

БИОТЕХНОЛОГИИ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Екатерина Александровна Смирнова¹, Регина Фановна Иванникова², Александр Михайлович Лунегов^{3✉}
^{1,2}Московская Государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина,
Российская Федерация

³Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Российская Федерация
¹канд. биол. наук, доц. кафедры иммунологии и биотехнологии, orcid.org/0000-0001-8805-617X

²канд. биол. наук, доц. кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии, orcid.org/0000-0002-3522-0447

³канд. ветеринар. наук, доц., заведующий кафедрой фармакологии и токсикологии, a.m.lunegov@mail.ru,
orcid.org/0000-0003-4480-9488

РЕФЕРАТ

Регенерация костной ткани представляет собой сложный, хорошо организованный физиологический процесс формирования кости, который можно наблюдать во время нормального заживления переломов и который участвует в непрерывном ремоделировании на протяжении всей жизни. Кость обладает потенциалом регенерации, который лучше всего можно увидеть ее репарацией после перелома. Кость способна к заживлению переломов или локальных дефектов новой тканью и регенерации без потери высокой структурной организации и оставления рубцов. Несмотря на то, что при репаративном остеогенезе имеются предпосылки к полному восстановлению костных структур взамен утраченных, процент осложнений после травматических повреждений остается достаточно высоким. Это диктует необходимость разработки новых экспериментально-теоретических подходов к проблеме регенерации кости, включающих выяснение биологических механизмов, лежащих в основе процесса хемотаксиса и дифференцировки клеток в области травматического повреждения, изучение формирования сложных клеточных и тканевых компонентов регенерата, условий, при которых это происходит, и факторов, управляющих остеорепарацией.

Ключевые слова: остеобласты, остеоцит, остеокласты, остеон, периост, эндост, пролиферация, дифференцировка, трансформация, регенерационный остеогистогенез.

Для цитирования: Смирнова Е.А., Иванникова Р.Ф., Лунегов А.М. Биотехнологии при посттравматической регенерации костной ткани // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. 2025. №1. с 79-83. <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2025.2.79>

BIOTECHNOLOGIES FOR POST-TRAUMATIC BONE REGENERATION

Ekaterina A.I. Smirnova¹, Regina F. Ivannikova², Aleksandr M. Lunegov^{3✉}

^{1,2}Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MBA named after K.I. Skryabin,
Russian Federation

³Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russian Federation

¹Cand. of Biological Sciences, Docent, Department of Immunology and Biotechnology, orcid.org/0000-0001-8805-617X

²Cand. of Biological Sciences, Docent, Department of Physiology, Pharmacology and Toxicology,
orcid.org/0000-0002-3522-0447

³Cand. of Veterinary Science, Docent, Head of the Department of Pharmacology and Toxicology, a.m.lunegov@mail.ru,
orcid.org/0000-0003-4480-9488

ABSTRACT

Bone regeneration is a complex, well-organized physiological process of bone formation that can be observed during normal fracture healing and that participates in continuous remodeling throughout life. Bone has the potential for regeneration, which can best be seen by its repair after a fracture. Bone is capable of healing fractures or local defects with new tissue and regeneration without loss of high structural organization and scarring. Despite the fact that with reparative osteogenesis there are prerequisites for the complete restoration of bone structures to replace the lost ones, the percentage of complications after traumatic injuries remains quite high. This necessitates the development of new experimental and theoretical approaches to the problem of bone regeneration, including elucidating the biological mechanisms underlying the process of chemotaxis and cell differentiation in the area of traumatic injury, studying the formation of complex cellular and tissue components of the regenerate, the conditions under which this occurs, and the factors governing osteoreparation.

Key words: osteoblasts, osteocyte, osteoclasts, osteon, periosteum, endosteum, proliferation, differentiation, transformation, regenerative osteohistogenesis.

For citation: Smirnova E.A., Ivannikova R.F., Lunegov A.M. Biotechnology in post-traumatic regeneration of bone tissue. Legal regulation in veterinary medicine. 2025;1: 79-83. (in Russ) <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2025.2.79>

ВВЕДЕНИЕ

Кость, как орган, не только выполняет функцию опоры и защиты внутренних органов, но и служит ареной для сложного взаимодействия биохимических процессов. В её структуре сосредоточены разнообразные клетки, каждая из которых играет свою уникальную роль: остеобласты, отвечающие за синтез новой костной ткани, остеокласты, способствующие разрушению устаревших или поврежденных участков, и остеоциты, которые следят за состоянием кости в процессе её жизнедеятельности. Надкостница, являясь важным компонентом, не просто облагораживает поверхность костей, но и обеспечивает их питанием благодаря множеству кровеносных сосудов. Её защитные функции не меньше важны, обеспечивая гибкость в ответ на механические нагрузки. Это взаимодействие различных элементов обеспечивает не только прочность и эластичность кости, но и её способность к восстановлению. Каждый раз, когда кость подвергается травме, она реагирует, адаптируясь к новым условиям, устраняя повреждения и восстанавливая свою первозданную форму, что делает её поистине уникальным материалом природы [1-3].

На сегодняшний день, важнейшим направлением исследований является разработка методик, которые не только активируют природные механизмы регенерации, но и создают оптимальные условия для их реализации. Это включает в себя использование клеточной и генетической терапии, а также биоматериалов, которые могут служить каркасом для формирования новой ткани. Успешная регенерация требует комплексного подхода, включающего интервенции на молекулярном уровне, направленные на модификацию воспалительных процессов и усиление синтеза внеклеточного матрикса [4].

В связи с тем, что регенерация костной ткани представляет собой важную область исследований в современном биомедицинском направлении, нами был осуществлен анализ научных исследований об особенностях морфофункциональной организации клеток костной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы теоретические методы исследования, такие как: актуальный обзор и системный анализ статей зарубежных авторов из различных баз данных электронных библиотек, таких как PubMed, ScienceDirect, КиберЛенинка и др., индуктивное заключение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Известно множество разнообразных способов стимуляции регенерации костной ткани [5-10], их количество постоянно возрастает. В последнее время спектр химических препаратов, биологических стимуляторов эндо- и экзогенного происхождения, различных физических факторов, технических способов, которые применяют исследователи для стимуляции остеогенеза, значительно увеличился.

Некоторые авторы отмечали стимулирующее действие рибонуклеиновой кислоты на регенерацию костной ткани после повреждения [11], сти-

мулятора роста моноэполамина, карбостимулина в комбинации с витамином D. Было установлено ускорение регенерации костной ткани после частичной резекции кости комплексом компонентов антиокислительной системы, где использованы супероксиддисмутаза, аскорбиновая кислота, восстановленный глутатион, альфа-токоферол, селенит натрия [1, 9].

Авторы А.М. Мироманов, К.А. Гусев, исследующие влияния гормонов на остеогенез, отмечают благоприятное действие на процесс кальцитонина, гормона пептидной природы, который секретируется щитовидной железой и противодействует паразитовидному гормону, участвуя в метаболизме кальция и фосфора. В своем скелетносохраняющем действии кальцитонин ингибирует как базальную, так и ПТГ-стимулированную резорбцию кости [9]. Показано, что прокальцитонин ингибирует дифференцировку остеокластов в культурах костного мозга [2, 12].

Применение радиоиммунологического метода в познании гормональной регуляции костеобразования в эксперименте на собаках с применением дистракционного остеосинтеза показало, что данный комплекс методов позволяет контролировать концентрацию гормонов и циклических нуклеотидов в крови в процессе восстановления кости, судить о скорости синтеза органической основы кости, ее минерализации, учитывать уровень концентрации гормонов в крови, применяемых при стимуляции остеогенеза [1, 13].

В ряде работ показано оптимизирующее действие на процессы восстановления костной ткани на фоне местного применения хитозанового геля. Арзыматов Р.К., Бейсембаев, П.А. Елясин при лечении переломов голени у крыс экспериментальным методом доказали, что применение хитозанового геля ускоряло регенерацию кости, костная мозоль была построена преимущественно из пластинчатой костной ткани с небольшими прослойками грубоволокнистой кости [2, 4, 14].

Кроме того, установлено влияние на процесс регенерации остеогенезоразличных факторов роста [1, 6, 15, 16]. Факторы роста обычно представляют собой небольшие полипептиды, которые стимулируют или ингибируют пролиферацию определенных типов клеток. Как правило, они секретируются одними клетками и действуют на другие, хотя иногда бывает так, что они действуют на те же клетки, которые их секретируют. Факторы роста действуют на клетки-мишени, которые отличаются от других клеток рецепторами, экспонированными на поверхности клеточных мембран и характерными именно для данного типа клеток [5].

Полученные из тромбоцитов факторы роста участвуют в заживлении переломов и привлекают нейтрофилы, макрофаги, клетки-предшественники, а также интерлейкин-6 (IL-6) к участку перелома, тем самым регулируя ангиогенез и способствуя регенерации кости. В ходе исследования авторами Маолин Чжан, Вэньвэнь Юй, Кунимичи Ниибэ было обнаружено, что использование каркаса бета-трикальцийфосфата по сравнению с аутоотрансплантатом характери-

зуется сопоставимой скоростью сращения, болезненностью и побочными эффектами [6, 17].

Фактор роста эндотелия сосудов оказывает действие на костные клетки, включая остеобласты и остеокласты. Авторами Труэта Дж., Томбран-Тинк Дж. сообщалось об экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов в обоих типах клеток [1, 6]. Соответственно, было продемонстрировано, что фактор роста эндотелия сосудов может влиять на дифференцировку остеобластов. Сверхэкспрессия фактора роста эндотелия сосудов в этих клетках индуцирует минерализацию [1, 2, 7]. Данные результаты указывают на фактор роста эндотелия сосудов как на возможную терапию при заживлении переломов.

Были проведены эксперименты С.Н. Луневой, А.Н. Накосиным по выделению из костной ткани низкомолекулярных белков. Выделенная из костной ткани фракция белков содержала в своем составе незрелые формы коллагена, факторы роста и гликозаминогликаны. Иммунорадиометрическое исследование комплекса, выделенного из костной ткани, показало, что он содержит ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста-1). Общеизвестно, что этот соматомедин способствует росту костной ткани, стимулируя клеточную активность, пролиферацию остеобластов [17, 18]. Для определения влияния этой фракции на углеводный обмен проводили исследование на мышах. При инъекции раствора белкового комплекса в зону перелома у крыс наблюдалась тенденция к преобладанию регенеративных процессов костной ткани, что установлено по активности фосфатаз сыворотки крови [8].

В последние десятилетия авторами Астеро М., Цеми М., Галансис Н., и др. было предложено использовать стволовые клетки в лечении самых разных заболеваний. Наиболее часто используемыми в клинической практике являются мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Они являются мультипотентными стволовыми клетками, они могут быть выделены практически из любой ткани и обладают способностью дифференцироваться во многих типах клеток, таких как хондробласты, остеобласты, клетки жировой ткани [2, 4, 5]. Недавно был опубликован сетевой мета-анализ, целью которого было изучение регенерации дефектов пародонта у животных после

применения стволовых клеток. Этот анализ включал 60 исследований с 5 различными типами МСК. Наиболее убедительные доказательства регенерации костной ткани наблюдались при применении периодонтальной связки, костного мозга и стволовых клеток пульпы зуба. Корреляции между использованием различных МСК были в основном косвенными, поэтому они имеют меньшую определенность с точки зрения эффекта, который они производят [6]. Основным оцениваемым исходом было заживление костного дефекта. Это может быть оценено с помощью клинических и рентгенологических измерений восстановления дефекта [9, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Оптимизация условий для сбора, отбора, распространения и разработки препаратов остеогенных стволовых клеток необходима для продвижения вперед в области заживления скелета и создания основы для разработки новых местных и системных методов лечения.

В ходе анализа литературных источников было выявлено, что остеобласты, остеокласты и остециты играют ключевую роль в восстановлении костной структуры, обеспечивая баланс между резорбцией и образованием костной ткани. Белковые компоненты, такие как факторы роста, а также гормоны, включая паратгормон и кальцитонин, активно регулируют процессы дифференцировки и активности этих клеток. Кроме того, стволовые клетки, особенно мезенхимальные, обладают потенциалом миграции и дифференцировки в остеогенные линии, что открывает новые горизонты для применения клеточных технологий в клинической практике. Комбинированный подход, учитывающий влияние вышеупомянутых факторов на регенерацию, позволяет оптимизировать методы терапии повреждений костной ткани и способствовать более эффективному восстановлению функциональности у пациентов. Таким образом, несомненная актуальность проблемы, незавершенность разработок многих нюансов посттравматической регенерации костной ткани в условиях заживления переломов, на фоне роста потребностей хирургов в теоретическом обосновании практических методов и новых лечебных мероприятий, открывают большой простор для дальнейших исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Штейнле А.В. Посттравматическая регенерация костной ткани (часть 1) / А.В. Штейнле // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2009. Т. 24. № 4-1. С. 101-108.
2. Штейнле А.В. Посттравматическая регенерация костной ткани (часть 2) / А.В. Штейнле // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2010. Т. 25. № 1-1. С. 114-118.
3. Зеленовский, Н. В. Анатомия животных : Практикум: учебное пособие для вузов / Н. В. Зеленовский, М. В. Щипакин, К. Н. Зеленовский. Издание второе, стереотипное. Санкт-Петербург : Лань. 2025. 696 с. – ISBN 978-5-507-52119-7
4. Рагинов, А.И. Перспективы применения таргетных препаратов для стимуляции посттравматической регенерации костной ткани / А.И. Рагинов, И.С. Рагинов // Вызовы и инновации в травматологии и ортопедии: фокус на пациента: Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Н.П. Демичева. Астрахань. 27 апреля 2024 года. Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет. 2024. С. 89-90.
5. Рахматова, М.Х. Состав клеточных популяций красного костного мозга и периферической крови при оптимизации посттравматической репаративной регенерации костной ткани / М.Х. Рахматова, А.М. Махмуров, А.А. Рахматов // Журнал теоретической и клинической медицины. 2020. №3. с.14-17

6. Зиннуров Р.Р. Разработка метода стимуляции посттравматической регенерации костной ткани с биоактивным резорбируемым костным матриксом / Р.Р. Зиннуров, Г.А. Халиуллина // Неделя науки - 2017: Материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием. Ставрополь. 23–24 ноября 2017 года. Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет. 2017. с. 488-489.
7. Бурматова А.Ю. Особенности участия КМБ-2 в регуляции посттравматической регенерации костной ткани в условиях иммобилизационного остеопороза / А.Ю. Бурматова // Гены и Клетки. 2019. Т. 14. № 5. С. 44.
8. Акулов А.А. Клинико-гистологические аспекты регенерационного остеогистогенеза / А.А. Акулов, И.А. Гайдук, А.В. Горбулич // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39. № S1-2. С. 11-12.
9. Мироманов А.М. Гормональная регуляция остеогенеза: обзор литературы / А.М. Мироманов, К.А. Гусев // Травматология и ортопедия России. 2021. Т. 27. № 4. С. 120-130. DOI 10.21823/2311-2905-1609
10. Камилов Ф.Х. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция / Ф.Х. Камилов, Е.Р. Фаршатова, Д.А. Еникеев // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-4. с. 836-842.
11. Черных Е.Р. Репаративный потенциал макрофагов при патологии: от эксперимента к клинике / Е.Р. Черных, Е.Я. Шевела, Н. М. Старостина [и др.] // Гены и Клетки. 2018. Т. 13. № S1. С. 20-21.
12. Казакова В.С. Использование факторов роста в восстановлении костной ткани (обзор) / В.С. Казакова, В.П. Чуев, О.О. Новиков [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011. № 4-2(99). С. 5-12.
13. Лопатин, А.Е. Применение технологии А-PRF при дентальной имплантации и влияние на сроки заживления / А.Е. Лопатин, Н.В. Семенникова // Scientist (Russia). 2024. № 3(29). С. 166-170.
14. Костив Р.Е. Остеоиндуктивные молекулы и их значение в репаративном остеогенезе при экспериментальном переломе (обзор литературы) / Р.Е. Костив // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27. № 3. С. 84-87. DOI 10.24411/1609-2163-2020-16705
15. Курдюков Е.Е. Ускорение заживления переломов костной ткани с помощью стимуляции неоангиогенеза / Е.Е. Курдюков, И.А. Пронин, О.А. Водопьянова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. № 12(126). DOI 10.23670/IRJ.2022.126.88
16. Феднина А.С. Стимуляция неоангиогенеза в зоне перелома костей / А.С. Феднина, Е.Е. Курдюков, И.А. Пронин [и др.] // Тенденции развития науки и образования. 2022. № 92-13. С. 85-87. DOI 10.18411/trnio-12-2022-613
17. Isaeva T., Surovtseva M.A., Kim I.I. et al. Treatment of diabetic peripheral artery disease with autologous bone marrow or peripheral blood derived cells / T. Isaeva, M.A. Surovtseva, I.I. Kim [et al.] // Genes & Cells. 2019. Vol. 14. No. S1. P. 13.
18. Лунева С.Н. Комплекс низкомолекулярных белков костной ткани и его влияние на регенерацию кости / С.Н. Лунева, А.Н. Накоскин, И.А. Талашова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20. № 1. С. 28-31.
19. Самодай В.Г. Скелетная травма: актуальные вопросы этиопатогенеза, диагностики выбора рациональной тактики лечения переломов на современном этапе (обзор литературы) / В.Г. Самодай, А.К. Борисов, В.А. Токарь [и др.] // Кафедра травматологии и ортопедии. 2018. № 2(32). С. 60-65. DOI 10.17238/issn2226-2016.2018.2.60-65

REFERENCES

1. Steinle A.V. Post-traumatic regeneration of bone tissue (part 1). Siberian Medical Journal (Tomsk). 2009;Vol. 24, No. 4-1: 101-108. (in Russ)
2. Steinle A.V. Post-traumatic regeneration of bone tissue (part 2). Siberian Medical Journal (Tomsk). 2010;Vol. 25, No. 1-1: 114-118. (in Russ)
3. Zelenevsky N.V., Shchipakin M.V., Zelenevsky K.N. Animal anatomy : A practical guide for universities. Second edition, stereotypical. Saint Petersburg: Lan. 2025. 696 p. (in Russ) ISBN 978-5-507-52119-7
4. Raginov A.I., Raginov I.S. Prospects of using targeted drugs to stimulate post-traumatic bone regeneration. Challenges and innovations in traumatology and orthopedics: focus on the patient: Proceedings of a scientific and practical conference with international participation dedicated to the 95th anniversary of the birth of Professor N.P. Demichev Astrakhan. April 27, 2024. Astrakhan: Astrakhan State Medical University. 2024. pp. 89-90. (in Russ)
5. Rakhmatova M.H., Makhmurov A.M., Rakhmatov A.A. The composition of cell populations of red bone marrow and peripheral blood in optimizing post-traumatic reparative regeneration of bone tissue. Journal of Theoretical and Clinical Medicine. 2020;3: 14-17 (in Russ)
6. Zinnurov R.R., Khaliullina G.A. Development of a method for stimulating post-traumatic bone regeneration with bioactive resorbable bone matrix. Science Week 2017: Proceedings of the All-Russian youth forum with international participation. Stavropol. November 23-24. 2017. Stavropol: Stavropol State Medical University. 2017. pp. 488-489. (in Russ)
7. Burmatova A.Y. Features of the participation of KMB-2 in the regulation of post-traumatic bone regeneration in conditions of immobilization osteoporosis. Genes and Cells. 2019;Vol. 14, No. S.:44. (in Russ)
8. Akulov A.A., Gaiduk I.A., Gorbulich A.V. Clinical and histological aspects of regenerative osteohystogenesis. Proceedings of the Russian Military Medical Academy. 2020;Vol. 39, No. S1-2: 11-12. (in Russ)
9. Miromanov A.M., Gusev K.A. Hormonal regulation of osteogenesis: a review of the literature. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2021; Vol. 27, No. 4: 120-130. (in Russ) DOI 10.21823/2311-2905-1609

10. Kamilov F.H., Farshatova E.R., Enikeev D.A. Cellular and molecular mechanisms of bone tissue remodeling and its regulation. *Fundamental research*. 2014; 7-4: 836-842. (in Russ)
11. Chernykh E.R., Shevela E.Ya., Starostina N.M. et al. Reparative potential of macrophages in pathology: from experiment to clinic. *Genes and Cells*. 2018; Vol. 13, No. S1: 20-21. (in Russ)
12. Kazakova V.S., Chuev V.P., Novikov O.O. et al. The use of growth factors in bone tissue repair (review). *Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2011;4-2(99): 5-12 (in Russ)
13. Lopatin, A.E., Semenikova N.V. The use of A-PRF technology in dental implantation and the effect on healing time. *Scientist (Russia)*. 2024;3(29): 166-170. (in Russ)
14. Kostiv R.E. Osteoinductive molecules and their significance in reparative osteogenesis in experimental fracture (literature review). *Bulletin of New Medical Technologies*. 2020; Vol. 27, No. 3: 84-87. (in Russ) DOI 10.24411/1609-2163-2020-16705
15. Kurdyukov E.E., Pronin I.A., Vodopyanova O.A. et al. Acceleration of bone fracture healing by stimulating neoangiogenesis. *International Scientific Research Journal*. 2022; 12(126). (in Russ) DOI 10.23670/IRJ.2022.126.88
16. Fednina A.S., Kurdyukov E.E., Pronin I.A. et al. Stimulation of neoangiogenesis in the bone fracture zone. *Trends in the development of science and education*. 2022;92-13: 85-87. (in Russ) DOI 10.18411/trnio-12-2022-613
17. Isaeva T., Surovtseva M.A., Kim I.I. et al. Treatment of diabetic peripheral artery disease with autologous bone marrow or peripheral blood derived cells. *Genes & Cells*. 2019; Vol. 14, No. S1: 13. (in Russ)
18. Luneva S.N., Nakoskin A.N., Talashova I.A. et al. The complex of low molecular weight proteins of bone tissue and its effect on bone regeneration. *Bulletin of new medical Technologies*. 2013; Vol. 20, No. 1: 28-31. (in Russ)
19. Samodai V.G., Borisov A.K., Tokar V.A. et al. Skeletal injury: current issues of etiopathogenesis, diagnosis, and choice of rational tactics for fracture treatment at the present stage (literature review). *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2018;2(32): 60-65. (in Russ) DOI 10.17238/issn2226-2016.2018.2.60-65

Поступила в редакцию / Received: 10.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised: 20.06.2025

Принята к публикации / Accepted: 26.06.2025