модулироваться восстановительными процессами [11, 12].

Регенерация костной ткани имеет определённые фазы, в реализации каждой из которых микроциркуляторное русло играет существенную роль. Формирование гематомы и стаз крови между отломками являются компонентами первой фазы регенерации. В области перелома возникает некротический процесс, гипоксия тканей. Гипоксия активирует работу остеокластов и инициирует образование грануляционной ткани. В среднем начиная со второй недели происходит формирование сосудистой сети за счёт активации ангиогенеза и прорастания из сосудов мягких тканей, окружающих кость. В гематоме между отломками содержатся ангиогенные факторы, необходимые для формирования сосудистой сети, обеспечивающей восстановление нормальной циркуляции, и удаления некротизированных очагов [13, 14]. При удалении гематомы из места перелома происходит нарушение восстановления костной ткани, однако её трансплантация активирует регенеративный процесс [15]. Проангиогенные факторы роста, высвобожденные из гематомы, участвуют в транспорте фибробластов, воспалительных клеток, клеток-предшественников остеобластов и стимуляции ангиогенеза из костного мозга, надкостницы и кортикального слоя. Окончательное ремоделирование кости сопровождается полным восстановлением сосудистой сети.

Один из основных медиаторов ангиогенеза — фактор роста эндотелия сосудов — отвечает, кроме прочего, за хемотаксис остеобластов. Ангиопоэтин, тромбин,

при помощи методов, использующих оптические системы ближнего инфракрасного диапазона [26]. Эти методы имеют разные физические свойства и прикладное применение. Наибольший интерес для травматологии и ортопедии представляют лазерная доплеровская флоуметрия, фотоплетизмография, инфракрасная спектроскопия и др. [20]. Данные методы диагностики основаны на передаче и приёме оптических волн определённой длины (600–1200 нм). Оптические системы ближнего инфракрасного диапазона направлены на определение таких параметров микроциркуляторно-тканевых систем, как скорость потока эритроцитов, уровень оксигенации тканей, объёмные характеристики кровотока. Наиболее широкие возможности предоставляет метод лазерной доплеровской флоуметрии, позволяя провести также расчёт нутритивного и шунтового кровотока, определить количественные параметры регуляции кровотока со стороны эндотелиальных, нейрогенных, миогенных факторов, веноулярного звена и перфузионного давления, показатели окислительного метаболизма. Вследствие модульного характера регуляции кровообращения конечности показано, что величины кровотока кожи в проекции перелома или патологического очага кости прямо коррелируют с характеристиками костной гемодинамики. Основными преимуществами оптических систем являются их безопасность и неинвазивность [27].

В травматологии и ортопедии оптические системы ближнего инфракрасного диапазона многократно использовались для оценки динамики консолидации перелома при травме, восстановления микроциркуляции после эндопротезирования, костнопластических операций с применением трансплантата, мониторинга степени активности патологического процесса при остеомиелите, при артрозах и артритах различной этиологии, диспластических заболеваниях скелета, остеопорозе [22, 23, 26–28, 30–35]. Основное прикладное значение данных методов в травматологии и ортопедии состоит в оценке гемодинамических процессов в костной ткани в норме и в патологических условиях.

Лазерная доплеровская флоуметрия является одним из самых широко используемых методов. В основе данного метода лежит зондирование ткани монохроматическим излучением с длинами волн 632, 780, 785 или 830 нм, которое отражается от движущихся эритроцитов. Измеряемый показатель микроциркуляции содержит информацию о концентрации движущихся эритроцитов и скорости их движения в данном объёме зондируемой ткани [18, 34, 35]. Метод ЛДФ успешно применяется для исследования микроциркуляции в условиях переломов, после реконструктивных вмешательств, при патологических образованиях костной ткани [42–44]. В работе С.П. Миронова с соавт. продемонстрирована эффективность оценки микроциркуляции в проекции костного очага с помощью лазерной доплеровской флоуметрии для определения метаболической зрелости

гетеротопических оссификатов перед их хирургическим лечением. Для этого использовали значения показателя микроциркуляции M и амплитуды миогенных осцилляций в вейвлет-спектре колебаний кровотока. В случаях, когда величина M не превышает контрольные величины, а в вейвлет-спектре отсутствуют миогенные осцилляции или их амплитуда снижена по сравнению с контрольными величинами, устанавливается факт завершённости процесса образования остеоида и его минерализации, достаточная метаболическая зрелость оссификата и целесообразность хирургического этапа лечения. При высоких величинах M и амплитуд миогенных осцилляций, которые доминируют в вейвлет-спектре, определяются высокая активность регенераторного процесса, незавершённость образования остеоида и его минерализации, а значит, преждевременность хирургического лечения оссификата [36].

В исследовании А.А. Вековцева с соавт. методом ЛДФ оценивался ранний этап ангиогенеза в непосредственной близости к кости у детей после закрытой ручной репозиции на 3-и, 8-е и 16-е сутки [39]. Поздний этап ангиогенеза как фактор успешного течения репаративной регенерации кости у детей при переломах костей голени изучался в работе А.И. Дорохина с соавт. [40]. Активность микросудистого кровотока методом ЛДФ исследовалась у детей через 4–6 недель после перелома при наличии рентгенографических признаков консолидации, что позволило более точно определить индивидуальные особенности микрогемодинамики.

Спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне основана на пространственно разрешённых или модифицированных алгоритмах закона Beer–Lambert. Применяется не менее 2–3 дискретных длин волн (600–1200 нм) для обнаружения изменений концентрации оксигенированного и дезоксигенированного гемоглобина [39, 40]. Данный метод применялся для исследования оксигенации в пяточной кости, проксимальном и дистальных отделах лучевой кости, большом вертеле бедренной кости и показал свою эффективность. Кроме того, возможности данного подхода связаны с тем, что внедрение широкополосного зондирования позволяет исследовать не только оксигенацию и микроциркуляцию кости, но и особенности биохимического молекулярного состава костной ткани (липидов, коллагена и других компонентов). Это представляет особый интерес, в частности, при остеопорозе [41, 42].

Фотоплетизмография позволяет оценить интегральную макро- и микроциркуляторную активность в коже, мышцах и костной ткани, но её недостатком является ограниченный набор количественных параметров [42–45]. Так, для исследования гемодинамики в костной ткани надколенника был разработан накожный фотоплетизмографический датчик, располагающийся на коже надколенника. С его помощью оценивались особенности перфузии кости при пателлофemorальном болевом синдроме, было

выявлено значительное уменьшение кровотока в костной ткани [46]. J.H. Siamwala с соавт. применяли фотоплетизмографию для оценки перфузионной способности костей голени в условиях микрогравитации [47]. В некоторых испытаниях использовали оборудование для отдельного фотоплетизмографического исследования кровотока кожи и кости [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроциркуляторное русло, обеспечивающее кровоснабжение и метаболизм костной ткани, играет важную роль в жизнедеятельности и репаративной регенерации кости. Для регенерации костной ткани характерна тесная временная и пространственная спаренность ангиогенеза и остеогенеза, что позволяет применять показатели микроциркуляции в качестве дополнительных критериев состояния репаративных процессов. В клинике наиболее целесообразно использование неинвазивных методов диагностики состояния периферического кровообращения, которые позволяют оценить динамику сосудистого фактора при патологии кости, в том числе после переломов. Безопасность и неинвазивность этих методов являются их основными преимуществами. Наибольший интерес представляют методики, в основе которых лежат оптические системы ближнего инфракрасного диапазона

и ультразвуковые подходы. Необходимы дальнейшее совершенствование и разработка неинвазивных методов, высокоселективных для регистрации костного кровообращения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Не указан.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Author's contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. Not specified.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prisby R.D. Bone Marrow Microvasculature // *Compr Physiol*. 2020. Vol. 10, № 3. P. 1009–1046. doi: 10.1002/cphy.c190009
2. Abboud C. Human bone marrow microvascular endothelial cells: Elusive cells with unique structural and functional properties // *Exp Hematol*. 1995. Vol. 23, № 1. P. 1–3.
3. Morikawa T., Tamaki S., Fujita S., Suematsu M., Takubo K. Identification and local manipulation of bone marrow vasculature during intravital imaging // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 6422. doi: 10.1038/s41598-020-63533-3
4. Acar M., Kocherlakota K.S., Murphy M.M., Peyer J.G., Oguro H., Inra C.N., Zhao Z., Luby-Phelps K., Morrison S.J. Deep imaging of bone marrow shows non-dividing stem cells are mainly perisinusoidal // *Nature*. 2015. Vol. 526, № 7571. P. 126–130. doi: 10.1038/nature15250
5. De Saint-Georges L., Miller S.C. The microcirculation of bone and marrow in the diaphysis of the rat hemopoietic long bones // *Anat Rec*. 1992. Vol. 233, № 2. P. 169–177. doi: 10.1002/ar.1092330202
6. Kusumbe A.P., Ramasamy S.K., Adams R.H. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone // *Nature*. 2014. Vol. 507, № 7492. P. 323–328. doi: 10.1038/nature13145
7. Asghar A., Kumar A., Narayan R.K., Naaz S. Is the cortical capillary renamed as the transcortical vessel in diaphyseal vascularity? // *Anat Rec (Hoboken)*. 2020. Vol. 303, № 11. P. 2774–2784. doi: 10.1002/ar.24461
8. Xu Z., Kusumbe A.P., Cai H., Wan Q., Chen J. Type H blood vessels in coupling angiogenesis-osteogenesis and its application in bone tissue engineering // *Theranostics*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 426–436. doi: 10.7150/thno.34126.eCollection 2020
9. Ramasamy S.K., Kusumbe A.P., Itkin T., Gur-Cohen S., Lapidot T., Adams R.H. Regulation of hematopoiesis and osteogenesis by blood vessel-derived signals // *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2016. № 32. P. 649–675. doi: 10.1146/annurev-cellbio-111315-124936
10. Grüneboom A., Hawwari I., Weidner D., Culemann S., Müller S., Henneberg S., Gunzer M. A network of trans-cortical capillaries as mainstay for blood circulation in long bones // *Nat Metab*. 2019. Vol. 1, № 2. P. 236–250. doi: 10.1038/s42255-018-0016-5
11. Qin Q., Lee S., Patel N., Walden K., Gomes-Salazar M., Levi B., James A.W. Neurovascular coupling in bone regeneration // *Exp Mol Med*. 2022. Vol. 54, № 11. P. 1844–1849. doi: 10.1038/s12276-022-00899-6
12. Панин М.А., Загородний Н.В., Абакиров М.Д., Бойко А.В., Ананьин Д.А. Декомпрессия очага некроза головки бедренной кости. Обзор литературы // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2021. Т. 28, № 1. С. 65–76. doi: 10.17816/vto59746
13. Stegen S., Carmeliet G. The skeletal vascular system — Breathing life into bone tissue // *Bone*. 2018. № 115. P. 50–58. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.022
14. Schindeler A., McDonald M.M., Bokko P., Little D.G. Bone remodeling during fracture repair: the cellular picture // *Semin Cell Dev Biol*. 2008. Vol. 19, № 5. P. 459–466. doi: 10.1016/j.semcdb.2008.07.004
15. Street J., Winter D., Wang J.H., Wakai A., McGuinness A., Redmond H.P. Is human fracture hematoma inherently

- angiogenic? // *Clin Orthop Relat Res*. 2000. № 378. P. 224–237. doi: 10.1097/00003086-200009000-00033
16. Sivaraj K.K., Adams R.H. Blood vessel formation and function in bone // *Development*. 2016. Vol. 143, № 15. P. 2706–2715. doi: 10.1242/dev.136861
17. Chim S.M., Tickner J., Chow S.T., Kuek V., Guo B., Zhang G., Xu J. Angiogenic factors in bone local environment // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2013. Vol. 24, № 3. P. 297–310. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.03.008
18. Street J., Bao M., Guzman L., Bunting S., Peale F.V., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover // *Proc Natl Acad Sci U. S. A*. 2002. Vol. 99, № 15. P. 9656–9661. doi: 10.1073/pnas.152324099
19. Maes C., Carmeliet G., Schipani E. Hypoxia-driven pathways in bone development, regeneration and disease // *Nat Rev Rheumatol*. 2012. Vol. 8, № 6. P. 358–366. doi: 10.1038/nrrheum.2012.3
20. Meertens R., Casanova F., Knapp K.M., Thorn C., Strain W.D. Use of near-infrared systems for investigations of hemodynamics in human *in vivo* bone tissue: A systematic review // *J Orthop Res*. 2018. Vol. 36. № 10. P. 2595–2603. doi: 10.1002/jor.24035
21. Peng H., Wright V., Usas A., Gearhart B., Shen H., Cummin J., Huard J. Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4 // *J Clin Invest*. 2002. Vol. 110, № 6. P. 751–759. doi: 10.1172/JCI15153
22. Батпенев Н.Д., Рахимов С.К., Степанов А.А., Оразбаев Д.А., Манекенова К.Б., Смайлова Г.К. Морфофункциональная перестройка костной ткани при перипротезных переломах в зоне бедренного компонента эндопротеза // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2020. Т. 27, № 2. С. 24–29. doi: 10.17816/vto202027224-29
23. Миронов С.П., Еськин Н.А., Крупаткин А.И., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г. Патофизиологические аспекты микроциркуляции мягких тканей в проекции ложных суставов длинных костей // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2012. № 4. С. 22–26.
24. Патент РФ на изобретение № 2501526/20.12.2013. Миронов С.П., Еськин Н.А., Крупаткин А.И., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г. Способ прогнозирования течения репаративного остеогенеза при хирургическом лечении ложных суставов длинных трубчатых костей. Режим доступа: <http://allpatents.ru/patent/2501526.html?ysclid=lloy82reqc265613020>
25. Щуров В.А. Динамика скорости кровотока по артериям костного регенерата конечностей и мозгового кровотока при выполнении функциональных проб и изменении режима лечения // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2018. Т. 17, № 4. С. 51–56. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-51-56
26. Писарев В.В., Львов С.Е., Васин И.В. Показатели регионарной гемодинамики раннего послеоперационного периода при остеосинтезе переломов костей голени // *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2012. Т. 17, № 4. С. 34–37.
27. Aziz S.M., Khambatta F., Vaithianathan T., Thomas J.C., Clark J.M., Marshall R. A near infrared instrument to monitor relative hemoglobin concentrations of human bone tissue *in vitro* and *in vivo* // *Rev Sci Instrum*. 2010. Vol. 81, № 4. P. 043111. doi: 10.1063/1.3398450
28. Ganse B., Bohle F., Pastor T., Gueorguiev B., Altgassen S., Gradl G., Kim B., Modabber A., Nebelung S., Hildebrand F., Knobe M. Microcirculation after trochanteric femur fractures: a prospective cohort study using non-invasive laser-doppler spectrophotometry // *Front Physiol*. 2019. № 10. P. 236. doi: 10.3389/fphys.2019.00236
29. Hughes S.S., Cammarata A., Steinmann S.P., Pellegrini V.D. Effect of standard total knee arthroplasty surgical dissection on human patellar blood flow *in vivo*: an investigation using laser doppler flowmetry // *J South Orthop Assoc*. 1998. Vol. 7, № 3. P. 198–204.
30. Nicholls R.L., Green D., Kuster M.S. Patella intraosseous blood flow disturbance during a medial or lateral arthrotomy in total knee arthroplasty: a laser Doppler flowmetry study // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2006. Vol. 14, № 5. P. 411–416. doi: 10.1007/s00167-005-0703-0
31. Cai Z.G., Zhang J., Zhang J.G., Zhao F.Y., Yu G.Y., Li Y., Ding H.S. Evaluation of near infrared spectroscopy in monitoring postoperative regional tissue oxygen saturation for fibular flaps // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008. Vol. 61, № 3. P. 289–96. doi: 10.1016/j.bjps.2007.10.047
32. Duwelius P.J., Schmidt A.H. Assessment of bone viability in patients with osteomyelitis: preliminary clinical experience with laser Doppler flowmetry // *J Orthop Trauma*. 1992. Vol. 6, № 3. P. 327–332. doi: 10.1097/00005131-199209000-00010
33. Beaulé P.E., Campbell P., Shim P. Femoral head blood flow during hip resurfacing // *Clin Orthop Relat Res*. 2007. № 456. P. 148–152. doi: 10.1097/01.blo.0000238865.77109.af
34. Bassett G.S., Barton K.L., Skaggs D.L. Laser Doppler flowmetry during open reduction for developmental dysplasia of the hip // *Clin Orthop Relat Res*. 1997. № 340. P. 158–164. doi: 10.1097/00003086-199707000-00020
35. Meertens R., Knapp K., Strain D., Casanova F., Ball S., Fulford J., Thorn C. *In vivo* Measurement of Intraosseous Vascular Haemodynamic Markers in Human Bone Tissue Utilising Near Infrared Spectroscopy // *Front Physiol*. 2021. № 12. P. 738239. doi: 10.3389/fphys.2021.738239
36. Крупаткин А.И. Колебательные процессы и диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2018. Т. 17, № 3. С. 4.
37. Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014. Т. 13, № 1. С. 83–99. doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99
38. Патент РФ на изобретение № 2514110/27.04.2014. Миронов С.П., Крупаткин А.И., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Дан И.М., Арсеньев И.Г. Способ определения степени метаболической зрелости гетеротопических оссификатов перед их хирургическим лечением. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2514110C1_20140427?ysclid=lloz22zi55248599167
39. Вековцев А.А., Тохириён Б., Слизовский Г.В., Позняковский В.М. Клинические испытания витаминно-минерального комплекса для лечения детей с травматологическим профилем // *Вестник ВГУИТ*. 2019. Т. 81, № 2. С. 147–153. doi: 10.20914/2310-1202-2019-2-147-153
40. Дорохин А.И., Крупаткин А.И., Адрианова А.А., Худик В.И., Сорокин Д.С., Курышев Д.А., Букчин Л.Б. Закрытые переломы дистального отдела костей голени. Разнообразие форм и лечения (на примере старших возрастных групп). Ближайшие результаты // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021. Т. 3, № 1. С. 11–23. doi: 10.36425/rehab63615

41. Baker W.B., Parthasarathy A.B., Busch D.R., Mesquita R.C., Greenberg J.H., Yodh A.G. Modified Beer-Lambert law for blood flow // *Biomed Opt Express*. 2014. Vol. 5, № 11. P. 4053–75. doi: 10.1364/BOE.5.004053
42. Bläsius F.M., Link B.C., Beeres F.J., Iselin L.D., Leu B.M., Gueorguiev B., Knoke M. Impact of surgical procedures on soft tissue microcirculation in calcaneal fractures: a prospective longitudinal cohort study // *Injury*. 2019. Vol. 50, № 12. P. 2332–2338. doi: 10.1016/j.injury.2019.10.004
43. Becker R.L., Siamwala J.H., Macias B.R., Hargens A.R. Tibia Bone Microvascular Flow Dynamics as Compared to Anterior Tibial Artery Flow During Body Tilt // *Aerospace Medicine and Human Performance*. 2018. Vol. 89, № 4. P. 357–364. doi: 10.3357/amhp.4928.2018
44. Pifferi A., Torricelli A., Taroni P., Bassi A., Chikoidze E., Giambattistelli E., Cubeddu R. Optical biopsy of bone tissue: a step toward the diagnosis of bone pathologies // *J Biomed Opt*. 2004. Vol. 9, № 3. P. 474–80. doi: 10.1117/1.1691029
45. Sekar S.V., Pagliuzzi M., Negredo E., Martelli F., Farina A., Dalla Mora A., Lindner C., Farzam P., Perez-Alvarez N., Puig J., Taroni P., Pifferi A., Durduran T. *In vivo*, non-invasive characterization of human bone by hybrid broadband (600–1200 nm) diffuse optical and correlation spectroscopies // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 12. P. e0168426. doi: 10.1371/journal.pone.0168426
46. Naslund J., Pettersson J., Lundeberg T., Linnarsson D., Lindberg L.G. Noninvasive continuous estimation of blood flow changes in human patellar bone // *Med Biol Eng Comput*. 2006. Vol. 44, № 6. P. 501–9. doi: 10.1007/s11517-006-0070-0
47. Siamwala J.H., Lee P.C., Macias B.R., Hargens A.R. Lower-body negative pressure restores leg bone microvascular flow to supine levels during head-down tilt // *J Appl Physiol*. 2015. Vol. 119, № 2. P. 101–9. doi: 10.1152/jappphysiol.00028.2015
48. Mateus J., Hargens A.R. Photoplethysmography for non-invasive *in vivo* measurement of bone hemodynamics // *Physiol Meas*. 2012. Vol. 33, № 6. P. 1027–1042. doi: 10.1088/0967-3334/33/6/1027

REFERENCES

1. Prisby RD. Bone Marrow Microvasculature. *Compr Physiol*. 2020;10(3):1009–1046. doi: 10.1002/cphy.c190009
2. Abboud C. Human bone marrow microvascular endothelial cells: Elusive cells with unique structural and functional properties. *Exp Hematol*. 1995;23(1):1–3.
3. Morikawa T, Tamaki S, Fujita S, Suematsu M, Takubo K. Identification and local manipulation of bone marrow vasculature during intravital imaging. *Scientific Reports*. 2020;10(1):6422. doi: 10.1038/s41598-020-63533-3
4. Acar M, Kocherlakota KS, Murphy MM, Peyer JG, Oguro H, Inra CN, Zhao Z, Luby-Phelps K, Morrison SJ. Deep imaging of bone marrow shows non-dividing stem cells are mainly perisinusoidal. *Nature*. 2015;526(7571):126–130. doi: 10.1038/nature15250
5. De Saint-Georges L, Miller SC. The microcirculation of bone and marrow in the diaphysis of the rat hemopoietic long bones. *Anat Rec*. 1992;233(2):169–177. doi: 10.1002/ar.1092330202
6. Kusumbe AP, Ramasamy SK, Adams RH. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone. *Nature*. 2014;507(7492):323–328. doi: 10.1038/nature13145
7. Asghar A, Kumar A, Narayan RK, Naaz S. Is the cortical capillary renamed as the transcortical vessel in diaphyseal vascularity? *Anat Rec (Hoboken)*. 2020;303(11):2774–2784. doi: 10.1002/ar.24461
8. Xu Z, Kusumbe AP, Cai H, Wan Q, Chen J. Type H blood vessels in coupling angiogenesis-osteogenesis and its application in bone tissue engineering. *Theranostics*. 2020;10(1):426–436. doi: 10.7150/thno.34126.eCollection 2020
9. Ramasamy SK, Kusumbe AP, Itkin T, Gur-Cohen S, Lapidot T, Adams RH. Regulation of hematopoiesis and osteogenesis by blood vessel-derived signals. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2016;(32):649–675. doi: 10.1146/annurev-cellbio-111315-124936
10. Grüneboom A, Hawwari I, Weidner D, Culemann S, Müller S, Henneberg S, Gunzer M. A network of trans-cortical capillaries as mainstay for blood circulation in long bones. *Nat Metab*. 2019;1(2):236–250. doi: 10.1038/s42255-018-0016-5
11. Qin Q, Lee S, Patel N, Walden K, Gomes-Salazar M, Levi B, James AW. Neurovascular coupling in bone regeneration. *Exp Mol Med*. 2022;54(11):1844–1849. doi: 10.1038/s12276-022-00899-6
12. Panin MA, Zagorodny NV, Abakirov MD, Boyko AV, Ananyin DA. Decompression of the femoral head necrosis focus. Literature review. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2021;28(1):65–76. (In Russ). doi: 10.17816/vto59746
13. Stegen S, Carmeliet G. The skeletal vascular system — Breathing life into bone tissue. *Bone*. 2018;(115):50–58. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.022
14. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: the cellular picture. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2008;19(5):459–466. doi: 10.1016/j.semcdb.2008.07.004
15. Street J, Winter D, Wang JH, Wakai A, McGuinness A, Redmond HP. Is human fracture hematoma inherently angiogenic? *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2000;(378):224–237. doi: 10.1097/00003086-200009000-00033
16. Sivaraj KK, Adams RH. Blood vessel formation and function in bone. *Development*. 2016;143(15):2706–2715. doi: 10.1242/dev.136861
17. Chim SM, Tickner J, Chow ST, Kuek V, Guo B, Zhang G, Xu J. Angiogenic factors in bone local environment. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2013;24(3):297–310. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.03.008
18. Street J, Bao M, Guzman L, Bunting S, Peale FV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*. 2002;99(15):9656–9661. doi: 10.1073/pnas.152324099
19. Maes C, Carmeliet G, Schipani E. Hypoxia-driven pathways in bone development, regeneration and disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(6):358–366. doi: 10.1038/nrrheum.2012.3
20. Meertens R, Casanova F, Knapp KM, Thorn C, Strain WD. Use of near-infrared systems for investigations of hemodynamics in human *in vivo* bone tissue: A systematic review. *J Orthop Res*. 2018;36(10):2595–2603. doi: 10.1002/jor.24035
21. Peng H, Wright V, Usas A, Gearhart B, Shen H, Cummin J, Huard J. Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4. *J Clin Invest*. 2002;110(6):751–759. doi: 10.1172/JCI15153
22. Batpenov ND, Rakhimov SK, Stepanov AA, Orazbaev DA, Manekenova KB, Smilova GK. Morphofunctional bone tissue reconstruction in periprosthetic fractures in the area of the femoral component of the endoprosthesis. *N.N. Priorov Journal*

- of *Traumatology and Orthopedics*. 2020;27(2):24–29. (In Russ). doi: 10.17816/vto202027224-29
23. Mironov SP, Eskin NA, Krupatkin AI, Kesyan GA, Urazgildeev RZ, Arsenyev IG. Pathophysiological aspects of soft tissue microhemocirculation in the projection of false joints of long bones. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2012;(4):22–26. (In Russ).
24. Patent RUS № 2501526/20.12.2013. Mironov SP, Eskin NA, Krupatkin AI, Kesyan GA, Urazgildeev RZ, Arsenyev IG. *Sposob prognozirovaniya techeniya reparativnogo osteogeneza pri hirurgicheskom lechenii lozhnyh sustavov dlennyh trubchatykh kostej*. Available from: <http://allpatents.ru/patent/2501526.html?ysclid=lloy82reqc265613020> (In Russ).
25. Shchurov VA. Dynamics of blood flow velocity through the arteries of bone regenerate limbs and cerebral blood flow when performing functional tests and changing the treatment regimen. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(4):51–56. (In Russ). doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-51-56
26. Pisarev VV, Lvov SE, Vasin IV. Indicators of regional hemodynamics of the early postoperative period in osteosynthesis of fractures of the lower leg bones. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2012;17(4):34–37. (In Russ).
27. Aziz SM, Khambatta F, Vaithianathan T, Thomas JC, Clark JM, Marshall R. A near infrared instrument to monitor relative hemoglobin concentrations of human bone tissue in vitro and in vivo. *Rev Sci Instrum*. 2010;81(4):043111. doi: 10.1063/1.3398450
28. Ganse B, Bohle F, Pastor T, Gueorguiev B, Altgassen S, Gradl G, Kim B, Modabber A, Nebelung S, Hildebrand F, Knobe M. Microcirculation after trochanteric femur fractures: a prospective cohort study using non-invasive laser-doppler spectrophotometry. *Front Physiol*. 2019;(10):236. doi: 10.3389/fphys.2019.00236
29. Hughes SS, Cammarata A, Steinmann SP, Pellegrini VD. Effect of standard total knee arthroplasty surgical dissection on human patellar blood flow in vivo: an investigation using laser doppler flowmetry. *J South Orthop Assoc*. 1998;7(3):198–204.
30. Nicholls RL, Green D, Kuster MS. Patella intraosseous blood flow disturbance during a medial or lateral arthrotomy in total knee arthroplasty: a laser Doppler flowmetry study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2006;14(5):411–416. doi: 10.1007/s00167-005-0703-0
31. Cai ZG, Zhang J, Zhang JG, Zhao FY, Yu GY, Li Y, Ding HS. Evaluation of near infrared spectroscopy in monitoring postoperative regional tissue oxygen saturation for fibular flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(3):289–96. doi: 10.1016/j.bjps.2007.10.047
32. Duwelius PJ, Schmidt AH. Assessment of bone viability in patients with osteomyelitis: preliminary clinical experience with laser Doppler flowmetry. *J Orthop Trauma*. 1992;6(3):327–332. doi: 10.1097/00005131-199209000-00010
33. Beaulé PE, Campbell P, Shim P. Femoral head blood flow during hip resurfacing. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;(456):148–152. doi: 10.1097/01.blo.0000238865.77109.af
34. Bassett GS, Barton KL, Skaggs DL. Laser Doppler flowmetry during open reduction for developmental dysplasia of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;(340):158–164. doi: 10.1097/00003086-199707000-00020
35. Meertens R, Knapp K, Strain D, Casanova F, Ball S, Fulford J, Thorn C. In vivo Measurement of Intraosseous Vascular Haemodynamic Markers in Human Bone Tissue Utilising Near Infrared Spectroscopy. *Front Physiol*. 2021;(12):738239. doi: 10.3389/fphys.2021.738239
36. Krupatkin AI. Oscillatory processes and diagnostics of the state of microcirculatory and tissue systems. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):4. (In Russ).
37. Krupatkin AI. Fluctuations of blood flow — a new diagnostic language in the study of microcirculation. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014;13(1):83–99. (In Russ). doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99
38. Patent RUS № 2514110/27.04.2014. Mironov SP, Krupatkin AI, Kesyan GA, Urazgildeev RZ, Dan IM, Arsenyev IG. *Sposob opredeleniya stepeni metabolicheskoy zrelosti geterotopicheskikh ossifikatov pered ih hirurgicheskim lecheniem*. Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU2514110C1_20140427?ysclid=ll oz22zi55248599167 (In Russ).
39. Vekovtsev AA, Tohirien B, Slizovsky GV, Poznyakovskiy VM. Clinical trials of vitamin and mineral complex for the treatment of children with a traumatological profile. *Bulletin of the VGUIT*. 2019;81(2):147–153. (In Russ). doi: 10.20914/2310-1202-2019-2-147-153
40. Dorokhin AI, Krupatkin AI, Adrianova AA, Khudik VI, Sorokin DS, Kuryshv DA, Bukchin LB. Closed fractures of the distal tibia. A variety of forms and treatments (using the example of older age groups). Immediate results. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):11–23. (In Russ). doi: 10.36425/rehab63615
41. Baker WB, Parthasarathy AB, Busch DR, Mesquita RC, Greenberg JH, Yodh AG. Modified Beer-Lambert law for blood flow. *Biomed Opt Express*. 2014;5(11):4053–75. doi: 10.1364/BOE.5.004053
42. Bläsius FM, Link BC, Beeres FJ, Iselin LD, Leu BM, Gueorguiev B, Knobe M. Impact of surgical procedures on soft tissue microcirculation in calcaneal fractures: a prospective longitudinal cohort study. *Injury*. 2019;50(12):2332–2338. doi: 10.1016/j.injury.2019.10.004
43. Becker RL, Siamwala JH, Macias BR, Hargens AR. Tibia Bone Microvascular Flow Dynamics as Compared to Anterior Tibial Artery Flow During Body Tilt. *Aerospace Medicine and Human Performance*. 2018;89(4):357–364. doi: 10.3357/amhp.4928.2018
44. Pifferi A, Torricelli A, Taroni P, Bassi A, Chikoidze E, Giambattistelli E, Cubeddu R. Optical biopsy of bone tissue: a step toward the diagnosis of bone pathologies. *J Biomed Opt*. 2004;9(3):474–80. doi: 10.1117/1.1691029
45. Sekar SV, Pagliazzi M, Negro E, Martelli F, Farina A, Dalla Mora A, Lindner C, Farzam P, Perez-Alvarez N, Puig J, Taroni P, Pifferi A, Durduran T. In vivo, non-invasive characterization of human bone by hybrid broadband (600–1200 nm) diffuse optical and correlation spectroscopies. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168426. doi: 10.1371/journal.pone.0168426
46. Naslund J, Pettersson J, Lundeberg T, Linnarsson D, Lindberg LG. Noninvasive continuous estimation of blood flow changes in human patellar bone. *Med Biol Eng Comput*. 2006;44(6):501–9. doi: 10.1007/s11517-006-0070-0
47. Siamwala JH, Lee PC, Macias BR, Hargens AR. Lower-body negative pressure restores leg bone microvascular flow to supine levels during head-down tilt. *J Appl Physiol*. 2015;119(2):101–9. doi: 10.1152/jappphysiol.00028.2015
48. Mateus J, Hargens AR. Photoplethysmography for non-invasive in vivo measurement of bone hemodynamics. *Physiol Meas*. 2012;33(6):1027–1042. doi: 10.1088/0967-3334/33/6/1027

ОБ АВТОРАХ

* **Агафонова Анастасия Александровна**, аспирант, врач травматолог-ортопед, врач ультразвуковой диагностики; ORCID: 0000-0002-4675-4313; eLibrary SPIN: 8341-0713; e-mail: nastyaloseva@yandex.ru

Крупаткин Александр Ильич, д.м.н., профессор, врач-невролог; ORCID: 0000-0001-5582-5200; eLibrary SPIN: 3671-5540; e-mail: ale.ale02@yandex.ru

Дорохин Александр Иванович, д.м.н., врач травматолог-ортопед; ORCID: 0000-0003-3263-0755; eLibrary SPIN: 1306-1729; e-mail: a.i.dorokhin@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Anastasia A. Agafonova**, post-graduate student, traumatologist-orthopedist, ultrasound diagnostic; ORCID: 0000-0002-4675-4313; eLibrary SPIN: 8341-0713; e-mail: nastyaloseva@yandex.ru

Alexander I. Krupatkin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor, neurologist; ORCID: 0000-0001-5582-5200; eLibrary SPIN: 3671-5540; e-mail: ale.ale02@yandex.ru

Alexandr I. Dorokhin, MD, Dr. Sci. (Med.), traumatologist-orthopedist; ORCID: 0000-0003-3263-0755; eLibrary SPIN: 1306-1729; e-mail: a.i.dorokhin@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author