

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-112-126

ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНЫХ БИОМАТЕРИАЛОВ В КОМБИНАЦИИ С БИОСОВМЕСТИМЫМИ МАТРИКСАМИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.В. Булгин¹, И.С. Базаров², В.В. Хоминец², А.Л. Ковтун³, Д.А. Иванов⁴,
Е.Ю. Радомская¹, А.А. Ширяев⁵, Д.А. Зайчиков⁶

¹ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Российская Федерация

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Фонд перспективных исследований, Москва, Российская Федерация

⁴ АНО ОВО «Университет «Сириус», Краснодарский край, пгт. Сириус, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Восстановление дефектов костной ткани представляет собой междисциплинарную область исследований, включающую многие аспекты хирургической ортопедии, регенеративной медицины, тканевой инженерии, иммунологии (*поиск решения проблемы биосовместимости*), материаловедения и технологии материалов (*аддитивные технологии, пористость и механическая прочность материалов*), нанотехнологий с целью создания биосовместимых матриц, способствующих регенерации кости. В данном обзоре литературы представлена информация о последних достижениях в области инженерии костной ткани с точки зрения методов применения аутологичных биоматериалов в комбинации с биосовместимыми матриксами.

Ключевые слова: дефекты костной ткани, костный мозг, периферическая кровь, жировая ткань, аутологичные биоматериалы, биосовместимые матриксы.

Для корреспонденции: Булгин Дмитрий Викторович. Адрес: 354376, Краснодарский край, Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Академика Лапина, д. 177.

Тел. (862) 243-24-07. E-mail: bulgin@primatologia.ru

Corresponding author: Dmitry Bulgin. Address: 177, Akademika Lapina str., Veseloye, Adler city district, Sochi, Krasnodar Krai, 354376, Russian Federation.

Phone: (862) 243-24-07. E-mail: bulgin@primatologia.ru

THE USE OF AUTOLOGOUS BIOMATERIALS IN COMBINATION WITH BIOCOMPATIBLE MATRICES FOR RESTORATION OF BONE TISSUE DEFECTS (LITERATURE REVIEW)

D.V. Bulgin¹, I.S. Bazarov², V.V. Khominets², A.L. Kovtun³, D.A. Ivanov⁴, E.Yu. Radomskaya¹, A.A. Shiryaev⁵, D.A. Zaichikov⁶

¹ Kurchatov Institute, Moscow, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

³ Russian Foundation for Advanced Research Projects, Moscow, Russian Federation

⁴ Sirius University of Science and Technology, Sirius, Russian Federation

⁵ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

⁶ State Research and Test Institute for Military Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Bone defect repair is an interdisciplinary research field encompassing surgical orthopedics, regenerative medicine, tissue engineering, immunology (*addressing biocompatibility challenges*), materials science and technology (*including additive manufacturing, porosity, and mechanical strength*), and nanotechnology for developing biocompatible matrices that enhance bone regeneration. This literature review highlights recent advancements in bone tissue engineering, focusing on the application of autologous biomaterials in combination with biocompatible matrices to improve bone regeneration outcomes.

Keywords: bone tissue defects, bone marrow, peripheral blood, adipose tissue, autologous biomaterials, biocompatible matrices.

ВВЕДЕНИЕ

Кость обладает уникальной способностью полностью восстанавливать свою целостность после повреждения без образования фиброзной ткани, сохраняя первоначальные форму, размеры и прочность [1, 2]. Возрастная патология, иммунодефицитные состояния, большая площадь повреждения, инфекционные осложнения снижают регенеративный потенциал костной ткани. В таких случаях для восстановления кости требуются специальные методы и хирургическая техника, длительный послеоперационный период реабилитации [3]. Пересадка костной ткани (аутооттрансплантаты, аллотрансплантаты и ксенотрансплантаты), а также использование биосовместимых матриц из различных материалов (природных или синтетических), металлических или полимерных имплантатов в настоящее время являются стандартными подходами в хирургической ортопедии для восстановления дефектов костей [3, 4]. В мире ежегодно проводится около 2 миллионов процедур костной пластики, что делает костную ткань второй по частоте трансплантируемой тканью после переливания крови. Без сомнения, «золотым стандартом» для замещения дефекта кости является аутооттрансплантация костной ткани [5]. Однако при наличии крупных или множественных дефектов эта процедура имеет ряд существенных ограничений – выбор донорских участков, дополнительное время, необходимое для проведения хирургических манипуляций и анестезиологического пособия, болезненность в месте забора трансплантата [6]. Альтерна-

тивной стратегией является применение технологий регенеративной медицины с использованием аутологичных клеток и тканей в комбинации с методами тканевой инженерии [7, 8]. В настоящем обзоре рассматриваются источники аутологичных биоматериалов, которые можно получить в условиях стационара: костная ткань, костный мозг, периферическая кровь, жировая ткань и возможности их комбинации с различными биосовместимыми матриксами при создании тканеинженерных конструкций *in situ* для замещения костных дефектов [7, 9].

ТКАНЕИНЖЕНЕРНАЯ КОНСТРУКЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Использование тканеинженерных конструкций, созданных на основе аутологичных биоматериалов в комбинации с биосовместимыми матриксами, может быть дополнением к уже существующим стандартным техникам или же самостоятельным методом замещения костных дефектов [9, 10].

Тканеинженерная конструкция для замещения дефекта кости представляет собой триаду, которая объединяет три ключевых компонента, необходимых для стимуляции остеогенеза и формирования новой костной ткани:

- биосовместимый матрикс;
- факторы роста;
- остеогенные клеточные популяции (рис. 1) [1, 9].

Для полноценного восстановления костной ткани в месте дефекта тканеинженерная конструкция должна иметь следующие характеристики [1, 9]:

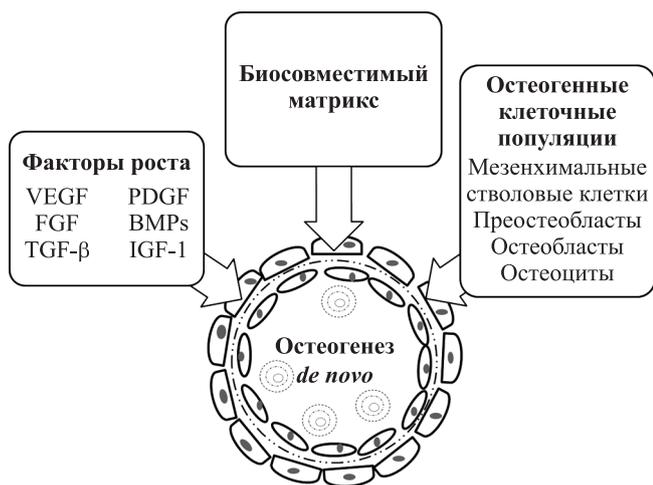


Рис. 1. Триада для инженерии костной ткани, оптимальная для формирования костной ткани *de novo*

Fig. 1. Bone tissue engineering triad optimal for *de novo* bone formation

- 1) остеоиндукция – опосредованные факторами роста процессы рекрутирования, пролиферации и дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в остеогенные клеточные линии;
- 2) остеогенез – процесс образования кости *de novo*;
- 3) остеокондукция – способность обеспечивать формирование костной ткани по всей поверхности тканеинженерной конструкции (механическая поддержка клеток);
- 4) остеоинтеграция – способность связываться с прилегающей костью, не вызывая асептического воспаления и образования фиброзной ткани.

АУТОЛОГИЧНЫЕ БИОМАТЕРИАЛЫ, ПОЛУЧАЕМЫЕ В УСЛОВИЯХ КЛИНИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Костная ткань

Костную ткань для аутотрансплантации обычно получают из гребня подвздошной кости, длинных трубчатых костей, костей черепа или из нижней челюсти [11]. Трабекулярная кость имеет идеальные остеокондуктивные характеристики и содержит МСК с высоким остеогенным потенциалом [12]. Большая площадь поверхности из-за ее губчатого строения обеспечивает высокую метаболическую активность (обмен питательными веществами, биомолекулами и газами), быструю (до 48 часов) ревакуляризацию трансплантата [13]. Трансплантат из кортикальной кости имеет менее выраженные остеокондуктивные, остеоиндуктивные и остеогенные характеристики, но обладает более высокой механической прочностью [14]. Плотный матрикс замедляет процессы ревакуляризации трансплантата, которые могут длиться до двух месяцев [15]. Применение васку-

ляризованных костных трансплантатов является одним из самых эффективных методов замещения дефектов костей [16]. Материал для трансплантации в виде костного лоскута выделяют из малоберцовой кости, дистального метаэпифиза бедренной кости или дистального метаэпифиза лучевой кости. Приживаемость такого трансплантата приближается к 100% [17, 18]. Сложность рутинного применения такого метода обусловлена необходимостью использования микрохирургической техники (требуются операционный микроскоп и специальные инструменты) [19, 20], длительностью операции и высокой травматизацией донорского места [21].

Костный мозг

Результаты многочисленных экспериментальных работ и клинических испытаний доказали безопасность и эффективность использования аспирата аутологичного костного мозга (КМ) в качестве одного из компонентов тканеинженерной конструкции для замещения дефектов костной ткани [22]. Доказано, что МСК, выделенные из КМ (МСК-КМ), стимулируют регенерацию костной ткани [23]. МСК-КМ секретируют факторы роста, которые регулируют хемотаксис, дифференцировку, пролиферацию и секреторную активность клеточных популяций костной ткани, контролируют физиологическое ремоделирование и заживление дефектов костей [24]. Таким образом, аспират КМ – это доступный и богатый источник клеток, который может использоваться в технологиях самодонорства для замещения дефектов костной ткани [25].

Периферическая кровь

Периферическую (венозную) кровь (ПК) используют для выделения плазмы с повышенным содержанием тромбоцитов (platelet-rich plasma / PRP) [26, 27]. PRP содержит факторы роста, ускоряющие процессы регенерации костной ткани [28, 29].

Согласно классификации, предложенной в 2009 году, продукты PRP делятся на четыре основных вида, которые обладают разными биологическими свойствами и механизмами действия в зависимости от концентрации тромбоцитов, лейкоцитов, фибрина и, следовательно, имеют разные показания для клинического применения:

- чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови (P-PRP / pure platelet-rich plasma);
- обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (L-PRP / leucocyte and platelet-rich plasma);
- чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (P-PRF / pure platelet-rich fibrin);
- обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (L-PRF / leucocyte and platelet-rich fibrin) [30].

Чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови P-PRP

В клинической практике P-PRP используют в жидкой (инъекционной) форме или в виде геля (фибриновый клей), который наносят непосредственно на место повреждения [31]. Из P-PRP получают лизат тромбоцитов (ЛТ), последовательно применяя циклы замораживания (при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$) и быстрого размораживания (при $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$), что приводит к разрушению α -гранул тромбоцитов и высвобождению многочисленных факторов роста [32]. ЛТ содержит все известные компоненты венозной крови человека, стимулирует пролиферацию и миграцию стволовых и прогениторных клеток за счет высокого содержания PDGF, EGF, FGF, TGF- β 1, VEGF и других биологически активных веществ (фактор стромальных клеток-1/SDF-1, тромбоспондин, P-селектин) [33]. В присутствии ЛТ происходит усиление пролиферативной активности МСК и дифференцировки их в остеобласты, увеличение секреции ангиогенных факторов, что приводит к образованию костной ткани [34]. ЛТ может храниться при низких температурах длительное время (до 9 месяцев), полностью сохраняя свою активность после размораживания [35].

Обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (L-PRP)

Как и P-PRP, L-PRP может быть в жидкой форме или в виде геля [36]. L-PRP активно используется в кардиохирургии, оперативной гинекологии, реконструктивной хирургии [37], травматологии и ортопедии, спортивной медицине [38]. Выявлены антибактериальные свойства L-PRP [39], которые спо-

собствуют сокращению сроков заживления ран [40]. Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что L-PRP стимулирует ангиогенез и остеогенез в месте повреждения костной ткани [41].

Чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (P-PRF)

P-PRF – это биоматериал на основе фибрина, который получают из цельной крови без добавления антикоагулянта [42]. P-PRF имеет плотную консистенцию, содержит две видимые части: желтую (основное тело с фибрином) и красную, состоящую из эритроцитов [43], содержит многочисленные нити фибрина и является идеальным матриксом для роста и дифференцировки остеобластов, фибробластов и эндотелиальных клеток (рис. 2) [44].

Высокий остеогенный потенциал имеет концентрированный P-PRF (C-PRF). C-PRF является улучшенной формой P-PRF, полученный фибриновый сгусток значительно крупнее, плотнее и богаче факторами роста по сравнению с P-PRF [45].

Обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (L-PRF)

L-PRF обладает уникальными биологическими и механическими свойствами, содержит плотную сеть фибриновых волокон с тромбоцитами и лейкоцитами, что позволяет использовать ее в качестве носителя для других типов клеток [46]. Из сгустка L-PRF при сжатии между двумя слоями стерильной марли образуется достаточно прочная мембрана, которую можно незамедлительно использовать интраоперационно в качестве барьерной мембраны при восстановлении дефектов костной ткани [47, 48].

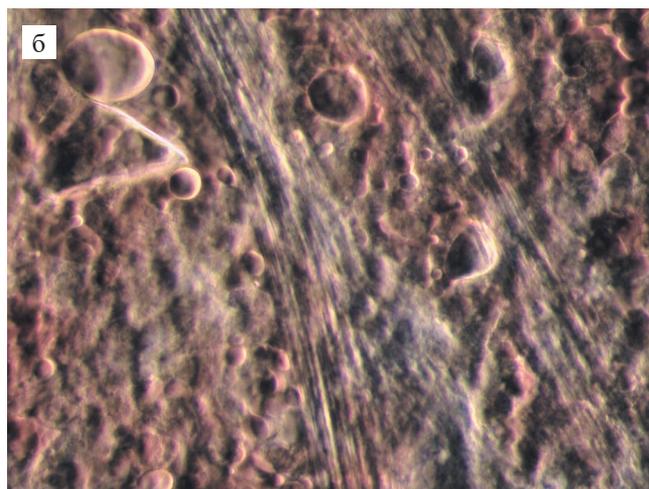


Рис. 2. Структура фибринового сгустка (P-PRF): а – желтая часть – основное тело с фибрином, красная часть – эритроциты; б – микрофотография нитей фибрина в основном теле, метод раздавленной капли, фазово-контрастная микроскопия нативного материала. $\times 100$

Fig. 2. Structure of fibrin clot (P-PRF): а – yellow part – main body with fibrin, red part – erythrocytes; б – microphotograph of fibrin filaments in the main body, hanging drop method, phase-contrast microscopy of native material, $100\times$

Комбинированное использование PRP и различных биосовместимых матриц представляет собой безопасную, простую и эффективную альтернативу аутологичному костному трансплантату при восстановлении костных дефектов [49].

Жировая ткань

Жировая ткань, состоит из зрелых адипоцитов, составляющих более 90% объема, и гетерогенной фракции, которую принято называть стромально-васкулярной фракцией (СВФ) [50, 51]. СВФ содержит многочисленные клеточные популяции: преадипоциты, фибробласты, иммунокомпетентные клетки, гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки, а также МСК жировой ткани (МСК-ЖТ) [52]. МСК-ЖТ секретируют FGF-2, VEGF, IGF-1, TGF-β1, PDGF, BMP-2, что позволяет использовать эти клетки для восстановления кости *in situ* [53]. Безопасность и

эффективность применения МСК-ЖТ для восстановления дефектов костной ткани была подтверждена многочисленными доклиническими исследованиями и клиническими испытаниями [54, 55].

ПРИМЕРЫ КОМБИНАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ БИОМАТЕРИАЛОВ С БИОСОВМЕСТИМЫМИ МАТРИКСАМИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ (ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ, КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ)

Для доказательства эффективности разрабатываемых методов восстановления дефектов костной ткани, основанных на технологиях тканевой инженерии, крайне важным является проведение доклинических исследований на животных (*in vivo*) моделях (табл. 1) [56].

Таблица 1

Доклинические модели дефектов костей на животных *in vivo*
Preclinical *in vivo* animal models of bone defects

Животные модели	Анатомическая локализация дефектов костей – состав тканеинженерной конструкции – количество животных
Крыса	Свод черепа – МСК-КМ (*ксеногенные, человеческие) + poly-L-lactic acid (PLLA) – 9 особей [57]
	Свод черепа – МСК-КМ + хитозан + альгинат + гидроксиапатит (ГАП) – 6 особей [58]
	Свод черепа – МСК-КМ + β-трикальциевый фосфат (β-ТКФ) – 9 особей [59]
	Свод черепа – МСК-КМ + альгинат + PLLA – 8 особей [60]
	Свод черепа – МСК-КМ (*ксеногенные, мышинные) + PRP + polyvinyl alcohol (PVA) + хитозан + фиброин шелка + поликапролактон (PCL) + β-ТКФ – 12 особей [61]
	Свод черепа – МСК-КМ + наноГАП (нГАП) + желатин – 5 особей [62]
Кролик	Бедренная кость – МСК-КМ (*аллогенные, крысиные) + (70% PLA + 30% PCL) – 8 особей [63]
	Бедренная кость – МСК-КМ + PRF + двухфазный фосфат кальция (ДФК / 80% β-ТКФ + 20% ГАП) – 6 особей [64]
	Бедренная кость – PRF + ДФК (40% β-ТКФ и 60% ГАП) – 6 особей [65]
	Лучевая кость – МСК-КМ (*аллогенные, кроличьи) + PRF + ДФК (40% β-ТКФ + 60% ГАП) + PVA – 9 особей [66]
Овца	Лучевая кость – МСК-КМ + PLA + ГАП – 9 особей [67]
	Большеберцовая кость – МСК-КМ (*аллогенные, овечьи) + PCL + ГАП – 8 особей [68]
	Большеберцовая кость – МСК-КМ + ГАП – 4 особи [69]
	Большеберцовая кость – МСК-КМ + (20% PLLA + 80% PCL) – 4 особи [70]
	Большеберцовая кость – МСК-КМ (*аллогенные, овечьи) + PCL – 8 особей [71]
	Большеберцовая кость – PRP + PCL + β-ТКФ – 8 особей [72]
	Нижняя челюсть – L-PRF + PLGA – 6 особей [73]
Коза	Бедренная кость – углеродные нанотрубки + ГАП + LPRF – 4 особи [74]
	Бедренная кость – МСК-ЖТ + β-ТКФ – 4 особи (кастрированные бараны) [75]
	Плюсна – МСК-ЖТ + аутологичная кость + нГАП – 6 особей [76]
	Большеберцовая кость МСК-КМ + β-ТКФ – 6 особей [77]
Свинья	Нижняя челюсть – МСК-ЖТ (*аллогенные, свиные) + β-ТКФ + PLGA – 7 особей [78]
	Бедренная кость – PRF + ДФК (40% β-ТКФ + 60% ГАП) – 4 особи [79]
	Большеберцовая кость – МСК-КМ + PRP + α-ТКФ – 8 особей [80]
	Большеберцовая кость – МСК-ЖТ (*ксеногенные, человеческие) + ТКФ – 1 особь [81]
Собака	Бедренная кость – PRP + ДФК (40% β-ТКФ + 60% ГАП) – 8 особей [82]
	Нижняя челюсть – МСК-ЖТ + PCL + β-ТКФ – 3 особи [83]
	Нижняя челюсть – МСК-КМ + PCL + β-ТКФ – 3 особи [83]
Обезьяна	Бедренная кость – МСК-КМ + β-ТКФ – 7 особей [84]

* – использование в качестве альтернативного источника ксеногенного и аллогенного биоматериала.

* – use of xenogenic and allogeneic biomaterial as an alternative source.

Идеальная животная модель должна иметь максимально сходные с человеческими физиологические, биологические и биомеханические характеристики [88, 89]. Многочисленные исследования показали, что сложно адекватно смоделировать на мелких лабораторных животных (мыши, крысы, кролики) дефекты костей и создать условия для их восстановления, имитирующие обширные повреждения костей у человека [89]. Такие модели лишь частично отображают многообразие процессов, происходящих при регенерации костной ткани у человека, и следовательно, менее пригодны для исследований в области трансляционной медицины [56]. Преимущество крупных животных состоит в том, что их иммунная система похожа на человеческую, что особенно важно при изучении роли иммунных факторов в регенерации костной ткани [90]. Крупные животные имеют массу тела, близкую к человеческой, одинаковые размеры и схожее анатомическое строение костей, что позволяет создавать дефекты крупных размеров, фиксировать имплантаты или устанавливать протезы, проводить хирургические вмешательства, которые применяются в реальных клинических условиях при восстановлении целостности костей у людей [91].

В настоящее время в клиническую практику внедряются отдельные методы восстановления поврежденной костной ткани с применением аутологичных биоматериалов в комбинации с различными биосовместимыми матриксами (рис. 3) [92, 93].

Полученные клинические результаты подтверждают эффективность этих методов, однако научные публикации по этой теме ограничиваются сообщениями о единичных случаях или о случаях с небольшими группами пациентов (табл. 2) [93].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА

Огромная кинетическая энергия современных боеприпасов вызывает множественные обширные разрушения тканей и органов [115]. Имеющиеся в открытом доступе публикации свидетельствуют, что повреждения конечностей у 75% пациентов являются следствием минно-взрывных ранений (рис. 4) [116].

Повреждения костей при таких ранениях характеризуются множественными осколочными переломами, часто с образованием обширных дефектов (рис. 5) [116, 118].

Лечение военнослужащих с боевыми повреждениями костей скелета является актуальной задачей военно-медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации [115, 119, 120]. Метод компрессионно-дистракционного остеосинтеза по Илизарову на протяжении длительного времени являлся единственным эффективным методом лечения раненых с обширными дефектами костей [121]. Отечественными учеными был предложен инновационный метод, который основан на интрамедуллярном остеосинтезе с использованием трансплантации аутологичной костной ткани в комбинации с био-

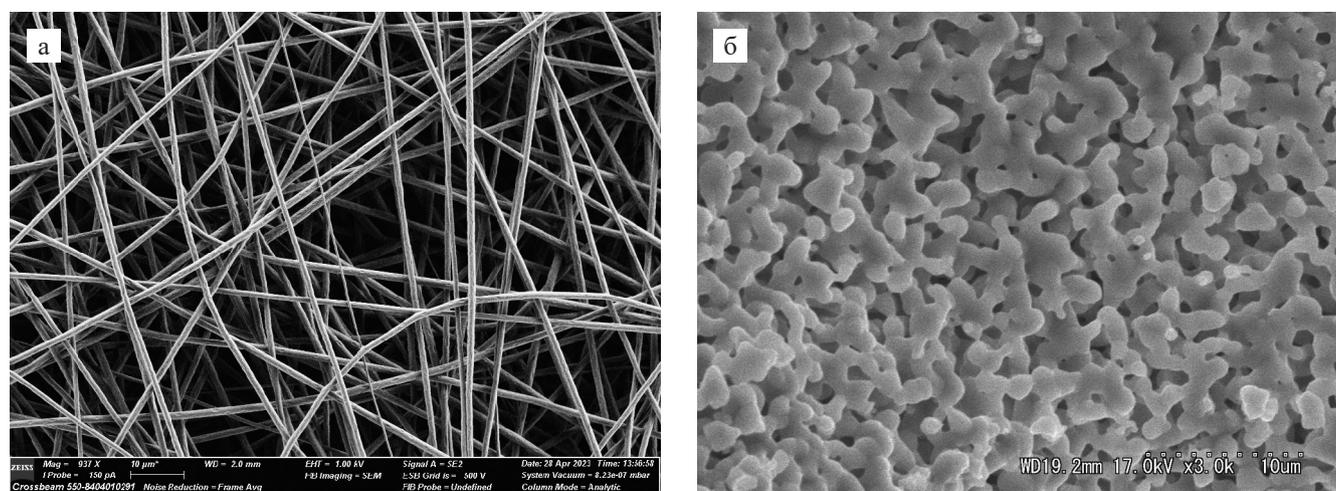


Рис. 3. СЭМ-микрофотографии одних из наиболее часто используемых в клинической практике биосовместимых пористых матриц: а – пористый матрикс из полилактида (PLA), полученный методом электропрядения с образованием системы открытых и взаимосвязанных пор (средний диаметр волокна 800 нм, средний диаметр пор в волокне 70 нм); б – матрикс на основе β -ТКФ, гранулы которого содержат множественные микропоры, имеющие размеры от 100 до 400 мкм, общая пористость матрикса – 75%

Fig. 3. SEM micrographs of some of the most commonly used biocompatible porous matrices in clinical practice: a – porous polylactide (PLA) matrix, obtained by electrospinning with the formation of a system of open and interconnected pores (average fiber diameter 800 nm, average pore diameter in the fiber 70 nm); б – matrix based on β -TCP, β -TCP granules contain multiple micropores with sizes ranging from 100 to 400 μ m, total matrix porosity 75%

Таблица 2

**Применение аутологических биоматериалов в комбинации с биосовместимыми матриксами
в клинической практике**

**Use of autologous biomaterials in combination with biocompatible matrices
in clinical practice**

Анатомическая локализация дефектов костей	Состав тканеинженерной конструкции	Количество пациентов	Литературный источник
Свод черепа	Аутологичная кость + МСК-ЖТ + P-PRP (гель)	1 пациент	[94]
	МСК-ЖТ + β -ТКФ	2 пациента	[95]
	МСК-КМ (*аллогенные, донорские) + β -ТКФ + сетчатая мембрана из PLLA	3 пациента	[96]
Верхняя челюсть	Аутологичная кость + ДФК (40% β -ТКФ + 60% ГАП)	27 пациентов	[97]
	МСК-ЖТ + β -ТКФ	1 пациент	[98]
	МСК-КМ + β -ТКФ	3 пациента	[99]
	МСК-ЖТ + PRF + *аллогенная кость	1 пациент	[100]
	МСК-ЖТ + карбонат-апатит (CO_3Ap)	10 пациентов	[101]
Нижняя челюсть	МСК-ЖТ + β -ТКФ	23 пациента	[102]
	МСК-КМ + ДФК (80% β -ТКФ + 20% ГАП)	11 пациентов	[103]
	Аутологичная кость + L-PRF	22 пациента	[104]
Нижняя и верхняя челюсти	PRF + биоактивное стекло 45S5 (45% SiO_2 , 24,5% Na_2O , 24,5% CaO , 6% P_2O_5)	20 пациентов	[105]
Плечевая кость	МСК-КМ + β -ТКФ + коллагеновая губка	1 пациент	[106]
Бедренная кость	МСК-КМ + β -ТКФ	9 пациентов	[107]
Бедренная и большеберцовая кости	Персонализированные, напечатанные на 3D-принтере трубчатые сетчатого строения конструкции, состоящие из PCL (80%) + β -ТКФ (20%), заполненные аутологичной костью в комбинации с ГАП (40%) + сульфат кальция (60%) + гентамицина сульфат	4 пациента	[108]
	Аутологичная кость + биоактивное стекло S53P4 (53% SiO_2 , 23% NaO , 20% CaO , 4% P_2O_5)	13 пациентов	[109]
Большеберцовая кость	МСК-КМ + β -ТКФ	16 пациентов	[110]
	Аутологичная кость + β -ТКФ	1 пациент	[111]
	Аутологичная кость + P-PRF (фибриновый сгусток)	1 пациент	[112]
Дефекты костей различной локализации	Аспират КМ + ГАП (27 пациентов)	39 пациентов	[113]
	Аспират КМ + коллагеновая губка (12 пациентов)		
	МСК-КМ + β -ТКФ	42 пациента	[114]

* – использование в качестве альтернативного источника аллогенного биоматериала.

* – use as an alternative source of allogeneic biomaterial.

совместимым матриксом на основе коллагена для замещения обширных дефектов протяженностью до 12 см. Такой подход значительно улучшает анатомо-функциональные результаты лечения и снижает количество осложнений в сравнении с классическим методом по Илизарову [9]. Получил широкое распространение и активно применяется метод индуцированной мембраны (ИМ), предложенный французским хирургом-ортопедом Alain-Charles Masquelet в 2000 году (*метод Маскеле*) [122]. При использовании этого метода восстановление дефекта костной ткани выполняется в два этапа. Первый этап – размещение

в дефекте кости цилиндрической прокладки (спейсера / spacer) из полиметилметакрилата (*polymethylmethacrylate*), которая механически отграничивает дефект от прилежащих тканей, формирует свободное пространство для последующего размещения в нем остеогенного биоматериала, препятствует образованию фиброзной ткани. Снаружи вокруг прокладки/спейсера образуется капсула из грануляционной ткани (результат реакции на инородное тело) – это и есть ИМ, которая содержит многочисленные коллагеновые волокна, кровеносные сосуды, остеогениторные клетки, иммунные клетки (макрофа-

ги, лимфоциты), гигантские многоядерные клетки «инородных тел», остеокласты. Вторым этапом – удаление спейсера и заполнение инкапсулированного

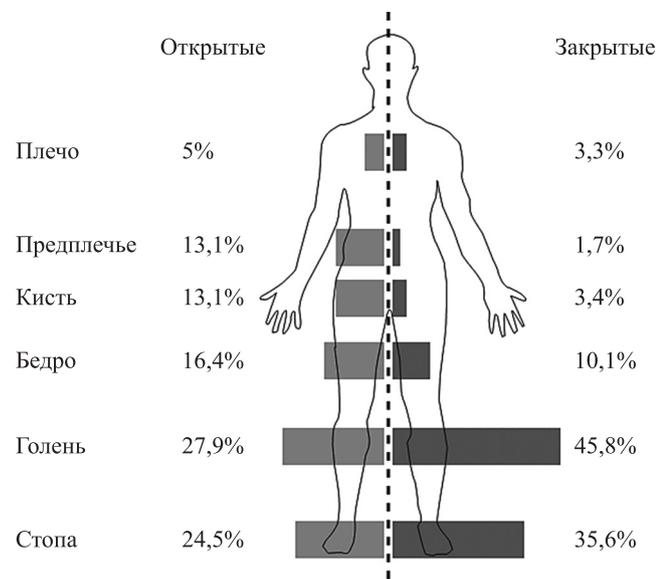


Рис. 4. Анатомическая локализация повреждений скелета при взрыве [117]

Fig. 4. Anatomical localization of skeletal injuries in an explosion [117]

пространства аутологичной костью или биосовместимым матриксом. В пространстве, ограниченном ИМ, происходит ревазуляризация трансплантата и формирование новой костной ткани [123]. Средний временной интервал между этапами составляет 22 месяца, время формирования костной ткани в месте трансплантации в среднем составляет 8–10 месяцев. Размеры восстановленных дефектов костей – от 4 до 25 см [124, 125]. Метод ИМ не требует сложного оборудования и специальных микрохирургических навыков, таких как при использовании васкуляризованных костных трансплантатов. Простота этого метода делает его востребованным в практике военных хирургов-ортопедов, особенно в условиях ведения интенсивных боевых действий и с ограниченными ресурсами медицинского обеспечения [125].

Следует отметить, что не существует универсального метода, который подходил бы всем раненым с дефектами костей. Необходим индивидуальный подход в каждом конкретном случае [126]. Военнослужащие с боевыми повреждениями костей скелета потенциально представляют собой значительный кадровый резерв Вооруженных сил нашей страны. В результате успешного лечения данной категории

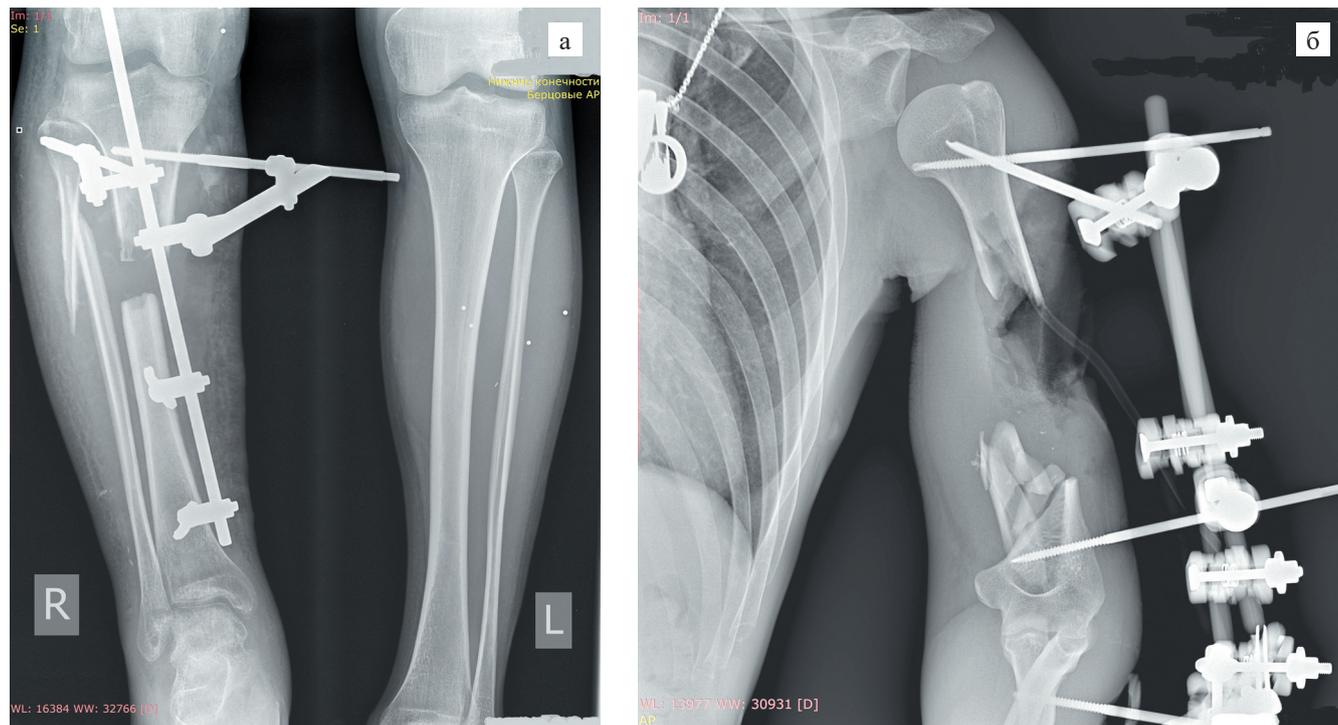


Рис. 5. Дефекты костей при минно-взрывных ранениях: а – дефект диафиза правой большеберцовой кости, перелом правой малоберцовой кости в верхней трети со смещением отломков, фиксированных аппаратом из КСВП; б – дефект мягких тканей и дефект левой плечевой кости в средней трети, фиксированный аппаратом из КСВП. Фотографии из личного архива авторов

Fig. 5. Bone defects in mine blast injuries: а – right diaphyseal tibial defect, fracture of the right fibula in the upper third with displacement of the fragments, fixed with an external fixation device (EFD); б – soft tissue defect and left humerus defect in the middle third, fixed with an EFD device. Photographs from personal archive of the authors

раненых в боевые порядки возвращаются опытные и обстрелянные бойцы [127].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы, которые включают использование аутологичных биоматериалов с минимальными *ex vivo* манипуляциями в комбинации с биосовместимыми матриксами, доказали свою эффективность в восстановлении дефектов костной ткани в широком спектре применений – от ортопедии и травматологии до стоматологии. Однако, несмотря на имеющийся научно-технический задел, опубликованные результаты доклинических исследований, лишь немногие подходы внедрены в рутинную клиническую практику. Таким образом, существует расхождение между большим количеством исследований и реальным применением разработок для восстановления дефектов костей в практической медицине. Основные проблемы, которые необходимо решить: масштабируемость производства и снижение стоимости биосовместимых матриксных, стандартизация протоколов получения аутологичных биоматериалов.

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» и финансовой поддержки Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-10-2021-093).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Winkler T, Sass FA, Duda GN, Schmidt-Bleek K. A review of biomaterials in bone defect healing, remaining shortcomings and future opportunities for bone tissue engineering: The unsolved challenge. *Bone Joint Res.* 2018 May 5; 7 (3): 232–243. doi: 10.1302/2046-3758.73.BJR-2017-0270.R1. PMID: 29922441.
2. Ansari M. Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies. *Prog Biomater.* 2019 Dec; 8 (4): 223–237. doi: 10.1007/s40204-019-00125-z. PMID: 31768895.
3. Giannoudis PV, Krettek C, Lowenberg DW, Tosounidis T, Borrelli J Jr. Fracture Healing Adjuncts-The World's Perspective on What Works. *J Orthop Trauma.* 2018 Mar; 32 Suppl 1: S43–S47. doi: 10.1097/BOT.0000000000001127. PMID: 29461403.
4. Perez JR, Kouroupis D, Li DJ, Best TM, Kaplan L, Correa D. Tissue Engineering and Cell-Based Therapies for Fractures and Bone Defects. *Front Bioeng Biotechnol.* 2018 Jul 31; 6: 105. doi: 10.3389/fbioe.2018.00105. PMID: 30109228.
5. Schmidt AH. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? *Injury.* 2021 Jun; 52 Suppl 2: S18–S22. doi: 10.1016/j.injury.2021.01.043. PMID: 33563416.
6. Baldwin P, Li DJ, Auston DA, Mir HS, Yoon RS, Koval KJ. Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery. *J Orthop Trauma.* 2019 Apr; 33 (4): 203–213. doi: 10.1097/BOT.0000000000001420.
7. Крюков ЕВ, Брижань ЛК, Хоминец ВВ, Давыдов ДВ, Чирва ЮВ, Севастьянов ВИ и др. Опыт клинического применения тканеинженерных конструкций в лечении протяженных дефектов костной ткани. *Гений ортопедии.* 2019; 25 (1): 49–57. Kryukov E, Brizhan' L, Khominets V, Davydov D, Chirva Yu, Sevastianov V et al. Clinical use of scaffold-technology to manage extensive bone defects. *Genij Ortopedii.* 2019; 25 (1): 49–57. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-1-49-57.
8. Laubach M, Hildebrand F, Suresh S, Wagels M, Kobbé P, Gilbert F et al. The Concept of Scaffold-Guided Bone Regeneration for the Treatment of Long Bone Defects: Current Clinical Application and Future Perspective. *J Funct Biomater.* 2023 Jun 27; 14 (7): 341. doi: 10.3390/jfb14070341. PMID: 37504836.
9. Корель АВ, Кузнецов СБ. Тканеинженерные стратегии для восстановления дефектов костной ткани. Современное состояние вопроса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2019; 4: 228–234. Korel' AV, Kuznecov SB. Tkanеinzhenernye strategii dlya vosstanovleniya defektov kostnoj tkani. *Sovremennoe sostoyanie voprosa. Mezh-dunarodnyy zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy.* 2019; 4: 228–234.
10. Булгин ДВ, Ковтун АЛ, Решетов ИВ, Радомская ЕЮ. Перспективы создания искусственных тканей и органов человека на основе метода трехмерной биопечати. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (2): 63–81. Bulgin DV, Kovtun AL, Reshetov IV, Radomskaya EYu. Prospects for fabrication of artificial human tissues and organs based on 3D bioprinting. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2023; 25 (2): 63–81. doi: 10.15825/1995-1191-2023-2-63-81.
11. Kamal M, Gremse F, Rosenhain S, Bartella AK, Hölzle F, Kessler P, Lethaus B. Comparison of Bone Grafts From Various Donor Sites in Human Bone Specimens. *J Craniofac Surg.* 2018 Sep; 29 (6): 1661–1665. doi: 10.1097/SCS.0000000000004586. PMID: 29762319.
12. Tuli R, Tuli S, Nandi S, Wang ML, Alexander PG, Haileem-Smith H et al. Characterization of multipotential mesenchymal progenitor cells derived from human trabecular bone. *Stem Cells.* 2003; 21 (6): 681–693. doi: 10.1634/stemcells.21-6-681. PMID: 14595128.
13. Sagi HC, Young ML, Gerstenfeld L, Einhorn TA, Tornetta P. Qualitative and quantitative differences between bone graft obtained from the medullary canal (with a Reamer/Irrigator/Aspirator) and the iliac crest of the same patient. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Dec 5; 94

- (23): 2128–2135. doi: 10.2106/JBJS.L.00159. PMID: 23224383.
14. Wang W, Yeung KWK. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact Mater.* 2017 Jun 7; 2 (4): 224–247. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007. PMID: 29744432.
 15. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med.* 2011 May 31; 9: 66. doi: 10.1186/1741-7015-9-66. PMID: 21627784.
 16. Шаповалов ВМ, Губочкин НГ, Микитюк СИ. Формирование кровоснабжаемых костных трансплантатов и их использование для лечения ложных суставов и дефектов костей. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2013; 172 (4): 063–067. *Shapovalov VM, Gubochkin NG, Mikityuk SI.* Formation of vascularized bone grafts and their use for treatment of pseudoarthroses and bone defects. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2013; 172 (4): 063–067. (In Russ.). doi: 10.24884/0042-4625-2013-172-4-063-067.
 17. Asmus A, Vogel K, Vogel A, Eichenauer F, Kim S, Eisen-schenk A. Gefäßgestieltes Beckenkammtransplantat zur Behandlung der Femurkopfnekrose [Pedicled vascularized iliac bone graft for treatment of osteonecrosis of the femoral head]. *Oper Orthop Traumatol.* 2020 Apr; 32 (2): 127–138. doi: 10.1007/s00064-020-00650-2. PMID: 32052100.
 18. Quintero JI, Childs D, Moreno R. The medial femoral condyle free flap: An excellent option for difficult cases: case series. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020 Jun 29; 8: 2050313X20933763. doi: 10.1177/2050313X20933763. PMID: 32647579.
 19. Pape HC, Evans A, Kobbe P. Autologous bone graft: properties and techniques. *J Orthop Trauma.* 2010 Mar; 24 Suppl 1: S36–S40. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181cec4a1. PMID: 20182233.
 20. Petrella G, Tosi D, Pantaleoni F, Adani R. Vascularized bone grafts for post-traumatic defects in the upper extremity. *Arch Plast Surg.* 2021 Jan; 48 (1): 84–90. doi: 10.5999/aps.2020.00969. PMID: 33503750.
 21. Неведров АВ, Шибайев ЕЮ, Каленский ВО, Заднепровский НН, Шишкин ВВ, Шарифуллин ФА и др. Опыт применения васкуляризированных костных трансплантатов для лечения несросшихся переломов и дефектов костей конечностей. *Трансплантология.* 2019; 11 (1): 9–20. *Nevedrov AV, Shibayev EYu, Kalenskiy VO, Zadneprovskiy NN, Shishkin VB, Sharifullin FA et al.* Experience of using vascularized bone grafts to treat nonunion fractures and limb bone defects. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2019; 11 (1): 9–20. doi: 10.23873/2074-0506-2019-11-1-9-20.
 22. Verboket R, Leiblein M, Seebach C, Nau C, Janko M, Bellen M et al. Autologous cell-based therapy for treatment of large bone defects: from bench to bedside. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018 Oct; 44 (5): 649–665. doi: 10.1007/s00068-018-0906-y. PMID: 29352347.
 23. Venkataiah VS, Yahata Y, Kitagawa A, Inagaki M, Kakiuchi Y, Nakano M et al. Clinical Applications of Cell-Scaffold Constructs for Bone Regeneration Therapy. *Cells.* 2021 Oct 8; 10 (10): 2687. doi: 10.3390/cells10102687. PMID: 34685667.
 24. Baron M, Drohat P, Crawford B, Hornicek FJ, Best TM, Kouroupis D. Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Immunomodulatory and Bone Regeneration Potential after Tumor Excision in Osteosarcoma Patients. *Bioengineering (Basel).* 2023 Oct 13; 10 (10): 1187. doi: 10.3390/bioengineering10101187. PMID: 37892917.
 25. Mavrogenis AF, Karampikas V, Zikopoulos A, Sioutis S, Mastrokalos D, Koulalis D et al. Orthobiologics: a review. *Int Orthop.* 2023 Jul; 47 (7): 1645–1662. doi: 10.1007/s00264-023-05803-z. PMID: 37071148.
 26. Бочкова ТВ, Ганцев ШХ. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в различных областях медицины. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2019; 14 (5): 61–67. *Bochkova TV, Gantsev ShKh.* The application of autoplasm, enriched with platelets in various fields of medicine. *Bashkortostan Medical Journal.* 2019; 14 (5): 61–67. (In Russ.).
 27. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med.* 2009 Nov; 37 (11): 2259–2272. doi: 10.1177/0363546509349921. PMID: 19875361.
 28. Блаженко АН, Родин ИА, Понкина ОН, Муханов МЛ, Самойлова АС, Веревкин АА и др. Влияние А-PRP-терапии на репаративную регенерацию костной ткани при свежих переломах костей конечностей. *Инновационная медицина Кубани.* 2019; (3): 32–38. *Blazhenko AN, Rodin IA, Ponkina ON, Mukhanov ML, Samoilova AS, Verevkin AA et al.* The effect of A-PRP-therapy on reparative regeneration of bone tissue with acute bone fractures of the limbs. *Innovative Medicine of Kuban.* 2019; (3): 32–38. (In Russ.). doi: 10.35401/2500-0268-2019-15-3-32-38.
 29. Bacevich BM, Smith RDJ, Reihl AM, Mazzocca AD, Hutchinson ID. Advances with Platelet-Rich Plasma for Bone Healing. *Biologics.* 2024 Jan 25; 18: 29–59. doi: 10.2147/BTT.S290341. PMID: 382991.
 30. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009 Mar; 27 (3): 158–167. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009. PMID: 19187989.
 31. Chou TM, Chang HP, Wang JC. Autologous platelet concentrates in maxillofacial regenerative therapy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2020 May; 36 (5): 305–310. doi: 10.1002/kjm2.12192. PMID: 32052598.
 32. Shanskii YD, Sergeeva NS, Sviridova IK, Kirakozov MS, Kirsanova VA, Akhmedova SA et al. Human platelet lysate as a promising growth-stimulating additive for culturing of stem cells and other cell types. *Bull Exp Biol Med.* 2013 Nov; 156 (1): 146–151. doi: 10.1007/s10517-013-2298-7. PMID: 24319712.

33. Шанский ЯД. Лизат тромбоцитов человека как ростовая добавка для культивирования различных типов клеток: дис. ... канд. биол. наук. М., 2016; 15. *Shanskiy YaD*. Lizat trombocitov cheloveka kak rostovaya dobavka dlya kul'tivirovaniya razlichnyh tipov kletok. [Dissertation]. M., 2016; 15.
34. Файн АМ, Ваза АЮ, Гнетецкий СФ, Скуратовская КИ, Бондарев ВБ, Боголюбский ЮА и др. Доступные способы повышения регенераторного потенциала пластического материала в неотложной травматологии. Часть 2. Использование аутологичного тромбоцитарного лизата человека. *Трансплантология*. 2022; 14 (2): 184–194. *Fayn AM, Vaza AYU, Gnetetskiy SF, Skuratovskaya KI, Bondarev VB, Bogolyubskiy YuA et al*. Available methods to enhance regenerative potential of plastic materials for bone defects replacement in orthopedics. Part 2. Use of autologous human platelet lysate. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022; 14 (2): 184–194. doi: 10.23873/2074-0506-2022-14-2-184-194.
35. Da Fonseca L, Santos GS, Huber SC, Setti TM, Setti T, Lana JF. Human platelet lysate – A potent (and overlooked) orthobiologic. *J Clin Orthop Trauma*. 2021 Jul 28; 21: 101534. doi: 10.1016/j.jcot.2021.101534. PMID: 34386346.
36. Everts PA, Hoffmann J, Weibrich G, Mahoney CB, Schönberger JP, van Zundert A, Knape JT. Differences in platelet growth factor release and leucocyte kinetics during autologous platelet gel formation. *Transfus Med*. 2006 Oct; 16 (5): 363–368. doi: 10.1111/j.1365-3148.2006.00708.x. PMID: 16999760.
37. Everts PA, Hoogbergen MM, Weber TA, Devilee RJ, van Monfort G, de Hingh IH. Is the use of autologous platelet-rich plasma gels in gynecologic, cardiac, and general, reconstructive surgery beneficial? *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun; 13 (7): 1163–1172. doi: 10.2174/138920112800624346. PMID: 21740375.
38. Yuan T, Guo SC, Han P, Zhang CQ, Zeng BF. Applications of leukocyte- and platelet-rich plasma (L-PRP) in trauma surgery. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun; 13 (7): 1173–1184. doi: 10.2174/138920112800624445. PMID: 21740374.
39. Kobayashi Y, Saita Y, Nishio H, Ikeda H, Takazawa Y, Nagao M et al. Leukocyte concentration and composition in platelet-rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations. *J Orthop Sci*. 2016 Sep; 21 (5): 683–689. doi: 10.1016/j.jos.2016.07.009. PMID: 27503185.
40. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, Wiczkowski A. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun; 13 (7): 1153–1162. doi: 10.2174/138920112800624373. PMID: 21740376.
41. Yin WJ, Xu HT, Sheng JG, An ZQ, Guo SC, Xie XT, Zhang CQ. Advantages of Pure Platelet-Rich Plasma Compared with Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma in Treating Rabbit Knee Osteoarthritis. *Med Sci Monit*. 2016 Apr 17; 22: 1280–1290. doi: 10.12659/msm.898218. PMID: 27086145.
42. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Mar; 101 (3): e37–e44. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.008. PMID: 16504849.
43. De Lima Barbosa R, Stellet Lourenço E, de Azevedo dos Santos JV, Rodrigues Santiago Rocha N, Mourão CF, Alves GG. The Effects of Platelet-Rich Fibrin in the Behavior of Mineralizing Cells Related to Bone Tissue Regeneration – A Scoping Review of *In Vitro* Evidence. *J Funct Biomater*. 2023 Oct 9; 14 (10): 503. doi: 10.3390/jfb14100503.
44. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets*. 2018 Jan; 29 (1): 48–55. doi: 10.1080/09537104.2017.1293807. PMID: 28351189.
45. Rochira A, Siculella L, Damiano F, Palermo A, Ferrante F, Carluccio MA et al. Concentrated Growth Factors (CGF) Induce Osteogenic Differentiation in Human Bone Marrow Stem Cells. *Biology (Basel)*. 2020 Oct 30; 9 (11): 370. doi: 10.3390/biology9110370. PMID: 33143015.
46. Khorshidi H, Raoofi S, Bagheri R, Banihashemi H. Comparison of the Mechanical Properties of Early Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin versus PRGF/Endoret Membranes. *Int J Dent*. 2016; 2016: 1849207. doi: 10.1155/2016/1849207. PMID: 26880919.
47. Yu P, Zhai Z, Jin X, Yang X, Qi Z. Clinical Application of Platelet-Rich Fibrin in Plastic and Reconstructive Surgery: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg*. 2018 Apr; 42 (2): 511–519. doi: 10.1007/s00266-018-1087-0. PMID: 29396591.
48. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, Quirynen M. Regenerative potential of leukocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2017 Feb; 44 (2): 225–234. doi: 10.1111/jcpe.12658. PMID: 27891638.
49. Jia K, You J, Zhu Y, Li M, Chen S, Ren S et al. Platelet-rich fibrin as an autologous biomaterial for bone regeneration: mechanisms, applications, optimization. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024 Apr 16; 12: 1286035. doi: 10.3389/fbioe.2024.1286035. PMID: 38689760.
50. Al-Ghadban S, Artiles M, Bunnell BA. Adipose Stem Cells in Regenerative Medicine: Looking Forward. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Jan 13; 9: 837464. doi: 10.3389/fbioe.2021.837464. PMID: 35096804.
51. Gorkun AA, Revokatova DP, Zurina IM, Nikishin DA, Bikmulina PY, Timashev PS et al. The Duo of Osteogenic and Angiogenic Differentiation in ADSC-Derived Spheroids. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Apr 9; 9: 572727. doi: 10.3389/fcell.2021.572727. PMID: 33898413.

52. Mizuno H, Tobita M, Uysal AC. Concise review: Adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine. *Stem Cells*. 2012 May; 30 (5): 804–810. doi: 10.1002/stem.1076. PMID: 22415904.
53. Paduano F, Marrelli M, Amantea M, Rengo C, Rengo S, Goldberg M et al. Adipose Tissue as a Strategic Source of Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration: A Topical Review on the Most Promising Craniomaxillofacial Applications. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 13; 18 (10): 2140. doi: 10.3390/ijms18102140. PMID: 29027958.
54. Storti G, Scioli MG, Kim BS, Orlandi A, Cervelli V. Adipose-Derived Stem Cells in Bone Tissue Engineering: Useful Tools with New Applications. *Stem Cells Int*. 2019 Nov 6; 2019: 3673857. doi: 10.1155/2019/3673857. PMID: 31781238.
55. Labusca L. Adipose tissue in bone regeneration – stem cell source and beyond. *World J Stem Cells*. 2022 Jun 26; 14 (6): 372–392. doi: 10.4252/wjsc.v14.i6.372. PMID: 35949397.
56. Ferguson JC, Tangl S, Barnewitz D, Genzel A, Heimel P, Hruschka V et al. A large animal model for standardized testing of bone regeneration strategies. *BMC Vet Res*. 2018 Nov 6; 14 (1): 330. doi: 10.1186/s12917-018-1648-0. PMID: 30400796.
57. Baba S, Inoue T, Hashimoto Y, Kimura D, Ueda M, Sakai K et al. Effectiveness of scaffolds with pre-seeded mesenchymal stem cells in bone regeneration – Assessment of osteogenic ability of scaffolds implanted under the periosteum of the cranial bone of rats. *Dent Mater J*. 2010 Nov; 29(6): 673–681. doi: 10.4012/dmj.2009-123. PMID: 21099156.
58. He X, Liu Y, Yuan X, Lu L. Enhanced healing of rat calvarial defects with MSCs loaded on BMP-2 releasing chitosan/alginate/hydroxyapatite scaffolds. *PLoS One*. 2014 Aug 1; 9 (8): e104061. doi: 10.1371/journal.pone.0104061. PMID: 25084008.
59. Del Rosario C, Rodríguez-Évora M, Reyes R, Delgado A, Évora C. BMP-2, PDGF-BB, and bone marrow mesenchymal cells in a macroporous β -TCP scaffold for critical-size bone defect repair in rats. *Biomed Mater*. 2015 Jul 23; 10 (4): 045008. doi: 10.1088/1748-6041/10/4/045008. PMID: 26201844.
60. Kong Y, Zhao Y, Li D, Shen H, Yan M. Dual delivery of encapsulated BM-MSCs and BMP-2 improves osteogenic differentiation and new bone formation. *J Biomed Mater Res A*. 2019 Oct; 107 (10): 2282–2295. doi: 10.1002/jbm.a.36737. PMID: 31152570.
61. Cheng G, Ma X, Li J, Cheng Y, Cao Y, Wang Z et al. Incorporating platelet-rich plasma into coaxial electrospun nanofibers for bone tissue engineering. *Int J Pharm*. 2018 Aug 25; 547 (1–2): 656–666. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.06.020. PMID: 29886100.
62. Li X, Zhang R, Tan X, Li B, Liu Y, Wang X. Synthesis and Evaluation of BMMSC-seeded BMP-6/nHAG/GMS Scaffolds for Bone Regeneration. *Int J Med Sci*. 2019 Jun 10; 16 (7): 1007–1017. doi: 10.7150/ijms.31966. PMID: 31341414.
63. Hara K, Hellem E, Yamada S, Sariibrahimoglu K, Mølstner A, Gjerdet NR et al. Efficacy of treating segmental bone defects through endochondral ossification: 3D printed designs and bone metabolic activities. *Mater Today Bio*. 2022 Mar 7; 14: 100237. doi: 10.1016/j.mt-bio.2022.100237. PMID: 35280332.
64. Ng MH, Duski S, Tan KK, Yusof MR, Low KC, Rose IM et al. Repair of segmental load-bearing bone defect by autologous mesenchymal stem cells and plasma-derived fibrin impregnated ceramic block results in early recovery of limb function. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 345910. doi: 10.1155/2014/345910. PMID: 25165699.
65. Wong CC, Yeh YY, Chen CH, Manga YB, Jheng PR, Lu CX, Chuang EY. Effectiveness of treating segmental bone defects with a synergistic co-delivery approach with platelet-rich fibrin and tricalcium phosphate. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021 Oct; 129: 112364. doi: 10.1016/j.msec.2021.112364. PMID: 34579883.
66. Song Y, Lin K, He S, Wang C, Zhang S, Li D et al. Nanobiphasic calcium phosphate/polyvinyl alcohol composites with enhanced bioactivity for bone repair via low-temperature three-dimensional printing and loading with platelet-rich fibrin. *Int J Nanomedicine*. 2018 Jan 25; 13: 505–523. doi: 10.2147/IJN.S152105. PMID: 29416332.
67. Liu Z, Ge Y, Zhang L, Wang Y, Guo C, Feng K et al. The effect of induced membranes combined with enhanced bone marrow and 3D PLA-HA on repairing long bone defects *in vivo*. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020 Oct; 14 (10): 1403–1414. doi: 10.1002/term.3106. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32666697.
68. Berner A, Henkel J, Woodruff MA, Steck R, Nerlich M, Schuetz MA, Huttmacher DW. Delayed minimally invasive injection of allogenic bone marrow stromal cell sheets regenerates large bone defects in an ovine preclinical animal model. *Stem Cells Transl Med*. 2015 May; 4 (5): 503–512. doi: 10.5966/sctm.2014-0244. PMID: 25834121.
69. Kengelbach-Weigand A, Thielen C, Bäuerle T, Götzl R, Gerber T, Körner C et al. Personalized medicine for reconstruction of critical-size bone defects – a translational approach with customizable vascularized bone tissue. *NPJ Regen Med*. 2021 Aug 19; 6 (1): 49. doi: 10.1038/s41536-021-00158-8. PMID: 34413320.
70. Smith JO, Tayton ER, Khan F, Aarvold A, Cook RB, Goodship A et al. Large animal *in vivo* evaluation of a binary blend polymer scaffold for skeletal tissue-engineering strategies; translational issues. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017 Apr; 11 (4): 1065–1076. doi: 10.1002/term.2007. PMID: 25690518.
71. Black C, Kanczler JM, de Andrés MC, White LJ, Savi FM, Bas O et al. Characterisation and evaluation of the regenerative capacity of Stro-4+ enriched bone marrow mesenchymal stromal cells using bovine extracellular matrix hydrogel and a novel biocompatible melt electro-written medical-grade polycaprolactone scaffold. *Biomaterials*. 2020 Jul; 247: 119998. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.119998. PMID: 32251928.

72. Henkel J, Medeiros Savi F, Berner A, Fountain S, Saifzadeh S, Steck R et al. Scaffold-guided bone regeneration in large volume tibial segmental defects. *Bone*. 2021 Dec; 153: 116163. doi: 10.1016/j.bone.2021.116163. PMID: 34461285.
73. Witek L, Tian H, Tovar N, Torroni A, Neiva R, Gil LF, Coelho PG. The effect of platelet-rich fibrin exudate addition to porous poly(lactic-co-glycolic acid) scaffold in bone healing: An *in vivo* study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020 May; 108 (4): 1304–1310. doi: 10.1002/jbm.b.34478. PMID: 31429195.
74. Bastami F, Noori-Kooshki MH, Semyari H, Tabrizi R, Abrishamchian A, Mashhadi-Abbas F et al. Multi-walled carbon nanotube/hydroxyapatite nanocomposite with leukocyte- and platelet-rich fibrin for bone regeneration in sheep model. *Oral Maxillofac Surg*. 2022 Mar; 26 (1): 63–72. doi: 10.1007/s10006-020-00933-9. PMID: 33852090.
75. Szivek JA, Gonzales DA, Wojtanowski AM, Martinez MA, Smith JL. Mesenchymal stem cell seeded, biomimetic 3D printed scaffolds induce complete bridging of femoral critical sized defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2019 Feb; 107 (2): 242–252. doi: 10.1002/jbm.b.34115. PMID: 29569331.
76. Pappa EI, Barbagianni MS, Georgiou SG, Athanasiou LV, Psalla D, Vekios D et al. The Use of Stromal Vascular Fraction in Long Bone Defect Healing in Sheep. *Animals (Basel)*. 2023 Sep 9; 13 (18): 2871. doi: 10.3390/ani13182871. PMID: 37760271.
77. Chu W, Gan Y, Zhuang Y, Wang X, Zhao J, Tang T, Dai K. Mesenchymal stem cells and porous β -tricalcium phosphate composites prepared through stem cell screen-enrich-combine(-biomaterials) circulating system for the repair of critical size bone defects in goat tibia. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Jun 13; 9 (1): 157. doi: 10.1186/s13287-018-0906-1. PMID: 29895312.
78. Probst FA, Fliefel R, Burian E, Probst M, Eddicks M, Cornelsen M et al. Bone regeneration of minipig mandibular defect by adipose derived mesenchymal stem cells seeded tri-calcium phosphate- poly(D,L-lactide-co-glycolide) scaffolds. *Sci Rep*. 2020 Feb 6; 10 (1): 2062. doi: 10.1038/s41598-020-59038-8. PMID: 32029875.
79. Wong KW, Chen YS, Lin CL. Evaluation optimum ratio of synthetic bone graft material and platelet rich fibrin mixture in a metal 3D printed implant to enhance bone regeneration. *J Orthop Surg Res*. 2024 May 16; 19 (1): 299. doi: 10.1186/s13018-024-04784-y. PMID: 38755635.
80. Hakimi M, Grassmann JP, Betsch M, Schnependahl J, Gehrman S, Hakimi AR et al. The composite of bone marrow concentrate and PRP as an alternative to autologous bone grafting. *PLoS One*. 2014 Jun 20; 9 (6): e100143. doi: 10.1371/journal.pone.0100143. PMID: 24950251.
81. Lin CC, Lin SC, Chiang CC, Chang MC, Lee OK. Reconstruction of Bone Defect Combined with Massive Loss of Periosteum Using Injectable Human Mesenchymal Stem Cells in Biocompatible Ceramic Scaffolds in a Porcine Animal Model. *Stem Cells Int*. 2019 Nov 23; 2019: 6832952. doi: 10.1155/2019/6832952. PMID: 31871469.
82. Balaguer T, Fellah BH, Boukhechba F, Traverson M, Mouska X, Ambrosetti D et al. Combination of blood and biphasic calcium phosphate microparticles for the reconstruction of large bone defects in dog: A pilot study. *J Biomed Mater Res A*. 2018 Jul; 106 (7): 1842–1850. doi: 10.1002/jbm.a.36384. PMID: 29573560.
83. Lee JW, Chu SG, Kim HT, Choi KY, Oh EJ, Shim JH et al. Osteogenesis of Adipose-Derived and Bone Marrow Stem Cells with Polycaprolactone/Tricalcium Phosphate and Three-Dimensional Printing Technology in a Dog Model of Maxillary Bone Defects. *Polymers (Basel)*. 2017 Sep 15; 9 (9): 450. doi: 10.3390/polym9090450. PMID: 30965755.
84. Masaoka T, Yoshii T, Yuasa M, Yamada T, Taniyama T, Torigoe I et al. Bone Defect Regeneration by a Combination of a β -Tricalcium Phosphate Scaffold and Bone Marrow Stromal Cells in a Non-Human Primate Model. *Open Biomed Eng J*. 2016 Mar 18; 10: 2–11. doi: 10.2174/1874120701610010002. PMID: 27073583.
85. Houdebine LM. Transgenic animal models in biomedical research. *Methods Mol Biol*. 2007; 360: 163–202. doi: 10.1385/1-59745-165-7:163. PMID: 17172731.
86. Muschler GF, Raut VP, Patterson TE, Wenke JC, Hollinger JO. The design and use of animal models for translational research in bone tissue engineering and regenerative medicine. *Tissue Eng Part B Rev*. 2010 Feb; 16 (1): 123–145. doi: 10.1089/ten.TEB.2009.0658. PMID: 19891542.
87. Muschler GF, Nakamoto C, Griffith LG. Engineering principles of clinical cell-based tissue engineering. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Jul; 86 (7): 1541–1558. doi: 10.2106/00004623-200407000-00029. PMID: 15252108.
88. Gabriele Sommer N, Hahn D, Okutan B, Marek R, Weinberg AM. Animal Models in Orthopedic Research: The Proper Animal Model to Answer Fundamental Questions on Bone Healing Depending on Pathology and Implant Material [Internet]. *Animal Models in Medicine and Biology*. IntechOpen; 2020. doi: 10.5772/intechopen.89137.
89. Taguchi T, Lopez MJ. An overview of *de novo* bone generation in animal models. *J Orthop Res*. 2021 Jan; 39 (1): 7–21. doi: 10.1002/jor.24852. PMID: 32910496.
90. Cibelli J, Emborg ME, Prockop DJ, Roberts M, Schatten G, Rao M et al. Strategies for improving animal models for regenerative medicine. *Cell Stem Cell*. 2013 Mar 7; 12 (3): 271–274. doi: 10.1016/j.stem.2013.01.004. PMID: 23472868.
91. Cardoso MN, Souza AF de, De Zoppa AL do V. Large animals as experimental models of critical size bone defects studies: a protocol for a systematic review. *Research, Society and Development*. 2023; 12 (5): p.e10912541509. doi: 10.33448/rsd-v12i5.41509.
92. Stammnitz S, Klimczak A. Mesenchymal Stem Cells, Bioactive Factors, and Scaffolds in Bone Repair: From

- Research Perspectives to Clinical Practice. *Cells*. 2021 Jul 29; 10 (8): 1925. doi: 10.3390/cells10081925. PMID: 34440694.
93. Schulze F, Lang A, Schoon J, Wassilew GI, Reichert J. Scaffold Guided Bone Regeneration for the Treatment of Large Segmental Defects in Long Bones. *Biomedicines*. 2023 Jan 24; 11 (2): 325. doi: 10.3390/biomedicines11020325. PMID: 36830862.
 94. Lendeckel S, Jödicke A, Christophis P, Heidinger K, Wolff J, Fraser JK et al. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *J Craniomaxillofac Surg*. 2004 Dec; 32 (6): 370–373. doi: 10.1016/j.jcms.2004.06.002. PMID: 1555520.
 95. Thesleff T, Lehtimäki K, Niskakangas T, Mannerström B, Miettinen S, Suuronen R, Öhman J. Cranioplasty with adipose-derived stem cells and biomaterial: a novel method for cranial reconstruction. *Neurosurgery*. 2011 Jun; 68 (6): 1535–1540. doi: 10.1227/NEU.0b013e31820ee24e. PMID: 21336223.
 96. Morrison DA, Kop AM, Nilasaroya A, Sturm M, Shaw K, Honeybul S. Cranial reconstruction using allogeneic mesenchymal stromal cells: A phase 1 first-in-human trial. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018 Feb; 12 (2): 341–348. doi: 10.1002/term.2459. PMID: 28488350.
 97. Artzi Z, Weinreb M, Carmeli G, Lev-Dor R, Dard M, Nemcovsky CE. Histomorphometric assessment of bone formation in sinus augmentation utilizing a combination of autogenous and hydroxyapatite/biphasic tricalcium phosphate graft materials: at 6 and 9 months in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2008 Jul; 19 (7): 686–692. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01539.x. PMID: 18492077.
 98. Mesimäki K, Lindroos B, Törnwall J, Mauno J, Lindqvist C, Kontio R et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Mar; 38 (3): 201–209. doi: 10.1016/j.ijom.2009.01.001. PMID: 19168327.
 99. Bulgin D, Hodzic E. Autologous bone marrow-derived mononuclear cells combined with β -TCP for maxillary bone augmentation in implantation procedures. *J Craniofac Surg*. 2012 Nov; 23 (6): 1728–1732. doi: 10.1097/SCS.0b013e31826cf177. PMID: 23147336.
 100. Solakoglu Ö, Götz W, Kiessling MC, Alt C, Schmitz C, Alt EU. Improved guided bone regeneration by combined application of unmodified, fresh autologous adipose derived regenerative cells and plasma rich in growth factors: A first-in-human case report and literature review. *World J Stem Cells*. 2019 Feb 26; 11 (2): 124–146. doi: 10.4252/wjsc.v11.i2.124. PMID: 30842809.
 101. Kizu Y, Ishii R, Matsumoto N, Saito I. Retrospective study on the effect of adipose stem cell transplantation on jaw bone regeneration. *Int J Implant Dent*. 2024 Feb 5; 10 (1): 3. doi: 10.1186/s40729-024-00523-4. PMID: 38315258.
 102. Sándor GK. Tissue engineering of bone: Clinical observations with adipose-derived stem cells, resorbable scaffolds, and growth factors. *Ann Maxillofac Surg*. 2012 Jan; 2 (1): 8–11. doi: 10.4103/2231-0746.95308. PMID: 23483030.
 103. Gjerde C, Mustafa K, Hellem S, Rojewski M, Gjengedal H, Yassin MA et al. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Aug 9; 9 (1): 213. doi: 10.1186/s13287-018-0951-9. PMID: 30092840.
 104. Paolantonio M, Di Tullio M, Giraudi M, Romano L, Secondi L, Paolantonio G et al. Periodontal regeneration by leukocyte and platelet-rich fibrin with autogenous bone graft versus enamel matrix derivative with autogenous bone graft in the treatment of periodontal intrabony defects: A randomized non-inferiority trial. *J Periodontol*. 2020 Dec; 91 (12): 1595–1608. doi: 10.1002/JPER.19-0533. PMID: 32294244.
 105. Bodhare GH, Kolte AP, Kolte RA, Shirke PY. Clinical and radiographic evaluation and comparison of bioactive bone alloplast morsels when used alone and in combination with platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects-A randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2019 Jun; 90 (6): 584–594. doi: 10.1002/JPER.18-0416. PMID: 30488952.
 106. Bulgin D, Irha E, Hodzic E, Nemeč B. Autologous bone marrow derived mononuclear cells combined with β -tricalcium phosphate and absorbable atelocollagen for a treatment of aneurysmal bone cyst of the humerus in child. *J Biomater Appl*. 2013 Sep; 28 (3): 343–353. doi: 10.1177/0885328212451047. PMID: 22693044.
 107. Šponer P, Filip S, Kučera T, Brtková J, Urban K, Paříčková V et al. Utilizing Autologous Multipotent Mesenchymal Stromal Cells and β -Tricalcium Phosphate Scaffold in Human Bone Defects: A Prospective, Controlled Feasibility Trial. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 2076061. doi: 10.1155/2016/2076061. PMID: 27144159.
 108. Laubach M, Suresh S, Herath B, Wille ML, Delbrück H, Alabdulrahman H et al. Clinical translation of a patient-specific scaffold-guided bone regeneration concept in four cases with large long bone defects. *J Orthop Translat*. 2022 Jun 16; 34: 73–84. doi: 10.1016/j.jot.2022.04.004. PMID: 35782964.
 109. Findeisen S, Gräfe N, Schwilk M, Ferbert T, Helbig L, Haubruck P et al. Use of Autologous Bone Graft with Bioactive Glass as a Bone Substitute in the Treatment of Large-Sized Bone Defects of the Femur and Tibia. *J Pers Med*. 2023 Nov 24; 13 (12): 1644. doi: 10.3390/jpm13121644. PMID: 38138871.
 110. Chu W, Wang X, Gan Y, Zhuang Y, Shi D, Liu F et al. Screen-enrich-combine circulating system to prepare MSC/ β -TCP for bone repair in fractures with depressed tibial plateau. *Regen Med*. 2019 Jun; 14 (6): 555–569. doi: 10.2217/rme-2018-0047. PMID: 31115268.
 111. Aoki K, Ideta H, Komatsu Y, Tanaka A, Kito M, Okamoto M et al. Bone-Regeneration Therapy Using Biodegradable Scaffolds: Calcium Phosphate Bioceramics and Biodegradable Polymers. *Bioengineering (Basel)*. 2024 Feb 13; 11 (2): 180. doi: 10.3390/bioengineering11020180. PMID: 38391666.

112. *Stanciugelu SI, Patrascu JM Jr, Florescu S, Marian C.* Sticky Bone as a New Type of Autologous Bone Grafting in Schatzker Type II Tibial Plateau Fracture Case Report. *Life (Basel)*. 2024 Aug 21; 14 (8): 1042. doi: 10.3390/life14081042. PMID: 39202784.
113. *Jäger M, Herten M, Fochtmann U, Fischer J, Hernigou P, Zilkens C et al.* Bridging the gap: bone marrow aspiration concentrate reduces autologous bone grafting in osseous defects. *J Orthop Res*. 2011 Feb; 29 (2): 173–180. doi: 10.1002/jor.21230. PMID: 20740672.
114. *Zhuang Y, Gan Y, Shi D, Zhao J, Tang T, Dai K.* A novel cytotераpy device for rapid screening, enriching and combining mesenchymal stem cells into a biomaterial for promoting bone regeneration. *Sci Rep*. 2017 Nov 13; 7 (1): 15463. doi: 10.1038/s41598-017-15451-0.
115. *Полушин ЮС.* Взрывные поражения (лекция). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 19 (6): 6–17. *Polushin YuS.* Blast Injuries (Lecture). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2022; 19 (6): 6–17. (In Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-6-17.
116. *Perez KG, Eskridge SL, Clouser MC, McCabe CT, Galarneau MR.* A Focus on Non-Amputation Combat Extremity Injury: 2001–2018. *Mil Med*. 2022 May 3; 187 (5–6): e638–e643. doi: 10.1093/milmed/usab143. PMID: 33939807.
117. *Ramasamy A, Hill AM, Masouros S, Gibb I, Bull AM, Clasper JC.* Blast-related fracture patterns: a forensic biomechanical approach. *J R Soc Interface*. 2011 May 6; 8 (58): 689–698. doi: 10.1098/rsif.2010.0476. PMID: 21123255.
118. *Stewart L, Shaikh F, Bradley W, Lu D, Blyth DM, Petfield JL et al.* Combat-Related Extremity Wounds: Injury Factors Predicting Early Onset Infections. *Mil Med*. 2019 Mar 1; 184 (Suppl 1): 83–91. doi: 10.1093/milmed/usy336. PMID: 30901441.
119. *Хоминец ВВ, Шукин АВ, Михайлов СВ, Фоос ИВ.* Особенности лечения раненых с огнестрельными переломами длинных костей конечностей методом последовательного внутреннего остеосинтеза. *Политравма*. 2017; 3: 12–22. *Khominets VV, Shchukin AV, Mikhailov SV, Foos IV.* Features of consecutive osteosynthesis in treatment of patients with gunshot fractures of long bones of the extremities. *Polytrauma*. 2017; 3: 12–22.
120. *Селиверстов ПА, Шапкин ЮГ.* Применение тактики контроля повреждений при боевых травмах конечностей на передовых этапах медицинской эвакуации в условиях современных войн (обзор литературы). *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2023; (1): 42–52. *Seliverstov PA, Shapkin YuG.* Application of damage control tactics in combat injuries of limbs at the advanced stages of medical evacuation in modern war settings (literature review). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2023; (1): 42–52. (In Russ.). doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-1-42-52.
121. *Gubin AV, Borzunov DY, Marchenkova LO, Malkova TA, Smirnova IL.* Contribution of G.A. Ilizarov to bone reconstruction: historical achievements and state of the art. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2016 Nov; 11 (3): 145–152. doi: 10.1007/s11751-016-0261-7. PMID: 27432154.
122. *Masquelet AC, Fitoussi F, Begue T, Muller GP.* Reconstruction des os longs par membrane induite et autogreffe spongieuse [Reconstruction of the long bones by the induced membrane and spongy autograft]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2000 Jun; 45 (3): 346–353. French. PMID: 10929461.
123. *Masquelet AC.* Induced Membrane Technique: Pearls and Pitfalls. *J Orthop Trauma*. 2017 Oct; 31 Suppl 5: S36–S38. doi: 10.1097/BOT.0000000000000979. PMID: 28938390.
124. *Mathieu L, Bilichtin E, Durand M, de l'Escalopier N, Murison JC, Collombet JM, Rigal S.* Masquelet technique for open tibia fractures in a military setting. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020 Oct; 46 (5): 1099–1105. doi: 10.1007/s00068-019-01217-y. PMID: 31451864.
125. *Mathieu L, Mourtiolon R, Durand M, de Rousiers A, de l'Escalopier N, Collombet JM.* Masquelet technique in military practice: specificities and future directions for combat-related bone defect reconstruction. *Mil Med Res*. 2022 Sep 2; 9 (1): 48. doi: 10.1186/s40779-022-00411-1. PMID: 36050805.
126. *Grün W, Hansen EJJ, Andreassen GS, Clarke-Jensen J, Madsen JE.* Functional outcomes and health-related quality of life after reconstruction of segmental bone loss in femur and tibia using the induced membrane technique. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023 Aug; 143 (8): 4587–4596. doi: 10.1007/s00402-022-04714-9. PMID: 36460763.
127. *Хоминец ВВ, Шукин АВ, Ткаченко МВ, Иванов ВС, Голдобин АН.* Опыт лечения военнослужащего с огнестрельным переломо-вывихом проксимального отдела плечевой кости. *Политравма*. 2022; 3: 55–61. *Khominets VV, Shchukin AV, Tkachenko MV, Ivanov VS, Goldobin AN.* The experience with treatment of a serviceman with gunshot fracture dislocation of the proximal humerus. *Polytrauma*. 2022; 3: 55–61. doi: 10.24412/1819-1495-2022-3-55-61.

Статья поступила в редакцию 9.07.2024 г.
The article was submitted to the journal on 9.07.2024