

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-4-133-139

АУТОЛОГИЧНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ КОСТНОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

К.А. Воробьев¹, Т.О. Скипенко¹, Н.В. Загородний¹, Д.В. Смоленцев¹, А.Р. Закирова¹, В.И. Севастьянов²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

В настоящее время существует множество разных методов хирургического восстановления костной ткани, но все большее развитие получают способы биологической реконструкции, основной целью которых является не только восполнение дефекта, но стимуляция процессов регенерации и восстановления кости как органа. В данной публикации авторы описывают базовые принципы ортобиологии и основные ортобиологические материалы. Приведен клинический случай, где применена комбинация аллогенных костнопластических материалов с аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмой для реконструкции полостного дефекта большеберцовой кости.

Ключевые слова: ортобиология, регенерация кости, костный дефект, костный трансплантат, аллогенный костнопластический материал, аспират костного мозга, обогащенная тромбоцитами плазма.

AUTOLOGOUS REGENERATIVE STIMULANTS FOR BONE ALLOGRAFT IMPLANTATION

K.A. Vorobyov¹, T.O. Skipenko¹, N.V. Zagorodniy¹, D.V. Smolentsev¹, A.R. Zakirova¹, V.I. Sevastianov²

¹ Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

There are many different surgical techniques for bone reconstruction. However, biological reconstruction methods are being increasingly developed. The main purpose is not only to fill up defects, but to stimulate the processes of reconstruction and regeneration of bone as a complete organ. In this report, we describe the basic principles of orthobiology and the essential orthobiological materials. A clinical case is presented where a combination of allogeneic osteoplastic materials with autologous platelet-rich plasma is used to reconstruct a cavity defect in the tibia.

Keywords: orthobiology, bone regeneration, bone defect, bone graft, allogeneic bone graft material, bone marrow aspirate, platelet-rich plasma.

ВВЕДЕНИЕ

Ортобиология – это концептуальное понятие, которое включает в себя группу биологических материалов и субстратов, способствующих костной регенерации, таких как костные трансплантаты,

костнопластические материалы, факторы роста, белки-регуляторы, клеточные биомедицинские продукты [1–2]. Роль ортобиологии в заживлении кости заключается в остеокондукции, остеиндукции и остеогенезе, которые являются частью концепции

Для корреспонденции: Воробьев Константин Александрович. Адрес: 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10. Тел. (905) 222-10-00. E-mail: vorobyov_doc@mail.ru

Corresponding author: Konstantin Vorobyov. Address: 10, Priorova str., Moscow, 127299, Russian Federation. Phone: (905) 222-10-00. E-mail: vorobyov_doc@mail.ru

восстановления кости («diamond concept»), предложенной Giannoudis с соавторами [3], в которой автор выделил четыре основных условия, необходимых для успешного заживления кости: клетки с остеогенным потенциалом, остеокондуктивная матрица, остеоиндуктивный стимул, механическая стабильность.

Трансплантация кости

Трансплантация кости в классическом представлении возможна только при условии сохранения костной ткани в нативном виде и применима только для двух типов материалов – аутологичная кость и аллотрансплантат. Аутоотрансплантаты обладают тремя функциональными свойствами (остеокондуктивность, остеоиндуктивность и остеогенность) и демонстрируют наиболее высокие способности к остеointegrации и ремоделированию, поэтому по праву считаются «золотым стандартом» для костной пластики. Однако их применение ограничено ввиду возможности использования в малом объеме и необходимости формирования дополнительного доступа для забора донорского фрагмента [4]. Губчатые костные аутоотрансплантаты благодаря небольшому количеству остеобластов и остеоцитов и значительному содержанию мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) создают остеогенный потенциал к неоостеогенезу из трансплантата, а содержащиеся в аутоотрансплантате белки позволяют сохранять естественный остеоиндуктивный потенциал [2]. В ранней фазе после аутоотрансплантации, на стадии гематомы и воспаления, содержащиеся ММСК позволяют быстро сформировать грануляционную ткань, некротические ткани удаляются макрофагами, и происходит неоваскуляризация трансплантата [3].

Аллогенные костные материалы

В отличие от аутоотрансплантатов аллотрансплантаты обладают иммуногенностью и демонстрируют реакцию отторжения, которая вызвана антигенами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) [5]. Начальная фаза остеointegrации сопровождается выраженным воспалением вследствие иммунного ответа, вызывая некроз остеопрогениторных клеток [6]. Необходимыми условиями для использования аллотрансплантатов следует считать снижение иммуногенности и проведение исследований совместимости донор/реципиент, по аналогии с трансплантацией органов [7]. Другая проблема – это риск передачи инфекции, которая решена в большинстве стран мира благодаря широкому развитию сети тканевых банков и прогрессивным технологиям обработки [4]. В связи с иммунными реакциями большой популярностью в клинической практике пользуются очищенные децеллюляризованные и делипидизированные

костнопластические материалы (ДДКМ) [8]. Очистка костной ткани от клеток и липидов костного мозга до минерально-коллагенового матрикса значительно снижает степень воспалительного ответа при имплантации ДДКМ, но не исключает его. По данным разных литературных источников, вероятность иммунной реакции после имплантации таких материалов составляет около 10% [9]. Деминерализованный костный матрикс (ДМК) – это высокоочищенный, производный аллогенной кости, материал, лишенный (более чем на 40%) минерального компонента при сохранении коллагена и неколлагеновых белков-индукторов [10], определяющих остеоиндуктивность. Обладая пластичностью и высокой степенью биodeградации в сравнении с недеминерализованными костными материалами, процесс остеointegrации и ремоделирования имплантированного ДМК происходит интенсивнее [4].

Клинический результат реконструктивно-восстановительной операции зависит от состояния здоровья пациента, окружающих реципиентное ложе тканей, качества и функциональных характеристик имплантируемых материалов. Для улучшения функциональных свойств костнопластических материалов их применяют в комбинации с аутологичным аспиратом костного мозга и/или аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмой [2, 11, 12]. Использование таких комбинаций – простой, доступный и эффективный способ снизить риск возникновения иммунных реакций после имплантации, повысить остеоиндуктивный потенциал и придать материалам остеогенные свойства.

Аутологичный аспират костного мозга

Аутологичный аспират костного мозга (ААКМ) содержит 2 типа взрослых стволовых клеток: гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) и ММСК. Основной механизм ААКМ, как стимулятора костной регенерации, реализуется благодаря содержанию ММСК, которые дифференцируются в остеобласты в присутствии специфических факторов роста и цитокинов, а опосредованный механизм действия ААКМ заключается в воздействии цитокинов, производных ММСК, на эндотелиальные клетки, которые способствуют ангиогенезу.

Аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма

Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (АОТП) как биогенного стимулятора регенерации – довольно популярный и широко распространенный метод в ортопедии [12]. Регенеративный потенциал реализуется через каскад реакций и выделение факторов роста, содержащихся в обогащенной тромбоцитами плазме [13]. Кроме это-

Таблица

Сравнительные биологические свойства костных материалов и аутологичных стимуляторов регенерации

Comparative biological properties of bone grafts and autologous regenerative stimulants

Аутологичные и аллогенные ортобиологические материалы				
Тип материала/функциональные свойства	Остеокондукция	Остеоиндукция	Остеогенность	Остеоинтеграция
Аутотрансплантат кортикальный	+	+	+	+
Аутотрансплантат губчатый	+++	+++	+++	+++
Аллоимплантат кортикальный	+	+/-	-	+
Аллоимплантат губчатый	+	+/-	-	++
Деминерализованный костный матрикс	+	++	-	++
Аутологичный аспират костного мозга	-	++	+++	+++ ¹
Аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма	-	+++	+	++ ²

Примечание. ¹ – влияние на процесс остеointеграции реализуется благодаря содержанию мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга; ² – влияние на процесс остеointеграции реализуется благодаря содержанию факторов роста.

Note. ¹ – effect on the osseointegration process is achieved due to the content of multipotent mesenchymal stromal cells isolated from the bone marrow; ² – effect on the osseointegration process is achieved due to the content of growth factors.

го, тромбоциты, содержащиеся в плазме, способны выделять более 300 молекул, которые ответственны за сложное межклеточное и внеклеточное взаимодействие [14]. В отличие от мягких тканей регенерация кости – это длительный процесс. В связи с этим исследователи предлагают применение АОТП, активированной тромбином, в виде плотного фибринового сгустка, чтобы создать условия для медленного выхода содержащихся в ней факторов [16].

Основные ортобиологические материалы и их сравнительная характеристика представлены в таблице.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 1979 г. р., И/Б № Н2019-10342, находился на лечении в 12-м отделении ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» с 18.12.19 г. по 24.12.19 г. с диагнозом «посттравматическая деформация проксимальной трети правой большеберцовой кости; посттравматический медиальный правосторонний гонартроз II степени; киста верхней трети центрально-медиального отдела правой большеберцовой кости; застарелое повреждение тела и переднего рога внутреннего мениска, частичное повреждение передней крестообразной связки правого коленного сустава; умеренный синовит правого коленного сустава». Больной обратился с жалобами на отек, боль в правом коленном суставе при нагрузке, нарушение функции правой нижней конечности. При осмотре определяется деформация проксимального метаэпифиза правой большеберцовой кости по передней поверхности, варусная деформация голеней. Контуры правого коленного сустава не изменены, отек умеренный. Мышцы правого бедра развиты удовлетворительно. При пальпации внутренняя сустав-

ная щель болезненная, положительные симптомы Байкова. Капсульно-связочный аппарат: ПВЯ (-/+), Лахман-тест (-), ЗВЯ (-), Варус-тест (-), Вальгус-тест (-). Движения в суставе в полном объеме, болезненные при сгибании преимущественно по внутренней поверхности. Движения надколенника безболезненные. На момент осмотра сосудистых и неврологических нарушений в конечности не выявлено. Пациенту были выполнены рентген, мультиспиральная компьютерная томография (МРТ), в ходе которых диагностирована киста проксимального метаэпифиза центрально-медиального отдела правой большеберцовой кости (рис. 1).

Выполнена пункционная трепанобиопсия кисты, при цитологическом исследовании атипичных клеток выявлено не было. Учитывая клинко-диагностические данные, было принято решение о хирургической реконструкции патологического очага – комбинированная пластика костного дефекта аллогенными губчатыми имплантатами, импрегнированными аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмой. Для выполнения хирургического пособия были использованы аллогенные губчатые чипсы и блоки «Перфоост», изготовленные в лаборатории «Тканевой банк» НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова (РУ № ФСР 2009/05682 от 17.12.2018), и наборы Regen BCT-SP (R-BCT-SP) и Regen ATS-SP (R-ATS-SP) для приготовления и активации аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (Реген Лаб СА, Швейцария).

Разрешения этического комитета для проведения оперативного вмешательства не потребовалось, поскольку используемые материалы зарегистрированы в России. Забор крови и приготовление аутологичной

плазмы выполнялся до операции, согласно инструкции производителя.

Ход операции. Операцию выполняли под спинномозговой анестезией, в положении больного на спине, с периоперативной антибиотикопрофилактикой. Правую нижнюю конечность фиксировали в коленном держателе в области средней трети бедра. После трехкратной обработки операционного поля растворами антисептиков был наложен кровоотдавливающий жгут от нижней трети голени до нижней трети бедра, затем накачан пневматический турникет в области верхней трети бедра. Под контролем электронного оптического преобразователя, ниже и латеральнее от поверхностной гусиной лапки, был выполнен продольный разрез кожи 5 см, мобилизованы кожно-подкожные лоскуты и осуществлен доступ до кости. По спице, введенной в полость кисты центрально-медиаль-

ного отдела метаэпифиза большеберцовой кости, остеотомом проводили остеотомию, далее сверлом формировали канал. Полость дефекта многократно промывали асептическими растворами, выполнена обработка стенок. Костнопластические материалы были фрагментированы до необходимого размера, далее на них наносилась аутологичная плазма с последующей ее активацией тромбином.

Полученный комбинированный костнопластический материал помещали в полость дефекта и равномерно распределяли в полости. С целью интраоперационного контроля выполняли снимок электронным оптическим преобразователем.

На следующие сутки после операции выполняли мультисканирующую компьютерную томографию (МСКТ). По визуальным данным, полученным в трех плоскостях – аксиальной, фронтальной, сагиттальной



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография (МРТ) коленного сустава. Киста большеберцовой кости: а – сагиттальная плоскость; б – фронтальная плоскость

Fig. 1. Magnetic resonance imaging (MRI) of the knee. Tibial cyst: а – sagittal plane; б – frontal plane



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коленного сустава. Киста большеберцовой кости после пластики: а – аксиальная проекция; б – фронтальная проекция; в – сагиттальная проекция

Fig. 2. Multispiral computed tomography (MSCT) of the knee joint. Tibial cyst after bone grafting: а – axial projection; б – frontal projection; в – sagittal projection

ной (рис. 2), – отмечено равномерное заполнение дефекта костнопластическим материалом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя литературу по данной тематике [1–3, 12, 15, 17], следует отметить тенденцию, что реконструктивно-пластические вмешательства на костных тканях направлены не только на решение проблемы боли, восстановление функции, заполнение дефекта или устранение деформации, но на стимуляцию процессов регенерации. Этим объясняется развитие такого концептуального подхода в ортопедии, как ортобиология, поскольку ортобиологические продукты и их комбинации способны создавать необходимые условия для достижения данной цели.

Трансплантации замороженных массивных костно-хрящевых аллотрансплантатов при опухолях костей были выполнены М.В. Волковым в 1960–70-х годах [18], автором описаны 145 случаев, из которых половина результатов были неудовлетворительными, что можно объяснить недостаточным пониманием в то время механизмов трансплантационной иммунологии. Одни из первых исследований по гистосовместимости хрящевой ткани были проведены Langer и Gross [19], где было показано, что интактный суставной хрящ не вызывает реакций гуморального иммунитета. Это связано с тем, что антитела не способны проникать через плотный хрящевой матрикс и достигать хондроцитов. Данная особенность хрящевой ткани позволяет осуществлять трансплантацию без необходимых исследований HLA-совместимости [20], делая хрящ «иммуно-привилегированной» тканью. Костная ткань, напротив, достаточно иммуногенна, и ее трансплантация в нативном виде требует проведения необходимых исследований совместимости для снижения рисков отторжения и степени иммунного ответа [20, 21]. Современные возможности лабораторного скрининга и понимание механизмов трансплантационной иммунологии и иммуносупрессии создают необходимые условия для развития трансплантации тканей, что подтверждается данными литературы, например, в работе C. Krettek et al. [17] описаны положительные клинические результаты после пересадки аллогенных костно-хрящевых блоков и массивных трансплантатов. Большой популярностью у многих ортопедов-хирургов в США и странах Европы пользуется применение аллогенных трансплантатов из головок бедренных костей от прижизненных доноров [22, 23]. В России ввиду отсутствия сети региональных тканевых банков трансплантация костной ткани остается труднодоступной хирургической процедурой [24].

Аллогенные костнопластические материалы наиболее популярны и часто используются в реконструктивной хирургии. Возможность обработки костной ткани до минерально-коллагенового или деминерализованного матрикса позволяет снижать иммуно-

генность и сводить к минимуму вероятность возникновения осложнений, связанных с этим. В России производство материалов не подчинено единым стандартам, на которых базируются технологии обработки и стерилизации тканей [8, 25]. В результате производимые костнопластические материалы различны по своим свойствам. Это затрудняет повторяемость и прогнозируемость клинических результатов, а иногда приводит к осложнениям после имплантации [9].

Эффективность применения аутологичного аспирата костного мозга для улучшения процессов регенерации кости, как самостоятельно, так и в сочетании с костнопластическими материалами, подтверждена многими исследованиями. Gianakos et al. [26] описали результаты 35 исследований на животных, при которых применялся АКМ в дефектах длинных костей, заживление произошло в 100% случаев, а повышение остеогенного потенциала увеличивалось на 90% по сравнению с контрольными группами, что было подтверждено данными гистоморфометрии. Hernigou et al. [27] описали применение концентрированного после центрифугирования АКМ при ложных суставах большеберцовой кости у 60 пациентов, из которых сращение было достигнуто у 53. В работе Desai et al. [28] описаны положительные результаты применения АКМ в комбинации с костнопластическими материалами при ложных суставах большеберцовой кости. Schotter и Warner [29] опубликовали данные, свидетельствующие о положительном эффекте при использовании АКМ в сочетании с аллогенными костнопластическими материалами.

Sanchez [30] и Gallasso [31] опубликовали данные клинических наблюдений использования АОТП для ускорения заживления переломов. Во всех случаях наблюдали положительный эффект. В работе Кесян Г.А. и др. [11] описывается ряд клинических наблюдений, в которых также отмечается положительный эффект от применения АОТП в комбинации с костнопластическими материалами для лечения псевдоартрозов. Несмотря на широкое применение АОТП для стимуляции костной регенерации, данные об эффективности ее применения по-прежнему остаются противоречивыми. Peerbooms et al. [32] сообщили, что нет никакого положительного эффекта от применения АОТП для стимуляции костной регенерации. Chahla et al. [15] опубликовали аналитический обзор литературы, где отражен анализ 105 исследований, из которых в 16% полноценно описаны характеристики клеточного состава и содержание факторов роста и только в 10% подробно описан протокол подготовки АОТП. Все это свидетельствует о необходимости стандартизации протоколов приготовления АОТП [15, 16]. Следует еще раз подчеркнуть, что для стимуляции костной регенерации необходима плазма, активированная тромбином, в виде плотного

фибринового сгустка, которая способна формировать и удерживать необходимую форму и медленно высвобождать содержащиеся в ней факторы роста. Именно по этой причине мы и применили наборы Regen BCT-SP (R-BCT-SP) и Regen ATS-SP (R-ATS-SP), описанные в нашем клиническом случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование костных трансплантатов и костнопластических материалов в комбинации с аспиратом костного мозга или обогащенной тромбоцитами плазмой позволяет снижать степень иммунного ответа, способствует процессам остеоинтеграции и ремоделирования, что расширяет возможности применения хирургических способов биологической реконструкции костных тканей. Для стимуляции костной регенерации рекомендовано применять обогащенную тромбоцитами плазму, активированную тромбином, в виде плотного фибринового сгустка, только в этом случае можно создать и удерживать необходимую форму материала и обеспечить медленное высвобождение факторов роста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Raghuram A, Singh A, Chang DK, Nunez M, Reece EM. Bone Grafts, Bone Substitutes, and Orthobiologics: Applications in Plastic Surgery. *Semin Plast Surg.* 2019 Aug; 33 (3): 190–199.
2. Calcei JG, Rodeo SA. Orthobiologics for Bone Healing. *Clin Sports Med.* 2019 Jan; 38 (1): 79–95.
3. Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D. Fracture healing: the diamond concept. *Injury.* 2007; 38 (4): 3–6.
4. Khan SN, Cammisa FP, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg.* 2005; 13 (1): 77–86.
5. Stevenson S, Horowitz M. The response to bone allografts. *J Bone Joint Surg Am.* 1992 Jul; 74 (6): 939–950.
6. Stevenson S, Li XQ, Martin B. The fate of cancellous and cortical bone after transplantation of fresh and frozen tissue-antigen-matched and mismatched osteochondral allografts in dogs. *J Bone Joint Surg Am.* 1991 Sep; 73 (8): 1143–1156.
7. Готье СВ. Трансплантология и искусственные органы. М.: Лаборатория знаний, 2018. 319. Gautier SV. Transplantologiya i iscusstvenniye organy. M.: Laboratoriya znaniy, 2018. 319.
8. Воробьев КА, Божкова СА, Тихилов РМ, Черный АЖ. Современные способы обработки и стерилизации аллогенных костных тканей (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2017; 23 (3): 134–147. Vorobyov KA, Bozhkova SA, Tikhilov RM, Cherny AZh. Current methods of processing and sterilization of bone allografts. *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2017; 23 (3): 134–147. [In Russ, English abstract].
9. Волков АВ. К вопросу о безопасности остеопластических материалов. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2015; 1: 46–51. Volkov AV. On the safety of osteoplastic materials. *N.N. Priorov journal of Traumatology and Orthopedics.* 2015; 1: 46–51. [In Russ, English abstract].
10. Bal Z, Kushioka J, Kodama J, Kaito T, Yoshikawa H, Korkusuz P, Korkusuz F. BMP and TGFβ Use and Release in Bone Regeneration. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 27.
11. Кесян ГА, Берченко ГН, Уразильдеев РЗ, Микелашвили ДС, Шулашов БН. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокомпозитного материала коллапан в комплексном лечении больных с длительно не срастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей. *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова.* 2011; 2: 26–32. Kesyana GA, Berchenko GN, Urazil'deev RZ, Mikelaishvili DS, Shulashov BN. Combined application of platelet-rich plasma and biocomposite material collapan in complex treatment of patient with non-united fractures and pseudarthrosis of extremity long bones. *N.N. Priorov journal of Traumatology and Orthopedics.* 2011; 2: 26–32. [In Russ, English abstract].
12. Bray CC, Walker CM, Spence DD. Orthobiologics in Pediatric Sports Medicine. *Orthop Clin North Am.* 2017 Jul; 48 (3): 333–342.
13. Lenza M, Ferraz SB, Viola DCM et al. Platelet-rich plasma for long bone healing. *Einstein (Sao Paulo).* Jan–Mar 2013; 11 (1): 122–127.
14. El Backly RM, Zaky SH, Muraglia A, Tonachini L, Brun F, Canciani B et al. A platelet-rich plasma-based membrane as a periosteal substitute with enhanced osteogenic and angiogenic properties: a new concept for bone repair. *Tissue Eng Part A.* 2013 Jan; 19 (1–2): 152–165.
15. Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, Mannava S, Geeslin AG, Murray IR et al. A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting: A Systematic Review of the Clinical Orthopaedic Literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2017 Oct 18; 99 (20): 1769–1779.
16. Navani A, Li G, Chrystal J. Platelet Rich Plasma in Musculoskeletal Pathology: A Necessary Rescue or a Lost Cause? *Pain Physician.* 2017 Mar; 20 (3): E345–E356.
17. Krettek C, Clausen J-D, N Bruns, Neunaber C. Partial and complete joint transplantation with fresh osteochondral allografts – the FLOCSAT concept. [Article in German]. *Unfallchirurg.* 2017 Nov; 120 (11): 932–949.
18. Volkov M. Allotransplantation of joints. *J Bone Joint Surg Br.* 1970 Feb; 52 (1): 49–53.
19. Langer F, Gross AE. Immunogenicity of allograft articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 1974 Mar; 56 (2): 297–304.
20. Kandel RA, Gross AE, Ganel A, McDermott AG, Langer F, Pritzker KP. Histopathology of failed osteoarticular shell allografts. *Clin Orthop Relat Res.* Jul-Aug 1985; (197): 103–110.

21. Stevenson S, Shaffer JW, Goldberg VM. The humoral response to vascular and nonvascular allografts of bone. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 May; (326): 86–95.
22. Hernigou P. Bone transplantation and tissue engineering, part III: allografts, bone grafting and bone banking in the twentieth century. *Int Orthop*. 2015 Mar; 39 (3): 577–587.
23. Hovanyecz P, Lorenti A, Lucero JMJ, Gorla A, Castiglioni AE. Living donor bone banking: processing and discarding – from procurement to therapeutic use. *Cell Tissue Bank*. 2015 Dec; 16 (4): 593–603.
24. Готье СВ, Хомяков СМ. Правовые и организационные основы донорства и трансплантации органов в Российской Федерации. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2018; 1 (S): 61–74. Gautier SV, Khomyakov SM. Legal and organizational basis of organ donation and transplantation in the Russian Federation. *Hospital Medicine: Science and Practice*. 2018; 1 (S): 61–74. [In Russ, English abstract].
25. Шангина ОР, Хасанов РА. Роль многопрофильного тканевого банка в разработке и клинической реализации технологий регенеративной хирургии. *Практическая медицина*. 2019; 17 (1): 17–19. Shangina OR, Khasanov RA. The role of a multidisciplinary tissue bank in development and clinical implementation of regenerative surgery technologies. *Practical medicine*. 2019; 17 (1): 17–19. [In Russ, English abstract].
26. Gianakos A, Ni A, Zambrana L, Kennedy JG, Lane JM. Bone Marrow Aspirate Concentrate in Animal Long Bone Healing: An Analysis of Basic Science Evidence. *J Orthop Trauma*. 2016 Jan; 30 (1): 1–9.
27. Hernigou P, Mathieu G, Poignard A, Manicom O, Beaujean F, Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Sep; 88 Suppl 1 Pt 2: 322–327.
28. Desai P, Hasan SM, Zambrana L, Hegde V, Saleh A, Cohn MR, Lane JM. Bone Mesenchymal Stem Cells with Growth Factors Successfully Treat Nonunions and Delayed Unions. *HSS J*. 2015 Jul; 11 (2): 104–111.
29. Schottel PC, Warner SJ. Role of Bone Marrow Aspirate in Orthopedic Trauma. *Orthop Clin North Am*. 2017 Jul; 48 (3): 311–321.
30. Sanchez M, Anitua E, Cugat R, Azofra J, Guadilla J, Seijas R, Andia I. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. *J Orthop Trauma*. 2009 Jan; 23 (1): 52–59.
31. Galasso O, Mariconda M, Romano G, Capuano N, Romano L, Iannò B, Milano C. Expandable intramedullary nailing and platelet rich plasma to treat long bone nonunions. *J Orthop Traumatol*. 2008 Sep; 9 (3): 129–134.
32. Peerbooms JC, Colaris JC, Hakkert AA et al. No positive bone healing after using platelet rich plasma in a skeletal defect. An observational prospective cohort study. *Int Orthop*. 2012 Oct; 36 (10): 2113–2119.

Статья поступила в редакцию 21.09.2020 г.
The article was submitted to the journal on 21.09.2020