

Гистоморфометрия как метод оценки заживления переломов трубчатых костей

В.Н. Морозов¹, В.П. Печерская², Е.С. Новик¹, Е.Н. Морозова¹

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
 Министерства высшего образования и науки РФ (Белгород, Российская Федерация)

²ОГБУЗ «Яковлевская центральная районная больница»
 (Белгородская область, г. Строитель, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – осуществить количественную оценку заживления перелома трубчатой кости, смоделированного путем нанесения в ней сквозного дефекта, и провести анализ существующих методик морфометрии костного регенерата.

Материал и методы. Данные получены на 30 белых половозрелых крысах, которым наносился сквозной дырчатый дефект в большеберцовых костях. Морфологическое и морфометрическое изучение регенерата осуществляли на 3, 10, 15, 24, 45-е сутки после операции на гистологических срезах.

Результаты. Исследование регенерата большеберцовой кости половозрелых крыс микроскопически характеризуется наличием гематомы на 3 и 10-е сутки, а также грануляционной ткани – на 3–24-е сутки, фиброретикулярной, грубоволокнистой ткани – на 3–45-е сутки и пластиначатой ткани – на 10–45-е сутки reparативного остеогенеза. Наряду с общеизвестными структурами регенерата в его грануляционной ткани выявлены мышечные волокна. В связи с особенностями структурной организации фиброретикулярной, грубоволокнистой, пластиначатой тканей и их лока-

лизацией в регенерате предложено выделить в первой организованный и неорганизованный слои, а в остальных – типичный и нетипичный (разрушающийся) компоненты. Методом гистоморфометрии получены данные о фактических значениях площадей гематомы, грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластиначатой тканей на 3, 10, 15, 24, 45-е сутки после моделирования перелома, их процентных отношениях к общей площади регенерата и динамике их изменений от одного срока к другому.

Заключение. Данные гистоморфометрии регенерата большеберцовой кости на 3, 10, 15, 24, 45-е сутки после операции, а также выявленные особенности его гистоструктуры расширяют и дополняют имеющуюся информацию по заживлению переломов костей и могут быть использованы для фундаментальной медицины.

Ключевые слова: трубчатая кость, регенерат, гематома, грануляционная ткань, фиброретикулярная ткань, грубоволокнистая ткань, пластиначатая ткань, морфометрия, метод.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Морозов В.Н., Печерская В.П., Новик Е.С., Морозова Е.Н. Гистоморфометрия как метод оценки заживления переломов трубчатых костей. Наука и инновации в медицине. 2025;10(3):178-187. DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM685730>

Сведения об авторах

*Морозов Виталий Николаевич – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека.

ORCID: 0000-0002-1169-4285

E-mail: vitaliy.morozov85@mail.ru

Печерская В.П. – врач-невролог неврологического отделения для лечения больных с ОНМК.

ORCID: 0000-0003-1615-4904

E-mail: konshina.viktory@yandex.ru

Новик Е.С. – лаборант кафедры анатомии и гистологии человека.

ORCID: 0009-0007-7489-0260

E-mail: sidekser@mail.ru

Морозова Е.Н. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека.

ORCID: 0000-0002-6117-080X

E-mail: tiger2910@rambler.ru

*Автор для переписки

Получено: 18.06.2025

Одобрено: 20.07.2025

Опубликовано: 11.08.2025

Histomorphometry as a method for assessing the healing of tubular bone fractures

Vitalii N. Morozov¹, Viktoria P. Pecherskaya², Ekaterina S. Novik¹, Elena N. Morozova¹

¹Belgorod National Research University (Belgorod, Russian Federation)

²Yakovlevskaya Central District Hospital (Belgorod Region, Stroitel, Russian Federation)

Abstract

Aim – to carry out a quantitative assessment of the healing of tubular bone fracture modeled by applying a hole defect in it and to analyze existing methods of bone regenerate morphometry.

Material and methods. The data were obtained on 30 white mature rats, which had a hole defect made in the tibiae. Morphological and morphometric studies of the regenerate were performed on the 3rd, 10th, 15th, 24th and 45th days after surgery on histological sections.

Results. Microscopically the tibial regenerate in mature rats is characterized by the presence of hematoma from 3rd to 10th days, as well as granulation

tissue from 3rd to 24th days, fibroreticular tissue, woven bone from 3rd to 45th days, and lamellar bone, from 10th to 45th days of reparative osteogenesis. Along with the well-known structures of the bone regenerate, muscle fibers have been identified in its granulation tissue. Due to the peculiarities of the structural organization of fibroreticular tissue, woven and lamellar bones and their localization in the regenerate, it is proposed to distinguish organized and unorganized layers in the first, and typical and atypical (disorganized) components in the rest. Histomorphometry was used to obtain data on the actual values of the areas of hematoma, granulation, fibroreticular tissue,

woven and lamellar bones on 3rd, 10th, 15th, 24th, 45th days after fracture modeling, their percentages to the total area of the regenerate and the dynamics of their changes from one period to another.

Conclusion. The histomorphometry data of the tibial regenerate on the 3rd, 10th, 15th, 24th and 45th days after surgery, as well as the revealed features

of its histostructure, supplement the available information on bone fracture healing and can be used for fundamental medicine.

Keywords: tubular bone, regenerate, hematoma, granulation tissue, fibroreticular tissue, woven bone, lamellar bone, morphometry, technique.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Morozov VN, Pecherskaya VP, Novik ES, Morozova EN. **Histomorphometry as a method for assessing the healing of tubular bone fractures.** *Science and Innovations in Medicine.* 2025;10(3):178-187. DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM685730>

Information about authors

*Vitalii N. Morozov – MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate professor, Associate professor of the Department of Human Anatomy and Histology.

ORCID: 0000-0002-1169-4285

E-mail: vitaliiy.morozov85@mail.ru

Viktoriya P. Pecherskaya – neurologist of the neurological department for the treatment of patients with stroke.

ORCID: 0000-0003-1615-4904

E-mail: konshina.viktory@yandex.ru

Ekaterina S. Novik – laboratory assistant at the Department of Human Anatomy and Histology.

ORCID: 0009-0007-7489-0260

E-mail: sidekser@mail.ru

Elena N. Morozova – MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate professor.

Associate professor of the Department of Human Anatomy and Histology.

ORCID: 0000-0002-6117-080X

E-mail: tiger2910@rambler.ru

***Corresponding Author**

Received: 18.06.2025

Received: 20.07.2025

Published: 11.08.2025

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим данным, в Российской Федерации травмы занимают второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы и первое место среди причин выхода на первичную инвалидность у пациентов в возрасте до 60 лет [1]. В настоящее время вопрос травматизма является особенно актуальным [2]. Учитывая, какие социально-экономические последствия имеют травмы граждан для государства, изучение вопросов репаративной регенерации костей представляется крайне важным.

Заживление перелома кости является сложным, многоступенчатым процессом, для оценки которого используются клинические признаки, а также рентгенологические, ультразвуковые [3], морфологические (световая микроскопия и гистоморфометрия), а также лабораторные (определение маркеров костного метаболизма) методы.

■ ЦЕЛЬ

Осуществить количественную оценку заживления перелома трубчатой кости, смоделированного путем нанесения в ней сквозного дефекта, и провести анализ существующих методик морфометрии костного регенерата.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы 30 белых беспородных крыс-самцов половозрелого возраста с массой 200–210 г (по 6 животных на каждый срок эксперимента). Перелом большеберцовых костей моделировался путем нанесения сквозного дырчатого дефекта (2,2 мм) электроинструментом, состоящим из твердосплавного бора для углового наконечника (производитель АО «ОЭЗ Владимира», Белгород, РФ) и эндодонтического мотора с наконечником и редукционной головкой X-Smart (производитель Dentsply, Maillefer, Швейцария) в проксимальном отделе диафиза под эфирным наркозом [4]. Сроки наблюдения после окончания оперативного вмешательства (3, 10, 15, 24, 45-е сутки) устанавливали на основании ключевых сроков репаративного остеогенеза по Н.А. Коржу, Н.В. Дедух (2006) [5]. Для гистологического исследования выпиливали фрагмент большеберцовой кости между проксимальным эпифизом и диафизом, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали 5% раствором муравьиной кислоты, обезвоживали

в изопропиловом спирте возрастающей концентрации и заливали в гомогенизированную парафиновую среду Histomix. Готовили гистологические срезы толщиной 5-6 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином, по Массону. Для визуальной оценки гистологических изменений на срезах, проведения замеров их структурных компонентов, а также фотографирования использовали программно-аппаратный комплекс, состоящий из персонального компьютера (программное обеспечение Nis-Elements BR 4.60.00), микроскопа Nikon Eclipse Ni и цифровой камеры Nikon DS-Fi3 (Nikon Corporation, Japan). Замеры морфометрических параметров костного регенерата осуществляли в компьютерной программе NDP.view2 (Hamamatsu Photonics K.K., EU, Japan, UK, USA). Числовые данные загружали в лицензионную компьютерную программу JASP (версия 0.19.1.0, The JASP Team, Amsterdam) для проведения описательной статистики (для вычисления медианы и квартилей). В этой же программе проверяли нормальность распределения данных с использованием критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение данных, отличное от нормального, для сравнения независимых групп в различные сроки эксперимента применяли U-критерий Манна – Уитни для установления статистически значимых изменений. Доверительным интервалом для значений считали 95%.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На трети сутки эксперимента в области дефекта выявляется участок гематомы, который окружает грануляционную, фиброретикулярную ткани (рисунок 1), причем в последней выявляются очаги грубоволокнистой ткани.

В области гематомы определяются фибриновые волокна, которые фрагментируют данную область, отделяют ее от грануляционной ткани и ограничивают дальнейшее распространение в окружающие ткани форменных элементов крови. Между волокнами выявляются разрушенные или разрушающиеся форменные элементы крови, мышечные волокна и костные отломки. При этом на периферии гематомы определяются единичные сосуды.

В грануляционной ткани, окружающей гематому, клетки располагаются рыхло. Клеточный состав разнообразен. Определяются фибробласты, макрофаги, лимфоциты, малодифференцированные клетки, капилляры в разном сечении.

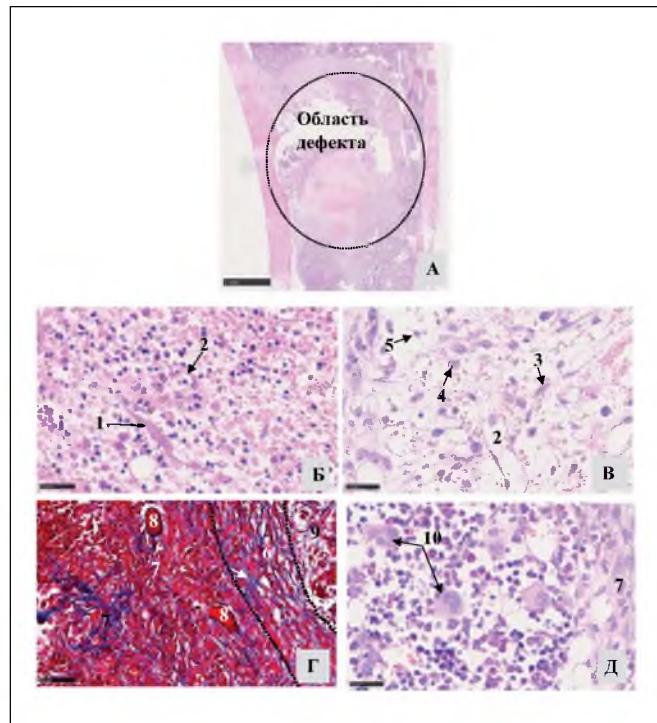


Рисунок 1. Участок регенерата большеберцовой кости после нанесения в ней сквозного дырчатого дефекта на третью сутки эксперимента: А – участок большеберцовой кости с регенератом, Б – гематома, в которой встречаются остатки мышечных волокон (1) с сосудами (2), В – грануляционная ткань, содержащая сосуд (2), фибробласт (3), макрофаг (4), лимфоцит (5), Г – участок организованной (6) и безостровковой неорганизованной (7) фиброретикулярной ткани, содержащий участки типичной грубоволокнистой ткани (8), которые прилежат к грануляционной ткани (9), Д – участок безостровковой неорганизованной фиброретикулярной ткани, контактирующей с красным костным мозгом, 10 – мегакариоциты. Окраска: гематоксилин-эозин (А-В, Д), по Массону (Г).

Figure 1. Tibial bone regeneration site after applying a hole defect in it on the 3rd day of the experiment: A – area of the tibia with regenerate, B – hematoma in which remnants of muscle fibers (1) with vessels (2), C – granulation tissue containing a vessel (2), fibroblast (3), macrophage (4), lymphocyte (5), D – area of an organized (6) and non-insular disorganized (7) fibroreticular tissue containing areas of typical woven bone (8) that adhere to granulation tissue (9), E – area of non-insular disorganized fibroreticular tissue in contact with red bone marrow, 10 – megakaryocytes. Staining: hematoxylin-eosin (A-B, D), according to Masson (G).

Фиброретикулярная ткань представлена неорганизованным скоплением клеток и волокон, между которыми располагаются сосуды. Следует отметить, что клеток больше, чем волокон, а структурные компоненты фиброретикулярной ткани, окружающие грануляционную ткань, располагаются вдоль последней в виде слоя (организованный слой фиброретикулярной ткани). Со стороны компактной кости в фиброретикулярной ткани структурные компоненты располагаются пучками в разных направлениях (безостровковый неорганизованный слой фиброретикулярной ткани) и между ними появляются вытянутой формы участки грубоволокнистой ткани. Данные участки окружены остеобластами и состоят из организованных в пучки неплотно расположенных коллагеновых волокон.

Участок компактной кости, который прилежит к области дефекта, содержит лакуны без остеоцитов. Красный костный мозг, контактирующий с данной областью, содержит крупные мегакариоциты.

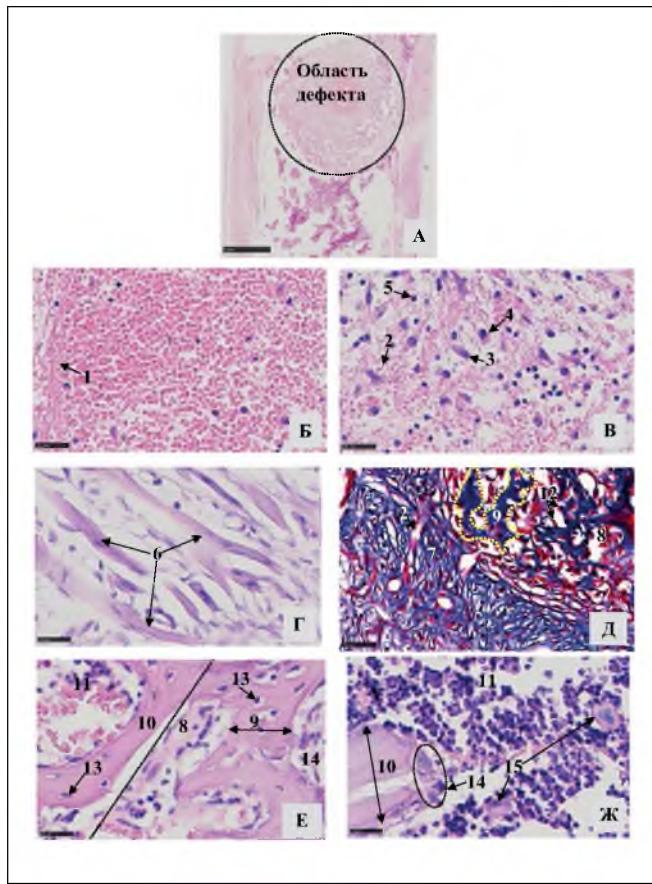


Рисунок 2. Участок регенерата большеберцовой кости после нанесения в ней сквозного дырчатого дефекта на 10-е сутки эксперимента: А – участок большеберцовой кости с регенератом, Б – гематома, содержащая фибриновые волокна (1), В – грануляционная ткань, содержащая сосуд (2), фибробласт (3), макрофаг (4), лимфоцит (5), Г – участок грануляционной ткани с мышечными волокнами (6), Д – участок организованной (7) и островковой (8) неорганизованной фиброретикулярной ткани, содержащий участки типичной грубоволокнистой ткани (9), Е – участок типичной грубоволокнистой ткани, окружающей костно-мозговые полости с островковой неорганизованной фиброретикулярной тканью, переходящий в типичную пластинчатую ткань (10), окружающую костно-мозговые полости с красным костным мозгом (11), Ж – участок типичной пластинчатой костной ткани регенерата с окружающим регенератом красным костным мозгом, 12 – остеобласти, 13 – остеоцит, 11 – костно-мозговая полость с красным костным мозгом, 12 – костные trabeculae of typical пластинчатой костной ткани, 14 – остеокласт, 15 – мегакариоциты. Окраска: гематоксилин-эозин (А-Г, Е, Ж), по Массону (Д).

Figure 2. The tibial bone regeneration site after applying a hole defect in it on the 10th day of the experiment: A – area of the tibia with regenerate, B – hematoma containing fibrin fibers (1), C – granulation tissue containing a vessel (2), fibroblast (3), macrophage (4), lymphocyte (5), D – area of granulation tissue with muscle fibers (6), E – organized (7) and insular (8) disorganized fibroreticular tissue containing areas of typical woven bone (9), F – section of typical woven bone surrounding bone marrow cavities with insular disorganized fibroreticular tissue, turning into typical lamellar bone (10) surrounding bone marrow cavities with red bone marrow (11), G – area of typical lamellar bone of the regenerate with red bone marrow surrounding it, 12 – osteoblasts, 13 – osteocyte, 11 – bone marrow cavity with red bone marrow, 12 – bone trabeculae of typical lamellar bone, 14 – osteoclast, 15 – megakaryocytes. Staining: hematoxylin-eosin (A-D, F, G), according to Masson (E).

Гистоморфометрия регенерата большеберцовых костей на третью сутки эксперимента показала, что его общая площадь составляет $10,480 [10,317;10,710] \text{ mm}^2$, площадь, занимаемая гематомой в регенерате, – $6,250 [5,942;6,513] \text{ mm}^2$, площадь, занимаемая грануляционной тканью, – $1,790 [1,698;1,875] \text{ mm}^2$, фиброретикулярной

тканью – 1,615 [1,530;1,685] мкм^2 , грубоволокнистой костной тканью – 0,885 [0,807;0,932] мм^2 , что в процентном выражении составляет соответственно 60%, 17%, 15%, 8% от общей площади регенерата.

По структуре область дефекта на 10-е сутки эксперимента аналогична таковой на третьи сутки, но по периферии фиброретикулярной ткани появляется пластинчатая ткань (**рисунок 2**). Следует отметить, что ткани регенерата формируются равномерно по всей окружности области дефекта.

По структуре и расположению область гематомы, грануляционная и фиброретикулярная ткани сходны с таковыми на третьи сутки эксперимента, при этом в грануляционной ткани были выявлены единичные мышечные волокна, в которых определяется исчерченность.

Со стороны пластинчатой ткани грубоволокнистая ткань определяется в виде разветвленных, связанных друг с другом участков неправильной формы, окружающих скопления фиброретикулярной ткани, которая формирует островковый неорганизованный слой. Эти участки фиброретикулярной ткани образованы рыхлыми скоплениями пучков коллагеновых волокон, а также фибробластов с фиброцитами и переходят в плотно упакованные скопления коллагеновых волокон с аналогичными клетками и остеокластами, образуя трабекулы пластинчатой ткани. Причем пространства между пучками у первой заполнены фиброретикулярной тканью, а у второй – красным костным мозгом. На поверхности трабекул пластинчатой кости определяются остеоклазты.

Следует отметить, что на периферии регенерата участки грубоволокнистой и пластинчатой костной ткани начинают разрушаться (по структуре соответствуют разрушающимся костным отломкам на третьи сутки эксперимента в области гематомы, на поверхности разрушающихся структур определяются остеоклазты), а на их месте остаются костно-мозговые полости, заполненные фиброретикулярной тканью или красным костным мозгом соответственно. Таким образом, можно выделить типичную грубоволокнистую и пластинчатую костные ткани с неизмененным строением, а также нетипичную, а именно измененную ткань с разрушенными или разрушающимися структурными компонентами.

Особенности структурных компонентов кости, окружающих регенерат в области дефекта, сохраняются такие же, как и на третьи сутки.

На 10-е сутки эксперимента общая площадь регенерата составляет 11,500 [11,343;11,665] мм^2 , площадь, занимаемая гематомой в регенерате, – 0,140 [0,115;0,165] мм^2 , площадь, занимаемая грануляционной тканью, – 0,890 [0,813;1,020] мм^2 , фиброретикулярной тканью – 2,370 [2,295;2,625] мм^2 , грубоволокнистой костной тканью – 1,720 [1,662;1,823] мм^2 , пластинчатой костной тканью – 3,630 [3,507;3,730] мм^2 , костно-мозговыми полостями – 2,535 [2,450;2,710] мм^2 , что в процентном выражении составляет соответственно 1%, 8%, 21%, 15%, 32%, 23% от общей площади регенерата. По сравнению с третьими сутками на 10-е сутки эксперимента общая площадь регенерата увеличилась на 1,09% ($p=0,004$), площадь гематомы уменьшилась на 97,77% ($p=0,002$), площадь грануляционной ткани – на 48,93% ($p=0,002$).

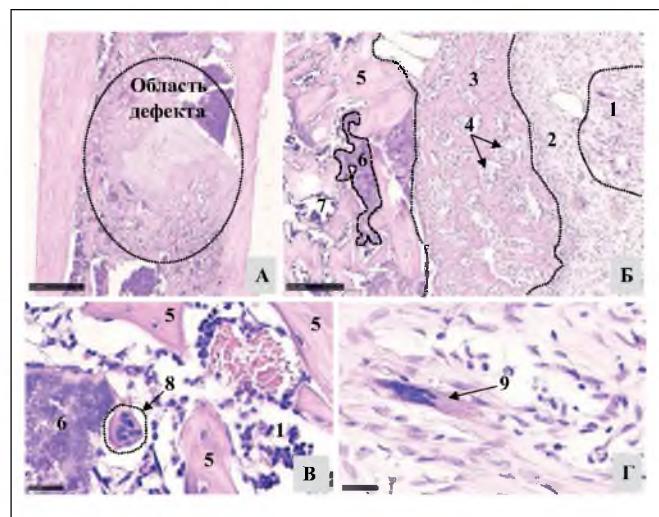


Рисунок 3. Участок регенерата большеберцовой кости после нанесения в ней сквозного дырчатого дефекта на 15-е сутки эксперимента: А – участок большеберцовой кости с регенератом, Б – участок регенерата с грануляционной тканью (1), с организованной фиброретикулярной тканью (2), с типичной грубоволокнистой тканью (3), содержащей костно-мозговые полости с островковой неорганизованной фиброретикулярной тканью (4), с типичной (5) и нетипичной (6) пластинчатой тканью, окружающими полости с красным костным мозгом (7), В – участок регенерата, содержащий типичную и нетипичную пластинчатую ткань, окружающую костно-мозговые полости с красным костным мозгом, Г – участок грануляционной ткани, 8 – остеоклазт, 9 – мышечное волокно. Окраска: гематоксилин-эозин.

Figure 3. Tibial bone regeneration site after applying a hole defect in it on the 15th day of the experiment: A – area of the tibia with regenerate, B – area of regenerate with granulation tissue (1), with organized fibroreticular tissue (2), with typical woven bone (3) containing bone marrow cavities with insular disorganized fibroreticular tissue (4), with typical (5) and atypical (6) lamellar bone surrounding cavities with red bone marrow (7), C – regenerate site containing typical and atypical lamellar bone surrounding bone marrow cavities with red bone marrow, D – granulation tissue site, 8 – osteoclast, 9 – muscle fiber. Staining: hematoxylin-eosin.

При этом площадь фиброретикулярной ткани увеличилась на 56,58% ($p=0,002$), а грубоволокнистой костной – на 201,139% ($p=0,005$).

Область дефекта на 15-е сутки эксперимента отличается от таковой на третьи и 10-е сутки отсутствием гематомы. Причем следует отметить, что ткани регенерата формируются равномерно по всей окружности области дефекта.

По структуре и расположению область грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой тканей сходны с таковыми на 10-е сутки эксперимента. При этом в грануляционной ткани также были выявлены одиночно расположенные мышечные волокна, в которых определяется исчерченность. В последних встречаются скопления ядер в одном из участков саркоплазмы (**рисунок 3**). Организованный слой фиброретикулярной ткани непосредственно граничит с типичной грубоволокнистой тканью, а островковый неорганизованный слой располагается в полостях последней.

Следует отметить, что на периферии регенерата определяются как типичная, так и нетипичная (разрушающаяся) пластинчатая костная ткань (аналогичная морфологическая картина выявляется на 10-е сутки), а на месте последней остаются костно-мозговые полости, заполненные красным костным мозгом. Рядом с нетипичной пластинчатой костной тканью выявляются остеоклазты.

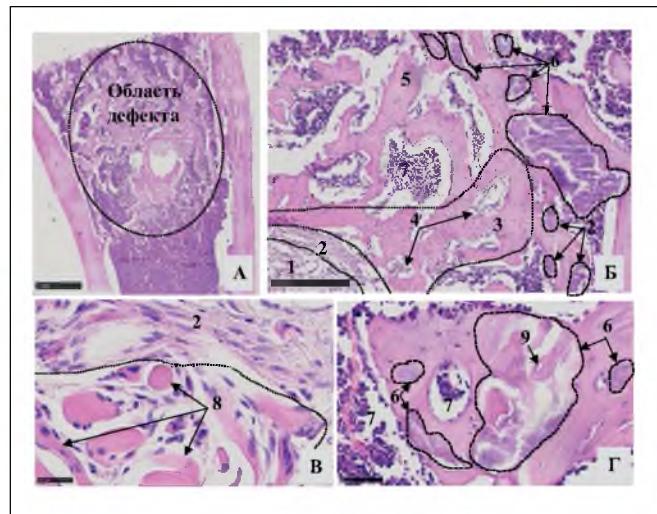


Рисунок 4. Участок регенерата большеберцовой кости после нанесения в ней сквозного дырчатого дефекта на 24-е сутки эксперимента: А – участок большеберцовой кости с регенератом, Б – участок регенерата с грануляционной тканью (1), с организованной фиброретикулярной тканью (2), с типичной грубоволокнистой тканью (3), содержащей костно-мозговые полости с островковой неорганизованной фиброретикулярной тканью (4), с типичной (5) и нетипичной (6) пластинчатой тканью, окружающими полости с красным костным мозгом (7), В – участок грануляционной ткани с организованной фиброретикулярной тканью, Г – участок регенерата, содержащий типичную и нетипичную пластинчатую ткань, окружающую костно-мозговые полости с красным костным мозгом. 8 – мышечное волокно в грануляционной ткани, 9 – пустая лакуна. Окраска: гематоксилин-эозин.

Figure 4. Tibial bone regeneration site after applying a hole defect in it on the 24th day of the experiment: A – area of the tibia with regenerate, B – area of regenerate with granulation tissue (1), with organized fibroreticular tissue (2), with typical woven bone (3) containing bone marrow cavities with insular disorganized fibroreticular tissue (4), with typical (5) and atypical (6) lamellar bone surrounding cavities with red bone marrow (7), C – area of granulation tissue with organized fibroreticular tissue, D – regenerate site containing typical and atypical lamellar bone surrounding bone marrow cavities with red bone marrow, 8 – muscle fiber in granulation tissue, 9 – empty lacuna. Staining: hematoxylin-eosin.

На 15-е сутки эксперимента общая площадь регенерата составляет 10,210 [10,105;10,503] мм^2 , площадь, занимаемая грануляционной тканью, – 0,770 [0,637;0,858] мм^2 , фиброретикулярной тканью – 2,445 [2,308;2,508] мкм^2 , грубоволокнистой костной тканью – 2,065 [1,987;2,165] мм^2 , пластинчатой костной тканью – 2,160 [2,032;2,295] мм^2 , костно-мозговыми полостями – 2,925 [2,768;3,052] мм^2 , что в процентном выражении составляет соответственно 7%, 23%, 20%, 21%, 29% от общей площади регенерата. В сравнении с 10-ми сутками на 15-е сутки эксперимента общая площадь регенерата уменьшилась на 10,08% ($p=0,004$), площадь грануляционной ткани – на 17,30% ($p=0,180$), площадь фиброретикулярной ткани – на 2,51% ($p=0,937$). Площадь грубоволокнистой костной ткани увеличилась на 17,64% ($p=0,013$), пластинчатой костной ткани – уменьшилась на 40,22% ($p=0,002$), а площадь костно-мозговых пространств увеличилась на 13,55% ($p=0,026$).

Область дефекта на 24-е сутки, как и на 15-е сутки эксперимента, отличается от таковой на третий и 10-е сутки отсутствием гематомы. Причем следует отметить, что ткани регенерата формируются равномерно по всей окружности области дефекта. По структуре и

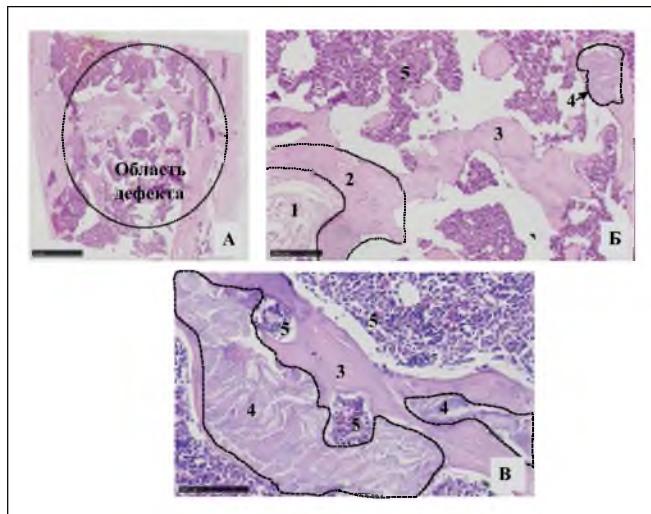


Рисунок 5. Участок регенерата большеберцовой кости после нанесения в ней сквозного дырчатого дефекта на 45-е сутки эксперимента: А – участок большеберцовой кости с регенератом, Б – участок регенерата с организованной фиброретикулярной тканью (1), с типичной (2) и нетипичной (3) пластинчатой тканью, окружающими полости с красным костным мозгом (5), В – участок регенерата, содержащий типичную и нетипичную пластинчатую ткань, окружающую костно-мозговые полости с красным костным мозгом. Окраска: гематоксилин-эозин.

Figure 5. The tibial bone regeneration site after applying a hole defect in it on the 45th day of the experiment (A, B): A – area of the tibia with regenerate, B – area of regenerate with organized fibroreticular tissue (1), with typical woven bone (2), with typical (3) and atypical (4) lamellar bone surrounding cavities with red bone marrow (5), C – area of regenerate containing typical and atypical lamellar bone surrounding bone marrow cavities with red bone marrow. Staining: hematoxylin-eosin.

расположению области грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой тканей сходны с таковыми на 15-е сутки эксперимента. При этом в грануляционной ткани также были выявлены поодиночке расположенные мышечные волокна, в которых определяется исчерченность. Организованный слой фиброретикулярной ткани непосредственно граничит с типичной грубоволокнистой тканью, а островковый неорганизованный располагается в полостях последней.

Следует отметить, что на периферии регенерата определяются как типичная, так и нетипичная пластинчатая костная ткань (аналогичная морфологическая картина выявляется на 15-е сутки), а на месте последней остаются костно-мозговые полости, заполненные красным костным мозгом (рисунок 4).

На 24-е сутки эксперимента общая площадь регенерата составляет 10,430 [10,037;10,688] мм^2 , площадь, занимаемая грануляционной тканью, – 0,655 [0,592;0,748] мм^2 , фиброретикулярной тканью – 0,430 [0,405;0,485] мм^2 , грубоволокнистой костной тканью – 0,575 [0,505;0,638] мм^2 , пластинчатой костной тканью – 2,115 [2,092;2,242] мм^2 , костно-мозговыми полостями – 6,505 [6,030;7,107] мм^2 , что в процентном выражении составляет соответственно 6%, 4%, 6%, 21%, 63% от общей площади регенерата. В сравнении с 15-ми сутками на 24-е сутки эксперимента общая площадь регенерата увеличилась на 0,69% ($p=0,818$), площадь грануляционной ткани уменьшилась на 12,56% ($p=0,296$), площадь фиброретикулярной ткани – на 81,64% ($p=0,002$), площадь грубоволокнистой

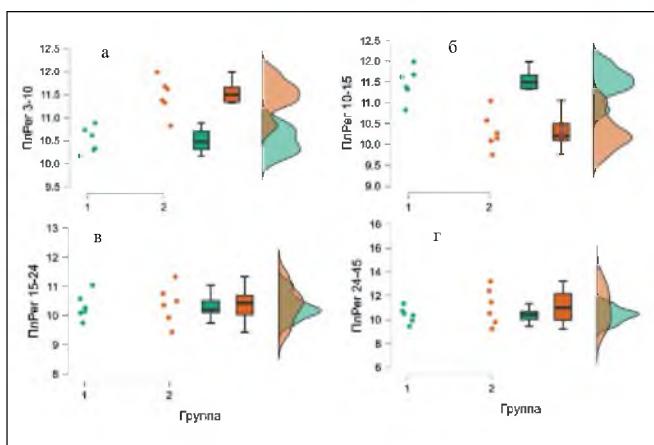


Рисунок 6. График «Дождевые облака», отражающий динамику изменений площади регенерата большеберцовых костей в течение разных фаз репаративного остеогенеза (а – с 3 по 10 сутки, б – с 10 по 15 сутки, в – с 15 по 24 сутки, г – с 24 по 45 сутки).

Figure 6. “Rain cloud” graph reflecting the dynamics of changes in the area of tibial regenerate during different phases of reparative osteogenesis (a – from 3 to 10 days, b – from 10 to 15 days, c – from 15 to 24 days, d – from 24 to 45 days).

костной ткани – на 62,41% ($p=0,002$), площадь пластинчатой костной ткани – на 0,62% ($p=0,748$), а площадь костно-мозговых пространств увеличилась на 224,79% ($p=0,002$).

Область дефекта на 45-е сутки эксперимента отличается от таковой на 24-е сутки отсутствием грануляционной ткани (рисунок 5). Причем следует отметить, что ткани регенерата формируются равномерно по всей окружности области дефекта. По структуре и расположению область фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой тканей сходны с таковыми на 24-е сутки эксперимента.

На периферии регенерата определяются как типичная, так и нетипичная пластинчатая костная ткань (аналогичная морфологическая картина выявляется на 24-е сутки), а на месте последней остаются костно-мозговые полости, заполненные красным костным мозгом.

На 45-е сутки общая площадь регенерата составляет 10,990 [9,973;12,173] мм^2 , площадь, занимаемая фиброретикулярной тканью, – 0,420 [0,368;0,495] мм^2 , грубоволокнистой тканью – 0,400 [0,368;0,495] мм^2 , пластинчатой тканью – 2,850 [2,732;3,042] мм^2 , костно-мозговыми полостями – 7,320 [6,505;8,210] мм^2 , что в процентном выражении составляет соответственно 4%, 4%, 26%, 66% от общей площади регенерата. В сравнении с 24-ми сутками на 45-е сутки общая площадь регенерата увеличилась на 6,95% ($p=0,485$) (рисунок 6), площадь фиброретикулярной ткани уменьшилась на 2,65% ($p=0,873$), площадь грубоволокнистой костной ткани – на 29,65% ($p=0,009$), площадь пластинчатой костной ткани увеличилась на 33,31% ($p=0,002$), а площадь костно-мозговых пространств – на 12,93% ($p=0,240$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Репаративный остеогенез имеет свои особенности течения при разных типах переломов костей. Результаты ручных и автоматизированных замеров могут значительно отличаться, поэтому важно учитывать вид

оборудования для морфометрии, использованное программное обеспечение (далее – ПО) и тип окрашивания.

А.Т. Силантьева и соавт. (2003) дают оценку процесса образования регенерата, формирующегося между проксимальным и дистальным концами костей голени собак после их поперечного перелома на основании расчета коэффициента компактизации регенерата (доля корковой пластинки в поперечном срезе регенерата), коэффициента формы регенерата (соотношение поперечного размера регенерата и поперечного размера костного отломка), коэффициента структуры регенерата (доля костных отделов в общей площади регенерата), индекса плотности компактной и губчатой костной ткани (содержание вещества компактной и губчатой костной ткани на срезе регенерата). На основании данных показателей далее рассчитываются динамические параметры костеобразования: индекс содержания костного вещества в регенерате до начала формирования корковой пластинки и на этапе ее формирования [6].

В.В. Анников и соавт. (2005) моделировали поперечный перелом костей голени у кроликов и при помощи окулярной сетки на гистологических срезах определяли отношение объема образованной кости к таковому в других типах тканей (соединительной, хрящевой), отношение протяженности костных трабекул, занятых активными остеобластами, к их общей протяженности, а также его клеточный состав (количество гистиоцитов, фибробластов, общее число остеобластов, клеток воспалительного ряда) [7].

Н.В. Дедух и соавт. (2009) на модели сквозного дырчатого дефекта в дистальном метафизе бедренной кости крыс методом морфометрии по Г.Г. Автандилову предлагают определять количество тканевых базофилов, нейтрофилов, плазмоцитов, лимфоцитов, фибробластов, малодифференцированных клеток на 1, 2, 3-е сутки после создания перелома и площадь грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой костной, пластинчатой костной тканей, материнской кости и дегрита, костного мозга на 5, 7, 14, 21, 28-е сутки [8].

А.В. Слисаренко и соавт. (2013) оценивали морфофункциональное состояние регенерата на 7, 15 и 24-е сутки после нанесения дырчатого дефекта в середине диафиза большеберцовых костей путем измерения таких цито- и гистоморфометрических параметров, как процент фибробластов, макрофагов, лимфоцитов, плазмоцитов, нейтрофилов, малодифференцированных клеток, среди общего числа клеток, а также процентное содержание грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой костной тканей. Морфометрические замеры проводили в компьютерной программе SEO imageLab на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином и по Романовскому – Гимзе [9].

Н.О. Ашукина и соавт. (2013) на окрашенных гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, гистологических срезах регенерата, формирующегося в дырчатом дефекте середины диафиза бедренной кости крыс, при помощи квадратно-сетчатой окулярной вставки микроскопа определяли относительную площадь гематомы, костной, фиброретикулярной, грануляционной тканей и костного

мозга и далее рассчитывали их процентное отношение к общей площади всех тканей в области дефекта. Измерения проводили на 3, 7, 14 и 21-е сутки после создания модели перелома бедренной кости [10].

В.Ю. Лебединский и соавт. (2015), И.Н. Михайлов и соавт. (2015) в эксперименте на кроликах предлагают рассчитывать следующие морфометрические параметры дистракционного регенерата локтевой и лучевой костей: относительный объем сосудов и тканевых структур с вычислением в последних количества клеток и межклеточного вещества (с расчетом оссифицированных и неоссифицированных структур). Авторами предложены такие морфометрические индексы, как сосудисто-тканевое отношение, клеточно-тканевое отношение, индекс осификации. Первые два индекса представляют собой соответственно отношение относительного объема сосудов и клеток к количеству тканевых структур, а третий – отношение числа оссифицированных структур к неоссифицированным. В последних определяли количество клеток и межклеточного вещества. Измерения проводили при помощи окулярной сетки и системы анализа изображений на срезах, окрашенных гематоксилином-эозином [11–13].

П.Е. Ковальчук и соавт. (2015) после моделирования перелома в проксимальном метафизе бедренной кости путем нанесения сквозного дырчатого дефекта предлагают определять процент заполнения дефекта новообразованной костной тканью на 7, 15, 30-е сутки репаративного остеогенеза. Данный параметр авторы определяли планиметрично на цифровом изображении гистологического среза с помощью измерительной сетки и выражали в процентах [14].

О.В. Кореньков (2016) для оценки заживления дырчатого дефекта в диафизе большеберцовых костей крыс предлагает определять отношение площади костной и соединительной тканей к общей площади костного дефекта с использованием программ анализа изображений «Видео-Тест» и «Видео-Размер». Анализ осуществлялся на 15 и 30-е сутки после перелома на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином-эозином [15].

М.С. Шпаковский и соавт. (2016) в качестве морфометрических параметров оценки заживления перелома шейки бедренной кости кроликов предлагают измерять площадь поверхности костных трабекул, численную плотность остеобластов, остеоцитов, остеокластов, сосудов, пролиферирующих остеобластов, клеток эндотелия. Замеры осуществлялись на 7, 14, 30, 60-е сутки после операции на срезах, окрашенных гематоксилином-эозином и по Ван Гизону, с использованием программы Axioplan 2 imaging (Carl Zeiss, Германия) [16].

В.Д. Шищук и соавт. (2018) на третьи сутки после создания сквозного дефекта в середине диафиза большеберцовых костей крыс предлагают осуществлять замер клеточного состава регенерата, а именно количества фибробластов, нейтрофилов, лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов, малодифференцированных клеток, а на 15, 24-е сутки – процентного содержания грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой тканей. В последних двух осуществлялся замер толщины костных трабекул в центре и на периферии регенерата, а также общей площади и диаметра сосудов во всех из

них. Морфометрические замеры осуществлялись с помощью программ «Видео-Тест 5,0» и «Видео-Размер 5,0» на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином-эозином (15, 24 сутки) и по Романовскому – Гимзе (третий сутки) [17].

Е.Н. Горбач (2019) изучала морфометрические параметры кровеносных сосудов проксимального и дистального костных отломков, аналогичных отделов регенерата и зоны между ними у собак после моделирования поперечного перелома середины диафиза большеберцовых костей. На гистологических срезах, окрашенных гематоксилином-эозином, орсеином по Тенцеру – Унну, при помощи программы «ВидеоТесТ-Морфология 4.0» (Россия) измеряла диаметр сосудов и численную плотность сосудов артериального и венозного типа, определяла количество артерий, артериол, венул и вен [18].

Д.И. Сучков и соавт. (2019) моделировали окончательный дефект в средней трети бедренной кости крыс и измеряли такие параметры, как количество сосудов, количество и соотношение клеток остеоцитарного дифферона (остеоциты, остеобласти, остеокласты), площадь костного мозга, волокнистой ткани, количество клеток воспалительного ряда и клеток инородных тел. Измерения авторами проведены в программе ImageJ (NIH, США) на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином-эозином, по Ван Гизону, на 14, 21, 28-е сутки после моделирования перелома [19].

Э.А. Надыров и соавт. (2019) предлагают осуществлять замер таких морфометрических параметров регенерата большеберцовых костей крыс, как площадь некрозов, грануляционной ткани, костных трабекул на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином-эозином [20].

Анализ современной научной литературы показал отсутствие вплоть до настоящего времени единого подхода к методике оценки заживления переломов трубчатых костей, что можно связать с выбором исследователями различных биологических объектов для изучения (моделирования), способов моделирования переломов, методических подходов к морфометрии, разных сроков для изучения формирующегося регенерата. В ранние сроки после перелома (на третьи сутки) проводимые измерения касаются гематомы и ее клеточного состава, а в остальные сроки (10-е сутки и далее) – параметров формирующихся и постепенно замещающих друг друга тканей (грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой костной) и их структурных компонентов.

Грануляционная ткань является разновидностью соединительной ткани, которая развивается на месте фибринового сгустка, начиная с периферических отделов гематомы. Ее основными клетками являются фибробласти, миофибробласти, происходящие как из рядом расположенных соединительных тканей, так и дифференцирующиеся из клеток-предшественников или мезенхимальных стволовых клеток, мигрирующих в зону перелома. Аморфное вещество грануляционной ткани характеризуется высокой степенью гидратации, в котором коллагеновые волокна состоят из коллагена третьего типа (более быстрый синтез, но меньшая механическая прочность) без присутствия эластических волокон. Наряду с формированием аморфного вещества и коллагеновых

волокон происходит новообразование кровеносных капилляров [21].

Далее в процессе заживления перелома из-за пролиферации клеток фибробластического дифферона и постепенного созревания коллагеновых волокон (замещение коллагена третьего типа первым типом) формируется фиброретикулярная ткань, представленная беспорядочно ориентированными тяжами из данных клеток и волокон. В периферических отделах регенерата по мере течения процесса остеопарации появляются участки грубоволокнистой костной ткани, которые характеризуются упорядоченным расположением разных по толщине пучков коллагеновых волокон, ориентированных вдоль силовых линий кости. Они являются основой формирования трабекул грубоволокнистой костной ткани, в которых число остеоцитов и размер лакун, в которых они локализуются выше, чем в зрелой пластинчатой костной ткани. Если между формирующими трабекулами грубоволокнистой костной ткани пространства выполнены фиброретикулярной тканью, то в пластинчатой аналогичные полости заполнены костным мозгом [22].

Анализ определяемых авторами гистоморфометрических параметров в разные сроки репаративного остеогенеза показывает их важность в количественной оценке процесса заживления перелома трубчатой кости. Динамика изменений таких параметров, как количество фибробластов, малодифференцированных клеток в области гематомы среди общего количества клеток, численная плотность сосудов, а также процентное содержание формирующихся грануляционной ткани, а затем фиброретикулярной, грубоволокнистой костной и пластинчатой костной тканей, отражает нормальный, взаимосвязанный ступенчатый процесс формирования регенерата от ранних сроков к поздним, и выключение из процесса какого-то одного компонента обязательно приводит к количественным изменениям других. Так, нарушение нормального кровоснабжения области перелома ведет к изменению направления остеогенеза в сторону формирования хрящевой ткани, не обладающей теми прочностными характеристиками, какие есть у зрелой костной ткани. В настоящей работе установлено наличие мышечных волокон с поперечной исчерченностью в структуре грануляционной ткани, которые предположительно задействованы в ограничении и уменьшении области гематомы из-за своих сократительных свойств, а также могут обеспечивать недостающую коллагену третьего типа механическую прочность грануляционной ткани.

Немаловажная роль других клеток гематомы в процессах структурной реорганизации гематомы. Макрофаги также, как и лимфоциты, синтезируют и секрецируют ангиогенные и клеточные ростовые факторы, инициирующие фиброплазию и новообразование кровеносных сосудов в области перелома. Эндотелиальные клетки могут выступать источником развития клеток – предшественников остеогенной линии, выделяют эндотелиальные факторы роста, стимулирующие их пролиферацию.

Также эндотелиальные клетки, как и макрофаги, выделяют тромбоцитарный фактор роста, стимулирующий пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена, хемотаксис мезенхимальных стволовых и клеток воспалительной линии. Следует учитывать и роль макрофагов наряду с нейтрофилами в фагоцитозе клеточного дегрита и бактерий в области перелома [23]. Исходя из этого, подсчитываемое количество указанных выше типов клеток среди общей популяции клеток гематомы является индикатором интенсивности процесса структурной перестройки гематомы и формирования тканеспецифических структур.

Известно, что после травмы область перелома окружена скоплениями активированных тромбоцитов, которые высвобождают фактор роста тромбоцитов, эндотелиальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста-1 и 2, трансформирующий фактор роста-β. Первый и последний стимулируют хемотаксис, пролиферацию и дифференцировку клеток остеогенной линии [24].

В формирующейся грубоволокнистой костной, а затем пластинчатой костной тканях важную информацию о процессе новообразования костной ткани в области перелома дает динамика изменений таких параметров, как количество и соотношение клеток остеоцитарного дифферона (остеоциты, остеобласти, остеокласты). В частности, примером основного критерия баланса новообразования и костной резорбции может служить отношение площади, занимаемой остеокластами, к площади, занимаемой остеобластами, а также отношение количества остеобластов к количеству остеокластов [25].

ВЫВОДЫ

1. Исследование регенерата большеберцовой кости половозрелых крыс микроскопически характеризуется наличием гематомы на 3–10-е сутки, а также грануляционной ткани – на 3–24-е сутки, фиброретикулярной, грубоволокнистой тканей – на 3–45 сутки и пластинчатой ткани – на 10–45 сутки репаративного остеогенеза.

2. Полученные собственные данные о фактических значениях их площадей на 3, 10, 15, 24, 45-е сутки после моделирования перелома, их процентных отношениях к общей площади регенерата и динамике их изменений от одного срока к другому согласовываются с имеющейся в литературе информацией о количественной оценке костного регенерата и дополняют ее.

3. Наряду с общеизвестными структурами регенерата в его грануляционной ткани выявлены мышечные волокна. В связи с особенностями структурной организации фиброретикулярной, грубоволокнистой, пластинчатой тканей и их локализацией в регенерате предложено выделить в первой организованный и неорганизованный слои, а в остальных – типичный и нетипичный (разрушающийся) компоненты. В перспективе планируется предложить способы их количественной оценки и рекомендовать их включение в протокол гистоморфометрии костного регенерата, что будет иметь важное значение для фундаментальной медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ		ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено комиссией по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (протокол №2 от 25.03.2022 г.).		Ethical expertise. State Establishment "Sent Luke Lugansk State Medical University", Bioethics Commission, 25.03.2022, Protocol No. 2.
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.		Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.		Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Морозов В.Н. – разработка концепции, дизайна исследования, редактирование текста статьи. Печерская В.П., Новик Е.С. – поиск и анализ литературы, проведение эксперимента, интерпретация результатов гистологического исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи. Морозова Е.Н. – участие в гистологической обработке образцов, написании и редактировании статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.		Contribution of individual authors. Morozov V.N.: development of the concept, design of the study, editing of the text of the article. Pecherskaya V.P., Novik E.S.: search and analysis of literature, conducting an experiment, interpretation of results of histological research, statistical data processing, writing of the text of the article. Morozova E.N.: participation in histological processing of samples, writing and editing of the article. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shcherbak NP, Mansurov DSh, Dorofeev YuL, et al. Features of the organization of traumatological care in the regions of the Russian Federation (A Scientific Review). *Physical and Rehabilitation Medicine*. 2021;3(3):62-72. [Шербак Н.П., Мансуров Д.Ш., Дорофеев Ю.Л., и др. Особенности организации травматологической помощи в регионах Российской Федерации. *Физическая и реабилитационная медицина*. 2021;3(3):62-72]. DOI: [10.26211/2658-4522-2021-3-3-62-72](https://doi.org/10.26211/2658-4522-2021-3-3-62-72)
2. Vasilyeva LS, Slivnitsyna NV, Shevchenko OI, et al. Clinical and psychological features of combined trauma in participants of military actions. *Polytrauma*. 2024;2:55-61. [Васильева Л.С., Сливница Н.В., Шевченко О.И., и др. Клинико-психологические особенности сочетанной травмы участников военных действий. *Политравма*. 2024;2:55-61]. DOI: [10.24412/1819-1495-2024-2-55-61](https://doi.org/10.24412/1819-1495-2024-2-55-61)
3. Mikhanov VA, Kolosova NI, Polyakova VS, et al. The method to measure the evolution healing fractures of the tubular bones of rats in the experiment. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;6(1):58-62. [Миханов В.А., Колосова Н.И., Полякова В.С., и др. Способ количественной оценки динамики заживления переломов трубчатых костей крыс в эксперименте. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017;6(1):58-62]. DOI: [10.18499/2225-7357-2017-6-1-58-62](https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-1-58-62)
4. Luzin VI, Ivchenko DV, Pankrat'ev AA. A technique for modeling bone defects in laboratory animals. *Ukraїns'kij medichnij al'manah*. 2005;8(2):162. (In Russ.). [Лузин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. *Український медичний альманах*. 2005;8(2):162].
5. Korzh NA, Deduh NV. Reparative bone regeneration: a modern view of the problem. Stages of regeneration. *Orthopaedics Traumatology and Prosthetics*. 2006;1:76-84. (In Russ.). [Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2006;1:76-84].
6. Silant'eva TA, Chirkova AM, Erofeev SA. Method of histomorphometric examination of distractive osteogenesis. Patent RF №2213963 C2, published Date of publication. 10.10.2003. (In Russ.). [Силантьева Т.А., Чиркова А.М., Ерофеев С.А. Способ гистоморфометрического исследования дистракционного остеогенеза. Патент РФ №2213963 С2, опубл. 10.10.2003].
7. Annikov VV, Slesarenko NA. Experimental research on the possibility of optimizing of reparative osteogenesis. *Veterinarnaja praktika*. 2005;1:14-18. (In Russ.). [Анников В.В., Слесаренко Н.А. Морфометрическая характеристика костного регенерата при его оптимизации с помощью аллоплантта. *Ветеринарная практика*. 2005;1:14-18].
8. Deduh NV, Nikol'chenko OA. Bone regeneration in Alimentary osteoporosis (experimental study). *Orthopaedics Traumatology and Prosthetics*. 2009;2(575):34-40. (In Ukrainian). [Дедух Н.В., Никольченко О.А. Регенерація кістки при аліментарному остеопорозі (експериментальне дослідження). *Ортопедія, травматологія і протезування*. 2009;2(575):34-40].
9. Sliarenko OV, Bumeister VI. Reparative Osteogenesis under Dehydration. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2013;16(1):222-224. [Слиаренко А.В., Бумайстер В.И. Течение репаративного остеогенеза в условиях обезвоживания организма. *Тавріческий медико-біологічний вестник*. 2013;16(1-1):222-224].
10. Ashukina NO, Diedukh NV, Geleta MM. Features of reparative osteogenesis in femur diaphyseal defects under condition of hypothyroidism modeling. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2013;16(1-1):9-12. (In Ukrainian). [Ашукіна Н.О., Дедух Н.В., Гелета М.М. Особливості репаративного остеогенезу в діафізарних дефектах стегнових кісток щурів за умов моделювання гіпотиреозу. *Тавріческий медико-біологічний вестник*. 2013;16(1-1):9-12].
11. Lebedinskiy VYu, Puseva ME, Netesin ES, et al. Dynamics of quantitative parameters of regeneration in the experiment. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2015;137(6):98-100. [Лебединский В.Ю., Пусева М.Э., Нетесин Е.С., и др. Динамика количественных параметров регенерации в эксперименте. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;137(6):98-100].
12. Lebedinskiy VYu, Puseva ME, Netesin ES, et al. Qualitative characteristics of distraction forelimb bone graft in rabbits in experiment. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;5(105):62-65. [Лебединский В.Ю., Пусева М.Э., Нетесин Е.С., и др. Количественная характеристика дистракционного регенерата костей предплечья кролика в эксперименте. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;5(105):62-65]. URL: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/116>
13. Mikhailov IN, Lebedinskiy VYu, Puseva ME, et al. Distraction forearm bone graft characteristics in experiment with stimulation of biologically active points. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;5(105):66-71. [Михайлов И.Н., Лебединский В.Ю., Пусева М.Э., и др. Характеристика дистракционного регенерата костей предплечья в эксперименте при стимуляции БАТ. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;5(105):66-71]. URL: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/117>
14. Kovalchuk PYe, Hasko MV, Tuliuliuk SV. Reparative osteogenesis in normal conditions and in micronutrient iodine and selenium deficiency. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskiy zhurnal*. 2015;3(67):61-64. (In Ukrainian). [Ковалчук П.Е., Гасько М.В., Тулюлюк С.В. Репаративний остеогенез у нормі та за умов дефіциту мікроелементів йоду та селену. *Міжнародний эндокринологический журнал*. 2015;3(67):61-64].
15. Korenkov OV. Morphological peculiarities of bone healing in the place of experimental cortical defect of long bone of rats in the conditions of natural hydroxyapatite implantation. *Orthopaedics Traumatology and Prosthetics*. 2016;1(602):84-88. [Коренков О.В. Морфологічні особливості загоєння дефекту коркового шару довготривалої кістки щурів за умов імплантації природного гідроксилапатиту. *Ортопедія, травматологія і протезування*. 2016;1(602):84-88]. DOI: [10.15674/0030-59872016184-88](https://doi.org/10.15674/0030-59872016184-88)
16. Shpakovskiy MS, Budaev AV, Razumov AS, et al. Cytomorphometric and immunohistochemical results of regenerate bone after intraosseous injection of the drug "Perftoran" at the osteosynthesis of femoral neck fractures (experimental study). *Journal of New Medical Technologies*. 2016;1:127-134. [Шпаковский М.С., Будаев А.В., и др. Результаты цитоморфометрического и иммуногистохимического исследований костного регенерата после внутрикостного введения препарата «Перфторан» при остеосинтезе переломов

- шейки бедренной кости (экспериментальное исследование). *Вестник новых медицинских технологий.* 2016;1:127-134]. DOI: 10.12737/18566
17. Shyshchuk VD, Redko SI, Ogienko MN, et al. Disturbances of Reparative Osteogenesis in the Hypovolemia and their Correction in Experiment. *Novosti Khirurgii.* 2018;26(5):526-534. [Шищук В.Д., Редко С.И., Огienko М.Н., и др. Нарушения репаративного остеогенеза при дегидратации и их коррекция в эксперименте. *Новости хирургии.* 2018;26(5):526-534]. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.5.526
18. Gorbach YeN. Morphometric analysis of blood vessels of tibial regenerate in tibia automatic lengthening at an increased rate. *Morphology.* 2018;153(1):33-38. [Горбач Е.Н. Морфометрический анализ сосудов регенерата большеберцовой кости при автоматическом удлинении голени с повышенным темпом. *Морфология.* 2018;153(1):33-38]. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.398184>
19. Suchkov DI, Pavlov AV, Vinogradov AA, et al. Bone Regeneration in the Application of a New Device for Osteosynthesis in the Experiment. *Acta Biomedica Scientifica.* 2019;4(1):155-161. [Сучков Д.И., Павлов А.В., Виноградов А.А., и др. Морфологические особенности костного регенерата при применении нового устройства для погружного остеосинтеза в эксперименте. *Acta Biomedica Scientifica.* 2019;4(1):155-161]. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.24
20. Nadyrov EA, Nikolaev VI, Kirilenko SI, et al. The Morphological Characteristics of Bone Tissue Regeneration in the Application of Bone Grafting Auto-Mixture. *Health and Ecology Issues.* 2019;4(62):57-62. [Надыров Э.А., Николаев В.И., Кириленко С.И., и др. Морфологическая характеристика регенерации костной ткани при использовании трансплантационной костной аутосмеси. *Проблемы здоровья и экологии.* 2019;4(62):57-62].
21. Nikonorova VG, Krishtop VV, Rumyantseva TA. Granulation tissue as a type of connective tissue (review). *Journal of Medical and Biological Research.* 2022;10(2):167-179. [Никонорова В.Г., Криштоп В.В., Румянцева Т.А. Грануляционная ткань как разновидность соединительных тканей (обзор). *Журнал медико-биологических исследований.* 2022;10(2):167-179]. DOI: 10.37482/2687-1491-Z098
22. Guliu AG, Zhelnin EV. Relationship of osteogenesis markers with processes of posttraumatic regeneration of alveolar bone. *Fundamental research.* 2013;7-3:534-539. [Гулюк А.Г., Желнин Е.В. Взаимосвязь маркеров остеогенеза и процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости у крыс. *Фундаментальные исследования.* 2013;7-3:534-539]. URL: <https://fundamental-research.ru/en/article/view?id=32050>
23. Remedios A. Bone and bone healing. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1999;29(5):1029-44. DOI: 10.1016/s0195-5616(99)50101-0
24. Serbest S, Tiftikci U, Tosun HB, et al. Is there a relationship between fracture healing and mean platelet volume? *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1095-1099. DOI: 10.2147/TCRM.S108790
25. Volkov AV, Bolshakova GB. Bone histomorphometry in regenerative medicine. *Clinical and Experimental Morphology.* 2013;3(7):65-72. [Волков А.В., Больщакова Г.Б. Гистоморфометрия костной ткани в регенеративной медицине. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2013;3(7):65-72].