

УДК 617-089.844

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109090>

Обзорная статья



Аллогенные остеопластические материалы для реконструктивной хирургии боевых травм

В.В. Хоминец, К.А. Воробьев, М.О. Соколова, А.К. Иванова, А.В. Комаров

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Количество операций с использованием остеопластических материалов ежегодно возрастает, что объясняется увеличением числа высокотехнологичных операций, реконструктивных вмешательств при костной патологии, онко-ортопедии, деформациях костей, а также дефектах тканей, полученных в результате боевой травмы. Кость, как объект трансплантации является предпочтительной, поскольку применение костной ткани и материалов, изготовленных на ее основе, создает необходимые условия для биологического восстановления кости как органа.

Современной тенденцией стало развитие технологий регенеративной медицины и разработка модифицированных материалов с улучшенными и заданными свойствами — остеопластические материалы перестали быть статическими конструкциями, а присущая им ранее инертность сменилась функциональной активностью.

В статье описаны базовые преимущества костной ткани и аллогенных остеопластических материалов для их перспективного применения в реконструктивно-восстановительной хирургии опорно-двигательного аппарата. Приводятся данные по опыту применения донорских костных тканей для гомопластики в клинике военной травматологии и ортопедии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Рассматриваются преимущества аллогенных децеллюляризованных тканей для применения в клинической и научной практике. Показана важность сохранения архитектуры нативной ткани для успешной трансплантации кости. Децеллюляризация является методом, позволяющим удалить все иммуногенные агенты из тканей и органов, включая клетки и остаточную ДНК, сохраняя естественный состав и архитектуру внеклеточного матрикса для наиболее эффективного применения аллогенной костной ткани. Применение децеллюляризованной аллогенной костной ткани, очищенной до минерально-коллагенового матрикса или деминерализованной, является наиболее практичным вариантом среди прочих остеопластических материалов при наличии необходимости замещения крупных фрагментов кости.

Ключевые слова: аллогенные материалы; децеллюляризованная кость; костный дефект; костная патология; костный трансплантат; остеопластические материалы; реконструктивно-восстановительная хирургия.

Как цитировать:

Хоминец В.В., Воробьев К.А., Соколова М.О., Иванова А.К., Комаров А.В. Аллогенные остеопластические материалы для реконструктивной хирургии боевых травм // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 3. С. 309–314. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109090>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109090>

Review Article

Allogeneic osteoplastic materials for reconstructive surgery of combat injuries

Vladimir V. Khominets, Konstantin A. Vorobev, Margarita O. Sokolova,
Anastasia K. Ivanova, Artem V. Komarov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The number of operations with the use of osteoplastic materials is increasing annually, which is explained by the increasing number of high-tech operations, reconstructive interventions for bone pathology, oncoorthopedics, bone deformities, as well as tissue defects resulting from combat trauma. Bone as an object of transplantation and is preferable because the use of bone tissue and materials made on its basis creates the necessary conditions for biological restoration of bone as an organ.

The modern trend is the development of regenerative medicine technologies and the development of modified materials with improved and predetermined properties — osteoplastic materials ceased to be static structures and their inertness gave way to functional activity.

The article describes the basic advantages of bone tissue and allogeneic osteoplastic materials for their prospective use in reconstructive and reconstructive surgery of the musculoskeletal system. Data on the experience in the use of donor bone tissues for homoplasia at the clinic of military traumatology and orthopedics of the Kirov Military Medical Academy are presented. The advantages of allogeneic decellularized tissues for use in clinical and scientific practice are considered. The importance of preserving the architecture of native tissue for successful bone transplantation is shown. Decellularization is a method that allows the removal of immunogenic agents from tissues and organs, including cells and residual DNA, preserving the natural composition and architecture of the extracellular matrix for the most effective use of allogeneic bone tissue. The use of decellularized allogeneic bone tissue purified to a mineral-collagen matrix or demineralized is the most practical option among other osteoplastic materials when large bone fragments need to be replaced.

Keywords: allogeneic materials; bone defect; bone graft; bone pathology; decellularized bone; osteoplastic materials; reconstructive and reconstructive surgery.

To cite this article:

Khominets VV, Vorobev KA, Sokolova MO, Ivanova AK, Komarov AV. Allogeneic osteoplastic materials for reconstructive surgery of combat injuries. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(3):309–314. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109090>

Received: 30.06.2022

Accepted: 13.07.2022

Published: 30.09.2022

FGF-2, TGF- β 1 и VEGF [10]. А гиалуронатсодержащий ксеногенный трансплантат в опытах *in vivo* на лабораторных животных показывает постепенную интеграцию в новообразованную кость, завершающуюся полным заживлением костного дефекта [12].

Для создания прототипа децеллюляризированной костной ткани, пригодной к трансплантации при боевой травме, необходимо оценивать инфекционную безопасность и гистосовместимость полученных материалов. Остеогенную активность и иммуногенность материалов необходимо оценить с помощью тестов на цитотоксичность, пролиферацию остеобластов, наличие остаточной ДНК и пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека [13]. Для получения децеллюляризованного матрикса кости требуется высокоспециализированная лаборатория, что значительно снижает технологичность создания подобных трансплантатов. Также процесс децеллюляризации сопровождается обработкой химическими веществами — концентрированными кислотами, пергидролем и т. д., материал становится невосприимчивым к адгезии культивируемых клеток, соответственно, необходимы методы преодоления данной невосприимчивости [14].

Учитывая специфику заготовки аллогенного костного материала, необходимо также подбор подходящих способов консервации и обработки фрагментов костной ткани. Необходимо тщательное планирование разработки способов децеллюляризации, делипидизации с проведением исследований на био- и гемосовместимость, изучение тканевой реакции на имплантацию согласно ГОСТ ISO 10993. В противном случае при имплантации реципиенту могут возникать неблагоприятные реакции в виде замедления процесса ревааскуляризации, ухудшения последующей остеоинтеграции. Присутствие липидов в ткани может

также стать причиной отторжения и инфицирования. [15, 16]. Физико-химические свойства и биodeградация различных видов остеопластических материалов могут отличаться, поэтому также необходимо оценивать процессы резорбции полученных образцов *in vivo*. Отсутствие тщательной и многостадийной обработки может привести к активации антигенной активности биологического материала, возникновению инфекционного заболевания и воспаления при трансплантации [17].

Применение децеллюляризированной аллогенной костной ткани, очищенной до минерально-коллагенового матрикса или деминерализованной, является наиболее практичным вариантом среди прочих остеопластических материалов при наличии необходимости замещения крупных фрагментов кости. Обладая нативной архитектурой, остеоиндуктивными, остеоиндуктивными свойствами, аллокость способствует скорейшей регенерации поврежденного участка. А также характеризуется возможностью получения большого количества крупных фрагментов биоматериала для трансплантации, для чего необходим тщательный контроль очистки донорского костного материала, исключающий риск возникновения массивных воспалительных реакций или инфекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Денисов А.В., Хомицев В.В., Логаткин С.М., и др. Разработка шкалы оценки тяжести минно-взрывных ранений защищенных нижних конечностей человека // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. № 3 (75). С. 195–204. DOI: 10.17816/brmma73198
2. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П., и др. Эволюция концепции оказания медицинской помощи раненым и пострадавшим с повреждениями опорно-двигательного аппарата // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 2. С. 4–11.
3. Baldwin P., Li D.J., Auston D.A., et al. Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery // J. Orthop. Trauma. 2019. Vol. 33, No. 4. P. 203–213. DOI: 10.1097/BOT.00000000000014203
4. Воробьев К.А., Божкова С.А., Тихилов Р.М., Черный А.Ж. Современные способы обработки и стерилизации аллогенных костных тканей (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23, № 3. С. 134–147. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-134-147
5. Caballe-Serrano J., Bosshart D., Buser D., Gruber R. Proteomic analysis of porcine bone-conditioned medium // Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. 2014. Vol. 29, No. 5. P. 1208–1215d. DOI: 10.11607/jomi.3708
6. Ткаченко С.С. Костная гомопластика. Л.: Медицина, 1970. 296 с.
7. Пелешок С.А., Железняк И.С., Овчинников Д.В., и др. Опыт применения аддитивных технологий в военно-медицинских организациях и Военном инновационном технополисе «Эра» // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 3 (67). С. 126–131.
8. Александров В.Н., Болехан В.Н., Бунтовская А.С., и др. Развитие клеточных технологий, молекулярно-генетических исследований и тканевой инженерии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Военном инновационном технополисе «Эра» // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 3 (67). С. 243–248.
9. Nakamura T., Shirouzu T., Nakata K., Ushigome H. The Role of Major Histocompatibility Complex in Organ Transplantation- Donor Specific Anti-Major Histocompatibility Complex Antibodies Analysis

Goes to the Next Stage // *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20, No. 18. Art. 4544. DOI: 10.3390/ijms20184544

10. Staedt H., Dau M., Schiegnitz E., et al. A collagen membrane influences bone turnover marker in vivo after bone augmentation with xenogenic bone // *Head & Face Medicine*. 2020. Vol. 16, No. 1. Art. 35. DOI: 10.1186/s13005-020-00249-9

11. Amirazad H., Dadashpour M., Zarghami N. Application of decellularized bone matrix as a bioscaffold in bone tissue engineering // *Journal of biological engineering*. 2022. Vol. 16, No. 1. Art. 1. DOI: 10.1186/s13036-021-00282-5

12. Pröhl A., Batinic M., Alkildani S., et al. In Vivo Analysis of the Biocompatibility and Bone Healing Capacity of a Novel Bone Grafting Material Combined with Hyaluronic Acid // *International journal of molecular science*. 2021. Vol. 22, No. 9. Art. 4818. DOI: 10.3390/ijms22094818

13. Li Mao, Bai Y., Li Miao, Zhou J. [Performance evaluation of two antigen-extracted xenogeneic ostein and experimental study on repairing skull defects in rats] // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai*

Ke Za Zhi. 2021. Vol. 35, No. 10. P. 1303–1310. [Article in Chinese] DOI: 10.7507/1002-1892.202103177

14. Деев Р.В., Исаев А.А., Кочиш А.Ю., и др. Использование ДКМ в качестве носителя для культуры стромальных клеток костного мозга в эксперименте. В сб.: *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии. Материалы симпозиума*. М., 2007. С. 19–20.

15. Eagle M.J., Man J., Rooney P., et al. Assessment of an improved bone washing protocol for deceased donor human bone // *Cell Tissue Bank*. 2015. Vol. 16, No. 1. P. 83–90. DOI: 10.1007/s10561-014-9443-z

16. Smith C.A., Richardson S.M., Eagle M.J., et al. The use of a novel bone allograft wash process to generate a biocompatible, mechanically stable and osteoinductive biological scaffold for use in bone tissue engineering // *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2015. Vol. 9, No. 5. P. 595–604. DOI: 10.1002/term.1934

17. Лазишвили Г.Д., Егиазарян К.А., Ратьев А.П., и др. Костная пластика — история и современность // *Московский хирургический журнал*. 2015. № 6 (46). С. 6–10.

REFERENCES

1. Denisov AV, Khominets VV, Logatkin SM, et al. Development of mine-blast trauma severity score for lower extremities in men. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;(3(75)): 195–204. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma73198

2. Trishkin DV, Kryukov EV, Chuprina AP, et al. The evolution of the concept of medical care for the wounded and injured with injuries of the musculoskeletal system. *Military Medical Journal*. 2020;341(2): 4–11. (In Russ.)

3. Baldwin P, Li DJ, Auston DA, et al. Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery. *J Orthop Trauma*. 2019;33(4):203–213. DOI: 10.1097/BOT.00000000000014203

4. Vorobev KA, Bozhkova SA, Tikhilov RM, Cherny AZ. Current Methods of Processing and Sterilization of Bone Allografts (review of literature). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017;23(3):134–147. (In Russ.) DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-134-147

5. Caballe-Serrano J, Bosshart D, Buser D, Gruber R. Proteomic analysis of porcine bone-conditioned medium. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(5):1208–1215d. DOI: 10.11607/jomi.3708

6. Tkachenko SS. *Kostnaya gomoplastika*. Leningrad: Meditsina Publisher; 1970. 296 p. (In Russ.)

7. Peleshok SA, Zheleznyak IS, Ovchinnikov DV, et al. The experience of application of additive technologies in the military medical organizations and the Military innovation technopolis “Era”. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(3(67)): 126–131. (In Russ.)

8. Alexandrov VN, Bolekhan VN, Buntovskaya AS, et al. Development of cell technology, molecular genetics and tissue engineering in S.M. Kirov Military Medical Academy and Military Innovation Technopolis “Era”. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(3(67)):243–248. (In Russ.)

9. Nakamura T, Shirouzu T, Nakata K, Ushigome H. The Role of Major Histocompatibility Complex in Organ Transplantation- Donor Specific Anti-Major Histocompatibility Complex Antibodies Analysis

Goes to the Next Stage. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(18):4544. DOI: 10.3390/ijms20184544

10. Staedt H, Dau M, Schiegnitz E, et al. A collagen membrane influences bone turnover marker in vivo after bone augmentation with xenogenic bone. *Head & Face Medicine*. 2020;16(1):35. DOI: 10.1186/s13005-020-00249-9

11. Amirazad H, Dadashpour M, Zarghami N. Application of decellularized bone matrix as a bioscaffold in bone tissue engineering. *Journal of biological engineering*. 2022;16(1):1. DOI: 10.1186/s13036-021-00282-5

12. Pröhl A, Batinic M, Alkildani S, et al. In Vivo Analysis of the Biocompatibility and Bone Healing Capacity of a Novel Bone Grafting Material Combined with Hyaluronic Acid. *International journal of molecular science*. 2021;22(9):4818. DOI: 10.3390/ijms22094818

13. Li Mao, Bai Y, Li Miao, Zhou J. [Performance evaluation of two antigen-extracted xenogeneic ostein and experimental study on repairing skull defects in rats]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2021;35(10):1303–1310. (in Chinese) DOI: 10.7507/1002-1892.202103177

14. Deev RV, Isaev AA, Kochish AYU, et al. The use of DKM as a carrier for the culture of bone marrow stromal cells in the experiment. In: *Aktual'nye voprosy tkanevoy i kletochnoy transplantologii*. Symposium materials. Moscow; 2007. P. 19–20. (In Russ.)

15. Eagle MJ, Man J, Rooney P, et al. Assessment of an improved bone washing protocol for deceased donor human bone. *Cell Tissue Bank*. 2015;16(1):83–90. DOI: 10.1007/s10561-014-9443-z

16. Smith CA, Richardson SM, Eagle MJ, et al. The use of a novel bone allograft wash process to generate a biocompatible, mechanically stable and osteoinductive biological scaffold for use in bone tissue engineering. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2015;9(5):595–604. DOI: 10.1002/term.1934

17. Lazishvili GD, Егиазарян KA, Rat'ev AP, et al. Bone grafting — history and modernity. *Moscow Surgical Journal*. 2015(6(46)):6–10. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Владимир Васильевич Хоминец, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9391-3316>;
Scopus Author ID: 6504618617; eLibrary SPIN: 5174-4433;
Author ID: 467378; e-mail: khominets_62@mail.ru

Константин Александрович Воробьев, канд. мед. наук,
научный сотрудник научно-исследовательского центра;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5757-2841>;
eLibrary SPIN: 5733-9790; Author ID: 914668;
e-mail: vorobyov_doc@mail.ru

***Мargarita Олеговна Соколова**, научный сотрудник научно-
исследовательского центра; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-
Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3457-4788>;
eLibrary SPIN: 3683-6054; Author ID: 1016305;
e-mail: sokolova.rita@gmail.com

Анастасия Константиновна Иванова, preparator научно-ис-
следовательского центра; eLibrary SPIN: 6804-1474;
Author ID: 1155274; e-mail: fullmetal1999@mail.ru

Артем Владимирович Комаров, капитан мед. службы,
старший ординатор клиники военной травматологии
и ортопедии им. Г. И. Турнера; eLibrary SPIN: 2048-2037;
Author ID: 948702; e-mail: ximikatu@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Vladimir V. Khominets, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9391-3316>;
Scopus Author ID: 6504618617; eLibrary SPIN: 5174-4433;
Author ID: 467378; e-mail: khominets_62@mail.ru

Konstantin A. Vorobev, M.D., Ph.D. (Medicine) Researcher of the
Research Center ; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5757-2841>;
eLibrary SPIN: 5733-9790; Author ID: 914668;
e-mail: vorobyov_doc@mail.ru

***Margarita O. Sokolova**, Researcher of the Research Center;
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Peterburg, 194044, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3457-4788>;
eLibrary SPIN: 3683-6054; Author ID: 1016305;
e-mail: sokolova.rita@gmail.com

Anastasia K. Ivanova, Preparator of the Research Center;
eLibrary SPIN: 6804-1474; Author ID: 1155274;
e-mail: fullmetal1999@mail.ru

Artem V. Komarov, M.D., Captain of Medical Service,
Senior Resident of the Turner Clinic of Military Traumatology and
Orthopedics; eLibrary SPIN: 2048-2037; Author ID: 948702;
e-mail: ximikatu@mail.ru