

© Коллектив авторов, 2014

ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ КОСТНОЙ ГНОЙНОЙ РАНЫ

С.Н. Бугров, В.Н. Митрофанов, Д.Я. Алейник, К.В. Кулакова, О.П. Живцов, М.В. Лекишвили

ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»
Минздрава РФ, Н.Новгород; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии
и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, РФ

Представлены результаты изучения нового остеопластического материала с условным названием «Комбас», состоящего из недеминерализованного коллагена животного происхождения, в виде чипсов, импрегнированных фактором роста эндотелия сосудов. На первом этапе эксперимента материал исследовали на цитотоксичность in vitro в культурах диплоидных фибробластов 4–6-го пассажа. На втором этапе на 36 кроликах породы Шиншилла моделировали гнойную костную рану, при этом животным опытной группы (n=18) сформированный костный дефект после хирургической санации заполняли исследуемым материалом, а в контрольной группе дефект ничем не замещали. На сроках 1, 2 и 3 мес проводили исследования с помощью лучевых (рентген, КТ) и морфологических методов. Для объективизации полученных данных предложен интегральный показатель. Показатель восстановления костного дефекта в опытной группе был выше, чем в контрольной через 1 мес на 70%, через 2 мес на 47%, через 3 мес на 24%. Показатель, характеризующий завершенность репаративных процессов, в опытной группе превышал значения показателя в контрольной группе на 42% через 2 мес и на 54% через 3 мес наблюдения. Результаты проведенного исследования показали, что разработанный материал не является цитотоксичным, обладает пластичностью, выраженными остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами, способностью замещать дефекты костной ткани в условиях гнойной костной полости в эксперименте на животных.

Ключевые слова: костная гнойная рана, экспериментальное хирургическое исследование, остеопластические материалы, фактор роста эндотелия сосудов, цитотоксичность.

Peculiarities of Bone Tissue Regeneration at Application of Osteoplastic Material in Experimental Model of Purulent Bone Wound

S.N. Bugrov, V.N. Mitrofanov, D.Ya. Aleinik, K.V. Kulakova, O.P. Zhivtsov, M.V. Lekishvili

Institute of Traumatology and Orthopaedics, N. Novgorod, Russia; Central Institute
of Traumatology and Orthopaedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia

Results of study of new osteoplastic material conditionally named «Kombas» were presented. That material consisted of nondemineralized animal collagen in a form of chips impregnated by vascular endothelium growth factor. The first step of experiment included in vitro study of the material was for cytotoxicity in diploid fibroblast cultures of 4-6 passages. At the second step purulent bone wounds were modelled in 36 Chinchilla rabbits. After debridement bone defect in the study group of animals (n=18) was filled with study material, in control group (n=18) the defect was not filled. Radiologic (X-ray, CT) and morphologic examination were performed at terms 1, 2 and 3 months. For objectification of the achieved data integral indices were proposed. Index of bone defect restoration in study group was 70% higher in 1 month, 47% - in 2 months and 24% - in 3 months, as compared to the control group. In control group the index which characterized the completion of reparative processes exceeded that index in study group by 42% in 2 months and by 54% in 3 month of observation. Study results showed that elaborated material was not cytotoxic, possessed plasticity, marked osteoinductive and osteoconductive properties, as well as an ability to substitute bone tissue defects under conditions of purulent bone cavity in animal experiment.

Key words: purulent bone wound, experimental surgical study, osteoplastic materials, vascular endothelium growth factor, cytotoxicity.

Проблема лечения пациентов с хроническими гнойно-септическими заболеваниями опорно-дви-

гательного аппарата, к сожалению, еще далека от своего решения. Как правило, при инфекционном

поражении костных структур развивается остеомиелит, следствием которого является образование полостных дефектов костной ткани. Риски возникновения остеомиелита весьма высоки, а результаты лечения часто бывают неутешительными [1].

С целью замещения дефекта, образующегося после иссечения нежизнеспособных тканей на этапе хирургической санации гнойного очага, используют различные оперативные подходы с применением имплантатов, в ряде случаев биологических, обладающих остеопластическими свойствами [2, 3]. Однако группа препаратов, используемых при восстановлении инфицированного дефекта костной ткани, весьма невелика [4]. Основные требования, предъявляемые специалистами к остеопластическому материалу, можно определить как моделируемость, остеокондуктивность, остеоиндуктивность, резорбируемость, возможность дополнительного включения в состав лекарственных средств, отсутствие специальных условий хранения и экономическая доступность. Современной тенденцией в разработке остеопластических препаратов является включение в их состав антибиотиков, антиоксидантов, костных морфогенетических белков и факторов роста, которые, предположительно, обладают клинически значимой эффективностью.

Целью исследования было изучить влияние нового композиционного остеопластического материала на регенерацию костной ткани на экспериментальной модели гнойной раны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемый костезамещающий остеопластический материал с условным названием «Комбас» был разработан в рамках выполнения опытно-технологических работ по Государственному контракту № 16.522.11.2-10 от 20.06.2010. Исследования выполнялись в период с июля 2012 г. по август 2013 г. на базе ННИИТО.

За основу был взят костный недеминерализованный коллаген животного происхождения в виде крошки с размером частиц 500–700 мкм (ООО «ВладМива», Белгород), который насыщали фактором роста эндотелия сосудов по разработанной методике (ЗАО «Протеинсинтез», Москва). Известно, что включение в состав материалов для костной пластики фактора роста эндотелия сосудов обеспечивает формирование микроциркуляторного русла в зоне регенерации, что создает условия для успешного остеогенеза [5, 6].

На первом этапе исследования оценивали цитотоксичность костно-пластического материала с помощью комплексной методики, позволяющей судить о воздействии препарата не только на жизнеспособность клеток в культуре, но и на их функциональное состояние [7, 8]. В качестве тестовой культуры использовали культуры диплоидных фибробластов 4–6-го пассажа (стерильные, не контаминированные микоплазмами и вирусами). Ис-

ходная посевная концентрация составила 20 000 кл в 1 мл. Так как использование препарата в клинических условиях предполагает его длительный и непосредственный контакт с кровью и тканями, оптимальным для данного исследования мы посчитали метод прямого контакта.

Культивирование проводили в 24-луночных планшетах Orange Scientific (Бельгия) в условиях абсолютной влажности при 5% CO₂, 37°C. В качестве ростовой среды использовали DMEM («Sigma», США) с добавлением 7–10% телячьей эмбриональной сыворотки, 2% L-глутамин и антибиотиков (100 Ед/мл пенициллина и 0,1 мкг стрептомицина).

В соответствии с протоколом ключевыми точками после пассажа были следующие сроки: 48, 72 и 96 ч (24, 48, 72 ч после начала взаимодействия с исследуемым материалом). В указанные сроки оценивали состояние культуры в монослое и морфологию клеток, количество жизнеспособных клеток, а также их функциональную активность в культуре по изменению пролиферации и синтезу фибронектина. Работу проводили на инвертированном микроскопе Leica DMI 3000 B, оснащенном программным обеспечением LAS.V.4.3, иммуноферментном анализаторе Sunirise TECAN (Австрия).

Для проведения второго этапа работы *in vivo* была разработана и внедрена в практику модель хронической гнойной костной раны [9].

Исследования были выполнены на 36 кроликах породы Шиншилла, средний возраст которых на момент введения в эксперимент составлял 6 мес, по 18 особей в контрольной и опытной группах.

Техника создания модели гнойной костной раны. Под наркозом (золетил 15 мг/кг, ксила 5 мг/кг) осуществляли доступ к большеберцовой кости по передней поверхности левой голени в верхней и средней трети. Фрезой и кальпелем вдоль оси кости в метаэпифизарной зоне формировали дефект размером 8х6 мм четырехугольной формы. В полость дефекта помещали смесь культуры золотистого стафилококка в количестве 40–45 млн КОЕ на 1 кг массы тела животного и 0,1 мл стерильного кварцевого песка. Рану ушивали. На 3-и сутки после операции снимали проксимальные швы с кожной раны, формировали свищевой ход и реинфицировали рану культурой золотистого стафилококка в дозе 15–20 млн КОЕ на 1 кг массы тела (проводили 3 подсева с интервалом в 3 дня). Далее животных наблюдали в течение 1 мес с функционирующей свищевой раной с гнойным отделяемым.

По прошествии 1 мес проводили хирургическую санацию гнойного очага, остеонекрэквестрэктомии. Размеры костного дефекта восстанавливали до первоначальных. В опытной группе животных осуществляли пластику костного дефекта исследуемым препаратом и послойный шов раны. У животных контрольной группы дефект ничем не заполняли. Послеоперационный период включал

антибиотикопрофилактику и динамическое наблюдение за состоянием животных.

Животным обеих групп на сроках 1, 2 и 3 мес после хирургической санации гнойного очага проводили рентгенографию оперированной голени на протяжении в двух проекциях при помощи рентгенографического аппарата TMS 300 («Ralco») в режиме 51 mAs, 0,1 kV, с экспозицией 1 с. Расстояние трубки от кассеты с пленкой составляло 60 см. В те же сроки проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) на аппарате Aquillon 32 («Toshiba»). Оценивали форму и размеры дефекта, интенсивность и однородность рентгенологической тени регенерата, состояние костномозгового канала, суставных поверхностей коленного сустава. Для сравнения рентгенологической плотности регенерата в области нанесенного дефекта использовали индекс Хаунсфилда [10].

Из эксперимента животных выводили через 1, 2 и 3 мес после хирургической санации гнойного очага и пластики костного дефекта по 6 особей из каждой группы.

На третьем этапе проводили гистологическое исследование образцов ткани после предварительной фиксации материала в растворе нейтрального формалина. Исследованию подвергали всю область дефекта с прилегающими участками костной ткани, включая мягкотканый компонент. Декальциацию осуществляли с использованием среды Biodec-R («Bio-Optica»). Стандартную гистологическую проводку осуществляли на аппарате Excelsior ES («Thermo Scientific»). После проводки готовили парафиновые блоки с использованием заливочной станции HistoStar («Thermo Scientific»). Серийные срезы толщиной 4–6 мкм получали на микротоме Microm HM 325 («Thermo Scientific»). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и заключали в монтирующую среду. Микроскопирование и фотодокументирование проводили с использованием морфометрического комплекса Leica DMR.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 6.1. Для установления различий по степени восстановления костного дефекта между группами были использованы ранговый анализ вариаций Краскела — Уоллиса и медианный тест. Межгрупповые сравнения для каждого из трех сроков эксперимента проводили с использованием *U*-критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка результатов цитотоксичности исследуемого остеопластического материала показала следующее. В течение всех сроков наблюдения клетки как в опыте, так и в контроле формировали монослой с характерным рисунком в виде «завитков». Клетки сохраняли типичную форму, отростки были выражены, ядра четко очерчены, с плотными ядрышками (рис. 1). Доля жизнеспособных клеток составила 93%. Показатель уровня фибронектина в ростовой среде равномерно увеличи-

вался в процессе роста культуры. Таким образом, по совокупности изучаемых параметров костнопластический материал не является цитотоксичным и может быть допущен для исследования *in vivo*.

После хирургической санации гнойного очага у животных обеих групп послеоперационные раны зажили первичным натяжением. Швы были сняты через 10 сут после оперативного вмешательства. К этому сроку наблюдали полное восстановление опороспособности конечности. Функционально значимых изменений со стороны смежных суставов отмечено не было.

На этапных рентгенограммах области дефекта у животных контрольной и опытной групп визуализировали усиление рентгенологической тени зоны дефекта от 1-го к 3-му месяцу эксперимента, однако отличия между группами были недостаточно выражены, что не позволило использовать рентгенограммы для сравнения результатов.

Более информативными оказались результаты КТ. На рис. 2 представлена типовая КТ-картина области хирургического вмешательства непосредственно после санации гнойного очага и восстанов-

Рис. 1. Образец исследуемого материала на фоне монослойной тестовой культуры дермальных фибробластов. x 200.

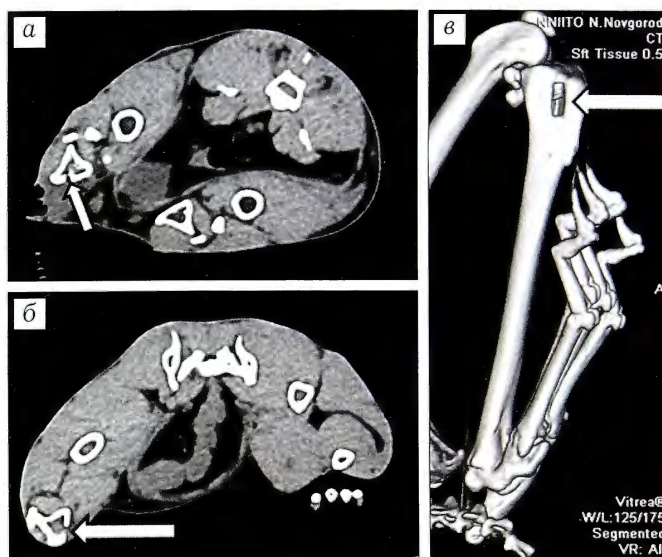


Рис. 2. МСКТ-картина оперированного сегмента в день хирургической санации гнойного очага (стрелка указывает на дефект).

Аксиальные срезы через центральную зону дефекта большеберцовой кости животного контрольной (а) и опытной (б) группы; в — трехмерная реконструкция оперированного сегмента с дефектом.

ления изначальных размеров дефекта. При оценке рентгенологической плотности этой зоны индекс Хаунсфилда составил 15–20 ед., что указывало на наличие содержимого жидкостного характера в костной полости. В интактных кортикальных костных структурах эти значения составляли 680–720 ед.

Через 1 мес после реконструкции оперированного сегмента с нанесенным дефектом на компьютерных томограммах было видно нарастание рентгенологической плотности зоны дефекта (рис. 3). Медианные значения индекса Хаунсфилда для

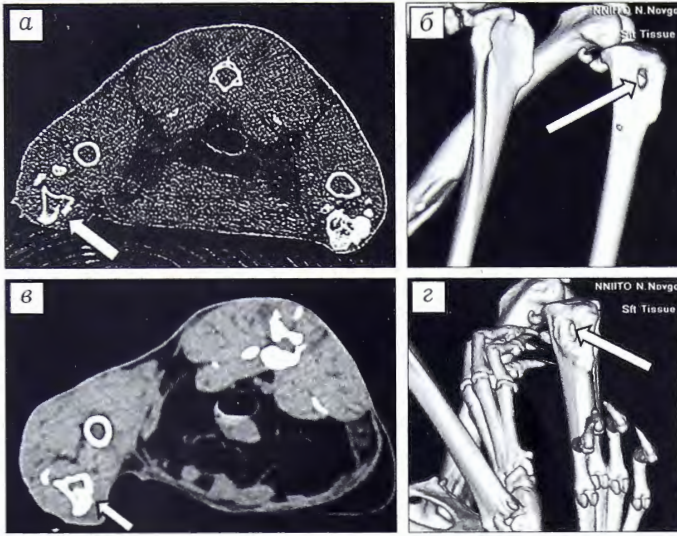


Рис. 3. МСКТ-картина оперированного сегмента через 1 мес после санации (стрелка указывает на восстанавливающийся дефект).

Аксиальные срезы через центральную зону дефекта большеберцовой кости (а, в) и трехмерные реконструкции оперированного сегмента с нанесенным дефектом (б, г) животных контрольной и опытной групп соответственно.

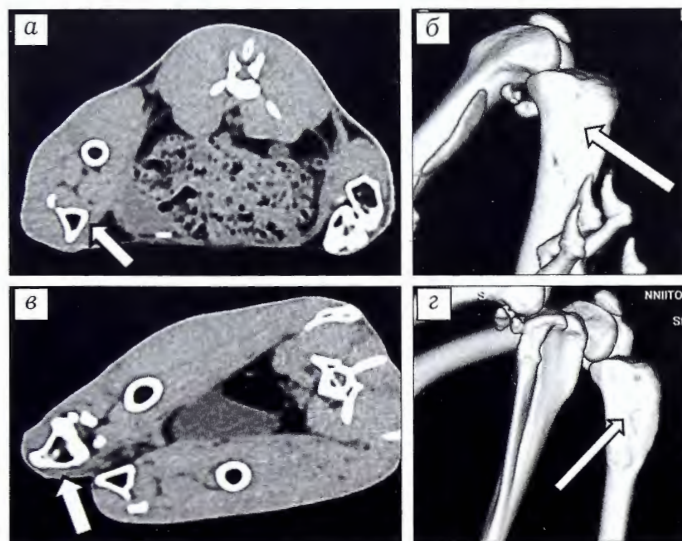


Рис. 4. МСКТ-картина оперированного сегмента через 3 мес после санации.

Аксиальные срезы через центральную зону дефекта большеберцовой кости (а, в) и трехмерные реконструкции оперированного сегмента с нанесенным дефектом (б, г) животных контрольной и опытной групп соответственно.

данной области составили 195 ед. в контрольной группе и 259 ед. — в опытной. Это свидетельствовало о начальном этапе восстановления костной ткани, которое в опытной группе шло более интенсивно.

Через 2 мес положительная динамика восстановления костной ткани в зоне дефекта продолжалась. Медианные значения индекса Хаунсфилда области дефекта составили на этом сроке эксперимента 199 ед. для контрольной группы и 249 ед. — для опытной.

На сериях КТ, выполненных через 3 мес после хирургической санации гнойного очага, было видно, что у кроликов контрольной группы остался следовой дефект в виде желоба ниже уровня интактной костной ткани, в то время как опытная группа отличалась полным восстановлением (рис. 4). Значение индекса Хаунсфилда для области дефекта на этом сроке эксперимента у животных контрольной группы составило в среднем 251 ед., а опытной — 467 ед.

Различия между показателями опытной и контрольной групп на сроках эксперимента 1 и 2 мес были статистически незначимы ($p=0,33$ и $p=0,15$ соответственно, *U*-критерий Манна — Уитни), а на сроке 3 мес уже становились статистически значимыми ($p=0,004$).

Результаты морфологического исследования выявили следующее. Через 1 мес после обработки дефекта у животных контрольной группы кортикальная пластинка с одной из сторон дефекта была заметно утолщена. В просвете дефекта наблюдались новообразованные хаотично расположенные костные балки с разным количеством остеоцитов в массиве фиброретикулярной ткани на фоне жирового костного мозга с включениями миелоидного. Отмечено формирование костных балок преимущественно со стороны костномозгового пространства и в меньшей степени — у одного из краев дефекта (рис. 5). В опытной группе в эти же сроки в зоне дефекта шло образование губчатой костной ткани, представленной сетью мелких сопрягающихся параллельно ориентированных костных балок, между которыми располагались миелоидный костный мозг и участки нежной фиброретикулярной ткани (рис. 6). В некоторых костных балках имелись островки энхондрального костеобразования.

Спустя 2 мес в контроле зона дефекта была выполнена сопрягающимися костными балками на фоне жирового и миелоидного костного мозга (рис. 7). В более глубоких слоях костномозгового пространства костные балки имели диссоциированный характер. В опытной группе костный дефект был восстановлен частично. В зоне дефекта располагалась губчатая костная ткань с явлениями эбурнеации и тенденцией к формированию гаверсовых каналов (рис. 8).

Через 3 мес в контроле полного восстановления дефекта не произошло. Однако имело место

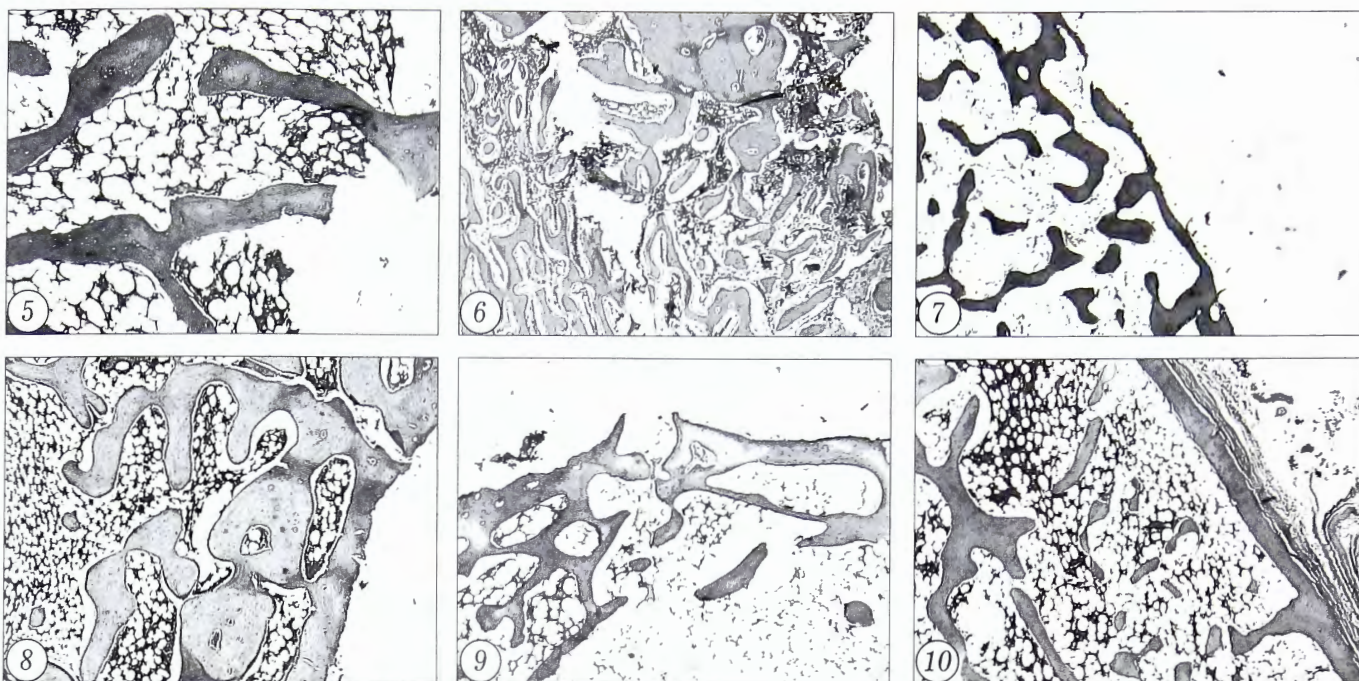


Рис. 5. Костные балки в зоне дефекта через 1 мес после санации (контрольная группа). x 100.

Здесь и на рис. 6–10 окраска гематоксилином и эозином.

Рис. 6. Край дефекта с прилежащим к нему участком хорошо сформированной губчатой костной ткани через 1 мес после санации (опытная группа). x 50.

Рис. 7. Формирование губчатой костной ткани в зоне дефекта через 2 мес с момента хирургической санации (контрольная группа). x 50.

Рис. 8. Восстановление зоны дефекта компактизирующейся губчатой костной тканью, через 2 мес после санации (опытная группа). x 50.

Рис. 9. Формирование костных структур в зоне дефекта через 3 мес после санации (контрольная группа). x 50.

Рис. 10. Восстановленная кортикальная костная пластинка в зоне дефекта с покрывающей ее надкостницей через 3 мес после санации (опытная группа). x 50.

формирование губчатой костной ткани с очагами эбурнеации и незначительным сопряжением концов дефекта (рис. 9). В опытной группе в зоне дефекта пролиферация костных структур завершилась образованием хорошо сформированной кортикальной костной пластинки. В костномозговых пространствах располагался миелоидный костный мозг (рис. 10).

Для объективизации полученных данных и проведения статистической обработки результатов показателями репаративной регенерации были присвоены балльные значения в соответствии с этапом и степенью выраженности регенеративных процессов в зоне дефекта.

Остеогенез краевых отделов дефекта оценивали следующими цифровыми показателями:

0 — отсутствие каких-либо перестроечных процессов;

0,25 — слабо выраженное / умеренное реактивное костеобразование;

0,5 — выраженный остеогенез;

0,51 — прекращение остеогенеза в участках восстановленной кортикальной костной пластинки.

Пролиферация костных балок со стороны костномозгового пространства:

А. Костные балки единичные бесформенные хаотично расположенные.

0 — отсутствие новообразованных костных балок;

0,25 — от 3 до 5 балок в зоне дефекта в поле зрения (x 200);

0,5 — более 5 балок в зоне дефекта в поле зрения (x 200).

0,51 — менее 3 балок либо их полное отсутствие в зоне дефекта в поле зрения (x 200) на фоне восстановления кортикальной костной пластинки.

Б. Сет упорядоченных новообразованных костных балок.

0 — отсутствие упорядоченных костных балок;

0,25 — половина зоны дефекта выполнена упорядоченными новообразованными костными балками;

0,5 — вся зона дефекта выполнена упорядоченными новообразованными костными балками;

0,51 — наличие в зоне дефекта единичных упорядоченных костных балок либо их отсутствие на фоне восстановления кортикальной костной пластинки.

Образование костных структур со стороны надкостницы:

0 — отсутствие реактивных изменений со стороны надкостницы;

0,25 — образование единичных костных структур в зоне дефекта;

0,5 — выраженное образование костных структур в зоне дефекта;

0,51 — отсутствие либо наличие единичных костных структур в зоне дефекта на фоне восстановления кортикальной костной пластинки.

Нами предложен интегральный показатель восстановления костного дефекта, рассчитываемый путем суммирования вышеописанных величин. Значение показателя $< 3,5$ балла соответствует частичному восстановлению кортикальной костной пластинки, либо восстановлению дефекта в виде образования губчатой костной ткани с разностепенным замещением ее костной тканью компактного строения. Значение показателя $\geq 3,5$ баллов соответствует полному восстановлению дефекта, образованию кортикальной костной пластинки, имеющей гистологическое строение, аналогичное прилегающим участкам неизменной костной ткани.

При сравнении показателей восстановления костного дефекта у животных опытной и контрольной групп отмечено ускорение процессов заживления дефекта в опытной группе на 70% по сравнению с контролем на сроке 1 мес, на 47% — на сроке 2 мес и на 24% — на сроке 3 мес (рис. 11). Если спустя 1 мес завершенные репаративные процессы в зоне дефекта в обеих группах отсутствовали, то на 2-м и 3-м месяце эксперимента их доля в общем значении показателя репаративной регенерации возрастала. В опытной группе показатель, характеризующий завершенность репаративных процессов, превышал значения контроля на 42% через 2 мес и на 54% через 3 мес.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный остеопластический материал на основе недеминерализованного костного матрикса,

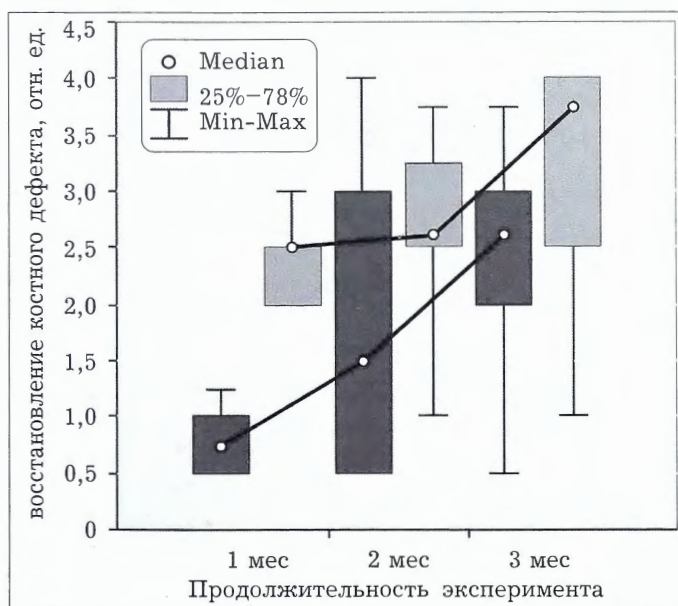


Рис. 11. Динамика восстановления костной ткани в зоне дефекта в группах экспериментальных животных.

■ — опытная группа, ■ — контрольная группа.

са, содержащий фактор роста эндотелия сосудов, в опытах *in vitro* продемонстрировал отсутствие цитотоксичности.

2. Изучение свойств препарата на разработанной ранее модели гнойной костной раны целесообразно проводить в соответствии с избранным алгоритмом, включающим хирургическую санацию гнойного очага с интраоперационной имплантацией остеопластического материала и послойным ушиванием раны.

3. Степень выраженности регенеративного процесса в области дефекта у животных опытной группы существенно различалась по сравнению с контрольной, что подтверждено данными компьютерной томографии. У всех животных опытной группы через 3 мес происходило полное восстановление костной ткани в зоне дефекта, тогда как в контрольной группе данное состояние наблюдали лишь у одного животного. Наиболее интенсивная перестройка костной ткани шла со стороны краев дефекта.

4. Сравнительный анализ с использованием предложенного интегрального показателя выявил существенные различия степени восстановления костного дефекта у животных опытной и контрольной групп на всех сроках наблюдения, при этом показатель завершенности репаративных процессов через 3 мес наблюдения в опытной группе превышал таковой в контрольной группе на 54%.

5. Выявленные положительные свойства изучаемого материала указывают на необходимость дальнейших исследований в разработках подобных остеопластических материалов, потребность в которых при лечении пациентов с костными дефектами, в том числе и остеомиелитического генеза, не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Winkler H., Stoiber A., Kaudela K., Winter F., Menschik F. One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. *J Bone Joint Surg. Br.* 2008; 90 (12): 1580-4.
2. Day R.E., Megson S., Wood D. Iontophoresis as a means of delivering antibiotics into allograft bone. *J Bone Joint Surg. Br.* 2005; 87 (11): 1568-74.
3. Michalak K.A., Khoo P.P., Yates P.J., Day R.E., Wood D.J. Iontophoresed segmental allografts in revision arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg. Br.* 2006; 88 (11): 1430-7.
4. Anderson J.A., Sculco P.K., Heitkemper S., Mayman D.J., Bostrom M.P., Sculco T.P. An articulating spacer to treat and mobilize patients with infected total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty.* 2009; 24 (4): 631-5.
5. Deckers M.M., Karperien M., van der Bent C., Yamashita T., Papapoulos S.E., Lywik C.W. Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors during osteoblast differentiation. *Endocrinology.* 2000; 141 (5): 1667-74.
6. Peng H., Usas A., Olshanski A., Ho A.M., Gearhart B., Cooper G.M., Huard J. VEGF improves, whereas sFlt1 inhibits, BMP2-induced bone formation and bone healing through modulation of angiogenesis. *J Bone Miner. Res.* 2005; 20 (11): 2017-27.

7. *Лекишвили М.В.* Технологии изготовления костного пластического материала для применения в восстановительной хирургии (экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2005 [*Lekishvili M.V.* Technology for production of bone plastic material for application in reconstructive surgery (experimental study): Dr. med. sci. Diss. Moscow; 2005 (in Russian)].
8. *Князев А.В., Буланов Е.Н., Алейник Д.Я., Чарыкова И.Н., Земсков А.Е., Калентьев А.В.* Синтез и исследование наноразмерного гидроксиапатита на модели in vitro. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2012; 5 (1): 88–94 [*Knyazev A.V., Bulanov E.N., Aleinik D.Ya., Charykova I.N., Zemskov A.E., Kalent'ev A.V.* Synthesis and in vitro investigation of nanosized hydroxyapatite. Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. 2012; 5 (1): 88–94 (in Russian)].
9. *Митрофанов В.Н., Бобров М.И., Живцов О.П.* Способ моделирования хронической гнойной костной раны: Патент РФ № 2499295 от 20.11.2013 [*Mitrofanov V.N., Bobrov M.I., Zhivtsov O.P.* Method of chronic purulent bone wound modeling: Patent RF, N 2499295; 2013 (in Russian)].
10. *Хоффер М.* Компьютерная томография: Базовое руководство. М.: Медицинская литература; 2008 [*Khofer M.* Computed tomography: Basic manual. Moscow: Meditsinskaya literature; 2008 (in Russian)].

Сведения об авторах: *Бугров С.Н.* — канд. мед. наук, рук. группы патоморфологии и электронной микроскопии, отделения консервации тканей и биотехнологий ННИИТО; *Митрофанов В.Н.* — канд. мед. наук, зав. отделением гнойной остеологии ННИИТО; *Алейник Д.Я.* — канд. мед. наук, старший науч. сотр. отделения консервации тканей и биотехнологий ННИИТО; *Кулакова К.В.* — канд. биол. наук, науч. сотр. группы патоморфологии и электронной микроскопии ННИИТО; *Живцов О.П.* — аспирант отделения гнойной остеологии ННИИТО; *Лекишвили М.В.* — доктор мед. наук, зав. лабораторией «Тканевой банк» ЦИТО.
Для контактов: Бугров Сергей Николаевич. 603155, Н. Новгород, Верхне-Волжская набережная, д. 18. Тел.: 8 (831) 436–87–13. E-mail: ser17619822009@yandex.ru.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статей в редакцию просим обращать особое внимание на правильность представления материала.

Все термины и определения должны быть научно достоверны, их написание (как русское, так и латинское) должно соответствовать «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (в 3-х томах, под ред. акад. Б.В. Петровского).

Лекарственные препараты должны быть приведены только в международных непатентованных названиях, которые употребляются первыми, затем в случае необходимости приводится несколько торговых названий препаратов, зарегистрированных в России (в соответствии с информационно-поисковой системой «Клифар-Госреестр» [Государственный реестр лекарственных средств]).

Желательно, чтобы написание ферментов соответствовало стандарту Enzyme Classification, названия наследуемых или семейных заболеваний—международной классификации наследуемых состояний у человека (Mendelian Inheritance in Men [<http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim>]).

Названия микроорганизмов должны быть выверены в соответствии с «Энциклопедическим словарем медицинских терминов» (в 3 томах, под ред. акад. Б.В. Петровского) или по изданию «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского).

Написание Ф.И.О. авторов, упоминаемых в тексте, должно соответствовать списку литературы.

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.