

НАО «Карагандинский медицинский университет»

## АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на соискание степени  
доктора философии (PhD) на тему:

Влияние обогащённой тромбоцитами аутоплазмы в комбинации с костным  
графтом на репаративную регенерацию костного дефекта (экспериментальное  
исследование)

Специальность: 8D10100 – Медицина

Исполнитель: Ташметов Эльярбек Розматжанович

Научные консультанты:

PhD, заведующий патологоанатомическим блоком клиники НАО «МУК»

Евгений Константинович Камышанский

PhD, ассоциированный профессор, руководитель центра науки и образования  
Национального научного центра травматологии и ортопедии имени академика

Н.Д.Батпенова

Дина Азимовна Сагинова

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии

Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы

Денис Владимирович Римашевский

(Москва)

Республика Казахстан

Караганда, 2024

## **Актуальность исследования**

Регенерация костной ткани представляет собой ключевой процесс восстановления структуры и функции кости после повреждений, вызванных травмой, инфекцией, опухолевыми процессами или атрофией, что делает эту проблему одной из наиболее актуальных в ортопедии [1-3]. Несмотря на способность костной ткани к самовосстановлению, позволяющую небольшим дефектам заживать самостоятельно, крупные дефекты, превышающие критический размер в 2 см или занимающие более 50% окружности кости, могут сопровождаться осложнениями, такими как несращение, замедленное заживление и патологические переломы [4,5].

Костная трансплантация занимает второе место по частоте после переливания крови, при этом ежегодная потребность в этих процедурах составляет около 4 миллионов по всему миру. В Соединенных Штатах ежегодно фиксируется около 6,3 миллиона случаев переломов, из которых более 500 тысяч требуют проведения костной трансплантации [6]. В Европе прогнозируется рост числа переломов на 28% с 2010 по 2025 года из-за увеличения численности населения [7]. В этой связи эффективные подходы к лечению костных заболеваний и дефектов становятся крайне важными для современной клинической практики [6-10].

Основными сложностями при восстановлении дефекта являются размеры дефекта, так как большие размеры требуют использования большого количества костно-пластического материала [1,4,11,12]. Применения аутокости в качестве заполнителя в таких случаях приводит к увеличению количества забора материала у пациента, что увеличивает травматизацию, объем и длительность операций, соответственно, увеличиваются и сроки заживления [13,14]. Использование аллотрансплантатов и синтетических материалов также ограничены, так как они не зарегистрированы в нашей стране и стоимость даже небольшого количества данного материала очень высокая [14-17]. Опираясь на данные обстоятельства, в настоящий момент не прекращается поиск высокотехнологичных, биологически «сходных» к организму человека и, при этом, недорогих имплантатов [18,19].

Учитывая, что костный трансплантат является наиболее биологически близким, а также возможность производства данных биodeградируемых имплантатов на территории РК, применение отечественного аллогraftа, заготовленного по Марбургской системе, имеет существенные преимущества. В основе данной технологии лежит заготовка «живой» донорской кости, а именно головки бедренной кости, которая удаляется у пациента вовремя эндопротезирования тазобедренного сустава и обрабатывается в аппарате для термической обработки Lobator (Telos, Германия). Данная система проверена и одобрена для использования как безопасный метод вирусной инактивации кости живого донора в ведущих странах мира с 1993 года [20-24]. В Казахстане данная

методика заготовки костных аллотрансплантатов успешно применяется с 2013 года на базе многопрофильной больницы имени профессор Хафиза Жанабавича Макажанова (г. Караганда, Казахстан) с целью замещения дефектов костной ткани при эндопротезировании, опухолях и тд. Кроме того, исследования показали, что Марбургский костный трансплантат обладает выраженным остеокондуктивным свойством, что делает его эффективным для использования в ортопедических операциях, требующих костной пластики [24-27]. Однако его остеоиндуктивные свойства ограничены, что ставит перед исследователями задачу их улучшения [27-30].

С этой целью, внедрение методов регенеративной медицины, включая терапию плазмой, обогащенной тромбоцитами, представляет собой перспективное направление [31,32]. PRP улучшает процессы регенерации кости, активируя высвобождение таких факторов роста, как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста-бета (TGF- $\beta$ ), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), которые способствуют ангиогенезу и стимулируют активность остеобластов, тем самым ускоряя восстановление костной ткани [31-34]. Применение PRP в сочетании с костным трансплантатом может значительно усилить остеоиндуктивные свойства трансплантата и обеспечить более эффективное заживление костных дефектов [35-38].

Литературный обзор показывает, что в исследованиях, проведенных на основе Марбургской системы костного банка, не описывается протекание репаративной регенерации костной ткани при использовании костного аллогraftа в комбинации с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами. Это подчеркивает значимость дальнейших исследований для оценки эффективности такого подхода в клинической практике.

На основании существующих данных, считаем актуальным проведение дополнительных исследований комбинированного применения костного graftа, заготовленного с использованием Марбургской системы, и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. Такой подход может значительно улучшить исходы лечения пациентов с различными дефектами длинных трубчатых костей, что представляет интерес для пластических хирургов, онкологов, челюстно-лицевых хирургов и травматологов, расширяя возможности в области реконструктивной и репаративной хирургии.

**Рабочая гипотеза** – применение костного graftа, заготовленного по Марбургской системе костного банка, в сочетании с аутоплазмой, обогащённой тромбоцитами (PRP), улучшает репаративную регенерацию костного дефекта.

**Цель исследования** – изучить патоморфологические и рентгенологические признаки репаративной регенерации костной ткани при применении костного graftа, заготовленного по Марбургской системе костного банка, в сочетании с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, на модели костного дефекта у кроликов.

**Задачи исследования:**

1. На основании сравнительного экспериментального исследования установить оптимальную модель восстановления костного дефекта длинных трубчатых костей.
2. Разработать в эксперименте методику применения костного трансплантата, заготовленного по Марбургской системе, в комбинации с обогащенной тромбоцитами аутоплазмой.
3. Сравнить рентгенологическую характеристику восстановления дефекта костной ткани в группах костного трансплантата, заготовленного по Марбургской системе, совместно с PRP и костного трансплантата без PRP на различных сроках.
4. Сравнить морфометрическую и гистопатологическую динамику репарации костного дефекта на 14, 30 и 60 сутки в группах костного трансплантата, заготовленного по Марбургской системе, совместно с PRP и костного трансплантата без PRP.
5. Сравнить гистохимическую характеристику созревания, ремоделирования костного трансплантата на 14, 30 и 60 сутки в группах костного трансплантата, заготовленного по Марбургской системе, совместно PRP и костного трансплантата без PRP.

**Научная новизна:**

Впервые в сравнительном экспериментальном исследовании подтверждена эффективность применения костного графта, заготовленного по Марбургской системе костного банка, с аутоплазмой обогащенной тромбоцитами при лечении дефектов костной ткани (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №50519 от 17.10.2023 г).

Разработано миниинвазивное устройство для заполнения дефектов костной ткани импрегнированным аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, костно-пластическим материалом (Патент на полезную модель №8718 от 23 октября 2023 года).

Впервые изучена и дана патоморфологическая и рентгенологическая характеристика регенерации костной ткани при применении костного графта, заготовленного по Марбургской системе костного банка, в сочетании с аутоплазмой обогащенной тромбоцитами.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Методика применения импрегнированного PRP костного графта, заготовленного по Марбургской системе костного банка, с использованием разработанного устройства, позволяет заполнить костный дефект костным трансплантатом малоинвазивным способом.
2. Применение костного трансплантата, заготовленного по Марбургской системе, совместно с PRP улучшает закрытие костного дефекта новообразованной костной тканью, увеличивает неоваскуляризацию в зоне дефекта на ранних стадиях по сравнению с группой с костным трансплантатом без PRP.

3. Применение костного трансплантата, заготовленного по Марбургской системе, совместно с PRP улучшает выживаемость костного трансплантата в зоне дефекта, его остекондуктивный потенциал, и процесс ремоделирования костного трансплантата по сравнению с группой с костным графтом без PRP.

#### **Практическая значимость**

Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, значительно расширяют существующие знания о возможностях использования костезамещающих материалов в сочетании с биоактивными факторами роста для эффективного лечения костных дефектов. Проведенное исследование укрепляет научную базу, подтверждая потенциал использования Марбургских костных графтов в комбинации с плазмой, обогащенной тромбоцитами, для заполнения костных дефектов различного происхождения. Патоморфологические и рентгенологические данные исследования демонстрируют различные стадии репаративного процесса, обосновывая эффективность такого подхода.

Результаты диссертации предоставляют обоснование для разработки нового биологического имплантата, содержащего факторы роста, который после проведения дополнительных клинических исследований может удовлетворить потребности в лечении пациентов с обширными дефектами костной ткани. Такой подход не только обеспечивает стимуляцию остеогенеза, но и способствует более быстрому и качественному восстановлению поражённых участков, что в перспективе может существенно улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов.

Экономический эффект данного исследования заключается в сокращении затрат на приобретение аллогraftа за счёт использования собственных ресурсов — из головок бедренных костей, удаляемых у пациентов после операции эндопротезирования тазобедренного сустава. Это позволяет уменьшить зависимость от зарубежных производителей и снизить расходы на импорт костезамещающих материалов. Кроме того, развитие производства отечественных костных аллогraftов на территории Республики Казахстан способствует покрытию потребностей травматологических и ортопедических отделений в качественной и безопасной донорской кости.

Стимуляция остеогенеза через использование новых технологий в лечении травм и ортопедических заболеваний не только сократит длительность и частоту госпитализаций, но и может привести к снижению уровня инвалидности среди пациентов. Такие изменения имеют не только экономическое, но и значительное социальное значение, улучшая качество жизни населения и снижая нагрузку на социальные и здравоохранительные системы.

#### **Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами**

Диссертационная работа выполнена в рамках грантового финансирования МОН РК № AP09260954 «Изучить эффективность, динамики репаративного остеогенеза и перестройку дуплексного отечественного аллогraftа, заготовленного по Марбургской системе костного банка, в комбинации с

остеоиндукторными субстанциями при заполнении костных дефектов у кроликов».

#### **Личный вклад автора**

Диссертант совместно с научными консультантами и научным коллективом разработано устройство для миниинвазивной имплантации костно-пластического материала. Исследователь самостоятельно провел эксперименты на 104 лабораторных животных, изучая структурные изменения в зоне дефекта и оценивая эффективность заполнения дефектов с использованием Марбургского костного графта в комбинации с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами. Работа включала проведение гистологических, гистохимических и рентгенологических исследований. Автор выполнил моделирование дефекта бедренной кости животных и забор материала для исследований, а также окончательное вывод из эксперимента. Все хирургические вмешательства были выполнены самостоятельно при активном участии коллег. Результаты экспериментов были систематизированы, задокументированы и представлены в диссертационной работе, лично диссертантом.

#### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

- International Scientific and Practical Conference Dedicated to the 20<sup>th</sup> Anniversary of National Scientific Center of Traumatology and Orthopaedics named after Academician N.D. Batpenov (Астана, 2021г.)
- международном зарубежном конгрессе «The 29<sup>th</sup> Annual European Orthopaedic Research Society» (Рим, 2021г.);
- международном зарубежном конгрессе «The 41<sup>st</sup> SICOT Orthopaedic World Congress» (Будапешт, 2021г.);
- международном зарубежном конгрессе «32<sup>nd</sup> Annual Conference of the European Society for Biomaterials» (Бордо, 2022г.);
- международном зарубежном конгрессе «The European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology Annual Congress» (Вена, 2023г.);
- международном зарубежном конгрессе «The 31<sup>st</sup> Annual European Orthopaedic Research Society» (Порто, 2023г.);
- научно-практической конференции молодых ученых, магистрантов и докторантов, посвященный к Дню науки «Мир науки и молодежь: традиции и инновации» (Караганда, 2023г.)
- республиканской научно-практической конференции с международным участием. «ИННОВАЦИИ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ» (Астана, 2023г.) (1 место за лучший доклад);
- расширенном заседании кафедры хирургических дисциплин НАО «Медицинский университет Караганды» от 04.06.2024г.;

#### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, из них:

- 1 в научном издании, рекомендованном Комитетом по контролю в сфере образования и науки МНВО РК:

1. Тулеубаев Б.Е., Ташметов Э.Р., Сагинова Д.А., Кошанова А.А. Морфологические особенности регенерации костного дефекта при применении костного аллогraftа в сочетании с аутоплазмой, обогащённой тромбоцитами// Вестник КазНМУ, -2022. -№2(61). -С. 116-133.

– 4 публикации в международных научных изданиях, входящих на момент публикации статей в информационную базу Scopus:

1. Saginova D., Tashmetov E., Kamyshanskiy Ye., Koshanova A., Arutyunyan M., Rustambek I. The histological assessment of new bone formation with zolendronic acid loaded bone allograft in rabbit femoral bone defect // Journal of medicine and life. - 2023. – Vol. 16, ISSUE: 4. P.616-622. DOI 10.25122/jml-2022-0314. (Scopus – 36 процентиль)

2. Saginova D., Tashmetov E., Kamyshanskiy Y., Tuleubayev B., Rimashevskiy D. Evaluation of Bone Regenerative Capacity in Rabbit Femoral Defect Using Thermally Disinfected Bone Human Femoral Head Combined with Platelet-Rich Plasma, Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2, and Zoledronic Acid//Biomedicines. - 2023. - Vol. 11. P.1729. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061729> (WoS - Q2)

3. Saginova D., Tashmetov E., Tuleubayev B., Kamyshanskiy Ye., Davanov Sh. Effect of Platelet-rich Plasma Combined with Marburg Bone Bank-prepared Bone Graft in Rabbit Bone Defect Model // Shiraz E-Med J. - 2023. - Vol. 24, № 9. P.e136960. DOI: <https://doi.org/10.5812/semj-136960> (Scopus – 36 процентиль)

4. Saginova D., Tashmetov E., Tuleubayev B., Kamyshanskiy Ye., Davanov Sh. The effect of autologous platelet rich plasma on new bone formation and viability of a Marburg bone graft // Open Life Sciences 2023; 18: 20220761. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0761> (Scopus – 56 процентиль)

– 1 патент на полезную модель

Получен патент на полезную модель № 8718, МПК А61В 17/00 (2006.01), А61В 17/56 (2006.01), опубликовано от 15 декабря 2023 года. Устройство для миниинвазивной имплантации костно-пластического материала (Приложение Б).

– 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом

1. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №39243 от 10.10.2023 г. (Приложение В).

2. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №50519 от 17.10.2023 г. (Приложение В).

– 1 Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

**Материалы и методы**

Исследование в целом проводилось на 104 беспородных кроликах сопоставимого возраста и веса. Было проведено два этапа экспериментов.

На **I этапе** на лабораторных животных (кролики), распределенных на четыре группы (Рисунок 1), моделировали крупные дефекты длинных трубчатых

костей: в 1-й группе создавали дефект диафиза бедренной кости (ДБ) размером 10x5 мм (n=8), во 2-й группе – дефект в метаэпифизарной области бедренной кости (МЭБ) размером 5x5 мм, в 3-й группе – на локтевой кости размером 15x5 мм, а в 4-й группе – на лучевой кости размером 15x5 мм. В течение эксперимента проводился клинический мониторинг лабораторных животных для оценки послеоперационных осложнений и рентгенологическое исследование, направленное на анализ восстановления костного дефекта на 14-е и 30-е сутки. Животных выводили из эксперимента на 30-е сутки.

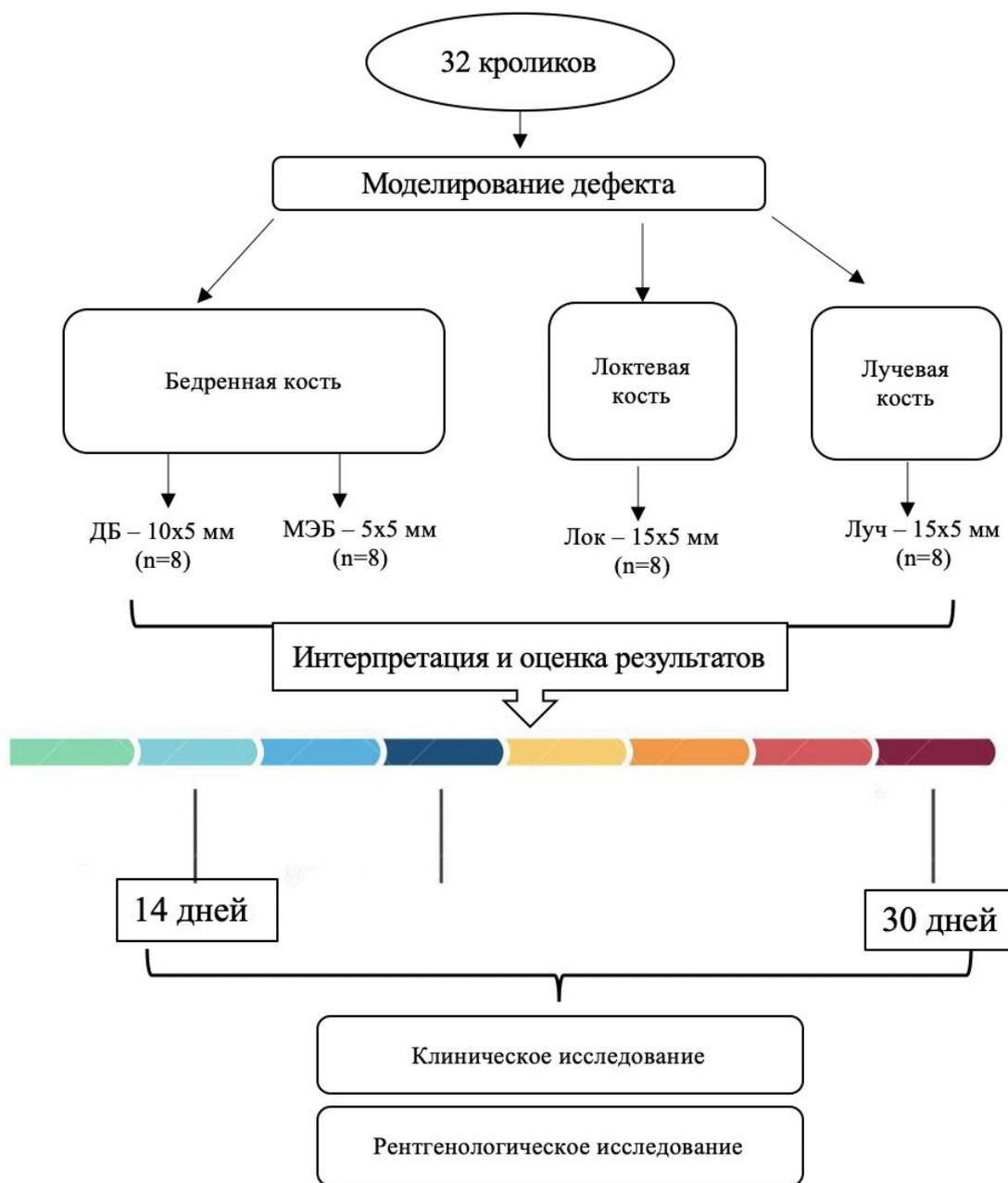


Рисунок 1 – Дизайн эксперимента по моделированию костных дефектов длинных трубчатых костей

На II этапе экспериментов, включавших 72 кроликов (3 группы животных), исследовали особенности влияния композитного материала, состоящего из Марбургского костного графта и аутоплазмы, обогащенной

тромбоцитами (МКГ + PRP, n=24) на репаративную регенерацию костного дефекта (Рисунок 2). Данную группу сравнивали с группой, где дефект заполняли только Марбургским костным графтом (МКГ, n=24) и группой, в которой дефект ничем не заполняли (Без заполнения, n=24). Заполнение дефекта осуществлялось с использованием разработанного устройства для введения костнозамещающих материалов. Животных выводили из эксперимента на 14, 30 и 60 суток. Для сравнительной оценки регенерации костного дефекта применяли лучевые (рентгенологические, компьютерная томография) методы, морфологические (гистологические, гистоморфометрические и гистохимические) и статистические методы.

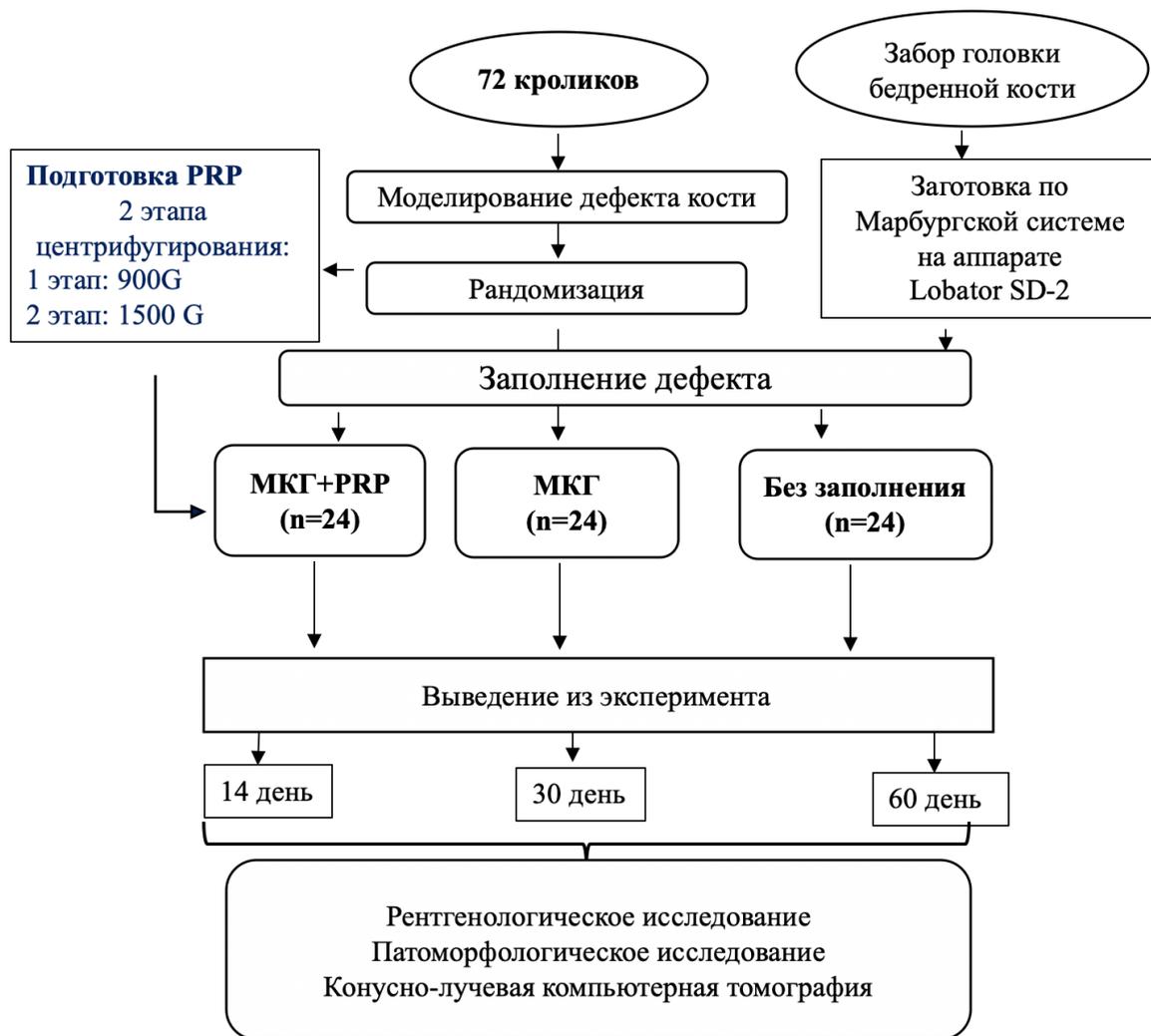


Рисунок 2 – Дизайн экспериментального исследования

### Статистические методы обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики. Для каждого показателя рассчитывались медиана (Me) и квартили (Q1-Q3). Для качественных показателей рассчитывались доли признаков в каждой группе. Определение значимости количественных различий в группе определяли с помощью критерия Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп и критерия Краскела-Уоллиса сравнения трех независимых

групп. Для оценки значимости качественных параметров при сравнении результатов лечения в группах использовали непараметрический метод вычисления критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона. Статистическая обработка данных проводилась с помощью табличного процессора Microsoft Excel (из пакета Microsoft Office 2010) и программного пакета для статистического анализа Statistica 13.0.

Для всех статистических анализов значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

### **Результаты исследования**

На основании полученных результатов **I этапа** было установлено, что к 14- и 30-му дню после операции по результатам рентгенографии во всех исследуемых группах самостоятельного закрытия костных дефектов не наблюдалось. В 1-й группе, где был создан дефект диафиза бедренной кости, отмечалась высокая частота переломов оперированной конечности ( $p=0,001$ ), а в 3-й и 4-й группах с моделированием дефектов на локтевой и лучевой костях соответственно наблюдалось нарушение двигательной функции оперированной конечности ( $p < 0,05$ ). При этом наименьшее количество послеоперационных осложнений, таких как переломы и нарушение опороспособности оперированной конечности, было зафиксировано во 2-й группе с экспериментальным дефектом в метаэпифизарной области бедренной кости диаметром 5 мм. Данная локализация была выбрана для дальнейших исследований из-за более благоприятного исхода.

Полученные результаты **II этапа** свидетельствуют о том, что использование PRP с термически обработанным костным трансплантатом по Марбургской технологии усиливает костеобразование по сравнению с группой, использующей только костный трансплантат без дополнительных биокомпонентов и группой без заполнения. В частности, в группе с PRP наблюдали большую площадь новообразованной костной ткани, высокие рентгенологические баллы и большую плотность костной ткани (по КТ) на 14-й и 30-й день по сравнению с группой без PRP. Между группами были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в области дефекта в группе с PRP наблюдалась более выраженная пролиферация зрелой костной ткани, интегрированной с костным трансплантатом, а также наличие хаотично расположенных гаверсовых каналов и горизонтально расширяющихся костных трабекул.

Лечение с использованием МКГ+PRP значительно стимулирует ангиогенез на раннем этапе восстановления, обеспечивая более высокую плотность сосудов в зоне дефекта ( $p < 0,05$ ). Тем не менее, этот эффект уменьшается со временем, но все же остается преобладающим по сравнению с группой МКГ и особенно с группой Без заполнения, которая демонстрирует минимальную васкуляризацию на протяжении всего исследуемого периода.

При оценке ремоделирования костного графта на 14-е и 30-е сутки в группе с использованием PRP при гистопатологическом анализе преобладала положительная динамика ремоделирования костного трансплантата, что

свидетельствует об улучшении жизнеспособности костного трансплантата и увеличении доли зрелого костного матрикса по сравнению с группой, в которой использовался только костный трансплантат ( $p=0,0001$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что PRP может эффективно снижать резорбцию термически обработанного костного трансплантата, усиливать интеграцию новообразованной кости с поверхностью трансплантата и ускорять процесс ремоделирования костного трансплантата ( $p=0,0001$ ).

На основании результатов экспериментального исследования были сделаны следующие **выводы**:

1) В эксперименте по моделированию костного дефекта установлено, что при дефекте метаэпифиза бедренной кости диаметром 5 мм наблюдается более благоприятное течение послеоперационного периода с достоверно меньшими осложнениями в виде переломов и опороспособности оперированной конечности по сравнению с дефектом диафиза бедренной кости ( $p=0,001$ ), локтевой ( $p=0,001$ ) и лучевой костей ( $p=0,001$ ).

2) Разработанная методика применения костного графта, заготовленного по Марбургской системе костного банка, в сочетании с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, с использованием устройства для миниинвазивной имплантации костно-пластического материала, обеспечивает одновременное импрегнирование трансплантата PRP, малотравматичность и эффективное заполнение костного дефекта.

3) Сравнительный рентгенологический анализ применения Марбургского костного графта в комбинации с PRP показал улучшение восстановления костной структуры в области дефекта на 14 и 30 сутки, и повышение костной плотности на 14, 30 и 60 сутки ( $p=0,0001$ ).

4) Сравнительный гистологический анализ применения Марбургского костного графта с PRP показал увеличения площади костной ткани на 39,8% ( $p=0,0001$ ) и неоваскуляризации в 2,4 раза на 14 сутки и на 30 сутки в 1,5 раза по сравнению с группой с костным графтом без PRP.

5) Совместное применение Марбургских костных трансплантатов с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, согласно гистоморфометрической оценке ускоряет процесс ремоделирования костного трансплантата с повышением выживаемости костного трансплантата в зоне дефекта и улучшением интеграции трансплантата с костью на 14 сутки ( $p=0,0001$ ) по сравнению с группой с костным графтом без PRP, сохраняя тенденцию к активной интеграции трансплантата с новообразованной костной тканью на 30 сутки с полным закрытием дефекта зрелой костной тканью на 60 сутки в группе с PRP в сравнении с наличием замещения трансплантатов фиброзной тканью и сохранением участков с незрелым костным матриксом и остеοидной тканью в группе без PRP.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1) Moreno M., Amaral M.H., Lobo J.M.S., et al. Scaffolds for bone regeneration: state of the art// *Curr Pharm Des*, -2016. -Vol. 22(18). -P. 2726-2736.
- 2) Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions// *J Orthop Surg Res*, -2014. -Vol. 9. -P. 18.
- 3) Сагинова Д.А. Оперативное лечение хронического посттравматического остеомиелита с применением импрегнированного антибиотиком биodeградируемого материала: диссер. док. фил. наук: 6D110100 -М.: КГМУ, -2018. -111 с.
- 4) Campana V., Milano G., Pagano E., Barba M., Cicione C., Salonna G., Lattanzi W., Logroscino G. Bone substitutes in orthopaedic surgery: From basic science to clinical practice// *J Mater Sci Mater Med*, -2014. -Vol. 25. -P. 2445-2461.
- 5) Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions// *J Orthop Surg Res*, -2014. -Vol. 9. -P. 18.
- 6) Wu A-M., Bisignano C., James S., et al. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019// *Lancet Healthy Long*, -2021. -Vol. 2(9). -P. e580-e592.
- 7) Cieza A., Causey K., Kamenov K., Hanson S.W., Chatterji S., Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019// *Lancet*, -2021. -Vol. 396(10267). -P. 2006-2017.
- 8) Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J., McCloskey E.V., Jönsson B., Kanis J.A. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)// *Arch Osteoporos*, -2013. -Vol. 8. -P. 136.
- 9) Black C., Gibbs D., McEwan J., Kanczler J., Fernández M.P., Tozzi G., Dawson J., Oreffo R. Comparison of bone formation mediated by bone morphogenetic protein delivered by nanoclay gels with clinical techniques (autograft and InductOs®) in an ovine bone model// *J Tissue Eng*, -2022 Sep 16. -Vol. 13. -P. 20417314221113746.
- 10) Kohli N., Sharma V., Orera A., Sawadkar P., Owji N., Frost O.G., Bailey R.J., Snow M., Knowles J.C., Blunn G.W., García-Gareta E. Pro-angiogenic and osteogenic composite scaffolds of fibrin, alginate and calcium phosphate for bone tissue engineering// *J Tissue Eng*, -2021 Apr 6. -Vol. 12. -P. 20417314211005610.
- 11) Yu T., Hu Y., He W., Xu Y., Zhan A., Chen K., Liu M., Xiao X., Xu X., Feng Q., Jiang L. An injectable and self-healing hydrogel with dual physical crosslinking for in-situ bone formation// *Mater Today Bio*, -2023 Jan 24. -Vol. 19. -P. 100558.

- 12) Rioja A.Y., Daley E.L.H., Habif J.C., Putnam A.J., Stegemann J.P. Distributed vasculogenesis from modular agarose-hydroxyapatite-fibrinogen microbeads// *Acta Biomater*, -2017. -Vol. 55. -P. 144-152.
- 13) Quarto R., Giannoni P. Bone Tissue Engineering: Past-Present-Future// *Methods Mol Biol*, -2016. -Vol. 1416. -P. 21-33.
- 14) Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J., McCloskey E.V., Jönsson B., Kanis J.A. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)// *Arch Osteoporos*, -2013. -Vol. 8. -P. 136.
- 15) Nauth A., Schemitsch E., Norris B., Nollin Z., Watson J.T. Critical-size bone defects: is there a consensus for diagnosis and treatment?// *J Orthop Trauma*, -2018. -Vol. 32(Suppl 1). -P. S71.
- 16) Campana V., Milano G., Pagano E., Barba M., Cicione C., Salonna G., Lattanzi W., Logroscino G. Bone substitutes in orthopaedic surgery: From basic science to clinical practice// *J Mater Sci Mater Med*, -2014. -Vol. 25. -P. 2445-2461.
- 17) Annamalai R.T., Hong X., Schott N.G., Tiruchinapally G., Levi B., Stegemann J.P. Injectable osteogenic microtissues containing mesenchymal stromal cells conformally fill and repair critical-size defects// *Biomaterials*, -2019. -Vol. 208. -P. 32-44.
- 18) Tuleubaev B., Saginova D., Saginov A., Tashmetov E., Koshanova A. Heat treated bone allograft as an antibiotic carrier for local application// *Georgian Med News*, -2020. -Vol. 306. -P. 142-146.
- 19) Chiu Y.L., Luo Y.L., Chen Y.W., Wu C.T., Periasamy S., Yen K.C., Hsieh D.J. Regenerative efficacy of supercritical carbon dioxide-derived bone graft putty in rabbit bone defect model// *Biomedicines*, -2022 Nov 3. -Vol. 10(11). -P. 2802.
- 20) Pruss A., Schön R., Gielisch M., Wiltfang J., Warnke P.H. Validation of the "Marburg bone bank system" for thermodisinfection of allogenic femoral head transplants using selected bacteria, fungi and spores// *Biologicals*, -2003. -Vol. 31(4). -P. 287-294.
- 21) Ташметов Э.Р. Гистоморфометрическая и рентгенологическая характеристика репаративного остеогенеза при применении костного аллогraftа импрегнированного антибиотиком : диссер. маг. мед. наук: 7М10112 -БИОМЕД.: МУК, 2021. - 57 с.
- 22) Stoica I.C., Munteanu A., Luchian A., Nicolae C., Mogos S. Configuration and Management of a Femoral Heads Bone Bank in a Specialised Tertiary Orthopaedic Hospital in Bucharest// *Rev Chim [Internet]*, -2020 Apr. -Vol. 71(4). -P. 472-479. Available from: <https://doi.org/10.37358/RC.20.4.8089>
- 23) Fölsch C., Dharma J., Fonseca Ulloa C.A., Lips K.S., Rickert M., Pruss A., Jahnke A. Influence of thermodisinfection on microstructure of human femoral heads: duration of heat exposition and compressive strength// *Cell Tissue Bank*, -2020 Sep. -Vol. 21(3). -P. 457-468.

- 24) Fölsch C., Kellotat A., Rickert M., Ishaque B., Ahmed G., Pruss A., Jahnke A. Effect of thermodisinfection on mechanic parameters of cancellous bone// Cell Tissue Bank, -2016 Sep. -Vol. 17(3). -P. 427-437.
- 25) Siemssen N., Friesecke C., Wolff C., Beller G., Wassilew K., Neuner B., Schönfeld H., Pruss A. Ein klinisch-radiologischer Score für Femurkopftransplantate: Etablierung des Tabea-FK-Scores zur Sicherung der Qualität humaner Femurkopftransplantate [A clinical radiological score for femoral head grafts: Establishment of the Tabea FK score to ensure the quality of human femoral head grafts]// Orthopade, -2021 Jun. -Vol. 50(6). -P. 471-480.
- 26) Volkmann R., Bretschneider K., Erlekampf E., Weller S. Revision surgery in high grade acetabular defects with thermodisinfectied allografts// Z Orthop Unfall, -2007 Sep-Oct. -Vol. 145 Suppl 1. -P. S44-48.
- 27) Katthagen B.D., Pruss A. Transplantation allogenen Knochens [Bone allografting]// Orthopade, -2008 Aug. -Vol. 37(8). -P. 764-771.
- 28) Ohta H., Wakitani S., Tensho K., Horiuchi H., Wakabayashi S., Saito N., Nakamura Y., Nozaki K., Imai Y., Takaoka K. The effects of heat on the biological activity of recombinant human bone morphogenetic protein-2// J Bone Miner Metab, -2005. -Vol. 23(6). -P. 420-425.
- 29) Shimizu K., Masumi S., Yano H., Fukunaga T., Ikebe S., Shin S. Revascularization and new bone formation in heat-treated bone grafts// Arch Orthop Trauma Surg, -1999. -Vol. 119(1-2). -P. 57-61.
- 30) Labutin D., Vorobyov K., Bozhkova S., et al. Human bone graft cytocompatibility with mesenchymal stromal cells is comparable after thermal sterilization and washing followed by  $\gamma$ -irradiation: an in vitro study// Regen Biomater, -2018. -Vol. 5(2). -P. 85-92.
- 31) Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J.F., Mautner K. Platelet-Rich Plasma: new Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020// Int J Mol Sci, -2020. -Vol. 21(20).
- 32) Collins T., Alexander D., Barkatali B. Platelet-rich plasma: a narrative review// EFORT Open Rev, -2021. -Vol. 6(4). -P. 225-235.
- 33) Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J.F., Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020// Int J Mol Sci, -2020 Oct 21. -Vol. 21(20). -P. 7794.
- 34) Jamal M.S., Hurley E.T., Asad H., Asad A., Taneja T. The role of Platelet Rich Plasma and other orthobiologics in bone healing and fracture management: a systematic review// J Clin Orthop Trauma, -2022. -Vol. 25. -P. 101759.
- 35) Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?// Implant Dent, -2001. -Vol. 10(4). -P. 225-228.
- 36) Chen H., Ji X.R., Zhang Q., Tian X.Z., Zhang B.X., Tang P.F. Effects of Calcium Sulfate Combined with Platelet-rich Plasma on Restoration of Long Bone Defect in Rabbits// Chin Med J, -2016. -Vol. 129(5). -P. 557-561.
- 37) Schneppendahl J., Jungbluth P., Lögters T.T., et al. Treatment of a diaphyseal long-bone defect with autologous bone grafts and platelet-rich plasma in a rabbit model// Vet Comp Orthop Traumatol, -2015. -Vol. 28(3). -P. 164-171.

38) Wei L.C., Lei G.H., Sheng P.Y., et al. Efficacy of platelet-rich plasma combined with allograft bone in the management of displaced intra-articular calcaneal fractures: a prospective cohort study// J Orthop Res, -2012. -Vol. 30(10). -P. 1570-1576.