



National Scientific Center of Traumatology  
and Orthopaedics named after  
Academician N.D. Batpenov

ISSN: 2789-9632  
e-2789-9640

# Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan

Scientific & Practical Journal of the  
Kazakhstan Association of Trauma Orthopaedists

---

Volume 70. Number 4 (2023)

Astana, 2023

## РЕДАКЦИЯ/EDITORIAL

### Бас редактор:

**Бекарисов Олжас Сапарғалиұлы**  
Қауымдастырылған редакторлар:  
**Бәтпен Арман Нұрланұлы**  
**Mahmut Nedim Doral**  
**Абдрахманов Әлібек Жанпейісұлы**  
Атқарушы редактор:  
**Оразова Ғалия Ұзаққызы**  
Жауапты хатшы:  
**Гурбанова Эльнара Иншаллаховна**

### Главный редактор:

**Бекарисов Олжас Сапарғалиевич**  
Ассоциированные редакторы:  
**Бәтпен Арман Нұрланұлы**  
**Mahmut Nedim Doral**  
**Абдрахманов Алибек Жанпеисович**  
Исполнительный редактор:  
**Оразова Ғалия Ұзаққызы**  
Ответственный секретарь:  
**Гурбанова Эльнара Иншаллаховна**

### Editor-in-Chief:

**Olzhas Bekarissov**  
Associate Editors:  
**Arman Batpen**  
**Mahmut Nedim Doral**  
**Alibek Abdrakhmanov**  
Executive Editor:  
**Galiya Orazova**  
Executive Secretary:  
**Gurbanova Elnara**

## РЕДАКЦИЯЛЫҚ КЕҢЕС/ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ/ EDITORIAL BOARD

**Kotz Rainer** (Австрия)  
**Schnettler Reinhard** (Германия)  
**Zeichen J.** (Германия)  
**Sehirlioglu Ali** (Түркия)  
**Tarasevicius Sarunas** (Литва)  
**Hayati Durmaz** (Түркия)  
**Häring Ewald** (Австрия)  
**Абдуразаков У.А.** (Қазақстан)  
**Ахтямов И.Ф.** (Ресей)  
**Виссарионов С.В.** (Ресей)  
**Гахраманов А.** (Әзірбайжан)  
**Есиркепов М.М.** (Қазақстан)  
**Жанаспаев М.А.** (Қазақстан)  
**Михайловский М.В.** (Ресей)  
**Минасов Б.Ш.** (Ресей)  
**Мурылев В.Ю.** (Ресей)  
**Надилов Н.Н.** (Қазақстан)  
**Раманкулов Е.М.** (Қазақстан)  
**Рерих В.В.** (Ресей)  
**Римашевский Д.В.** (Ресей)  
**Тихилов Р.М.** (Ресей)

**Kotz Rainer** (Австрия)  
**Schnettler Reinhard** (Германия)  
**Zeichen J.** (Германия)  
**Sehirlioglu Ali** (Турция)  
**Tarasevicius Sarunas** (Литва)  
**Hayati Durmaz** (Турция)  
**Häring Ewald** (Австрия)  
**Абдуразаков У.А.** (Казахстан)  
**Ахтямов И.Ф.** (Россия)  
**Виссарионов С.В.** (Россия)  
**Гахраманов А.** (Азербайджан)  
**Есиркепов М.М.** (Казахстан)  
**Жанаспаев М.А.** (Казахстан)  
**Михайловский М.В.** (Россия)  
**Минасов Б.Ш.** (Россия)  
**Мурылев В.Ю.** (Россия)  
**Надилов Н.Н.** (Казахстан)  
**Раманкулов Е.М.** (Казахстан)  
**Рерих В.В.** (Россия)  
**Римашевский Д.В.** (Россия)  
**Тихилов Р.М.** (Россия)

**Kotz Rainer** (Austria)  
**Schnettler Reinhard** (Germany)  
**Zeichen J.** (Germany)  
**Sehirlioglu Ali** (Turkey)  
**Tarasevicius Sarunas** (Lithuania)  
**Hayati Durmaz** (Turkey)  
**Häring Ewald** (Austria)  
**Urabay Abdurazakov** (Kazakhstan)  
**Ildar Akhtyamov** (Russia)  
**Sergey Vissarionov** (Russia)  
**Aydin Gahramanov** (Azerbaijan)  
**Marlen Yesirkepov** (Kazakhstan)  
**Marat Zhanaspayev** (Kazakhstan)  
**Mikhail Mikhailovsky** (Russia)  
**Nurbek Nadyrov** (Kazakhstan)  
**Bulat Minasov** (Russia)  
**Valery Murylev** (Russia)  
**Yerlan Ramankulov** (Kazakhstan)  
**Victor Rerich** (Russia)  
**Denis Rimashevsky** (Russia)  
**Rashid Tikhilov** (Russia)

## РЕДАКЦИЯЛЫҚ КОЛЛЕГИЯ/ РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / FOUNDING EDITORIAL BOARD

**Абдрахманова А.С.** (Қазақстан)  
**Абильмажинов М.Т.** (Қазақстан)  
**Анашев Т.С.** (Қазақстан)  
**Баубеков М.Б.** (Қазақстан)  
**Байдәрбеков М.У.** (Қазақстан)  
**Белокобылов А.А.** (Қазақстан)  
**Джаксыбекова Г.К.** (Қазақстан)  
**Жанаспаева Г.А.** (Қазақстан)  
**Искаков Е.С.** (Қазақстан)  
**Мурсалов Н.К.** (Қазақстан)  
**Махамбетчин М.М.** (Қазақстан)  
**Мухаметжанов Х.М.** (Қазақстан)  
**Нағыманов Б.А.** (Қазақстан)  
**Набиев Е.Н.** (Қазақстан)  
**Оспанов К.Т.** (Қазақстан)  
**Раймағамбетов Е.К.** (Қазақстан)  
**Спичак Л.В.** (Қазақстан)  
**Тажин К.Б.** (Қазақстан)  
**Түлеубаев Б.Е.** (Қазақстан)

**Абдрахманова А.С.** (Казахстан)  
**Абильмажинов М.Т.** (Казахстан)  
**Анашев Т.С.** (Казахстан)  
**Баубеков М.Б.** (Казахстан)  
**Байдәрбеков М.У.** (Казахстан)  
**Белокобылов А.А.** (Казахстан)  
**Джаксыбекова Г.К.** (Казахстан)  
**Жанаспаева Г.А.** (Казахстан)  
**Искаков Е.С.** (Казахстан)  
**Мурсалов Н.К.** (Казахстан)  
**Махамбетчин М.М.** (Казахстан)  
**Мухаметжанов Х.М.** (Казахстан)  
**Нағыманов Б.А.** (Казахстан)  
**Набиев Е.Н.** (Казахстан)  
**Оспанов К.Т.** (Казахстан)  
**Раймағамбетов Е.К.** (Казахстан)  
**Спичак Л.В.** (Казахстан)  
**Тажин К.Б.** (Казахстан)  
**Түлеубаев Б.Е.** (Казахстан)

**Aliya Abdrakhmanova** (Kazakhstan)  
**Mukhtar Abilmazhinov** (Kazakhstan)  
**Talgat Anashev** (Kazakhstan)  
**Meyram Baubekov** (Kazakhstan)  
**Murat Baidarbekov** (Kazakhstan)  
**Alexey Belokobylov** (Kazakhstan)  
**Galina Jaxybekova** (Kazakhstan)  
**Galiya Zhanaspayeva** (Kazakhstan)  
**Yerzhan Isakov** (Kazakhstan)  
**Nagmet Mursalov** (Kazakhstan)  
**Murat Makhambetchin** (Kazakhstan)  
**Khanat Mukhametzanov** (Kazakhstan)  
**Bolat Nagymanov** (Kazakhstan)  
**Yergaly Nabiyeu** (Kazakhstan)  
**Kuanyshe Ospanov** (Kazakhstan)  
**Yerik Raimagambetov** (Kazakhstan)  
**Lyudmila Spichak** (Kazakhstan)  
**Kairat Tazhin** (Kazakhstan)  
**Berik Tuleubayev** (Kazakhstan)

### Редакцияның мекен-жайы:

Traumatology and Orthopaedics  
of Kazakhstan  
Z00P5Y4  
Қазақстан, Астана қ.  
Абылай хан даңғ. 15/А  
Тел.: +7 (7172) 547 717  
E-mail: editor.journalto@gmail.com  
Веб-сайт: www.journaltokaz.org

### Адрес редакции:

Traumatology and Orthopaedics  
of Kazakhstan  
Z00P5Y4  
Казахстан, г. Астана  
пр. Абылай хана, 15/А  
Тел.: +7 (7172) 547 717  
E-mail: editor.journalto@gmail.com  
Веб-сайт: www.journaltokaz.org

### Editorial Office:

Traumatology and Orthopaedics  
of Kazakhstan  
Z00P5Y4  
Kazakhstan, Astana city  
Abylai Khan Ave, 15A  
Tel.: +7 (7172) 547 717  
E-mail: editor.journalto@gmail.com  
Website: www.journaltokaz.org



National Scientific Center of Traumatology and Orthopaedics named after Academician N.D. Batpenov

# Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan

Scientific & Practical journal of the Kazakhstan Association of Trauma Orthopaedists

*Authors are responsible for reliability of information published in the journal. Reprinting of articles published in this journal and their use in any form, including e- media, without the consent of the publisher is prohibited*

---

**Astana, 2023**

<https://doi.org/10.52889/1684-9280-2023-4-70-4-12>  
UDC 616-089.23; 616-001; 615.47-114:616-07-08; 615.465  
IRSTI 76.29.41; 76.13.25; 76.09.43

Original article

## Assessment of the Biological Safety of Metal Alloys TNT (Ti<sub>21</sub>Nb<sub>6</sub>Ta) and BT-6 (Ti-6Al-4V)

Nurlan Batpenov<sup>1</sup>, Olzhas Bekarissov<sup>2</sup>, Kuanysh Ospanov<sup>3</sup>, Arman Batpen<sup>4</sup>, Denis Rimashevskiy<sup>5</sup>, Sergey Plotnikov<sup>6</sup>, Dina Saginova<sup>7</sup>, Vyacheslav Ogay<sup>8</sup>, Bagdat Azamatov<sup>9</sup>, Arman Kalzhanov<sup>10</sup>, Baurzhan Maratuly<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Founder and first director of the Research Institute of Traumatology and Orthopedics; President of the Kazakhstan Association of Orthopedic Traumatologists; Honored Worker of Kazakhstan; Laureate of the State Prize of the Republic of Kazakhstan named after al-Farabi in the field of science and technology, orthopedic traumatologist

<sup>2</sup> Director of the National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: bekarissov\_o@nscto.kz

<sup>3</sup> Head of the Center for Scientific Applied Research of the National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: ospanov.niito@mail.ru

<sup>4</sup> Deputy Director for Research and Strategy, National Scientific Center for Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: batpen\_a@nscto.kz

<sup>5</sup> Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. E-mail: drimashe@yandex.ru

<sup>6</sup> Professor of the Higher Attestation Commission of the Faculty of Basic Engineering Training, East Kazakhstan Technical University named after D. Serikbayev, Ust-Kamenogorsk, Kazakhstan. E-mail: splotnikov@ektu.kz

<sup>7</sup> Head of the Scientific Center for Applied Research, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: sa\_dina@mail.ru

<sup>8</sup> Managing Director for Science, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan. E-mail: ogay@biocenter.kz

<sup>9</sup> Head of the Competence Center "Smart engineering", East Kazakhstan Technical University named after D. Serikbayev, Ust-Kamenogorsk, Kazakhstan. E-mail: Azamatovy@mail.ru

<sup>10</sup> PhD doctoral student of the Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: kalzhan9320@gmail.com

<sup>11</sup> Research engineer at the Competence Center "Smart Engineering", East Kazakhstan Technical University named after D. Serikbayev, Ust-Kamenogorsk, Kazakhstan. E-mail: baurzhanmaratuly@mail.ru

### Abstract

The introduction of modern technologies in traumatology and orthopedics, such as immersion fixators and new biometallic alloys, has led to a qualitative change in approaches to treatment, but the use of new materials in the manufacture of implants remains relevant.

**Purpose of the study.** Study of the biocompatibility of an alloy of titanium, tantalum and niobium (Ti<sub>21</sub>Nb<sub>6</sub>Ta) in vitro.

**Methods.** The study examined the toxic effects of aqueous extracts of TNT (Ti<sub>21</sub>Nb<sub>6</sub>Ta) and BT-6 (Ti-6Al-4V) on human fibroblasts and periosteal cells in vitro using the MTT test; hemolytic activity of TNT and BT-6 alloys on the blood of experimental animals - Wistar rats (in vitro) by spectrophotometry; Pyrogenic activity was also studied using the kinetic chromogenic method. The object of the study is the metal alloys TNT (Ti<sub>21</sub>Nb<sub>6</sub>Ta) and BT-6 (Ti-6Al-4V) (control group).

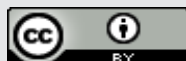
**Results.** In vitro studies have shown that aqueous extracts from the metal alloys TNT and BT-6 do not have a cytotoxic effect on cultured human fibroblasts and periosteal cells in vitro. It was revealed that aqueous extracts of TNT and BT-6 alloys do not have hemolytic and pyrogenic activity.

**Conclusions.** The studies conducted indicate a high level of safety and biocompatibility of the TNT alloy, which is proven by a set of in vitro tests. Thus, according to the generally accepted hygienic classification, the metal alloys TNT (Ti<sub>21</sub>Nb<sub>6</sub>Ta) and BT-6 (Ti-6Al-4V) can be classified as hazard class 4 - low-hazard substances (GOST 12.1.007-76).

**Key words:** metal alloy, Ti-Nb-Ta, toxicity, biocompatibility, hemolysis, pyrogenicity.

Corresponding author: Arman Kalzhanov, PhD student of Non-profit joint stock company Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan.  
Postal code: M01K7G6  
Address: Karaganda city, 40 Gogol street.  
Phone: +77073402346  
E-mail: kalzhan9320@gmail.com

J Trauma Ortho Kaz 2023; 4 (70): 4-12  
Received: 18-07-2023  
Accepted: 14-09-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Introduction

The high level of trauma and diseases of the musculoskeletal system in the Republic of Kazakhstan requires the optimization of specialized medical institutions, including structural changes and equipment updates. The implementation of modern osteosynthesis systems has led to significant changes in the methods of treatment in the field of traumatology and orthopedics, including the use of advanced methods, tools, and materials.

The promotion of surgical treatment methods in traumatology and orthopedics is closely linked to the integration of new technological innovations into the production process of implants, which are an integral part of surgical practice [1,2]. However, today, the main properties of implants are clinical effectiveness, device strength, universality, and economic viability. The possibility of early patient mobilization after surgical intervention, minimally invasive procedures, and a reduction in the risk of complications have led to an increased use of intramedullary fixators, as opposed to the late 20th century when external fixation devices predominated [3,4].

The introduction of new alloys, composite materials, and various types of coatings has clearly improved the effectiveness of osteosynthesis [5]. Despite significant advancements in the development of implants for traumatology and orthopedics, there remains a relatively high level of risks and complications [6,7]. On one hand, this may be associated with errors in the choice of treatment method, surgical technique, and the presence of concomitant pathology in patients, including allergic reactions to metal. On the other hand, there are still issues with the quality of alloys used in osteosynthesis structures [8,9,10].

It is known that the body as a whole and the tissues surrounding the implant can pathologically react to a foreign

## Materials and methods

The study of the new alloy TNT (Ti21Nb6Ta) was conducted over a period of 4 months, examining various interactions of the TNT alloy (Ti21Nb6Ta) with living cells of the organism (in vitro) and directly within a living organism (in vivo). The research presented in this article was carried out at the National Center for Biotechnology in Astana.

The study design was an experimental preclinical study, consisting of two stages: the first stage involved in vitro tests, and the second stage comprised in vivo tests to gain a more comprehensive understanding of the safety, biocompatibility, and osseointegration of the tested alloy.

The results of the first stage, focusing on toxic effects of aqueous extracts from TNT (Ti21Nb6Ta) and BT-6 (Ti-6Al-4V) (control group) on primary cultures of human dermal fibroblasts (HDFn) and human periosteum cells under in vitro conditions, were documented in the article. This was done using the MTT test. Additionally, hemolytic activity of TNT and BT-6 alloys on the blood of experimental animals (Wistar rats) was assessed in vitro using spectrophotometry. The pyrogenic activity of the studied alloy was also investigated by Chromogenic Limulus Amebocyte Lysate Test (LAL test). The study focused on metal alloys TNT (Ti21Nb6Ta) and BT-6 (Ti-6Al-4V) as the control group.

**Ethical Issues.** The work plan for studying the acute toxicity and irritant action of metal alloys TNT and BT-6 was developed in accordance with the guidelines outlined in the manual for conducting preclinical studies of medicinal products and medical devices [20], following the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association

agent. In particular, metallic implants do not always remain inert in the aggressive environment of biological fluids [11,12]. Unfortunately, the problem persists due to the use of low-quality materials in the manufacture of implants. The term "metallosis" is still used to describe complications after osteosynthesis and infections around implants remain a serious problem in surgery [13,14].

Surgical implants are usually made from metallic materials, including austenitic stainless steel, cobalt-chromium alloys, as well as titanium and its alloys [15]. In the 1940s, titanium began to be used as a material for medical implants due to its favorable properties, including low density, exceptional mechanical characteristics, and lack of toxicity [16]. It is known that metal ions can be released from metallic materials due to corrosion. There are studies showing that metal ions formed as a result of corrosion of austenitic stainless steels in vitro can lead to changes in the expression of human lymphocyte surface antigens and hinder the immune response, as evidenced by a reduction in lymphocyte proliferation [15,17,18]. Local adverse tissue or allergic reactions associated with metallic implants result from the release of ions from these metals. The degree of ion release depends on the corrosion rate of the alloy and the solubility of the initial corrosion by-products [19]. Nevertheless, the interaction of implants with body fluids over an extended period inevitably leads to corrosion, thereby exerting a toxic effect on surrounding tissues and the organism as a whole.

**The aim of the study** is to conduct preclinical research to assess the safety and biocompatibility of the titanium, tantalum, and niobium alloy TNT (Ti21Nb6Ta) under in vitro conditions.

(revised in 2013) [21]. Animal research was conducted after obtaining approval from the Local Ethics Committee of the National Center for Biotechnology on September 23, 2019.

**Metrological support of the research.** All measurement instruments and test equipment used in the scientific studies underwent verification and certification procedures in the relevant accredited bodies — Akmolinsky branch of the National Center for Expertise and Certification and the RSE "Kazakhstan Institute of Metrology."

The object of the study was the experimental alloy TNT (Ti21Nb6Ta), as well as samples of the titanium alloy BT-6 (Ti-6Al-4V) – the control group provided by the Ulbinsky Metallurgical Plant.

**Cell Lines.** Primary cultures of fibroblasts (HDFn) from human skin and human periosteum cells were used to determine the general toxic effects of extracts from the alloys. HDFn cell cultures and human periosteum cells were obtained from the RSE "National Center for Biotechnology" of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan. The use of HDFn fibroblast cells as a primary cell model, despite their primary cell status, is convenient due to their easy accessibility and adaptability to cell culture. Fibroblasts (HDFn) can be used to at least double the population by a factor of 20, which is sufficient for many tests [22]. The use of human periosteum cells is justified by the direct contact of metal with the periosteum during osteosynthesis, making them a representative model for testing the safety of implanted products in traumatology and orthopedics.

**Preparation of Aqueous Extracts from Metal Alloy Samples TNT and BT-6.** The preparation of aqueous extracts from metal alloy samples TNT and BT-6 was carried out in accordance with GOST ISO 10993-12-2011 (Medical devices. Evaluation of the biological action of medical devices. Part 12. Preparation of samples and control samples) [23]. Aqueous extracts of metal alloys TNT and BT-6 were sterilized by autoclaving at 121°C for 30 minutes. Then, the samples were placed in a sterile tube with a 50 ml solution of 0.9% sterile NaCl. The sample-to-solution ratio was 1g:10ml. Subsequently, the tube with the samples was incubated in a thermostat at 37°C for 24 hours. Afterward, the aqueous extracts were stored in the refrigerator at +4°C for temporary storage.

**Evaluation of the general toxicity of TNT and BT-6 on human cell culture.** Neonatal human skin fibroblasts (HDFn) and human periosteum cells were dispersed in wells of a 96-well plate (BD Biosciences, USA) at a density of  $1 \times 10^4$  cells/well. The cells were incubated in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) with high glucose content, containing 10% fetal bovine serum (FBS), overnight at 37°C and 5% CO<sub>2</sub>. Subsequently, the culture medium was removed from the wells using a pipette, and 100 µl of the tested TNT and BT-6 samples at various dilutions were added. DMEM with 10% FBS served as the control. The cells were then incubated for 24 hours at 37°C and 5% CO<sub>2</sub>.

After 24 hours of incubation, the culture medium in each well of the 96-well plate was replaced with 90 µl of fresh phenol red-free culture medium. Subsequently, 10 µl of the MTT solution (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) (5 mg/ml) was added to each well. The cells were incubated for 4 hours at 5% CO<sub>2</sub> and 37°C. After incubation, the medium was aspirated, and the formazan was dissolved by adding 100 µl of dimethyl sulfoxide (DMSO) per well. Optical density was recorded using a BioRad 680 plate spectrophotometer (Biorad, France) at a wavelength of 580 nm. MTT test data were obtained by comparing optical density (OD) in experimental groups.

The optical density is proportional to the number of viable cells in the well. Changes in OD were used to assess the cytotoxic activity of the tested samples. Cell viability was calculated using the formula:  $A_{test}/A_{control} \times 100$ , where  $A_{test}$  is the optical density of the test wells,  $A_{control}$  is the optical density of the control wells, and 100 represents 100% viability.

**Evaluation of Hemolytic Activity of Metal Alloys TNT and BT-6.** The hemolytic test is a widely used method for assessing the hemocompatibility of biomaterials, measuring the degree of erythrocyte disruption and hemoglobin release. This test is more sensitive to toxic substances than reactions of other cells in the body. A lower hemolytic coefficient indicates better hemocompatibility [24, 25].

The hemolytic activity of aqueous extracts of metals was studied by exposing isolated erythrocytes from three Wistar rats to the extracts in vitro. It was considered that, under normal conditions, the percentage of lysed cells should not exceed 2%. The principle of the method involves determining the hemolytic action of the extract by 100% hemolysis of erythrocytes.

**Procedure for preparing the metal extract:** Samples of TNT and BT-6 alloys (1.5 g each) were placed in a glass flask with a ground stopper and filled with 50 ml of a 0.9% aqueous solution of sodium chloride. The flask was placed in a thermostat and kept for 14 days at a

temperature of 37-40°C. The resulting solution was used to study the toxic properties of the alloys.

**Preparation of erythrocyte mass from the blood obtained from three rats was carried out as follows:** blood was drawn from the carotid artery, adding 0.5 ml of a 3.9% solution of sodium citrate to each syringe before drawing blood to prevent coagulation. Then, blood was drawn in an amount of 4.5 ml. The ratio of 0.15 ml:1.5 ml (1:9) of sodium citrate solution to blood, respectively, was strictly observed. The erythrocyte mass prepared in this way can be stored for up to 72 hours at a temperature of 4-6°C. In the next stage, washing of erythrocytes from the destroyed elements of blood was performed. The erythrocyte mass was poured into three test tubes, each containing 5 ml, and centrifuged for 10 minutes at 2000 rpm. The supernatant was poured off, and 9 ml of sterile 0.9% sodium chloride solution was added to the sediment. The contents were mixed, and centrifugation was repeated for another 10 minutes at 2000 rpm. Visual assessment of the transparency of the supernatant was carried out. It was poured off, 9 ml of sterile sodium chloride solution was added, and the same centrifugation procedure was repeated. After centrifugation and visual assessment of transparency, another cycle of washing erythrocytes was required: pouring off the cloudy pink supernatant, adding 9 ml of 0.9% sodium chloride solution, and centrifugation. Visual assessment of transparency yielded a positive result: a clearly separated sediment - intact blood elements (erythrocytes); the supernatant - colorless, transparent, without signs of hemolysis.

**Preparation of a 10% suspension of erythrocytes.** From the bottom of each test tube after centrifugation, the sediment (formed elements) was taken in an amount of 1 ml and mixed with 9 ml of a 0.9% NaCl solution. Three variants (three test tubes) of erythrocyte suspensions were obtained. Such a mixture is allowed to be stored for no more than 24 hours at a temperature of 4-6°C. Next, the preparation of control samples and samples with 100% hemolysis followed. Nine test tubes were used, three lines of three test tubes for each rat: experimental, control, 100% hemolysis. In the experimental test tubes, 5 ml of the alloy extract with previously added 0.9% NaCl were placed. In the control test tubes, 5 ml of 0.9% NaCl solution was added. In the test tubes with 100% hemolysis, 5 ml of distilled water was added. Then, using a graduated measuring pipette, 0.5 ml of a 10% suspension of erythrocytes was added to each test tube. In the test tubes with 100% hemolysis, the formation of "lacquer blood" (100% hemolysis) was immediately observed due to the difference in osmotic pressure between distilled water and a 10% suspension of erythrocytes. The test tubes were thermostated for 1 hour at a temperature of 37°C, then centrifuged for 20 minutes at 2000 rpm. After centrifugation, the supernatant was separated for optical density measurements. The optical density of the experimental, control, and 100% hemolysis samples was measured on a Bio-Rad 680 spectrophotometer at a wavelength of 540 nm against a "blank" sample (water).

**Evaluation of the pyrogenicity of metal alloys TNT and BT-6.** The chromogenic Limulus Amebocyte Lysate Test (LAL test) is based on the formation of a colored product during the hydrolysis of a substrate, which occurs only when the enzyme system is activated in the presence of bacterial endotoxin (BE). In the presence of lipopolysaccharides, the tested solutions acquire a yellow color, with the color intensity directly corresponding to the concentration of BE.

This feature allows for the construction of a calibration curve and facilitates the quantitative assessment of BE levels. The peak sensitivity of the method is 0.005 endotoxin units per milliliter (EU/ml) [26].

To assess the pyrogenicity of alloys, a kinetic chromogenic method using the LAL test was applied, as described in the European Pharmacopoeia (chapter 2.6.14) and the U.S. Pharmacopoeia (chapter 85). The pharmacopoeias refer to the KQCL method as method D. Measurement of endotoxin levels in samples was performed using the ENDOSAFE PTS endotoxin detection instrument (Charles River, USA). The chromogenic LAL test is based on the formation of a colored product resulting from the hydrolysis of a substrate, which occurs only when the enzyme system is activated in the presence of bacterial endotoxin. A notable advantage of the chromogenic LAL test

is its ability to accurately determine the amount of BE and significantly improve method reproducibility [26].

Aqueous extracts of metal alloys TNT and BT-6 were used as the experimental and control groups, respectively.

**Statistical processing** of results was carried out using Microsoft Excel and Statistica 7. Distributions were described by the mean and standard error of the mean. Intergroup differences were evaluated by the non-parametric Mann-Whitney U-test. Differences were considered significant at a 95% probability threshold ( $p < 0.05$ ).

### Results

According to the results of the study on the acute toxicity of aqueous extracts of TNT and BT-6 alloys on human periosteal cells and fibroblasts, based on Figures 1 and 2, the highest level of cell viability was observed in the

0.9% NaCl solution (false control) – 100 and 94.12%; BT-6 (control) – 82.6 and 87.5%; TNT (main group) – 66.25 and 72.88%, respectively.

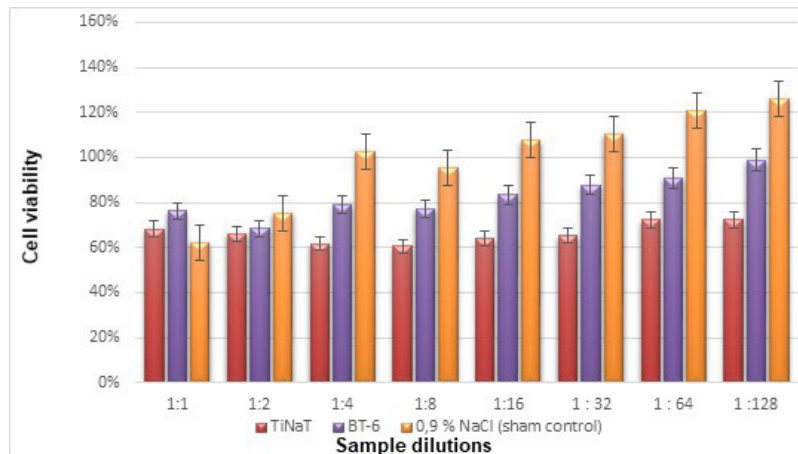


Figure 1 - Viability of human periosteal cells after 24 hours of incubation with samples of aqueous extracts of metal alloys TNT (Ti21Nb6Ta) and BT-6 (Ti-6Al-4V)

The obtained p-value is 0.21, and at a 95% probability threshold ( $p < 0.05$ ), there were no statistically

significant differences between the groups (Figures 1 and 2).

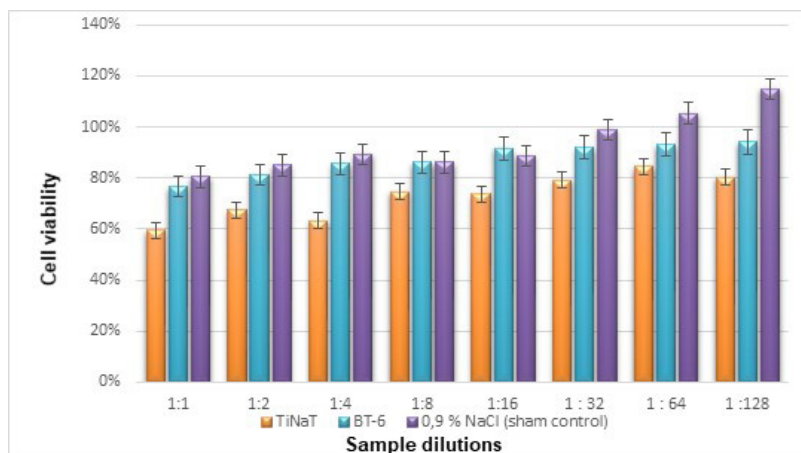


Figure 2 - Viability of human skin fibroblasts HDFn after 24 hours of incubation with samples of aqueous extracts of metal alloys TNT (Ti21Nb6Ta) and BT-6 (Ti-6Al-4V)

The examination of toxic properties revealed that aqueous extracts from TNT and BT-6 metals do not possess in vitro hemolytic activity when acting on isolated rat

erythrocytes (hemolysis was absent) within permissible values of not more than 2% (Figure 3).

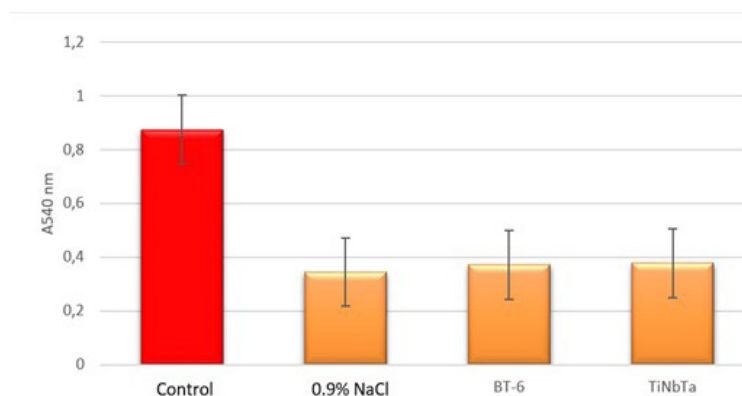


Figure 3 - Hemolytic activity of metal alloys TNT (Ti<sub>21</sub>Nb<sub>6</sub>Ta) and BT-6 (Ti-6Al-4V)

The results of the LAL test showed that the investigated aqueous extracts of metal alloys TNT and BT-6 are non-pyrogenic, as the level of bacterial endotoxins was

### Discussion

In our study, composite alloys TNT (Ti<sub>21</sub>Nb<sub>6</sub>Ta) were used due to the excellent biomechanical properties of each element in the composite alloy. Metallic biomaterials, such as tantalum (Ta) and niobium (Nb) alloys, are widely used in various fields, but their use in the production of orthopedic implants is limited. Numerous studies and developments are conducted worldwide on various types of metallic biomaterials. According to the literature, the elemental components of Ti, Nb, and Ta metals are generally non-toxic and have a high level of safety and biocompatibility [27]. The titanium alloy BT-6 (Ti-6Al-4V) was chosen as a control group composite alloy because BT-6 (Ti-6Al-4V) is one of the common combinations of biocompatible alloys used in the production of biomedical implants worldwide. There is no comprehensive research on the combination of TNT (Ti<sub>21</sub>Nb<sub>6</sub>Ta) according to literature data. This combination may improve the outcomes of surgical treatment due to enhanced product properties.

Thus, the results of the MTT test showed that aqueous extracts from metal alloys TNT and BT-6 do not exhibit toxic effects on fibroblasts and human periosteal cells, as the cell viability exceeded 50%.

Thus, it can be assumed that aqueous extracts from TNT and BT-6 metal alloys do not exert a toxic effect on fibroblasts and human periosteal cells, as cell viability exceeded 50%. In similar experiments, Jian Xu et al. (2013) in their study of the Ti-25Nb alloy showed, using the MTT test, that extracts from the Ti-25Nb alloy did not exhibit toxic effects on rabbit bone marrow mesenchymal stem cells, emphasizing the favorable biocompatibility of the alloy, with cell growth ranging from 94% to 113% [28]. Shima El-Hadad et al. (2018), using the MTT test, determined the viability of Saos-2 bone cells after incubation with Ti-6Al-4V alloy samples, which demonstrated a relatively strong proliferative effect on cells, indicating high cytocompatibility. Notably, samples obtained from Ti-6Al-7Nb demonstrated high cytotoxicity, with cell viability below 50%, suggesting that this combination of metal alloys may not be suitable for implantation due to its toxicity [29].

### Conclusions

The cytotoxicity results indicate that aqueous extracts from TNT and BT-6 metal alloys do not exert a toxic effect on fibroblasts and human periosteal cells under in vitro conditions. The investigation of the toxic properties of TNT and BT-6 metal alloys reveals that aqueous extracts

0.05 EU/ml, which corresponds to the absence of pyrogenic properties in TNT and BT-6 alloys.

E. Dayaghi et al. (2019) tested a magnesium-zinc framework with tetracycline at different concentrations of tetracycline (MnZn-xTC - 1%, 5%, 10%) in interaction with human bone osteosarcoma cells. According to the study results, frameworks consisting of MnZn and MnZn-xTC with the inclusion of 1% and 5% tetracycline exhibited biocompatibility. However, the MZ-10TC framework with a higher concentration of tetracycline demonstrated toxicity [30].

The analysis of toxic characteristics showed that water extracts of TNT and BT-6 metals lack in vitro hemolytic activity on isolated rat erythrocytes, with hemolysis being absent and staying within acceptable limits of no more than 2%.

In our research, we found that the hemolytic coefficients for TNT and BT-6 samples were 0.379% and 0.372%, respectively, with permissible values of not more than 2%. The obtained p-value was 0.12, and at a 95% probability threshold ( $p < 0.05$ ), there were no statistically significant differences in the groups of metal extracts compared to the negative control group (hemolysis 0.9% NaCl). The examination of toxic properties showed that aqueous extracts from TNT and BT-6 metals do not possess in vitro hemolytic activity when acting on isolated erythrocytes of experimental animals (hemolysis was absent). For example, Jialin Niu et al. (2013) studied erythrocyte hemolysis in interaction with an Mg-Nd-Zn-Zr alloy with brushite coating, and the samples with brushite coating showed higher hemocompatibility - 0.68%, compared to the uncoated sample - 48% [31].

The outcomes of the LAL test indicated that the examined water extracts from metal alloys TNT and BT-6 are non-pyrogenic, given the bacterial endotoxin level of 0.05 EU/ml, aligning with the absence of pyrogenic properties in TNT and BT-6 alloys.

from these materials do not possess hemolytic and pyrogenic activity in vitro.



Our conducted research demonstrates that the new TNT alloy (Ti21Nb6Ta) is biologically safe (non-toxic, hemocompatible, and non-pyrogenic) in vitro. The further strategy for studying the biocompatibility of this alloy is focused on conducting in vivo tests for more thorough examination, aiming for subsequent biomedical applications.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. Sponsors did not participate in the design, collection, analysis, interpretation of data, writing

of the manuscript, or the decision to publish the results.

**Financing.** The research was funded within the framework of the scientific and technical program, targeted funding of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (55165/ПЦФ-МОИ РК-ОТ-19).

**Authors' contributions.** Conceptualization – N.B., O.B., S.P.; methodology – K.O., A.B., D.R.; verification – B.A., V.O.; formal analysis – D.S.; writing (original draft) – A.K.; writing (review and editing) – A.K., B.M.

## References

1. Лазарев, А.Ф., Солод Э.И., Ахтямов И.Ф. Рациональный остеосинтез / Монография. - Казань. Скрипта. – 2011. – С.287. [[Google Scholar](#)]  
Lazarev, A.F., Solod E.I., Akhtiamov I.F. Ratsional'nyi osteosintez (Rational osteosynthesis) [in Russian]. Monografiia. - Kazan'. Skripta. 2011; 287. [[Google Scholar](#)]
2. Минасов Б.Ш., Шустер Л.Ш., Якупов Р.Р., Асланян И.Р. и др. Сравнительные характеристики различных пар трения, используемых при артропластике тазобедренного сустава // Гений ортопедии. – 2014. – №3. – С. 48-55. [[Google Scholar](#)]  
Minasov B.Sh., Shuster L.Sh., Yakupov R.R., Aslanian I.R. i dr. Sravnitel'nye kharakteristiki razlichnykh par treniia, ispol'zuemykh pri artroplastike tazobedrennogo sustava // Genii ortopedii. 2014; 3: 48-55. [[Google Scholar](#)]
3. Набоков А.Ю. Современный остеосинтез / Монография. – Казань. Медицинское информационное агентство. – 2007. – С. 400. [[Google Scholar](#)]  
Nabokov A.Iu. Sovremennyi osteosintez (Modern osteosynthesis) [in Russian]. Monografiia. – Kazan'. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2007; 400. [[Google Scholar](#)]
4. Скороглядов А.В., Атаев Э.А. Комплексное лечение посттравматических нарушений костной регенерации длинных костей конечностей // Лечебное дело. – 2013. – №1. – С. 55-61. [[Google Scholar](#)]  
Skorogliadov A.V., Ataev E.A. Kompleksnoe lechenie posttravmaticheskikh narushenii kostnoi regeneratsii dlinnykh kostei konechnostei // Lechebnoe delo. 2013; 1: 55-61. [[Google Scholar](#)]
5. Маланин Д.А., Калица В.И., Ланцов Ю.А., Деревянок И.В. и др. Физико-механические свойства раздела между костной тканью и имплантатами с различными биоактивными покрытиями // Бюллетень Волгоградского научного центра РАН и администрации Волгоградской области. – 2008. – №4(20). – С. 47-50. [[Google Scholar](#)]  
Malanin D.A., Kalita V.I., Lantsov Iu.A., Derevianko I.V. i dr. Fiziko-mekhanicheskie svoistva razdela mezhdru kostnoi tkan'iu i implantatami s razlichnymi bioaktivnymi pokrytiiami // Biulleten' Volgogradskogo nauchnogo tsentra RAMN i administratsii Volgogradskoi oblasti. 2008; 4(20): 47-50. [[Google Scholar](#)]
6. Попков А.В. Управление репаративной регенерацией и гистогенезом тканей – основной путь профилактики неудовлетворительных исходов лечения пациентов ортопедо-травматологического профиля // Ошибки и осложнения в травматологии и ортопедии. - Омск. – 2011. – С. 36–37.  
Popkov A.V. Upravlenie reparativnoi regeneratsiei i gistogenezom tkanei – osnovnoi put' profilaktiki neudovletvoritel'nykh iskhodov lecheniia patsientov ortopedo-travmatologicheskogo profilia (Controlling reparative regeneration and tissue histogenesis is the main way to prevent unsatisfactory treatment outcomes for orthopedic and traumatological patients) [in Russian]. Oshibki i oslozhneniia v travmatologii i ortopedii. - Omsk. 2011; 36–37.
7. Алиев Э.И. Клинико-экспериментальное обоснование применения остеофиксаторов с биоинертным покрытием нитридами титана и гафния / Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – 2018. – С. 26. [[Google Scholar](#)]  
Aliev E.I. Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie primeneniia osteofiksatorov s bioinertnym pokrytiem nitridami titana i gafniia (Clinical and experimental rationale for the use of osteofixators with a bioinert coating of titanium and hafnium nitrides) [in Russian]. Dissertatsiia na soiskanie uchenoi stepeni kandidata meditsinskikh nauk. 2018; 26. [[Google Scholar](#)]
8. Загородний Н.В., Бухтин К.М., Кудинов О.А., Чрагян Г.А. и др. Реакция на кобальт как причина ревизионного эндопротезирования коленного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2013. – №2. – С.65–68. [[Google Scholar](#)]  
Zagorodnii N.V., Bukhtin K.M., Kudinov O.A., Chragian G.A. i dr. Reaktsiia na kobal't kak prichina revizionnogo endoprotezirovaniia kolennogo sustava (Reaction to cobalt as a reason for revision knee arthroplasty) [in Russian]. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2013; 2: 65–68. [[Google Scholar](#)]
9. Summer B., Thomas P. Metal Implant Allergy as a Differential Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *Ceranews*. 2014; 2: 12-33. [[Google Scholar](#)]
10. Thyssen J.P., Menne T. Metal allergy – a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. *Chemical research in toxicology*. 2010; 23(2): 309-318. [[Crossref](#)]
11. Thomas P., Summer B., Krenn V., Thomsen M. Allergiediagnostik bei Metall Verdacht auf Metallimplantat unverträglichkeit. *Orthopäde*. 2013; 42(8): 602-606. [[Crossref](#)]
12. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы / Практическое руководство для врачей-травматологов. – Москва. ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – С. 514. [[Google Scholar](#)]  
Sokolov V.A. Mnozhestvennyye i sochetannyye travmy (Multiple and combined injuries) [in Russian]. Prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei-travmatologov. – Moskva. GEOTAR-Media. 2008; 514. [[Google Scholar](#)]

13. Ахтямов И.Ф., Шакирова Ф.А., Ключкина Ю.А., Бакланова Д.А. и др. Анализ регенеративного процесса в области перелома большеберцовой кости (экспериментальное исследование) // Травматология и ортопедия России. – 2016. – Т. 22. – №1. – С.100-107. [[Google Scholar](#)]
- Akhhtiamov I.F., Shakirova F.A., Kliushkina Yu.A., Baklanova D.A. i dr. Analiz regenerativnogo protsessu v oblasti pereloma bol'shebertsovoi kosti (eksperimental'noe issledovanie) (Analysis of the regenerative process in the area of tibial fracture (experimental study)) [in Russian]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016; 22(10): 100-107. [[Google Scholar](#)]
14. Chen P.S., Tsai P.H., Li T.H., Jang J.S. et al. Development and Fabrication of Biocompatible Ti-Based Bulk Metallic Glass Matrix Composites for Additive Manufacturing. *Materials (Basel)*. 2023; 16(17): 5935. [[Crossref](#)]
15. López-Valverde N., Aragonese J., Rodríguez C., Aragonese J.M. Effect on osseointegration of dental implants treated with carboxyethylphosphonic acid and functionalized with BMP-2: preliminary study on a minipig model. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023; 11: 1244667. [[Crossref](#)]
16. Singh A., Shetty S., Kotian R., Rao P. et al. The Evaluation of Biocompatibility, Elemental Composition and Surface Analysis of Retrieved Intra-zygomatic Screws. *J Bio Tribo Corros*. 2022; 8: 85. [[Crossref](#)]
17. Jian S.Y., Lin C.F., Tsai T.L., Wang P.H. et al. In Vivo Degradation Behavior of Magnesium Alloy for Bone Implants with Improving Biological Activity, Mechanical Properties, and Corrosion Resistance. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(2): 1602. [[Crossref](#)]
18. Feng J., Tang Y., Liu J., Zhang P. et al. Bio-high entropy alloys: Progress, challenges, and opportunities. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10: 977282. [[Crossref](#)]
19. Lons A., Putman S., Pasquier G., Migaud H. et al. Metallic ion release after knee prosthesis implantation: a prospective study. *Int Orthop*. 2017; 41(12): 2503-2508. [[Crossref](#)]
20. Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Монография. – Москва: Гриф и К. – 2012. – С. 944. [[Google Scholar](#)]
- Buniatian N.D., Vasil'ev A.N., Verstakova O.L., Zhuravleva M.V. i dr. Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovanii lekarstvennykh sredstv (Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products) [in Russian]. *Monografiia*. Moskva: Grif i K. 2012; 944. [[Google Scholar](#)]
21. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2013; 310(20): 2191. [[Crossref](#)]
22. Krakowian D., Gądarowska D., Daniel-Wójcik A., Mrzyk I. A proposal for a new in vitro method for direct classification of eye irritants by cytotoxicity test - Preliminary study. *Toxicol Lett*. 2021; 338: 58-66. [[Crossref](#)]
23. Межгосударственный стандарт. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы. Веб-сайт [дата обращения 16 мая 2023]. Режим доступа: <https://meganorm.ru/Data2/1/4293782/4293782541.pdf>
- Mezhgosudarstvennyi standart. Izdeliia meditsinskii. Otsenka biologicheskogo deistviia meditsinskikh izdelii. Chast' 12. Prigotovlenie prob i kontrol'nye obraztsy. Veb-sait (Interstate standard. Medical products. Assessment of the biological effects of medical devices. Part 12. Sample preparation and control samples) [in Russian]. [data obrashcheniia 16 maia 2023]. Rezhim dostupa: <https://meganorm.ru/Data2/1/4293782/4293782541.pdf>
24. Seyfert U.T., Biehl V., Schenk J. In vitro hemocompatibility testing of biomaterials according to the ISO 10993-4. *Biomolecular engineering*, 2002; 19(2-6): 91-96. [[Crossref](#)]
- 25 ISO 10993-4:2017 specifies general requirements for evaluating the interactions of medical devices with blood. Website. [Cited 30 March 2023]. Available from URL: <https://www.iso.org/standard/63448.html>
26. Копицына М.Н., Морозов А.С., Бессонов И.В., Писарев В.М. Методы определения бактериального эндотоксина в медицине критических состояний (обзор) // *General Reanimatology*. – 2017. – Т. 13. – №5. – С.109-120. [[Crossref](#)]
- Kopitsyna M.N., Morozov A.S., Bessonov I.V., Pisarev V.M. Metody opredeleniya bakterial'nogo jendotoksina v medicine kriticheskikh sostojanij (obzor) (Methods for determining bacterial endotoxin in critical care medicine (review)) [in Russian]. *General Reanimatology*, 2017; 13(5): 109-120. [[Crossref](#)]
27. Alvarado-Hernández F., Mihalcea E., Jimenez O., Macías R. et al. Design of Ti64/Ta Hybrid Materials by Powder Metallurgy Mimicking Bone Structure. *Materials*. 2023; 16(12): 4372. [[Crossref](#)]
28. Xu J., Weng X. J., Wang X., Huang J. Z. et al. Potential use of porous titanium-niobium alloy in orthopedic implants: preparation and experimental study of its biocompatibility in vitro. *PloS one*. 2013; 8(11): e79289. [[Crossref](#)]
29. El-Hadad S., Safwat E.M., Sharaf N.F. In-vitro and in-vivo, cytotoxicity evaluation of cast functionally graded biomaterials for dental implantology. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018; 93: 987-995. [[Crossref](#)]
30. Dayaghi E., Bakhsheshi-Rad H.R., Hamzah E., Aziz M. et al. Magnesium-zinc scaffold loaded with tetracycline for tissue engineering application: In vitro cell biology and antibacterial activity assessment. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019; 102: 53-65. [[Crossref](#)]
31. Niu J., Yuan G., Liao Y., Mao L. et al. Enhanced biocorrosion resistance and biocompatibility of degradable Mg-Nd-Zn-Zr alloy by brushite coating. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2013; 33(8): 4833-4841. [[Crossref](#)]

**TNT (Ti21Nb6Ta) және BT-6 (Ti-6Al-4V) металл қорытпаларының биологиялық қауіпсіздігін бағалау**

Батпенев Н.Д.<sup>1</sup>, Бекарисов О.С.<sup>2</sup>, Оспанов К.Т.<sup>3</sup>, Батпен А.Н.<sup>4</sup>, Римашевский Д.В.<sup>5</sup>, Плотников С.В.<sup>6</sup>, Сагинова Д.А.<sup>7</sup>, Огай В.Б.<sup>8</sup>, Азаматов Б.Н.<sup>9</sup>, Калжанов А.Б.<sup>10</sup>, Маратулы Б.<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Травматология және ортопедия ғылыми-зерттеу институтының негізін қалаушы және бірінші директоры, Қазақстандық ортопедиялық травматологтар қауымдастығының президенті, Қазақстанның еңбек сіңірген қайраткері, ғылым және техника саласындағы Қазақстан Республикасының Әл-Фараби атындағы Мемлекеттік сыйлығының лауреаты, ортопед-травматолог

<sup>2</sup> Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығының директоры, Астана, Қазақстан. E-mail: bekarisov\_o@ncto.kz

<sup>3</sup> Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығының ғылыми қолданбалы зерттеулер орталығының меңгерушісі, Астана, Қазақстан. E-mail: ospanov.niito@mail.ru

<sup>4</sup> Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығы директорының ғылыми жұмыстар және стратегия жөніндегі орынбасары, PhD, іскерлік басқару магистрі, ортопед-травматолог, Астана, Қазақстан. E-mail: batpen\_a@ncto.kz

<sup>5</sup> Травматология және ортопедия кафедрасының доценті, Ресей халықтар достығы университеті, Мәскеу, Ресей Федерациясы. E-mail: drimashe@yandex.ru

<sup>6</sup> Базалық инженерлік кадрларды даярлау факультетінің профессоры, Д. Серікбаев атындағы Шығыс Қазақстан техникалық университеті, Өскемен, Қазақстан. E-mail: splotnikov@ektu.kz

<sup>7</sup> Қолданбалы зерттеулер ғылыми орталығының жетекшісі, Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: sa\_dina@mail.ru

<sup>8</sup> Ұлттық биотехнология орталығының ғылым жөніндегі басқарушы директоры, Астана, Қазақстан. E-mail: ogay@biocenter.kz

<sup>9</sup> «Smart Engineering» құзыретті орталығының жетекшісі, Д.Серікбаев атындағы Шығыс Қазақстан техникалық университеті, Өскемен, Қазақстан. E-mail: Azamatovu@mail.ru

<sup>10</sup> Қарағанды медицина университетінің PhD докторанты, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: kalzhan9320@gmail.com

<sup>11</sup> «Smart Engineering» құзыретті орталығының инженер-ғылыми қызметкері, Серікбаев атындағы Шығыс Қазақстан техникалық университеті, Өскемен, Қазақстан. E-mail: baurzhanmaratuly@mail.ru

**Түйіндеме**

Травматология және ортопедия салаға батпалы фиксаторлар және жаңа биометаллдық қорытпалар сияқты заманауи технологияларды енгізу, емдеу тәсілдерін сапалы өзгертуге әсер етті, бірақ импланттарды өндіру, және жаңа материалдарды пайдалану мәселесі өзекті болып қала береді.

Зерттеудің мақсаты: титан, тантал және ниобий қорытпасының (Ti21Nb6Ta) биойүлесімділігін *in vitro* зерттеу.

Әдістері. Зерттеуде TNT (Ti21Nb6Ta) және BT-6 (Ti-6Al-4V) сулы сығындыларының МТТ-сынағы арқылы *in vitro* адамның фибробласттары мен периостальды жасушаларына уытты әсері зерттелді; TNT және BT-6 қорытпаларының гемолитикалық белсенділігін – тәжірибелік жануарлардың Wistar егеуқұйрықтары қанындағы әсерін спектрофотометрия әдісімен (*in vitro*) зерттелді; Пирогендік белсенділік кинетикалық хромогендік әдіспен зерттелді. Зерттеу объектісі TNT (Ti21Nb6Ta) және BT-6 (Ti-6Al-4V) (бақылау тобы) металл қорытпалары болып табылады.

Нәтижелері. *In vitro* зерттеулер TNT және BT-6 металл қорытпаларынан алынған сулы сығындылардың өсірілген адамның фибробласттарына және *in vitro* периостальды жасушаларына цитотоксикалық әсер етпейтінін көрсетті. TNT және BT-6 қорытпаларының сулы сығындыларының гемолитикалық және пирогендік белсенділігі жоқ екені анықталды.

Қорытынды. Жүргізілген зерттеулер TNT қорытпасының қауіпсіздігі мен биойүлесімділігінің жоғары деңгейін көрсетеді, бұл *in vitro* сынақтарының жиынтығымен дәлелденді. Жалпы қабылданған гигиеналық классификацияға сәйкес TNT (Ti21Nb6Ta) және BT-6 (Ti-6Al-4V) металл қорытпаларын 4-ші қауіптілік классы – төмен қауіпті заттарға жатқызуға болады (ГОСТ 12.1.007-76).

Түйін сөздер: металл қорытпасы, Ti-Nb-Ta, уыттылық, биойүлесімділік, гемолитиз, пирогенділік.

**Оценка биологической безопасности сплавов металлов TNT (Ti21Nb6Ta) и BT-6 (Ti-6Al-4V)**

Батпенев Н.Д.<sup>1</sup>, Бекарисов О.С.<sup>2</sup>, Оспанов К.Т.<sup>3</sup>, Батпен А.Н.<sup>4</sup>, Римашевский Д.В.<sup>5</sup>, Плотников С.В.<sup>6</sup>, Сагинова Д.А.<sup>7</sup>, Огай В.Б.<sup>8</sup>, Азаматов Б.Н.<sup>9</sup>, Калжанов А.Б.<sup>10</sup>, Маратулы Б.<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Основатель и первый директор Научно-исследовательского института травматологии и ортопедии, Президент Казахстанской Ассоциации травматологов-ортопедов, Заслуженный деятель Казахстана, Лауреат Государственной премии Республики Казахстан имени Аль-Фараби в области науки и техники, Врач ортопед-травматолог

<sup>2</sup> Директор Национального научного центра травматологии и ортопедии имени академика Батпенева Н.Д., Астана, Казахстан. E-mail: bekarisov\_o@nscto.kz

<sup>3</sup> Руководитель Центра научных прикладных исследований, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Батпенева Н.Д., Астана, Казахстан. E-mail: ospanov.niito@mail.ru

<sup>4</sup> Заместитель директора по научной работе и стратегии, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Батпенева Н.Д., Астана, Казахстан. E-mail: batpen\_a@nscto.kz

<sup>5</sup> Доцент кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация. E-mail: drimashe@yandex.ru

<sup>6</sup> Профессор Факультета базовой инженерной подготовки, Восточно-Казахстанский технический университет имени Д.Серікбаева, Усть-Каменогорск, Казахстан. E-mail: splotnikov@ektu.kz

<sup>7</sup> Руководитель Научного центра прикладных исследований, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н.Д., Астана, Казахстан. E-mail: sa\_dina@mail.ru

<sup>8</sup> Управляющий директор по науке, Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан. E-mail: ogay@biocenter.kz

<sup>9</sup> Руководитель Центра компетенций «Smart engineering», Восточно-Казахстанский технический университет имени Д.Серикбаева, Усть-Каменогорск, Казахстан. E-mail: Azamatovu@mail.ru

<sup>10</sup> PhD докторант Медицинского университета Караганды, Караганды, Казахстан. E-mail: kalzhan9320@gmail.com

<sup>11</sup> Инженер-исследователь Центра компетенции «Smart Engineering», Восточно-Казахстанский технический университет имени Д.Серикбаева, Усть-Каменогорск, Казахстан. E-mail: baurzhanmaratuly@mail.ru

## Резюме

Внедрение современных технологий в травматологии и ортопедии, таких как погружные фиксаторы и новые биометаллические сплавы, привело к качественному изменению подходов к лечению, но остается актуальным применение новых материалов при изготовлении имплантатов.

Цель исследования: изучить биосовместимость сплава из титана, тантала и ниобия (Ti21Nb6Ta) в условиях *in vitro*.

Методы. В исследовании изучались токсические воздействия водных вытяжек из TNT (Ti21Nb6Ta) и VT-6 (Ti-6Al-4V) на фибробласты и клетки надкостницы человека в условиях (*in vitro*) при помощи МТТ-теста; гемолитическая активность сплавов TNT и VT-6 на крови экспериментальных животных - крыс породы Wistar (*in vitro*) методом спектрофотометрии; так же исследовалась пирогенная активность кинетическим хромогенным методом. Объектом исследования являются сплавы металлов TNT (Ti21Nb6Ta) и VT-6 (Ti-6Al-4V) (группа контроля).

Результаты. Исследования *in vitro* показали, что водные вытяжки из сплавов металлов TNT и VT-6 не оказывают цитотоксического действия на культивируемые фибробласты и клетки надкостницы человека в условиях *in vitro*. Выявлено, что водные вытяжки сплавов TNT и VT-6 не обладают гемолитической и пирогенной активностью.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют о высоком уровне безопасности и биосовместимости сплава TNT, что доказано комплексом проведенных *in vitro* тестов. Таким образом, по общепринятой гигиенической классификации сплавы металлов TNT (Ti21Nb6Ta) и VT-6 (Ti-6Al-4V) можно отнести к 4 классу опасности – малоопасным веществам (ГОСТ 12.1.007-76).

Ключевые слова: сплав металла, Ti-Nb-Ta, токсичность, биосовместимость, гемолиз, пирогенность.

<https://doi.org/10.52889/1684-9280-2023-4-70-13-20>  
 УДК 616-089.23; 616-001; 615.477.2; 616-089.28/29; 616:579.61  
 МРНТИ 76.29.41; 76.03.43

Оригинальная статья

## Анализ эффективности локального протокола диагностики перипротезной инфекции

[Овсянкин А.В.](#)<sup>1</sup>, [Гузюкина С.А.](#)<sup>2</sup>, [Головина Е.А.](#)<sup>3</sup>, [Зиновьев М.П.](#)<sup>4</sup>,  
[Коршунов Д.Ю.](#)<sup>5</sup>, [Мищенко В.М.](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Главный врач, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; заведующий кафедрой травматологии и ортопедии с военно-полевой хирургией, Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация. E-mail: Anatoly.Ovsjankin@orthosmolensk.ru

<sup>2</sup> Заведующая клинико-диагностической лаборатории, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Смоленск, Российская Федерация. E-mail: sguzykina@yandex.ru

<sup>3</sup> Врач бактериолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Смоленск, Российская Федерация. E-mail: Elena.Golovina@orthosmolensk.ru

<sup>4</sup> Врач травматолог-ортопед, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Смоленск, Российская Федерация. E-mail: max\_travma@mail.ru

<sup>5</sup> Врач травматолог-ортопед, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Смоленск, Российская Федерация. E-mail: Dmitry.Korshunov@orthosmolensk.ru

<sup>6</sup> Клинический фармаколог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Смоленск, Российская Федерация. E-mail: Vladimir.Mishchenko@orthosmolensk.ru

### Резюме

Диагноз перипротезной инфекции является сложной задачей, поскольку не существует абсолютного теста для подтверждения или исключения инфекции. Нами был разработан локальный протокол диагностики перипротезной инфекции для использования комбинации диагностических исследований с наиболее высоким уровнем чувствительности и специфичности.

**Цель исследования:** оценить эффективность локального протокола диагностики перипротезной инфекции для определения тактики хирургического лечения.

**Методы.** Нами проанализировано 283 ревизии, прошедших за 2020-2022 гг. в условиях Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Смоленск, Российская Федерация). Под наблюдением находились пациенты с предварительным диагнозом асептическая нестабильность компонентов эндопротеза коленного/тазобедренного сустава и перипротезной инфекции. Все больные были обследованы в соответствии с локальным протоколом диагностики, включающем в себя клинические и рентгенологические данные, С-реактивный белок и СОЭ, анализ клеточного состава синовиальной жидкости, микробиологическое исследование биоптатов, компонентов эндопротеза, плановое и срочное гистологическое исследование. Окончательный диагноз устанавливался с учетом клинических и лабораторных данных. Эффективность оценивалась по отсроченным результатам лечения.

**Результаты.** Положительные микробиологические культуры были выделены у 165 пациентов (58%), у 150-повышенный цитоз синовиальной жидкости (53%), лейкоцитарная эстераза была повышена в 147 случаях, по результатам срочного гистологического исследования получено 159 заключений «мембрана инфекционного типа» (56%), комбинация повышенных С-реактивный белок и СОЭ наблюдалась в 93 случаях.

**Выводы.** Анализ данных локального протокола диагностики перипротезной инфекции показал, что каждый этап диагностики позволяет выявить дополнительные случаи инфекции, поэтому всем пациентам, поступающим на ревизионное эндопротезирование следует проводить обследование на протяжении всей госпитализации. Включение срочной гистологической диагностики на интраоперационном этапе позволяет своевременно изменить тактику хирургического лечения. В целом локальный протокол поэтапной диагностики перипротезной инфекции с включением срочного гистологического исследования помогает повысить шансы успешного исхода операции ревизионного эндопротезирования независимо от природы расшатывания.

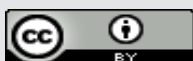
**Ключевые слова:** эндопротезирование коленного сустава, эндопротезирование тазобедренного сустава, перипротезная инфекция, протокол диагностики, локальный протокол диагностики, оценка эффективности.

Corresponding author: Svetlana Guzyukina, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation.  
 Postal code: 214031  
 Address: Russian Federation, Smolensk, Stroiteley Avenue, 29.  
 Phone: +8(920)301-89-65  
 E-mail: sguzykina@yandex.ru

J Trauma Ortho Kaz 2023; 4 (70): 13-20

Received: 18-08-2023

Accepted: 02-10-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Введение

Тотальное эндопротезирование является одним из самых прогрессивных методов лечения патологии крупных суставов в современной клинической практике. В мире количество таких операций составляет более 1,5 млн. в год, и это количество неуклонно растет. Ожидается, что к 2025 году оно достигнет 2,1 млн., а к 2030 году – 4,4 млн [1,2]. Здравоохранение Российской Федерации так же следует общемировым тенденциям. Согласно данным Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, в 2015 году в России выполнено 101 665 артропластик суставов, из них 61 224 (60,2%) эндопротезирований тазобедренного сустава, 37 372 (36,8%) - коленного сустава и 3 069 (3,1%) - других суставов [3].

С ростом числа первичных артропластик неизменно увеличивается и количество пациентов с инфекционными осложнениями. По данным австралийского регистра за 2018 год среди всех причин ревизионных вмешательств на тазобедренном суставе перипротезная инфекция (ППИ) стоит на четвертом месте и составляет 18,1% [4]. Согласно сведениям российских авторов, частота ревизий после эндопротезирования тазобедренного сустава составляет 16,6% от количества выполненных операций, причем на долю инфекции приходится 50,3% [5].

В структуре ревизионных вмешательств на коленном суставе на долю ППИ приходится от 25 до 56% [6].

## Материалы и методы

Нами проанализировано 283 пациента, поступивших на ревизионное протезирование коленного и тазобедренного суставов, прошедших в Федеральном центре травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Смоленск, Российская Федерация) за 2020-2022 годы (157 женщин и 126 мужчин). Средний возраст составил 63,5±9,5 лет. В исследование были включены больные с предварительным диагнозом септическая и асептическая нестабильность компонентов эндопротеза коленного или тазобедренного сустава, 179 пациентов поступили с предварительным диагнозом асептическое расшатывание эндопротеза и 104 пациента с подозрением на ППИ. В группе пациентов с предварительным диагнозом асептической нестабильности прошло 115 пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава и 64 пациента после артропластики коленного сустава, подозрение на инфекционную природу расшатывания имели 59 пациентов с патологией тазобедренного и 45 пациентов с патологией коленного сустава. Все больные были обследованы в соответствии с локальным протоколом диагностики.

Диагноз характера осложнений тотальной артропластики на догоспитальном этапе базировался на клинических, рентгенологических и лабораторных данных. В условиях Центра проводилась верификация первоначального диагноза в соответствии с локальным протоколом: сбор анамнеза, оценка статуса и коморбидного фона пациента, проводились дополнительные исследования, такие как рентгенография, при необходимости фистулография, спиральная компьютерная томография, лабораторные исследования (СОЭ, С-реактивный белок,

Ключом к успешному лечению ППИ является диагностика инфекционного состояния с выявлением возбудителя. При наличии болевого синдрома после эндопротезирования, прежде всего, необходимо исключить ППИ, своевременное выявление которой увеличивает шансы на благоприятный исход лечения [7-10]. Диагноз ППИ является сложной задачей, поскольку не существует абсолютного теста для подтверждения или исключения инфекции. Следовательно, мы должны использовать комбинацию диагностических исследований, которые, помимо их доступности, могут быть инвазивными и не инвазивными, обладать достаточными уровнями чувствительности и специфичности.

На основе клинических рекомендаций, материалов согласительных конференций, алгоритмов зарубежных коллег и собственного опыта, нами был разработан локальный протокол диагностики ППИ, предполагающий обследование пациентов в течение всей госпитализации с включением срочного гистологического исследования.

**Цели исследования:** оценить эффективность локального протокола диагностики перипротезной инфекции Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Смоленск, Российская Федерация) для определения тактики хирургического лечения.

цитологическое и микробиологическое исследование синовиальной жидкости).

На интраоперационном этапе выполняли артроцентез, аспират отправляли в закрытом шприце для проведения бактериологического исследования, в пробирке с КЗ-ЭДТА - для цитологического исследования и, если примесь крови была не значительной, теста на лейкоцитарную эстеразу.

При этом сложные образцы синовиальной жидкости (повышенной вязкости) разводили 1:10 раствором лидазы на фосфатно-солевом буфере, дифференциальный подсчет цитоза производили на гематологическом анализаторе Sysmex XN-550 в режиме измерения биологических жидкостей. Результаты исследования геморрагических образцов после подсчета на гемоцитометре пересчитывали с помощью разработанного нами калькулятора с использованием общего анализа крови пациента.

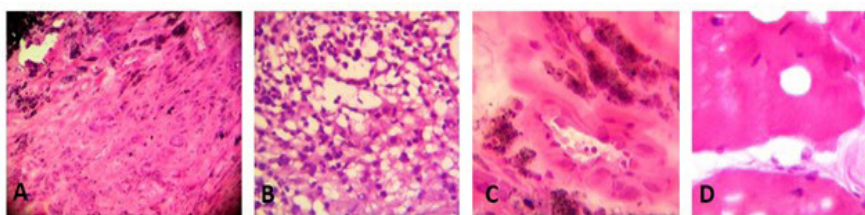
Кусочки мягкой ткани (из наиболее скомпрометированных участков) объемом 3-5 см<sup>3</sup> забирали в процессе операции, помещали в стерильные одноразовые пробирки с бульоном Шедлера, предназначенные для условно стерильных жидкостей. Удаленные компоненты эндопротеза с физиологическим раствором в стерильном пакете Стомахер направлялись в клиничко-диагностическую лабораторию для предварительной обработки в ультразвуковой мойке с последующим бактериологическим исследованием соникационной жидкости.

В случаях выделения высоковирулентного микроорганизма из одного образца или низковирулентных штаммов не менее чем в двух образцах

результаты считали диагностически значимыми. При выделении микроорганизмов использовали методики, соответствующие международным стандартам микробиологических исследований (Standards for microbiology investigations). Видовую идентификацию и антибиотикочувствительность определяли на автоматическом бактериологическом анализаторе Micro Scan Walk Away 96 Plus (Beckman Coulter, США) в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (2021) [11].

С целью проведения экстренного гистологического исследования, после удаления компонентов эндопротеза острым способом с поверхности кости забиралась мягкотканная прослойка, расположенная непосредственно между костью и протезом или костью и цементом. Для

забора из канала бедренной кости - после удаления ножки эндопротеза забиралась мягкотканная прослойка между цементом и костью. Если этого было сделать невозможно - материал из-под компонента эндопротеза. Непосредственно после забора биоматериала, перипротезная мембрана отправлялась на исследование в пластиковом контейнере без консервантов. Исследование проводили с помощью микротом-криостата NM 525 NX (Thermo Fisher Scientific, США) при рабочей температуре 25-28°C, обезживали в спирте и окрашивали гематоксилином и эозином. Материал изучался врачом-патологоанатомом при помощи биомедицинского микроскопа Primo Star (Carl Zeiss, Германия). Через 15-20 минут получали заключение и незамедлительно сообщали в операционную. Рисунок 1 содержит морфологические типы ППИ.



*А-тип износа, В-инфекционный тип, С-комбинированный тип, D-индифферентный тип*  
Рисунок 1 - Морфологические типы перипротезной мембраны

Для плановой гистологии кусочки компроментированной мягкой и костной ткани объемом 3-5 см<sup>3</sup> в количестве 3-5-ти образцов помещали в нестерильные контейнеры. В лаборатории биоптаты заливали 10-20 мл 10% формалина (pH 7,4). Фрагменты костной ткани предварительно декальцинировали с помощью декальцинатора SAKURA TDE TM 30 (Япония). Затем обезживали в спиртах с использованием установки проводки материала «Карусель» STP-120 и заливали в парафин, применяя станцию для заливки парафином MPS/P2 (SLEE Medical, Германия). Срезы толщиной 5-6 мкм получали с помощью санного микротомы Microm HM 430 (Thermo Fisher Scientific, США). Окраску проводили гематоксилином и эозином (Био-Витрум,

Россия). Микроскопическое исследование проводили с помощью микроскопа Levenhuk D870T (Levenhuk, США) в комплектации цифровой камерой Levenhuk C800 NG (Levenhuk, США).

Количество полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПЯН) подсчитывали минимум в 5-ти полях зрения, используя классификацию Кренна и Моравица (2012). При наличии 5-ти и более ПЯН не менее чем в 5-ти полях зрения определяли инфекционный тип мембраны. При количестве ПЯН менее 5-ти во всех полях зрения диагноз ППИ исключался. Все образцы интерпретировались врачом-патологоанатомом независимо от предоперационного обследования пациентов.

## Результаты

По результатам дооперационного скрининга у пациентов первой группы сравнения (с предварительным диагнозом асептическая нестабильность эндопротеза) рост микроорганизмов наблюдался в 33 случаях (17%). При этом в пяти образцах был выявлен рост высоковирулентной флоры (3 образца с ростом *Staphylococcus aureus* и 2 - *Escherichia coli*) и в семнадцати - рост низковирулентной флоры (преимущественно *Staphylococcus epidermidis*, CNS). Повышение количества лейкоцитов с высокой долей полиморфно-ядерных нейтрофилов суставного аспирата в данной когорте пациентов было установлено только в 36 случаях. Сывороточные маркеры превышали установленные значения международного консенсуса по ППИ 2018 года у 12 пациентов.

Во второй группе пациентов с подозрением на ППИ рост микроорганизмов был выявлен в 62 из 104 случаев. У 57 пациентов наблюдался рост высоковирулентной флоры (с преобладанием *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*,

*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*) и только у пяти были получены низковирулентные штаммы (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*). Повышенный цитоз синовиальной жидкости в данной группе отмечался в 74 случаях, что составило 71% от всей когорты пациентов. По анализу данных исследования сывороточных маркеров, в 81 случае наблюдалась комбинация повышенных СОЭ и СРБ.

Таким образом, к интраоперационному этапу в первой группе сравнения у пяти пациентов был установлен диагноз ППИ, у 55 пациентов диагноз требовал дополнительных подтверждающих критериев.

Во второй группе сравнения диагноз был подтвержден 62 пациентам, у 39 данные за инфекционный процесс требовали дополнительной верификации.

На интраоперационном этапе по результатам экстренного гистологического исследования только 8 случаев из 94 были расценены как асептические,

у 86 пациентов инфекция была подтверждена. Решение об изменении хирургической тактики лечения принималось оперирующим травматологом-ортопедом.

По результатам комплексной послеоперационной оценки в первой группе пациентов

были выявлены еще шесть случаев ППИ, что позволило скорректировать антибактериальную терапию.

Таким образом, каждый этап протокола позволил нам выявить дополнительные случаи инфекции.

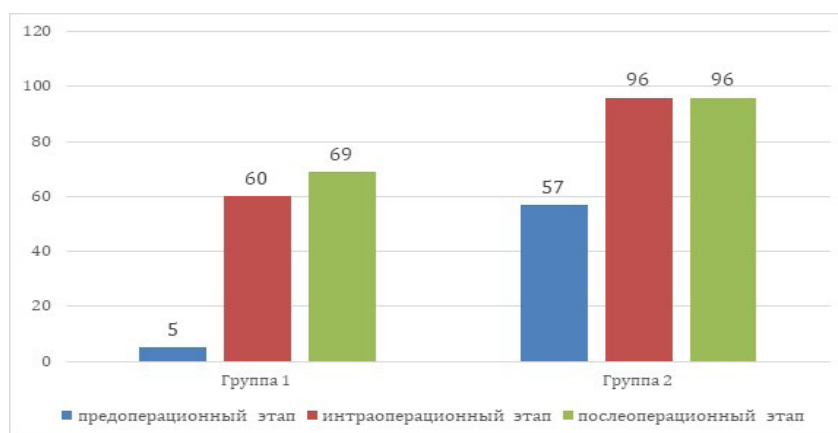


Рисунок 2 – Выявление перипротезной инфекции в зависимости от этапа диагностики

Окончательный диагноз устанавливался с учетом клинических и лабораторных данных с использованием алгоритма MSIS/ICM 2018, что являлось определяющим в выборе хирургической тактики. Диагностическая ценность методов оценивалась в сравнении с результатами микробиологических исследований биоматериала, полученного на интраоперационном этапе. Эффективность алгоритма в целом проводилась по отсроченным результатам

лечения. По данным обследования в общей когорте пациентов, положительные микробиологические культуры были выделены у 165 пациентов (58%), 150 повышенных цитоза синовиальной жидкости (53%), положительная лейкоцитарная эстераза в 147 случаях, 160 заключений мембрана инфекционного типа по результатам гистологических исследований (52%) и 93 комбинации повышенных СОЭ и С-реактивный белок (таблица 1).

Таблица 1 - Результаты поэтапных лабораторных исследований пациентов, абс

Группы пациентов (предварительный диагноз)		Асептическое расшатывание	Перипротезная инфекция	Итого
Количество пациентов, абс		179	104	283
Цитоз синовиальной жидкости	Предоперационный этап	36	96	132
	Интраоперационный этап	11	7	18
	Итого	47	103	150
Лейкоцитарная эстераза	Предоперационный этап	34	96	130
	Интраоперационный этап	10	7	17
	Итого	44	103	147
Положительные	Предоперационный этап	34	96	130
	Интраоперационный этап	10	7	17
	Итого	44	103	147
Повышение СОЭ и С-реактивного белка	Предоперационный этап	12	81	93
Гистология	Экстренное гистологическое исследование	68	91	159
	Парафиновые срезы	69	91	160
	Предоперационный этап	33	62	69
	Интраоперационный этап	62	96	96
	итого	69	96	165

По данным нашего исследования посев синовиальной жидкости на предоперационном этапе в 42% случаев помог выявить возбудителя инфекции, что повлияло на тактику хирургического лечения данных пациентов. Результаты экстренного гистологического исследования помогли выявить дополнительно 53% случаев инфекционных

осложнений, показывая при этом наибольшую чувствительность и специфичность. Исследование показателей клеточного состава синовиальной жидкости обладает достаточно высокой специфичностью, но показатели чувствительности теста позволяют использовать его только в комбинации с другими методами (таблица 2).



Таблица 2 – Соотношение применимых методов исследования относительно к данным микробиологии, %

Критерий/Показатели	Цитоз синовиальной жидкости	Лейкоцитарная эстераза	Положительные микробиологические культуры	Повышение СОЭ и С-реактивного белка	Гистология
Чувствительность	89,09% (83,31-93,41)	89,09% (83,31-93,41)	89,09% (83,31-93,41)	53,33% (45,42-61,13)	96,36% (92,25-98,65)
Специфичность	97,46% (92,75-99,47)	100% (96,70-100,00)	100% (96,70-100,00)	95,76% (90,39-98,61)	100% (96,92 -100,00)
Положительный коэффициент правдоподобия	35,04 (11,45-107,23)			12,59% (5,28-30,03)	
Отрицательный коэффициент правдоподобия	0,11 (0,07-0,17)	0,11 (0,07-0,17)	0,11 (0,07-0,17)	0,49 (0,41-0,58)	0,04 (0,02 - 0,08)
Распространенность заболевания	58,3% (52,32- 64,11)	58,3% (52,32- 64,11)	58,3% (52,32-64,11)	58,3% (52,32- 64,11)	58,3% (52,32- 64,11)
Положительное прогностическое значение	98% (94,12-99,34)	100%	100%	94,62% (88,06-97,67)	100%
Отрицательное прогностическое значение	86,47% (80,50-90,82)	86,76% (80,91-91,02)	86,76% (80,91-91,02)	59,47% (55,38-63,44)	95,16% (89,97-97,73)
Точность	92,58% (88,88-95,35)	93,64% (90,13-96,19)	93,64% (90,13-96,19)	71,02% (65,36-76,24)	97,88% (95,44-99,22)

## Обсуждение

Таким образом, уже на этапе дооперационного скрининга, мы смогли выявить инфекцию у 5 пациентов с предварительным диагнозом асептическое расшатывание компонентов эндопротеза, что подтверждает необходимость предоперационной диагностики в момент госпитализации с целью хирургического лечения.

Анализ данных локального протокола диагностики помог подтвердить ППИ у 165 пациентов (58%), у 118 пациентов (42%) инфекция не подтвердилась, что в значительной степени повлияло на хирургическую тактику лечения. 127 больным было выполнено одноэтапное ревизионное вмешательство, 156 - двухэтапная ревизия. В шести случаях на послеоперационном этапе проводилась коррекция антибактериальной терапии по результатам комплексной послеоперационной оценки. Длительность наблюдения на катамнезе - до 3 лет. После одноэтапного ревизионного эндопротезирования рецидивов инфекции не наблюдалось, после двухэтапных ревизий - два рецидива.

Значительные расхождения по результатам посевов синовиальной жидкости и интраоперационного материала не позволяют исключить инфекционную природу расшатывания на момент операции. Гистологическое исследование замороженных срезов

## Выводы

Данные нашего исследования показали, что каждый этап диагностики позволил нам выявить дополнительные случаи ППИ, поэтому всем пациентам, поступающим на ревизионное эндопротезирование, следует проводить обследование на протяжении всего периода госпитализации. Включение срочной гистологической диагностики на интраоперационном этапе позволяет своевременно изменить тактику хирургического лечения.

В целом локальный протокол поэтапной диагностики с включением срочного гистологического исследования помогает повысить шансы успешного исхода операции ревизионного эндопротезирования независимо от природы расшатывания.

существенно увеличивает выявляемость инфекции на интраоперационном этапе, имея достоверность, близкую к плановому гистологическому исследованию парафиновых срезов, которое является одним из основных критериев верификации диагноза ППИ. При этом свежемороженые срезы интраоперационного материала в комбинации с результатами предоперационного скрининга способны повлиять на тактику хирургического лечения и послеоперационного ведения пациента. В нашем исследовании расхождение между срочным и плановым гистологическим исследованием составило 0,01% (один случай в группе пациентов с асептическим расшатыванием). Выявление дополнительных критериев инфекции на протяжении всей госпитализации повышает шансы на успешный исход.

**Конфликт интересов.** Авторы работы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Внешних источников нет.

**Вклад авторов.** Концептуализация - Г.С.А., О.А.В.; методология - Г.С.А., Г.Е.А.; проверка - О.А.В.; формальный анализ - Г.С.А., Г.Е.А., З.М.П., К.Д.Ю., М.В.М.; написание (оригинальная черновая подготовка) - Г.С.А.; написание (обзор и редактирование) - Г.С.А., З.М.П., Г.Е.А., О.А.В.

## Литература

1. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К. и др. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2016. – Т. 22. - №1. – С. 33-45. [[Google Scholar](#)]
1. Vinkler T., Trampush A., Rents N., Perka K. i dr. Klassifikatsiia i algoritm diagnostiki i lecheniia periproteznoi infektsii tazobedrennogo sustava (Classification and algorithm for diagnosis and treatment of periprosthetic infection of the hip joint) [in Russian]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016; 22(1): 33-45. [[Google Scholar](#)]
2. Kremers H.M., Larson D.R., Crowson C.S., Kremers W.K. et al. Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 2015; 97: 1386-97. [[Crossref](#)]
3. Еськин Н.А., Андреева Т.М. Состояние амбулаторной специализированной травматолого-ортопедической помощи населению в Российской Федерации. Перспективы развития // Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова. - 2017. - Т. 24. - №4. - С. 5-11. [[Crossref](#)]
3. Es'kin N.A., Andreeva T.M. Sostoianie ambulatornoj spetsializirovannoi travmatologo-ortopedicheskoi pomoshchi naseleniiu v Rossiiskoi Federatsii. Perspektivy razvitiia (The state of outpatient specialized traumatology and orthopedic care for the population in the Russian Federation. Development prospects) [in Russian]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im N.N. Priorova*. 2017; 24(4): 5-11. [[Crossref](#)]
4. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry (AOANJRR). Hip, Knee & Shoulder Arthroplasty: 2018. Annual Report. Adelaide: AOA, 2018; Electronic resource [Cited 23 Aug 2023]. Available from URL: <https://aoanjrr.sahmri.com/annual-reports-2018>
5. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Денисов А.О., Ахмедиллов М.А. и др. Что изменилось в структуре ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в последние годы? // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25. - №4. – С. 9-27. [[Crossref](#)]
5. Shubniakov I.I., Tikhilov R.M., Denisov A.O., Akhmedilov M.A. i dr. Chto izmenilos' v strukture revizionnogo endoprotezirovaniia tazobedrennogo sustava v poslednie gody? (What has changed in the structure of revision hip arthroplasty in recent years?) [in Russian]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2019; 25(4): 9-27. [[Crossref](#)]
6. McNally M., Sousa R., Wouthuyzen-Bakker M., Chen A.F. et al. The EBJS definition of periprosthetic joint infection: a practical guide for clinicians. *The Bone & Joint Journal. Bone Joint J*. 2021; 103-B(1): 18-25. [[Crossref](#)]
7. Postler A.E., Beyer F., Wegner T., Lütznier J. et al. Patient-reported outcomes after revision surgery compared to primary total hip arthroplasty. *Hip Int*. 2017; 27(2): 180-186. [[Crossref](#)]
8. Perka C., Haas N. [Periprosthetic infection]. *Chirurg*. 2011; 82(3): 218-26. [[Crossref](#)]
9. Романо К.Л., Божкова С. А., Артюх В., Романо Д., и др. Применение имплантатов с антибактериальным покрытием в ортопедии и травматологии: современное состояние проблемы //Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25. – №. 4. – С. 64-74. [[Crossref](#)]
9. Romano K.L., Bozhkova S. A., Artjuh V., Romano D., i dr. Primenenie implantatov s antibakterial'nym pokrytiem v ortopedii i travmatologii: sovremennoe sostojanie problemy (The use of implants with antibacterial coating in orthopedics and traumatology: the current state of the problem) [in Russian]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2019; 25(4): 4-74. [[Crossref](#)]
10. Мурылев В.Ю., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Рукин Я.А. и др. Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава // Врач. – 2018. – Т. 29. - №3. – С. 17-22. [[Crossref](#)]
10. Murylev V.Iu., Kukovenko G.A., Elizarov P.M., Rukin Ia.A. i dr. Periproteznaia infektsiia pri endoprotezirovanii tazobedrennogo sustava (Periprosthetic infection during hip replacement) [in Russian]. *Vrach*. 2018; 29(3): 17-22. [[Crossref](#)]
11. Shohat N., Tan T.L., Della Valle C. J., Calkins T. E., et al. Development and validation of an evidence-based algorithm for diagnosing periprosthetic joint infection. *The Journal of arthroplasty*, 2019; 34(11): 2730-2736. [[Crossref](#)]
12. Austin M.S., Ghanem E., Joshi A., Lindsay A. et al. A simple, cost-effective screening protocol to rule-out periprosthetic infection. *J Arthroplasty*. 2008; 23(1): 65-68. [[Crossref](#)]
13. Drago L., Clerici P., Morelli I., Ashok J. et al. The World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma (WAIOT) procedures for Microbiological Sampling and Processing for Periprosthetic Joint Infections (PJIs) and other Implant-Related Infections. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(7): 933. [[Crossref](#)]
14. McNally M., Sigmund I., Hotchen A., Sousa R. Making the diagnosis in prosthetic joint infection: a European view. *EFORT Open Reviews*, 2023; 8(5): 253-263. [[Crossref](#)]
15. Tischler E.H., Cavanaugh P.K., Parvizi J. Leukocyte Esterase Strip Test: Matched for Musculoskeletal Infection Society Criteria. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96(22): 1917-20. [[Crossref](#)]
16. Trampuz A., Piper K.E., Jacobson M.J., Hanssen A.D. et al. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *N Engl J Med*. 2007; 357(7): 654-63. [[Crossref](#)]
17. Krenn V., Morawietz L., Perino G, Kienapfel H. et al. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol Res Pract*. 2014; 210(12): 779-86. [[Crossref](#)]
18. Bori G., McNally M.A., Athanasou N. Histopathology in Periprosthetic Joint Infection: When Will the Morphomolecular Diagnosis Be a Reality. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 1412701. [[Crossref](#)]
19. Пантелеев А.Н., Божкова С.А., Тихилов Р.М., Каземирский А.В. и др. Экстренное гистологическое исследование в диагностике перипротезной инфекции при ревизионном эндопротезировании коленного сустава // Геней ортопедии. - 2023. - Т. 27, - № 5. - С.180-189. [[Crossref](#)]
19. Panteleev A.N., Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Kazemirskii A.V. i dr. Ekstrennoe gistologicheskoe issledovanie v diagnostike periproteznoi infektsii pri revizionnom endoprotezirovanii kolennogo sustava (Emergency histological examination in the diagnosis of periprosthetic infection during revision knee arthroplasty) [in Russian]. *Genii ortopedii*. 2023; 27(5): 180-189. [[Crossref](#)]
20. Пантелеев А.Н., Божкова С.А., Преображенский П.М., Каземирский А.В. Возможности выявления латентной ППИ при ревизионном эндопротезировании коленного сустава // Геней ортопедии. - 2021. - Т. 29. - №2. - С. 562-569. [[Crossref](#)]

Pantelev A.N., Bozhkova S.A., Preobrazhenskii P.M., Kazemirskii A.V. *Vozmozhnosti vyivleniia latentnoi PPI pri revizionnom endoprotezirovanii kolennogo sustava (Possibilities of detecting latent PJI during revision knee arthroplasty) [in Russian]. Genii ortopedii. 2021; 29(2): 562-569. [Crossref]*

### Протезмаңы инфекциясын диагностикалаудың жергілікті қолданыстағы хаттамасының тиімділігін бағалау

[Овсянкин А.В.](#)<sup>1</sup>, [Гузюкина С.А.](#)<sup>2</sup>, [Головина Е.А.](#)<sup>3</sup>, [Зиновьев М.П.](#)<sup>4</sup>,  
[Коршунов Д.Ю.](#)<sup>5</sup>, [Мищенко В.М.](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Травматология, ортопедия және эндопротездеу федералды орталығының бас дәрігері; Смоленск мемлекеттік медицина университетінің әскери-далалық хирургиясы бар травматология және ортопедия кафедрасының меңгерушісі, Смоленск, Ресей Федерациясы. E-mail: Anatoly.Ovsjankin@orthosmolensk.ru

<sup>2</sup> Клиникалық диагностикалық зертханасының меңгерушісі, Травматология, ортопедия және эндопротездеу федералды орталығы, Смоленск, Ресей Федерациясы. E-mail: sguzykina@yandex.ru

<sup>3</sup> Травматология, ортопедия және эндопротездеу федералды орталығының бактериологы, Смоленск, Ресей Федерациясы. E-mail: Elena.Golovina@orthosmolensk.ru

<sup>4</sup> Травматолог-ортопед, Травматология, ортопедия және эндопротездеу федералды орталығы, Смоленск, Ресей Федерациясы. E-mail: max\_travma@mail.ru

<sup>5</sup> Травматолог-ортопед, Травматология, ортопедия және эндопротездеу федералды орталығы, Смоленск, Ресей Федерациясы. E-mail: Dmitry.Korshunov@orthosmolensk.ru

<sup>6</sup> Клиникалық фармаколог, Травматология, ортопедия және эндопротездеу федералды орталығы, Смоленск, Ресей Федерациясы. E-mail: Vladimir.Mishchenko@orthosmolensk.ru

#### Түйіндеме

Протезмаңы инфекциясын диагностикалау әлі күнге қиындық тудыратын сұрақ болып келеді. Себебі инфекцияны растайтын немесе жоққа шығаратын тест жоқ. Сондықтан біз диагностикалық зерттеулердің жиынтығын қолдануымыз керек. Олар қолжетімділігімен қатар инвазивті және инвазивті емес болуы мүмкін. сезімталдық пен ерекшеліктің жеткілікті деңгейіне ие.

Зерттеудің мақсаты: хирургиялық емдеу тактикасын анықтау үшін протезмаңы инфекциясын диагностикалаудың Травматология, ортопедия және эндопротездеу федералды орталығының (Смоленск қ., Ресей Федерациясы) жергілікті хаттамасын қолдану тиімділігіне талдау жүргізу.

Әдістері. 2019-2021 жылдары өткен 299 ревизия талданды. Зерттеуге тізе немесе жамбас эндопротезі компоненттерінің септикалық және асептикалық тұрақсыздығы деген алдын ала диагнозы бар науқастар енгізілді. Барлық науқастар протезмаңы инфекциясын диагностикалаудың жергілікті хаттамасына сәйкес тексерілді. Клиникалық және рентгенологиялық деректерді, С-реактивті ақуыз және ЭТЖ, синовиальды сұйықтық лейкоциттерінің эстеразасын, пунктатты, тін үлгілерін және соникациялық сұйықтықты микробиологиялық зерттеуді, протезмаңы мембраналарының түрлері бойынша гистологиялық зерттеуді және синовиальды сұйықтықтың нысанды элементтерін есептеуді қамтиды. Соңғы диагноз клиникалық және зертханалық деректерді ескере отырып анықталды, бұл хирургиялық тактиканы таңдауда шешуші рөлде болды. Тиімділік кешіктірілген емдеу нәтижелері бойынша бағаланды.

Нәтижелер. Барлығы 165 (58%) науқастан оң микробиологиялық культура егіліп шықты. Оның ішінде 150 (53%) науқаста синовиальды сұйықтықтың цитозы, лейкоцитарлық эстеразаның жоғарылауы 147 жағдайда анықталды. Жедел жасалған гистологиялық зерттеудің нәтижесінде "инфекция типтес мембрана" қорытындысы 159 (56%) жағдайда, С-реактивті ақуыз бен ЭТЖ-ның кешенді жоғарылауы 93 жағдайда орын алды.

Қорытынды. Зерттеу хаттамасының деректерін талдау 158 (53%) науқаста протезмаңы инфекциясы диагнозын растауға көмектесті. Жалпы саны 141 (47%) науқаста инфекция расталмады және бұл хирургиялық емдеу тактикасын анықтады. Осы ретте 141 науқасқа бір сатылы тексеру араласуы, ал 158 науқасқа екі сатылы тексеру жүргізілді. Катamnездегі бақылау ұзақтығы (213 науқас) үш жылға дейін болды. Инфекцияның қайталануы байқалмады. Осылайша, біз жүргізген зерттеу нәтижелері бойынша бұл хаттама ірі буындарды толық эндопротездеуден кейін инфекциялық асқынуларды диагностикалаудың тиімді құралы болып табылады.

Түйін сөздер: тізе буынын эндопротездеу, жамбас буынын эндопротездеу, протезмаңы инфекциясы, диагностикалық хаттама, жергілікті диагностикалық хаттама, тиімділікті бағалау.

#### Analysis of the Effectiveness of the Local Protocol for the Diagnosis of Periprosthetic Infection

[Anatoly Ovsjankin](#)<sup>1</sup>, [Svetlana Guzyukina](#)<sup>2</sup>, [Yelena Golovina](#)<sup>3</sup>, [Maksim Zinoviyeu](#)<sup>4</sup>, [Dmitriy Korshunov](#)<sup>5</sup>,  
[Vladimir Mishchenko](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Chief physician of the Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics; Head of the Department of Traumatology and Orthopedics with Military Field Surgery, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation.

E-mail: Anatoly.Ovsjankin@orthosmolensk.ru

<sup>2</sup> Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation. E-mail: sguzykina@yandex.ru

<sup>3</sup> Bacteriologist of the Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Smolensk, Russian Federation.

E-mail: Elena.Golovina@orthosmolensk.ru

<sup>4</sup> Traumatologist-orthopedist of the Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Smolensk, Russian Federation.

E-mail: max\_travma@mail.ru

<sup>5</sup> Traumatologist-orthopedist of the Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Smolensk, Russian Federation.

E-mail: Dmitry.Korshunov@orthosmolensk.ru

<sup>6</sup> Clinical Pharmacologist of the Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Smolensk, Russian Federation.

E-mail: Vladimir.Mishchenko@orthosmolensk.ru

## Abstract

*The diagnosis of periprosthetic joint infection is a difficult task because there is no absolute test to confirm or rule out infection. We have developed a local protocol for diagnosing periprosthetic joint infection to use a combination of diagnostic studies with the highest level of sensitivity and specificity.*

*The purpose of the study: To evaluate the effectiveness of a local protocol for diagnosing periprosthetic joint infection to determine surgical treatment tactics.*

*Methods. We analyzed 283 audits that took place during 2020-2022 at the Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics (Smolensk, Russian Federation). Patients with a preliminary diagnosis of aseptic loosening of knee or hip joint endoprosthesis components and periprosthetic joint infection were monitored. All patients were examined in accordance with the local protocol for the diagnosis of periprosthetic joint infection, which includes clinical and radiological data, CRP and ESR, analysis of the cellular composition of synovial fluid, microbiological examination of biopsies, endoprosthesis components, planned and frozen sections. The final diagnosis was made taking into account clinical and laboratory data. The effectiveness was assessed by delayed treatment results.*

*Results. Positive microbiological cultures were isolated in 165 patients (58%), 150 patients had increased cytosis of synovial fluid (53%), leukocyte esterase was increased in 147 cases, according to the results of an urgent histological examination, 159 conclusions of «infectious type membrane» (56%) were obtained, a combination of increased ESR and CRP was observed in 93 cases.*

*Conclusions. Analysis of the local periprosthetic joint infection diagnostic protocol showed that each stage of diagnosis allows to identify additional cases of infection, therefore, all patients admitted for revision endoprosthetics should be examined throughout hospitalization. The inclusion of urgent histological diagnostics at the intraoperative stage makes it possible to change the tactics of surgical treatment in a timely manner. In general, the local protocol of step-by-step diagnosis of periprosthetic joint infection with the inclusion of urgent histological examination helps to increase the chances of a successful outcome of revision endoprosthesis surgery, regardless of the nature of loosening.*

*Key words: knee arthroplasty, hip arthroplasty, periprosthetic joint infection, diagnostic protocol, local diagnostic protocol, effectiveness assessment.*

<https://doi.org/10.52889/1684-9280-2023-4-70-21-30>  
ӘОЖ 616.7; 616-089.23; 616-001; 615.477.2; 616-089.28/29  
ҒТАХР 76.29.40; 76.29.41

Шолу мақала

## Тізе және жамбас буындарының идиопатиялық остеоартрозының дамуының генетикалық бейімділігі: Әдеби шолу

[Тоқтаров Т.А.](#)<sup>1</sup>, [Жолдыбаева Е.В.](#)<sup>2</sup>, [Балбосынов Б.Е.](#)<sup>3</sup>, [Раймағамбетов Е.К.](#)<sup>4</sup>,  
[Әбілмәжінов М.Т.](#)<sup>5</sup>, [Қарқын Қ.](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Астана медицина университетінің PhD докторанты, Астана, Қазақстан. E-mail: toktarov.tusya@gmail.com

<sup>2</sup> Ұлттық ұжымдық пайдалану ғылыми биотехнология зертханасының меңгерушісі, Ұлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: zholdybaeva@biocenter.kz

<sup>3</sup> Артроскопия және спорттық жарақат бөлімшесінің меңгерушісі, Академик Н.Ж. Батпенев атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: bagdat-1209@mail.ru

<sup>4</sup> №5 ортопедия бөлімінің меңгерушісі, Академик Н.Ж. Батпенев атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: 9992259@mail.ru

<sup>5</sup> Травматология және ортопедия кафедрасының меңгерушісі, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: abilmazhinov.m@amu.kz

<sup>6</sup> Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығының травматолог-ортопед резиденті, Астана, Қазақстан. E-mail: kkarkynuly1@gmail.com

### Түйіндеме

Остеоартроз - бұл шеміршек тінінің зақымдалуына және буындарды қоршап тұрған сүйектердің, байламдардың және бұлшықеттердің құрылымының өзгеруіне әкелетін дегенеративті буын ауруы. Көптеген зерттеулерге қарамастан остеоартроз ауруының дамуындағы кең өзгергіштік остеоартроздың пайда болуының нақты себебі туралы түсінік бермейді. Қолжетімді отандық әдебиет көздерінде остеоартроздың дамуының генетикалық факторлары туралы әлі күнге дейін ақпарат жоқ.

Бұл әдеби шолуда біз тізе мен жамбас остеоартрозының даму қаупімен генетикалық байланысты көрсететін кейбір деректерді талқылаймыз және генетикалық байланысты зерттеулерге назар аударатырып, осы саладағы соңғы жетістіктерді қорытындылаймыз.

Түйін сөздер: Остеоартроз, генетикалық зерттеулер, бір нуклеотидті полиморфизм.

Corresponding author: Toktarov Tusipkhan, PhD student of the Astana medical university, Astana, Kazakhstan.  
Postal code: Z10K8Y7  
Address: Kazakhstan, Astana, Beybitshilik 49 A  
Phone: +77052928127  
E-mail: toktarov.tusya@gmail.com

J Trauma Ortho Kaz 2023; 4 (70): 21-30  
Received: 12-06-2023  
Accepted: 29-07-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Кіріспе

Остеоартроз (ОА) - бұл шеміршек тінінің зақымдалуына және буындарды қоршап тұрған сүйектердің, байламдардың және бұлшықеттердің құрылымының өзгеруіне әкелетін дегенеративті буын ауруы. Бұл ең көп таралған және көбінесе егде жастағы адамдарда кездесетін буын ауруы. ОА жастан асқан адамдардың 40%-да кездеседі. Алайда, соңғы уақытта артроздың даму тенденциясы жас адамдарда көбейгендігі анықталып отыр [1].

Остеоартроздың негізгі белгілеріне - қозғалыс кезінде күшеюі мүмкін бірлескен ауырсыну, буындардағы қозғалыстардың құрысуы немесе шектелуі, қозғалыс кезінде буындардың қытырлауы мен сықырлауы, буындардың ісінуі мен қабынуы жатады. ОА дамуын, айқындылығын, дәрежесін және даму жылдамдығын көптеген факторлар айқындайды [2-5].

ОА патогенезі бірнеше негізгі механизмдерді қамтиды:

1) буындағы шеміршектің амортизация және тегіс қозғалыс функциясы. Егер бұл функция бұзылса, буында механикалық қысым жоғарылайды, бұл шеміршектің зақымдалуына және оның қалыңдығының төмендеуіне әкеледі, буында гидродинамика бұзылады [3,6,7,8,9].

2) шеміршек жасушааралық матрицаны синтездейтін арнайы жасушалардан - хондроциттерден тұрады. ОА кезінде жасушааралық матрицада компоненттердің құрамы мен санында өзгерістер болады, бұл шеміршектің серпімділігі мен механикалық беріктігінің төмендеуіне әкеледі [3,6,7,8-10].

3) буынның қалыпты жұмысы шеміршек пен басқа буын тіндерінің тұрақты жаңаруын қамтамасыз етеді. Алайда, ОА-да метаболизм бұзылады, бұл шеміршектің механикалық жүктемелерге төзімділігінің төмендеуіне әкеледі. Шеміршектің терең қабаттарында (ең үлкен жүктеме аймағында) хондроциттердің некрозымен қатар, синтетикалық функциясының жоғарылауымен жүретін протеогликан синтезі және басқа реактивті өзгерістер орын алады, яғни хондроциттердің гиперплазиясы мен көбеюі [3,6,8-10].

4) жүктемесі жоғары аймақтарда шеміршектің жұмсаруы және жарылуы, нәтижесінде фрагментация алаңдары пайда болады. Сүйектердің артикулярлық беткейінде механикалық шамадан тыс жүктеме артып, микроциркуляция бұзылады [3,8,11]. Бұл субхондралды остеоосклероздың дамуына, шеткі сүйек-шөміршек өсінділерінің – остеофиттердің пайда болуына ықпал етеді [10,12].

5) буын қуысындағы шөміршек және сүйек детриттері қабыну медиаторларын, лизосомалық

ферменттерді босата отырып, лейкоциттермен фагоцитозға ұшырайды, бұл синовиттің дамуына және ыдырау өнімдеріне бағытталған иммунологиялық реакцияларға әкеледі [1,6,8,10]. Қабынудың экссудативті-пролиферативті сипаты буынның жұмсақ тіндеріндегі фибросклеротикалық өзгерістерді тудырады. Синовиальды қабықтың талшықты пролиферациясы байқалады [6,8,13]. Субсиновиалды қабатта және буын капсуласында талшықты тіннің диффузды өсуі оның қалыңдауымен және склероз дамуымен бірге жүреді. Ауырсыну синдромына және қозғалыстың белсенді және пассивті көлемінің шектелуіне байланысты периартикулярлық бұлшықеттердің атрофиясы пайда болады [3,12,13]. ОА-дағы синовит қабыну медиаторларын: интерлейкиндерді (ИЛ), ісік некрозының факторын, колонияны ынталандыратын факторларды, P субстанциясын, простагландиндерді, плазминоген мен плазмин белсендіргіштерін, металлопротеиназаларды, катепсиндерді, супероксидті радикалдарды және т. б. белсендіру арқылы деструкция процесін күшейтеді. Алайда, басты рөл буын құрылымдарындағы катаболикалық процестерді күшейтетін фагоцитарлық, қабыну, иммундық және фермент жасушалық реакциялардың активтенуі аясында литикалық ферменттерді белсендіруге бағытталған [14,15,2,3].

Генетикалық ОА-бен сыртқы факторлардың әсерінен дамиды ОА арасындағы үздіксіз әсерлесуден, аурудың патогенезінде генетикалық және сыртқы факторлар бірлесіп әсер етуі мүмкін деген болжамды тұжырымдама жасауға болады [1]. Сондықтан тізе мен жамбас ОА-ның генетикалық вариациясының рөлін ашу арқылы осы аурудың патогенезі туралы түсінігімізді тереңдетеміз.

Біздің елде және шетелде көптеген ОА зерттеулеріне қарамастан, аурудың дамуындағы кең өзгергіштік ОА қалыптасуының нақты себебі туралы нақты түсінік бермейді. Қол жетімді отандық әдебиеттерде ОА дамуының генетикалық факторлары туралы әлі күнге дейін ақпарат жоқ.

Бұл әдеби шолуда біз тізе және жамбас ОА даму қаупімен генетикалық байланысты көрсететін кейбір деректерді талқылаймыз және генетикалық байланысты зерттеулерге назар аудара отырып, осы саладағы соңғы жетістіктерді қорытындылаймыз.

## Зерттеу әдістемесі

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and meta Analysis) ұсыныстарына сүйене отырып, Medline/PubMed, Embase, Google Scholar және Cochranе Library дерек қорларын пайдалана отырып, гендер және жамбас пен тізе ОА арасындағы корреляцияны бағалайтын тиісті зерттеулерді анықтау үшін жүйелі шолу жүргізілді. Шолу 2023 жылдың ақпанына дейін жарияланған және жарамдылық критерийлеріне сәйкес келетін мақалаларды қамтыды. Негізгі медициналық терминдер мен кілт сөздерді (MeSH) қолдана отырып жүйелі іздеу жүргізілді: жамбас

остеоартрозы, тізе остеоартрозы, бір нуклеотидті полиморфизм (SNP) немесе ген. Іздеу адамдарда жүргізілген және орыс және ағылшын тілдерінде жарияланған зерттеулермен шектелген. Тиісті зерттеулерді жіберіп алмау үшін енгізілген мақалалар мен шолулардағы сілтемелер қолмен тексерілді (1-сурет).



Сурет 1 - Сәйкес келетін зерттеулерді анықтау

## Молекулалық-генетикалық зерттеулер

Егіз зерттеулерде қол, тізе және жамбас буындарының рентгенографиялық анықталған ОА-да тұқым қуалайтын факторлардың үлесі 36%-дан 68%-ға дейін болатыны анықталды. Кейбір авторлардың пікірінше, генетикалық факторлардың ОА дамуына қосқан үлесі кем дегенде 65% құрайды [16]. ОА-ға тұқым қуалайтын бейімділіктің сипаты жынысына және бірлескен орналасуына байланысты өзгереді. Бұл жағдайда ОА-ның генетикалық компоненті әйелдерде айқынырақ болады, бұл сегрегациялық талдаумен расталады [17,18]. ОА-мен ауыратын науқастарда COL2A1 генінің нөлдік аллельдері табылды. ОА-ға бейімділіктің кандидаттық локустарына экстрацеллюлярлық шеміршек матрицасының қосымша құрылымдық ақуыздарын кодтайтын гендер жатады. Бұл локустарға COL11A1 және COL11A2 типті XI коллаген гендері, COL9A2 типті IX коллаген гені және олигомерлі матрицалық ақуыз гені COMP кіреді [17]. Бірнеше зерттеулерде COL2A1 және COMP гендік гаплотиптерінің тізе ОА-мен байланысы анықталды [19]. Дені сау адамдардан және ОА бар пациенттерден алынған хондроциттердің талданған 723 микроРНК-ның ішінде 7 микроРНК-да экспрессиядағы статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды, олардың біреуі ОА-да (hsa – miR-483-5p), ал алтауы қалыпты хондроциттерде шамадан тыс реттеледі (hsa-miR-149\*, hsa-miR-582-3p, hsa-miR-1227, hsa-miR-634, hsa-miR-576-5p, hsa-miR-641).

In silico жүргізілген талдау нәтижесінде, сау адамдар мен ОА бар пациенттерінің хондроциттерінде әртүрлі деңгейде экспрессияланатын микроРНК әсерінен ықтимал өзгеретін негізгі молекулалық жолдарға артикулярлық шеміршектің дамуына, жұмысына және бұзылуына қатысатын TGF- $\beta$ -, Wnt-, Erb- және mTOR-сигнал беру жолдары кіретінін көрсетті [20]. Дәнекер тінінің дисплазиясының белгілері жоқ жалпыланған ерте басталған ОА бар төрт отбасының бірінде pthr2 паратироид гормонының рецепторларының генінде миссенс мутациясы (A225S) табылды [21]. 32 науқас тізе ОА-ны тексеру кезінде smad3 генінде миссенс мутациясы анықталды. SMAD ақуыздары TGF- $\beta$  (трансформациялық өсу факторы  $\beta$ -трансформациялық өсу факторы  $\beta$ ) жолдарын реттейді, сүйек тінінің қалыптасуы мен қайта құрылуының негізгі реттеушісі ретінде қызмет етеді [22]. R324g спираль тәрізді ақуыз генінің нұсқасы бар әйелдерде жалпыланған ОА және жамбас буындарының ОА байланысы анықталды; r200w спираль тәрізді ақуыз нұсқасы бар әйелдерде тізе және жамбас буындарының ОА [23-25]. Австралияда

50 жастан асқан 134 егізде агрекан генінің VNTR-полиморфизмімен ОА байланысын зерттеу кезінде 27 аллельдің теріс әсерлері де, 25 және 28 аллельдердің протективті әсерлері де анықталды [26]. ОА-ның 2-ші хромосоманың екі локусымен байланысы анықталды –2q23–32 және 2q33-35. Бұл аймақтарда ОА патогенезіне әсер етуі мүмкін үш белгілі ген бар: V типті коллаген (COL5A2), фибронектин (FN1) және il-8 рецепторы (IL8R). Тұнба кластері ОА-ға бейімділікті көрсете алады [27]. Матрилин-3 кодтайтын MATN3 генінің жамбас ОА мен микросателлиттік полиморфизмі 3' UTR арасындағы байланыс анықталды [28]. Matn3 геніндегі rs8176070 полиморфизмінің қытайлардағы бастапқы ОА-мен сенімді байланысы анықталды [17]. Шеміршек тінінің құрылымдық ақуыздарын кодтамайтын екі кандидаттық локус анықталды: HLA гені – 6p хромосомасындағы кластер және 14q хромосомасындағы  $\alpha$ 1-антитрипсин гені-байланысты емес ОА науқастарының топтарында [29]. Әрі қарай M. Nakajima және басқалары жүргізілген зерттеулер HLA геніндегі өзгерістердің ОА даму қаупімен байланысын растады. Атап айтқанда, II/III класты HLA генінде rs7775228 және rs10947262 полиморфты нұсқалар қауымдастығы дәлелденді [30]. Шығармаларында M. Паттрик және басқалары HLA-a1b8 геніндегі полиморфты нұсқалары бар ОА дамуының мүмкіндігі анықталды [31]. ОА бар әйелдерде 4-ші хромосоманы зерттеу кезінде ілінісу талдауы IL-4 (IL-4R) рецепторын кодтайтын ген орналасқан 4q13.1-4q13.2 аймағындағы маркерлердің максималды тығыздығын көрсетті [32]. ОА-да il1r1 генімен полиморфты локустардың Ассоциациясы анықталды, ол rs2287047-мен айқын көрінеді [33]. Менопаузадан кейінгі 351 әйелді (45-64 жас) тексеру кезінде тізе ОА даму қаупі жоғары D дәрумені рецепторы генінің (VDR) TaqI-полиморфизм Ассоциациясы анықталды [17]. Адамның ангиотензинді түрлендіретін фермент генінің (ACE) 16-шы интронындағы инерциялық полиморфизм alu-шамамен 287 жұп нуклеотидтердің қайталанатын тізбегімен ұсынылған, аурудың ерте көрінуімен, тізе функциясының бұзылуымен және рентгенографиялық тұрғыдан ауыр бастапқы тізе ОА-мен оң корреляцияға ие [16]. Ерте қартаюмен байланысты KLOTNO генінің g395a полиморфты нұсқасының негізінен остеоциттердің түзілуімен дамидын қол буындарының ОА сезімталдығымен байланысы анықталды [22]. Mcf2l геніндегі полиморфты нұсқалармен ірі буындардың ОА байланысы анықталды, олар rs11842874-пен айқын көрінеді [34].

Эстрогенге рецептор генінің (ER- $\alpha$ ) intron 1T/crviii, intron 1A/GXbaI және exon 8 G/abtgi гаплотиптері бастапқы тізе ОА-мен байланысты болуы мүмкін және ER- $\alpha$  генінің генетикалық вариациялары ОА дамуына қатысуы мүмкін [35]. Ұлыбританиядағы аргосеп консорциумын зерттеу нәтижесінде ОА дамуымен GNL3 нуклеостемин генінде rs6976 полиморфты нұсқаларының қауымдастығы табылды [36]. ER- $\alpha$  генінің полиморфты локустарының тізе буындарының рентгенографиялық расталған ОА-мен және, атап айтқанда, остеоциттердің түзілуімен байланысы анықталды [37]. C.1092+3607(CA)(13-27) және C. 172(CAG)(8-34) гректердегі эстрогендерге (ER- $\beta$ ) рецепторлар гендерінің және андрогендерге (Ar) рецепторлардың және тізе буындарының ОА полиморфизмдері арасында байланыс орнатылды [38].

ОА биологиялық этиологиясына негізделген кандидат гендеріне көптеген зерттеулер жүргізілді, олар да қайталанбайтын болып шықты [39]. Репродуктивтіліктің болмауы көптеген факторларға, соның ішінде зерттеу қуатының жеткіліксіздігіне байланысты. Ерекшелігі - бұл GDF5, ол ОА-мен бірнеше рет байланыстырылған, бастапқыда гендік-

бағытталған зерттеулерде табылған. GDF5 қаққаның дамуы кезінде хондрогенезге және буын элементтерінің түзілуіне әсер етеді, бұл шеміршек пен буын аралық аймақтағы ақуыздың экспрессиясына сәйкес келеді [40]. Кандидат гендерін зерттеу алғаш рет rs143383 (5' аударылмаған аймақта) екі тәуелсіз жапон популяциясындағы жамбас ОА-мен байланысты екенін хабарлады (OR 1,79,  $p=1,8 \times 10^{-13}$ ) [41]. Бұл бір нуклеотидті полиморфизм (SNP) хондрогендік жасушалардағы GDF5 транскрипциясының төмендеуімен байланысты, нәтижесінде ақуыз экспрессиясының деңгейі төмендейді. Кейінірек бұл locus еуропалық популяциялардағы ОА-мен де байланысты екендігі анықталды (1-кесте) [42]. GDF5-тегі генетикалық вариация да өсумен байланысты болды [43]. Сондай-ақ, эксперименттік зерттеулерде байқалған тышқандардағы GDF5 деңгейінің төмендеуі кондиллярлық және буын байламдарының жеткіліксіздігінің дамуында көрінетін субхондральды сүйектің өзгерген жүктеме механизмдері мен өзгерістерін қамтиды деп болжануда [44].

Кесте 1 - Жамбас және тізе буындарының остеоартрозымен байланысты полиморфизмдер

Аллель қауіпін бір нуклеотидті полиморфизмі (SNP)	Ең жақын ген (дер)	OR	p	AF қауіп	Буын	Жынысы	Этникалық топ	ААҚ үшін болжамды функционалдық маңыздылығы	Мақалалар
rs143383-T	GDF5	1.79	$1.8 \times 10^{-13}$	0.74	ЖБ	Е және Ә	Азиялық	Хондрогенезге және буын элементтерінің қалыптасуына әсер етеді	Miyamoto Y. және т.б. [41]
rs143383-T	GDF5	1.16	$8.3 \times 10^{-9}$	N/A	ТБ	Е және Ә	Европейская		Valdes AM. және т.б. [42]
rs7639618-G	DVWA	1.43	$7.3 \times 10^{-11}$	0.63	ТБ	Е және Ә	Азиялық	Шеміршек метаболизміне қатысу	Miyamoto Y. және т.б. [46]
rs7775228-T	HLA-DQB1	1.34	$2.4 \times 10^{-8}$	0.62	ТБ	Е және Ә	Азиялық	Иммунологиялық механизмдерді қосу	Nakajima M. және т.б. [48]
rs10947262-C	BTNL2	1.31**	$5.1 \times 10^{-9**}$	0.58**	ТБ	Е және Ә	Азиялық Еуропалық	Иммунологиялық механизмдерді қосу	Nakajima M. және т.б. [48]
rs3815148-C*	COG5	1.14	$8 \times 10^{-8}$	0.23	ТБ	Е және Ә	Еуропалық	ОА Буын ортасына экспрессиясы	Kerkhof HJ. және т.б. [49]
rs4730250-G	DUS4L	1.17	$9.2 \times 10^{-9}$	0.17	ТБ	Е және Ә	Еуропалық	ОА Буын ортасына экспрессиясы	Evangelou E. и др. [50]
rs11842874-A	MCF2L	1.17	$2.1 \times 10^{-8}$	0.93	ТБ және ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	Ноцицепцияға және қаққа жүйесінің дамуына әсер етеді	Day-Williams A.G. және т.б. [34]
rs12982744-C	DOT1L	1.15†	$2.2 \times 10^{-8†}$	0.74‡	ЖБ	Е	Еуропалық	Өсу кезеңінде қаққаның дамуына әсер етеді	Castañо Betancourt MC. және т.б. [52]
rs6094710-A	NCOA3	1.28	$7.9 \times 10^{-9}$	0.04	ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	ОА-да шеміршектегі Экспрессия, сүйек метаболизмімен байланысты гормондарды реттеуге қатысу, хондроциттердің	Evangelou E. және т.б. [54]
rs6976-T	GLT8D1	1.12	$7.2 \times 10^{-11}$	0.37	ТБ және ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	Белгісіз	Zeqqini E. және т.б. [36]
rs11177-A	GNL3	1.12	$1.3 \times 10^{-10}$	0.38	ТБ және ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	Белгісіз	Zeqqini E. және т.б. [36]
rs4836732-C	ASTN2	1.2	$6.1 \times 10^{-10}$	0.47	ЖБ	Ә	Еуропалық	Белгісіз; нейрондық ақуызды реттейді	Zeqqini E. және т.б. [36]
rs9350591-T	FILIP1, SENP6	1.18	$2.4 \times 10^{-9}$	0.11	ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	Белгісіз; COL12A1 (жақын орналасқан) ген сүйек тінінің түзілуіне әсер етеді	Zeqqini E. және т.б. [36]



Кесте 1 (жалғасы) - Жамбас және тізе буындарының остеоартрозымен байланысты полиморфизмдер

Аллель қауіпінің бір нуклеотидті полиморфизмі (SNP)	Ең жақын ген (дер)	OR	p	AF қауіпі	Буын	Жынысы	Этникалық топ	ААҚ үшін болжамды функционалдық маңыздылығы	Мақалалар
rs10492367-T	KLHDC5, PTHLH	1.14	1.5×10 <sup>-8</sup>	0.19	ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	Қақпаның дамуына әсер етеді	Zeqqini E. және т.б. [36]
rs835487-G	CHST11	1.13	1.6×10 <sup>-8</sup>	0.34	ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	Шеміршектің дамуына әсері	Zeqqini E. және т.б. [36]
rs12107036-G*	TP63	1.21	6.7×10 <sup>-8</sup>	0.52	ТБ	Ә	Еуропалық	Белгісіз; тұлға формасын дамытуға қатысу	Zeqqini E. және т.б. [36]
rs8044769-C*	FTO	1.11	6.9×10 <sup>-8</sup>	0.5	ТБ және ЖБ	Ә	Еуропалық	Семіздік арқылы OA-ға әсер етеді	Panoutsopoulou K. және т.б. [61]
rs10948172-G*	SUPT3H, CDC5L	1.14	7.9×10 <sup>-8</sup>	0.29	ТБ және ЖБ	Е	Еуропалық	Белгісіз; RUNX2 (LD және жақын орналасқан) геннің сүйек дамуында реттеуші рөл бар	Komogi T. және т.б. [63]

\* SNP геномдық маңыздылығынан сәл төмен.  
\*\* Біріктірілген репликация мәндері.  
† Біріктірілген деректер жиынының мәндері.  
‡ 1000 геномдық мәліметтер базасынан еуропалықтардағы қауіп аллельдерінің жиілігі ([www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org)).  
OA: остеоартрит;  
SNP: бір нуклеотидті полиморфизм;  
AF: Аллель жиілігі;  
LD: байланыс тепе-теңдігі;  
N / A: деректер жоқ

Геномдық бірлестіктерді іздеу (GWAS) геномдағы жүздеген мың SNP зерттейді және күрделі аурулар мен белгілердің даму қауіпі бар ассоциацияларды құруға тырысады. Бұл зерттеулердің нәтижелері аурудың патогенезіне қатысатын негізгі жолдарды түсінуді жақсартуға көмектеседі және диагностикаға, емдеуге, алдын алуға, болжамды маркерлерге және жекелендірілген (дәл) терапияға жаңа тәсілдерге әкелуі мүмкін. Кешенді аурулар саласында мыңдаған SNP геномдық масштабтағы статистикалық маңыздылығы бар ауру қауіпімен сенімді түрде байланысты болды ( $p \leq 5 \times 10^{-8}$ ) [45]. OA үшін бірнеше шағын және орта GWAS өткізілді.

GWAS тізе OA-мен байланысқан 6 типті Альфа-4 (DVWA) коллагеніндегі rs7639618 миссенс нұсқасын анықтады және оны 2008 жылы жапон және біріккен жапон және Хань когорттарында геномдық маңыздылық деңгейінде ( $p = 7,3 \times 10^{-11}$ ) қайталады [46]. DVWA- $\beta$ -тубулинмен байланысатын, оның хондрогендік қызметін модуляциялайтын 276 аминқышқылды ақуыз [47]. Сондай-ақ, бұл ген адамның басқа тіндеріне қарағанда шеміршекте жоғары экспрессияланатыны анықталды, бұл адамның шеміршек алмасуына DVWA қатысуын көрсетеді (1-кесте).

Жапондық қатысушылардың тізе OA-на арналған басқа GWAS-да қосымша SNP rs7775228 (OR 1,34, 95% CI 1,21-1,49,  $p = 2,43 \times 10^{-8}$ ) және rs10947262 (OR 1,32, 95% CI 1,19-1,46;  $p = 6,73 \times 10^{-8}$ ) II/III класты HLA гендері бар аймақта (HLA-DQB1 және BTNL2) және еуропалықтарда қайталанды [48]. Бұл иммунологиялық механизмдер OA патогенезіне де ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді.

Treat-OA GWAS консорциумы еуропалықтардағы тізе OA бар 7q22 хромосомасындағы cog5-те rs3815148 қауымдастығын хабарлады және қайталады ( $p = 8 \times 10^{-8}$ ) [49]. COG5-тегі SNP басқа 5 іргелес гендердің (prkar2b, HBP1, GPR22, DUS4L және BCAP29) нұсқаларымен күшті тепе-теңдік емес гендік адгезияда (LD) болды, бұл функционалды маңызды гендерді анықтауды қиындатты. Сонымен қатар,

тышқандардағы эксперименттік зерттеулер OA жоқ тышқандарда GPR22 экспрессиясының жоқтығын, бірақ OA бар тышқандарда болғанын көрсетті [49].

Жүргізілген ауқымды мета-анализде және DUS4L-дегі SNP (rs4730250) қайта зерттеуінде геномдық деңгейде тізе OA-мен байланысты болды ( $p = 9,2 \times 10^{-9}$ ), бұл жоғары байланысқан гендердің кез келгені тізе OA даму қауіпіне ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді [50]. Бұл гендердің артикулярлық ортадағы экспрессиясы сонымен қатар HBP1 басымдықты әлеуетті биомаркер болуы мүмкін деген болжам жасай отырып, OA және бақылау тобы бар тәжірибелі топтағы шеміршек тіндерін пайдалана отырып, функционалдық талдау және ген экспрессиясын зерттеу арқылы расталды [51] (1-кесте).

DOT1L гені бастапқыда жамбас OA-дағы буын саңылауының ені эндофенотипімен байланысты болды - ( $p = 1,1 \times 10^{-11}$ ) [52]. Тышқандардағы эксперименттік зерттеудегі Функционалдық талдау хондрогенездегі DOT1L рөлін анықтады [52]. Дәл осы локус бұрын қақпаның өсуі мен дамуымен байланысты болды [51].

Еуропалық тектегі адамдарды қолданатын GWAS rs12982744-тің ерлердегі жамбас OA-мен байланысын анықтады ( $p = 7,8 \times 10^{-9}$ , OR 1,17, 95% CI 1,11-1,23) [53]. NCOA3 жанында орналасқан қосымша SNP (rs6094710) жамбас OA бойынша үлкен GWAS мета-анализінде талқыланды (OR 1,28, 95% CI 1.18-1.39,  $p = 7,9 \times 10^{-9}$ ) [54].

NCOA3 экспрессиясы бір буынның макроскопиялық әсер етпейтін шеміршегімен салыстырғанда OA-ға әсер ететін буын шеміршегінде төмендейді. NCOA3 экспрессиясының OA дамуына қатысуы түсініксіз болып қалады және зерттеуді қажет етеді, дегенмен сүйек метаболизмін гормоналды реттеуге қатысу, мысалы, қалқанша безінің гормондары немесе геннің хондроциттердің механотрансдукциясына қатысуы мүмкін (1-кесте) [51].

GWAS-arcogen консорциумының зерттеуі екі сатылы GWAS жүргізді, ол бүгінгі күнге дейін OA бойынша ең үлкен GWAS-пен аяқталды. Түпнұсқа GWAS жамбас және тізе OA (үлгі мөлшері: тәжірибе тобы: 3,177 адам және бақылау тобы: 4,894 адам) және Ұлыбританиядағы arcOGEN зерттеуінің бөлігі ретінде жүргізілген репликация геномдық маңыздылық деңгейінде бірде бір локусты анықтаған жоқ, бұл күрделілік пен күрделілікті ескере отырып, үлгі өлшемін ұлғайту және OA фенотипін қатаң анықтау қажеттілігін көрсетеді аурудың гетерогенділігі [55].

Бастапқы GWAS интерполяциясынан кейін және MCF2L-де SNP (rs11842874) Мета-анализінен кейін геномдық маңыздылық деңгейінде тізе OA-мен байланысты болды (OR 1,17, 95% CI 1,11-1,23, тәуекел аллелінің жиілігі 0,93,  $p = 2,1 \times 10^{-8}$ ) [34]. MCF2L жүйке жүйесінің жасушалық қозғалғыштығына қатысатыны хабарланды, бұл геннің ноцицепцияға әсерін көрсетеді [51]. Зебрафиш балықтарындағы функционалды эксперименттік зерттеулер mcf2l экспрессиясының қаңқа жүйесінің дамуына қатысатынын көрсетті [56] (1-кесте).

ArcOGEN GWAS-тің соңғы үлкен генодиалогы жалпы геномдық маңыздылық деңгейінде OA-мен 5 жаңа локустың және шекаралық маңыздылығы бар тағы 3 жаңа локустың байланысын анықтады. Зерттелген OA жағдайларының 80% - ға жуығы жамбас және/немесе тізе артропластикасынан өтті, бұл ауыр OA фенотипін анықтауға ықпал етті [36].

Осы зерттеуде орнатылған ең күшті 2 Сигнал rs6976 (GLT8D1) және rs11177 (gnl3-те орналасқан) болды, екеуі де 3p21.1 хромосомасында және бір-бірімен өте жақсы LD-де (OR екеуі үшін де SNP 1,12, 95% CI 1,08-1,16, rs6976  $p = 7,2 \times 10^{-11}$ , және rs11177  $p = 1,3 \times 10^{-10}$ ). Бұл 2 локус ерде де, әйелдерде де жамбас және тізе OA-мен байланысты. Бірлескен эндопротездеу (ЖЭС) бар адамдарда қауымдастық күштірек болды, бұл OA фенотипінің қатаң анықтамаларын қолдану қажеттілігін көрсетеді. Негізгі механизмдерді ашу үшін қосымша функционалды талдау қажет [36] (кесте 1).

Astn2-де орналасқан интрондық SNP (rs4836732) артропластикадан өткен әйелдердегі жамбас OA-мен байланысты болды (OR 1,20, 95% CI 1,13-1,27,  $p=6,11 \times 10^{-10}$ ), бұл сонымен қатар фенотиптің қатаң анықтамасы талдау мүмкіндіктерін кеңейте алатынын көрсетеді [36]. Astn2 нейрондық astn1 ақуызын реттеуге қатысады деп болжануда, бірақ оның OA механизмдеріне қатысуын зерттеу керек (1-кесте).

CHST11 генінде орналасқан тағы бір интрондық SNP, rs835487 екі жыныс үшін де OR 1,13 (95% CI 1,09-1,18,  $p = 1,64 \times 10^{-8}$ ) ЖЭС бар емделушілерде жамбас

### OA эпигенетикасы

OA патофизиологиясында ген экспрессиясын реттеудің эпигенетикалық механизмдерінің қатысуын көрсететін деректер бар. Бүгінгі күнге дейін жамбас және тізе OA-да геномдық метилдену бойынша бірнеше зерттеулер жүргізілді және олардың көпшілігі шеміршекке арналған [66-70]. Бұл зерттеулер OA-мен байланысты гендерді және жамбас

### Қорытынды

Биохимиялық және генетикалық зерттеулердің деректеріне сүйене отырып, OA дегенеративті қабыну ауруы болып табылады. Мұндағы қабыну үрдісі шеміршек деградациясының негізгі бастамашысы

OA-мен байланысты деп табылды [36]. CHST11 OA-дағы зақымдалған шеміршекте және зақымдалмаған шеміршекте дифференциалды түрде көрінеді және бұл ген шеміршектің дамуына қатысады. Rs9350591-дегі тағы бір сигнал FILIP1 мен senp6 арасында орналасқан. Бұл сигнал жамбас OA үшін геномдық мәнге жетті (OR 1,18, 95% CI 1,12-1,25,  $p = 2,42 \times 10^{-9}$ ) [36]. OA этиологиясындағы filip1 немесе SENP6 байланысты функциясы туралы әлі ешқандай болжам болмаса да, COL12A1 жақын жерде орналасқан және сүйек түзілуіне қатысатыны белгілі [57]. KLHDC5 және pthlh арасында орналасқан қосымша rs10492367 сигналы да жамбас OA-да қауіп локусы ретінде орнатылды (OR 1.14, 95% CI 1.09-1.20,  $p = 1.48 \times 10^{-8}$ ) [36]. Pthpr тышқандарда қаңқаның дамуына қатысады деп хабарланды [58] (1-кесте).

Тағы үш нұсқа OA-мен байланысты деп анықталды, бірақ arcOGEN зерттеуінде олардың геномдық маңызы болмады: rs8044769 интрондық нұсқасы, FTO май массасы мен семіздікке байланысты генінде орналасқан, әйелдерде жоғары байланысты; TP63-тегі rs12107036 интрондық нұсқасы, ЖЭС-мен ауыратын әйелдерде жоғары байланысты; және rs10948172, supt3h және cdc5l арасында орналасқан, мужчинерде жоғары байланысты [36]. FTO - семіздік қауіпінің белгіленген локусы [59]. OA мен семіздік арасындағы фенотиптік сәйкестік генетикалық тұрғыдан негізделген [60] және FTO-ның OA-ға қатысуы семіздік арқылы жүзеге асатынын көрсетілген [61]. TP63-тің OA патогенезіне функционалды қатысуы түсініксіз, дегенмен ол бет пішінін дамытуға қатысады [62]. OA-да supt3h және CDC5L функционалды қатысуы белгісіз болып қалады, дегенмен gunx2, кеңейтілген LD-де жақын орналасқан ген, сүйек дамуында реттеуші рөл атқарады [63] (1-кесте).

Қабыну артритімен салыстырғанда OA-да генетикалық локустарды анықтаудың сәттілігі. OA - дан айырмашылығы, ревматоидты артрит (РА) және кәмелетке толмаған идиопатиялық артрит сияқты аутоиммунды артриттердегі негізгі сигнал HLA локустарындағы негізгі гистосәйкестік кешенінде (MHC) орналасқан. Көптеген басқа геномдық локустар анықталды, олардың көпшілігі ревматикалық аурулармен қиылысады, бірақ олармен сәйкес келмейді [64]. Бұл айырмашылықтардың негізгі себептері әртүрлі OA этиопатологиясы, аурудың гетерогенділігінің жоғарылауы, сондай-ақ бүгінгі күнге дейін жүргізілген GWAS салыстырмалы түрде аз саны болып саналады. Мысалы, РА бойынша бүгінгі күнге дейінгі ең ірі GWAS мета-анализі аурумен ауыратын 29,9 мың адамды қамтыды, бұл OA бойынша ең ірі GWAS-дағы 7,5 мың пациентпен салыстырғанда [65].

пен тізе үлгілерінің әртүрлі кластерленуін қамтитын дифференциалды метилденген аймақтарды көрсетеді. Бұл зерттеулердің нәтижелерінің дәйектілігі шектеулі. Әрі қарай эпигенетикалық зерттеулер шеміршек инженериясының механизмдерін түсінуге және OA емдеу үшін эпигенетикаға негізделген жаңа терапевтік стратегияларға әкелуі мүмкін.

және қолдау процесі ретінде қызмет етеді. Ауру тұқым қуалайтын бейімділіктің жоғары қауіпі бар көп факторлы болып табылады. Құрылымдық ақуыз гендеріндегі полиморфты нұсқалар ақуыздардың

кеңістіктік конфигурациясының өзгеруіне байланысты иммунологиялық қабыну процесін бастауы мүмкін. Осыған байланысты патогенездің негізі гиалинді шеміршекті қоректендіретін және метаболизм процестерін реттеу мен өзгерген шеміршекке иммундық реакцияны қалыптастыруда маңызды рөл атқаратын буынның синовиальды қабығы болады.

Гистологиялық тұрғыдан бұл иммундық жасушалардың инфильтрациясы және синовиалды қабықтың гипертрофиясы, сондай-ақ синовианы қаптайтын жасушалардың арақатынасының өзгеруінде (әсіресе синовиальды макрофагтардың басым болуымен) көрінеді. Адамның өмір жасы ұлғайған сайын аурудың айқын өршуіне байланысты иммунопатологиялық процестерді бастауда (ақуыздардың кеңістіктік конфигурациясының өзгеруі) қартайған шеміршектің құрылымдық ақуыздарының гендеріндегі полиморфизмдердің рөлін болжау қиынды.

Шеміршек тінінің гендеріндегі анықталған өзгерістер мен иммундық жүйедегі өзгерістер

биохимиялық зерттеулердің ақпараттарымен сәйкес келеді. Басқа гендердегі өзгерістердің рөлі әрі қарай зерттеуді қажет ететін тақырып болып табылады.

**Авторлардың қосқан үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең қатысты. Концептуализация - Т.Т.А., Б.А.Н., С.Д.А.; жазу мен редакциялау - Т.Т.А., Р.Е.К., Ж.Е.В., Б.Б.Е., Ә.М.Т.; іздеу, талдау - Т.Т.А., С.Д.А., Қ.Қ.

**Мүдделер қақтығысы** жарияланбаған.

Бұл материал бұрын жарияланбаған, басқа басылымдарда жариялау үшін және басқа баспалардың қарауында емес.

**Қаржыландыру.** Ғылыми жұмыс «Қазақстан Республикасында жекелеген және профилактикалық медицинаны енгізудің ұлттық бағдарламасы» аясында жүзеге асырылды. Орындаушы «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ және ҚР ДСМ «Академик Батпенев Н.Ж. атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы» ШЖҚ РМК, OR12165486.

## Әдебиет

1. Prinorac D., Molnar V., Rod E., Jeleč Ž. et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes*. 2020; 11(8): 854. [\[Crossref\]](#)
2. Хитров Н.А. Многоликость и коморбидность остеоартроза: пути лечения // *Медицинский Совет*. – 2014. - №10. – С. 98-101. [\[Google Scholar\]](#)
3. Khitrov N.A. *Mnogolikost' i komorbidnost' osteoartroza: puti lecheniia (The diversity and comorbidity of osteoarthritis: treatment options) [in Russian]*. *Meditsinskii Sovet*. 2014; 10: 98-101. [\[Google Scholar\]](#)
4. Rovati L.C., Girolami F., D'Amato M., Giacobelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmacology-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45(4 Suppl): S34-41. [\[Crossref\]](#)
5. Бадюкин В.В. Препарат артра - модель комбинированной симптом-модифицирующей терапии остеоартроза и межпозвонкового остеохондроза // *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. – 2012. - №2. – С. 91-96. [\[Google Scholar\]](#)
6. Badokin V.V. *Preparat artra - model' kombinirovannoi simptom-modifitsiruiushchei terapii osteoartroza i mezhpozvonkovogo osteokhondroza (Arthra drug - a model of combined symptom-modifying therapy for osteoarthritis and intervertebral osteochondrosis) [in Russian]*. *Nevrologiia, Neiropsikhiatriia, Psikhosomatika*. 2012; 2: 91-96. [\[Google Scholar\]](#)
7. Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum F. Osteoarthrosis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. *EULAR. Mamdouh Modern rheumatology*. 2009; 21(5): 500-508. [\[Google Scholar\]](#)
8. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. Ревматология. Национальное руководство / Монография. - М.: Гэотар-Медиа. – 2008. – С. 720. [\[Google Scholar\]](#)
9. Nasonova E.L., Nasonovoi V.A. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo (Rheumatology. National leadership) [in Russian]*. *Monografiia*. - М.: Geotar-Media. 2008; 720. [\[Google Scholar\]](#)
10. Цурко В.В., Шавловская О.А. Комплексный подход в терапии остеоартроза: в фокусе Цель Т // *Русский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 22. - №27. - 1989-1993. [\[Google Scholar\]](#)
11. Tsurko V.V., Shavlovskaya O.A. *Kompleksnyi podkhod v terapii osteoartroza: v fokuse Tsel' T (An integrated approach to the treatment of osteoarthritis: in focus Goal T) [in Russian]*. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014; 22(27): 1989-1993. [\[Google Scholar\]](#)
12. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов // *Научно-практическая ревматология*. – 2015. – Т. 53. - №1. – С. 63-68. [\[Google Scholar\]](#)
13. Tsvetkova E.S., Ionichenok N.G., Denisov L.N. *Sovremennaiia farmakoterapiia osteoartroza kolennykh sustavov: osobennosti simptomaticheskogo i bolezni-modifitsiruiushchego deistviia. Soobshchenie 1. Osobennosti simptomaticheskogo deistviia sovremennykh preparatov pri osteoartroze kolennykh sustavov (Modern pharmacotherapy of osteoarthritis of the knee joints: features of symptomatic and disease-modifying effects. Message 1. Features of the symptomatic effect of modern drugs for osteoarthritis of the knee joints) [in Russian]*. *Nauchno-prakticheskaia revmatologiya*. 2015; 53(1): 63-68. [\[Google Scholar\]](#)
14. Насонов Е.Л. Современные направления фармакотерапии остеоартроза // *Consilium Medicum*. – 2001. – Т. 3. - №9. – С. 408-416. [\[Google Scholar\]](#)
15. Nasonov E.L. *Sovremennye napravleniia farmakoterapii osteoartroza (Modern trends in pharmacotherapy of osteoarthritis) [in Russian]*. *Consilium Medicum*. 2001; 3(9): 408-416. [\[Google Scholar\]](#)
16. Kim C., Nevitt M.C., Niu J., Clancy M.M. et al. Association of hip pain with radiographic evidence of hip osteoarthritis: diagnostic test study. *BMJ*. 2015; 351: h5983. [\[Crossref\]](#)

11. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. - №5. – С. 68-75. [[Crossref](#)]
- Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for therapists and general practitioners [in Russian]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2021; 15(5): 68-75. [[Crossref](#)]
12. Newberry S.J., FitzGerald J., SooHoo N.F., Booth M., et al. Treatment of osteoarthritis of the knee: an update review, 2017; PMID: 28825779. [[Google Scholar](#)]
13. Ребров А.П. Новые возможности лечения остеоартроза: Симптоматические препараты медленного действия // Информационное письмо. – Саратов. - 2015. – С. 9. [[Google Scholar](#)]
- Rebrov A.P. Novye vozmozhnosti lecheniya osteoartroza: Simptomaticheskie preparaty medlennogo deystviya (Новые возможности лечения остеоартроза: Симптоматические препараты медленного действия) [in Russian]. *Informatsionnoe pis'mo*. – Saratov. 2015; 9. [[Google Scholar](#)]
14. Bliddal H. Definition, pathology and pathogenesis of osteoarthritis. *Ugeskr Laeger*. 2020; 182(42): V06200477. [[Google Scholar](#)]
15. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов в патогенезе к новому названию // Трудный пациент. - 2014. – Т. 12. - № 3. - С. 30–34. [[Google Scholar](#)]
- Khitrov N.A. Osteoartroz i osteoartrit – ot novykh vzgliadov v patogeneze k novomu nazvaniyu (Osteoarthritis and osteoarthritis – from new views on pathogenesis to a new name) [in Russian]. *Trudnyi patsient*. 2014; 12(3): 30–34. [[Google Scholar](#)]
16. Hong S.J., Yang H.I., Yoo M.C., In C.S. et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in Korean patients with primary knee osteoarthritis. *Exp Mol Med*. 2003; 35(3): 189–195. [[Crossref](#)]
17. Gu J., Rong J., Guan F., Jiang L. et al. MATN3 gene polymorphism is associated with osteoarthritis in Chinese Han population: a community-based case-control study. *The Scientific World Journal*. 2012; 2012: 1–6. [[Crossref](#)]
18. Zhang Y., Jordan J. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010; 26(3): 355–369. [[Crossref](#)]
19. Valdes A.M., Loughlin J., Oene M.V., Chapman K. et al. Sex and ethnic differences in the association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB with genetic susceptibility to osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(1): 137–146. [[Crossref](#)]
20. Diaz-Prado S., Cicone C., Hermida-Gomez T., Hermida-Gómez T. et al. Characterization of microRNA expression profiles in normal and osteoarthritic human chondrocytes. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2012; 13(1): 144–146. [[Crossref](#)]
21. Meulenbelt I., Min J.L., van Duijn C.M., Kloppenburg M. et al. Strong linkage on 2q33.3 to familial early-onset generalized osteoarthritis and a consideration of two positional candidate genes. *Eur J Hum Genet*. 2006; 14: 1280–1287. [[Crossref](#)]
22. Yao J., Wang Y., An J., Mao C.M. et al. Mutation analysis of the Smad3 gene in human osteoarthritis. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11: 714–717. [[Crossref](#)]
23. Min J.L., Meulenbelt I., Riyazi N., Kloppenburg M. et al. Association of the Frizzled-Related Protein Gene with symptomatic osteoarthritis at multiple sites. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(4): 1077–1080. [[Crossref](#)]
24. Rodriguez-Lopez J., Pombo-Suarez M., Liz M., Gomez-Reino J.J. et al. Further evidence of the role of frizzled-related protein gene polymorphisms in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(8): 1052–1055. [[Crossref](#)]
25. Valdes A.M., Loughlin J., Oene M.V., Chapman K. et al. Sex and ethnic differences in the association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB with genetic susceptibility to osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(1): 137–146. [[Crossref](#)]
26. Kirk K.M., Doege K.J., Hecht J., Bellamy N. et al. Osteoarthritis of the hands, hips and knees in an Australian twin sample – evidence of association with the aggrecan VNTR polymorphism. *Twin Res*. 2003; 6(1): 62–66. [[Crossref](#)]
27. Loughlin J., Mustafa Z., Smith A., Irven C. et al. Linkage analysis of chromosome 2q in osteoarthritis. *Rheumatology*. 2000; 39(4): 377–381. [[Crossref](#)]
28. Stefansson S.E., Jonsson H., Ingvarsson T. et al. Genomewide scan for hand osteoarthritis: a novel mutation in matrilin-3. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(6): 1448–1459. [[Crossref](#)]
29. Mustafa Z., Chapman K., Irven C., Manolescu I. et al. Linkage analysis of candidate genes as susceptibility loci for osteoarthritis – suggestive linkage of COL9A1 to female hip osteoarthritis. *Rheumatology*. 2000; 39(3): 299–306. [[Crossref](#)]
30. Nakajima M., Takahashi A., Kou I., Rodriguez-Fontenla C. et al. New sequence variants in HLA Class II/III Region Associated with Susceptibility to Knee Osteoarthritis Identified by Genome-Wide Association Study. *PLoS One*. 2012; 5(3): e9723. [[Crossref](#)]
31. Patrick M., Manhire A., Ward A.M., Doherty M. HLA-A, B antigens and α1-antitrypsin phenotypes in nodal generalized osteoarthritis and erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1989; 48(6): 470–475. [[Crossref](#)]
32. Forster T., Chapman K., Marcelline L., Mustafa Z. et al. Finer linkage mapping of primary osteoarthritis susceptibility loci on chromosomes 4 and 16 in families with affected women. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(1): 98–102. [[Crossref](#)]
33. Nakki A., Kouhia S.T., Saarela J. et al. Allelic variants of IL1R1 gene associate with severe hand osteoarthritis. *BMC Med Genet*. 2010; 11: 50–61. [[Crossref](#)]
34. Day-Williams A.G., Southam L., Panoutsopoulou K., Rayner N.W. et al. A variant in MCF2L is associated with osteoarthritis. *Am J Hum Genet*. 2011; 89(3): 446–450. [[Crossref](#)]
35. Jin S.Y., Hong S.J., Park S.D., Park S. et al. Estrogen receptor-α gene haplotype is associated with primary knee osteoarthritis in Korean population. *Arthritis Res. Ther*. 2004; 6(5): 415–421. [[Crossref](#)]
36. ArcOGEN Consortium, arcOGEN Collaborators, Zeqqini E., Panoutsopoulou K. et al. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. *Lancet*. 2012; 380(9844): 815–823. [[Crossref](#)]
37. Bergink A. P., van Meurs J.B., Loughlin J. et al. Estrogen receptor alpha gene haplotype is associated with radiographic osteoarthritis of the knee in elderly men and women. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(7): 1913–1922. [[Crossref](#)]
38. Fytali P., Giannatou E., Papanikolaou V., Arp P.P. et al. Association of repeat polymorphisms in the estrogen receptors alpha, beta, and androgen receptor genes with knee osteoarthritis. *Clin Genet*. 2005; 68(3): 268–277. [[Crossref](#)]

39. Panoutsopoulou K, Zeggini E. *Advances in osteoarthritis genetics*. *J Med Genet* 2013; 50(11): 715-24. [[Crossref](#)]
40. Buxton P, Edwards C., Archer C.W, Francis-West P. *Growth/ differentiation factor-5 (GDF-5) and skeletal development*. *J Bone Joint Surg Am*. 2001; 83-A Suppl 1: S23-30. [[Google Scholar](#)]
41. Miyamoto Y, Mabuchi A., Shi D., Kubo T. et al. *A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis*. *Nat Genet* 2007; 39(4): 529-33. [[Crossref](#)]
42. Valdes A.M., Evangelou E., Kerkhof H.J., Tamm A et al. *The GDF5 rs143383 polymorphism is associated with osteoarthritis of the knee with genome-wide statistical significance*. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(5): 873-5. [[Crossref](#)]
43. Sanna S., Jackson A.U., Nagaraja R., Willer C.J. et al. *Common variants in the GDF5-UQCC region are associated with variation in human height*. *Nat Genet*. 2008; 40(2): 198-203. [[Crossref](#)]
44. Masuya H., Nishida K., Furuichi T., Toki H. et al. *A novel dominant-negative mutation in Gdf5 generated by ENU mutagenesis impairs joint formation and causes osteoarthritis in mice*. *Hum Mol Genet*. 2007; 16(19): 2366-75. [[Crossref](#)]
45. Welter D., MacArthur J., Morales J., Burdett T. et al. *The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations*. *Nucleic Acids Res*. 2014; 42: D1001-6. [[Crossref](#)]
46. Miyamoto Y, Shi D., Nakajima M., Ozaki K. et al. *Common variants in DVWA on chromosome 3p24.3 are associated with susceptibility to knee osteoarthritis*. *Nat Genet*. 2008; 40(8): 994-8. [[Crossref](#)]
47. Nakajima M., Miyamoto Y, Ikegawa S. *Cloning and characterization of the osteoarthritis-associated gene DVWA*. *J Bone Miner Metab* 2011; 29(3): 300-8. [[Crossref](#)]
48. Nakajima M., Takahashi A., Kou I., Rodriguez-Fontenla C. et al. *New sequence variants in HLA class II/III region associated with susceptibility to knee osteoarthritis identified by genome-wide association study*. *PLoS One*. 2010; 5: e9723. [[Crossref](#)]
49. Kerkhof H.J., Lories R.J., Meulenbelt I., Jonsdottir I. et al. *A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22*. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(2): 499-510. [[Crossref](#)]
50. Evangelou E., Valdes A.M., Kerkhof H.J., Styrkarsdottir U. et al. *Translation Research in Europe Applied Technologies for Osteoarthritis (TreatOA). Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22*. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(2): 349-55. [[Crossref](#)]
51. Rodriguez-Fontenla C., Gonzalez A. *Genetics of osteoarthritis*. *Reumatol Clin* 2015; 11(1): 33-40. [[Crossref](#)]
52. Castaño Betancourt M.C., Cailotto F., Kerkhof H.J., Cornelis F.M. et al. *Genome-wide association and functional studies identify the DOT1L gene to be involved in cartilage thickness and hip osteoarthritis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(21): 8218-23. [[Crossref](#)]
53. Evangelou E., Valdes A.M., Castano-Betancourt M.C., Doherty M. et al. *The DOT1L rs12982744 polymorphism is associated with osteoarthritis of the hip with genome-wide statistical significance in males*. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(7): 1264-5. [[Crossref](#)]
54. Evangelou E., Kerkhof H.J., Styrkarsdottir U., Ntzani E.E. et al. *A meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel variants associated with osteoarthritis of the hip*. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12): 2130-6. [[Crossref](#)]
55. Panoutsopoulou K., Southam L., Elliott K.S., Wrayner N. et al. *arcOGEN Consortium. Insights into the genetic architecture of osteoarthritis from stage 1 of the arcOGEN study*. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(5): 864-7. [[Crossref](#)]
56. Yoshizawa M., Sone M., Matsuo N., Nagase T. et al. *Dynamic and coordinated expression profile of dbl-family guanine nucleotide exchange factors in the developing mouse brain*. *Gene Expr Patterns*. 2003; 3(3): 375-81. [[Crossref](#)]
57. Izu Y., Sun M., Zwolanek D., Veit G. et al. *Type XII collagen regulates osteoblast polarity and communication during bone formation*. *J Cell Biol*. 2011; 193(6): 1115-30. [[Crossref](#)]
58. Yuan Q., Sato T., Densmore M., Saito H. et al. *Deletion of PTH rescues skeletal abnormalities and high osteopontin levels in Klotho<sup>-/-</sup> mice*. *PLoS Genet*. 2012; 8(5): e1002726. [[Crossref](#)]
59. Thorleifsson G., Walters G.B., Gudbjartsson D.F., Steinthorsdottir V. et al. *Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity*. *Nat Genet*. 2009; 41(1): 18-24. [[Crossref](#)]
60. Elliott K.S., Chapman K., Day-Williams A., Panoutsopoulou K. et al. *Evaluation of the genetic overlap between osteoarthritis with body mass index and height using genome-wide association scan data*. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6): 935-41. [[Crossref](#)]
61. Panoutsopoulou K., Metrustry S., Doherty S.A., Laslett L.L. et al. *The effect of FTO variation on increased osteoarthritis risk is mediated through body mass index: a mendelian randomisation study*. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12): 2082-6. [[Crossref](#)]
62. Liu F., van der Lijn F., Schurmann C., Zhu G. et al. *A genome-wide association study identifies five loci influencing facial morphology in Europeans*. *PLoS Genet*. 2012; 8(9): e1002932. [[Crossref](#)]
63. Komori T. *Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2*. *Cell Tissue Res*. 2010; 339(1): 189-95. [[Crossref](#)]
64. Kurkó J., Besenyei T., Laki J., Glant T.T. et al. *Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review*. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013; 45(2): 170-9. [[Crossref](#)]
65. Okada Y., Wu D., Trynka G., Raj T. et al. *Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery*. *Nature*. 2014; 506: 376-81. [[Crossref](#)]
66. den Hollander W., Ramos Y.F., Bos S.D., Bomer N. et al. *Knee and hip articular cartilage have distinct epigenomic landscapes: implications for future cartilage regeneration approaches*. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12): 2208-12. [[Crossref](#)]
67. Imagawa K., de Andrés M.C., Hashimoto K., Itoi E. et al. *Association of reduced type IX collagen gene expression in human osteoarthritic chondrocytes with epigenetic silencing by DNA hypermethylation*. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(11): 3040-51. [[Crossref](#)]
68. Fernández-Tajes J., Soto-Hermida A., Vázquez-Mosquera M.E., Cortés-Pereira E. et al. *Genome-wide DNA methylation analysis of articular chondrocytes reveals a cluster of osteoarthritic patients*. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(4): 668-77. [[Crossref](#)]
69. Jeffries M.A., Donica M., Baker L.W., Stevenson M.E. et al. *Genome-wide DNA methylation study identifies significant epigenomic changes in osteoarthritic cartilage*. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(10): 2804-15. [[Crossref](#)]
70. Rushton M.D., Reynard L.N., Barter M.J., Refaie R. et al. *Characterization of the cartilage DNA methylome in knee and hip osteoarthritis*. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(9): 2450-60. [[Crossref](#)]

## Генетическая предрасположенность развития идиопатического остеоартроза коленного и тазобедренного суставов: Обзор литературы

[Токтаров Т.А.](#)<sup>1</sup>, [Жолдыбаева Е.В.](#)<sup>2</sup>, [Балбосынов Б.Е.](#)<sup>3</sup>, [Раймагамбетов Е.К.](#)<sup>4</sup>,  
[Абилмажинов М.Т.](#)<sup>5</sup>, [Каркын К.](#)<sup>6</sup>

- <sup>1</sup> PhD докторант Медицинского университета Астана, Астана, Казахстан. E-mail: toktarov.tusya@gmail.com  
<sup>2</sup> Заведующий национальной научной лаборатории биотехнологии коллективного пользования, Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан. E-mail: bagdat-1209@mail.ru  
<sup>3</sup> Заведующий отделением артроскопии и спортивной травмы, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Астана, Казахстан. E-mail: bagdat-1209@mail.ru  
<sup>4</sup> Заведующий отделением ортопедии №5, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Астана, Казахстан. E-mail: 9992259@mail.ru  
<sup>5</sup> Заведующий кафедры травматологии и ортопедии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: abilmazhinov.m@amu.kz  
<sup>6</sup> Резидент-травматолог Национального научного центра травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпеннова, Астана, Казахстан. E-mail: kkarkynuly1@gmail.com

### Резюме

Остеоартроз - это дегенеративное заболевание суставов, которое приводит к повреждению хрящевой ткани и изменению структуры костей, связок и мышц, которые окружают суставы. Несмотря на многочисленные исследования остеоартроз в нашей стране и за рубежом, широкая вариабельность в развитии заболевания не дает четкого представления об истинной причине формирования остеоартроза. В доступной отечественной литературе до сих пор почти нет сведений о генетических факторах развития остеоартроза.

В этом литературном обзоре мы обсуждаем некоторые данные, указывающие на генетическую связь с риском развития остеоартроза коленного и тазобедренного суставов и обобщаем последние достижения в этой области, уделяя особое внимание генетически ассоциированным исследованиям.

Ключевые слова: Остеоартроз, генетические исследования, однонуклеотидный полиморфизм.

## Genetic Predisposition to the Development of Idiopathic Osteoarthritis of the Knee and Hip: a Review

[Tusipkhan Toktarov](#)<sup>1</sup>, [Yelena Zholdybayeva](#)<sup>2</sup>, [Bagdat Balbossynov](#)<sup>3</sup>, [Yerik Raimagambetov](#)<sup>4</sup>,  
[Mukhtar Abilmazhinov](#)<sup>5</sup>, [Kaissar Karkyn](#)<sup>6</sup>

- <sup>1</sup> PhD student of the Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: toktarov.tusya@gmail.com  
<sup>2</sup> Head of the National Scientific Shared Laboratory of Biotechnology, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan. E-mail: zholdybayeva@biocenter.kz  
<sup>3</sup> Head of the Traumatology Department of Arthroscopy and sports injury, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: bagdat-1209@mail.ru  
<sup>4</sup> Head of the Traumatology Department of Orthopedics No5, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: 9992259@mail.ru  
<sup>5</sup> Head of the department of Traumatology and Orthopedics, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: abilmazhinov.m@amu.kz  
<sup>6</sup> Resident-traumatologist, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: kkarkynuly1@gmail.com

### Abstract

Osteoarthritis is a degenerative joint disease that leads to damage to cartilage tissue and changes in the structure of bones, ligaments and muscles that surround joints. Despite numerous studies of osteoarthritis in our country and abroad, the wide variability in the development of the disease does not give a clear picture of the true cause of osteoarthritis formation. In the available domestic literature, there is still almost no information about genetic factors in the development of osteoarthritis.

In this literature review, we discuss some evidence suggesting a genetic association with the risk of knee and hip osteoarthritis and summarize recent advances in this field, with special emphasis on genetically associated studies.

Keywords: Osteoarthritis, genetic studies, single-nucleotide polymorphism

<https://doi.org/10.52889/1684-9280-2023-4-70-31-35>

ӘЖ 57.081; 615.46:617.5; 616-089.23

ҒТАХР 34.05.15; 76.09.31; 76.29.41

Қысқаша хабарлама

## Өсімдік наноцеллюлозасы мен кальций фосфатына негізделген жаңа материалдың сүйек тініне имплантацияланған аймағының тіндік құрамын морфометриялық *in vivo* бағалау

[Түлеубаев Б.Е.](#)<sup>1</sup>, [Винокуров В.А.](#)<sup>2</sup>, Косилова Е.Ю.<sup>3</sup>, [Қошанова А.А.](#)<sup>4</sup>, Феоктистов В.А.<sup>5</sup>, Керімбеков Т.И.<sup>6</sup>, Аврамиди И.К.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Хирургиялық аурулар кафедрасының меңгерушісі, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан.

E-mail: Tuleubaev@qmu.kz

<sup>2</sup> Физикалық және коллоидтық химия кафедрасының меңгерушісі, И.М. Губкин атындағы Ресей мемлекеттік мұнай және газ университеті (Ұлттық зерттеу университеті), Мәскеу, Ресей Федерациясы. E-mail: vinok\_ac@mail.ru

<sup>3</sup> Қарағанды медицина университетінің PhD докторанты, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: Katy\_181291@mail.ru

<sup>4</sup> Хирургиялық аурулар кафедрасы профессорының ассистенті, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: Koshanova@qmu.kz

<sup>5</sup> Хирургиялық аурулар кафедрасының профессорының ассистенті, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: Vitalij-bio@mail.ru

<sup>6</sup> Қарағанды медицина университеті хирургиялық аурулар кафедрасының ассистенті, Қарағанды, Қазақстан.

E-mail: Tole\_0988@inbox.ru

<sup>7</sup> Қарағанды медицина университеті «Емдеу факультетінің» 5 курс студенті, Қарағанды, Қазақстан.

E-mail: Vavromidi@mail.ru

### Түйіндеме

**Зерттеудің мақсаты:** өсімдік наноцеллюлозасы мен кальций фосфатына негізделген жаңа материалдың имплантацияланған аумағындағы сүйек пластинасының ақауының гистологиялық және морфометриялық құрамын *in vivo* бағалау.

**Әдістері.** Хирургиялық араласу Қарағанды медицина университетінің виварий базасында жүргізілді. Зерттеу хаттамасын аталмыш ұйымның биоэтика комитеті мақұлдады. Эксперименттік зерттеу жүргізу үшін биокомпозитті тәжірибелік жануарлардың феморальды диафизінің ақауына, атап айтқанда екі ақ тұқымсыз еркек егеуқұйрықтарға трансплантациялау жүргізілді. Зерттеудің 14 және 30-шы күндері жануарлар шығарылды. Морфометриялық бағалау хирургиялық араласу жасалған аумақта (қалыптасқан ақауда) жүргізілді. Қалыптасқан ақау аймағының тіндік құрамын гистопатологиялық талдауда талшықты тіннің, шеміршек тінінің және сүйек тінінің пайызы бағаланды.

**Нәтижелері.** Біз наноцеллюлозаны қайта құру екі топта да төмен гистоморфометриялық остеогенез үлгісімен бірге жүретінін анықтадық. Сүйек кемістігіне трансплантацияланған кальций фосфаты бар наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозит остеогенездің үдеуі мен баяулауын тудырмайды. Ол сүйек тінінің жетілуіне қажетті тікелей және кері локорегионарлық, биохимиялық, паракриндік, ішкі сигналдарды блоктайды. Сонымен қатар, остеогенез негізінен сүйек тінінің периферия бойымен және кальций фосфаты бар наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозиттің шетінде, интрамедулярлық кеңістікте тік өсуі мен жетілуімен бірге жүреді. Макроорганизм тарапынан биокомпозитке қабыну реакциясының белгілері жоқ.

**Қорытынды.** Сүйек тіндерінің бөлімдеріне жүргізілген морфологиялық талдау остеогенездің гистоморфометриялық үлгісінің төмен деңгейін, макроорганизм тарапынан наноматериалға қарсы қабыну реакциясы белгілерінің жоқтығын анықтады.

**Түйін сөздер:** өсімдік наноцеллюлозасы, биокомпозит, остеогенез, сүйек ақауы, биоматериал.

Corresponding author: Ekaterina Kosilova, 3rd-year PhD student of Karaganda Medical University, Kazakhstan.

Postal code: M28C9E4

Address: Kazakhstan, Temirtau city, Metallurgov Avenue 17 apartment 135

Phone: +77051211849

E-mail: Katy\_181291@mail.ru

J Trauma Ortho Kaz 2023; 4 (70): 31-35

Received: 03-08-2023

Accepted: 02-08-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Кіріспе

Бүгінгі таңда травматологияда сүйек тінінің ақауларын толтыру мақсатында заманауи материалдарды іздеу мәселесі өткір қойылған. Бұл медицинада бастапқыда мүлдем басқа мақсаттарды көздеген әртүрлі техникалық әзірлемелер көмектеседі [1,2]. Медицинада, атап айтқанда травматологияда жаңа технологияларды үздіксіз іздеу нәтижесінде пайда болған, техникалық мақсатта жасалған наноматериалдарды медицинада да қолдануға болады [3]. Ол үшін осы материалдардың биологиялық әсерін анықтайтын және қалыптасқан гипотезаларды растайтын көптеген зерттеулер жүргізу қажет.

Әмбебап остеопластикалық материалдарды ғана емес, сонымен қатар, тапсырмаға байланысты реттелетін белгілі бір параметрлерді жасау идеясы травматологиядағы ең қызықты міндеттердің бірі болып табылады [4,5].

Қазіргі ғылымдағы наноцеллюлоза құнының төмендігін, синтезінің жеңілдігін және биомедицинада кең ауқымды пайдалынатындығын ескере отырып көбірек қызығушылық тудырып келеді

## Материалдары мен әдістері

Эксперименттік зерттеу жүргізу үшін биокомпозитті тәжірибелік жануарлардың феморальды диафизінің ақауына, атап айтқанда екі тұқымсыз еркек ақ егеуқұйрыққа трансплантациялау жүргізілді. Хирургиялық араласу бұлшықет ішіне инъекция арқылы жасалған жалпы анестезиямен жүргізілді. Хирургиялық араласу асептиканың барлық талаптарына сәйкес пысықталған техника бойынша жүргізілді. Екі егеуқұйрықта да сүйек ақауы наноматериалмен толтырылды. Хирургиялық араласу жараны тігумен аяқталады.

Осыдан кейін 14 және 30-шы күндері жануарлар шығарылды. Препараттарды микроскопиялау x100, X200 және X400 үлкейту арқылы Zeiss axiolab 4.0 микроскопында жүргізілді.

Морфометриялық талдауды трансплантацияланған материал туралы ақпаратты игермеген екі тәуелсіз зерттеуші жүргізді. Морфометриялық бағалау хирургиялық араласу жүргізілген жерде (қалыптасқан ақауда) жүзеге асырылды [10-12].

Репаративті үлгі (полиморфонуклеарлы лейкоциттер және лимфогистиоцитарлы

## Нәтижелері

Сүйектің кортикальды қабатындағы репаративті процестің морфологиялық белгілері жаңадан пайда болған сүйек арқалықтарымен

[6]. Бүгінде пластикалық қасиеттеріне байланысты наноцеллюлозаны травматологияда қолданудың кең спектрі байқалады. Наноцеллюлозаны оның қасиеттерін басқаруға болатын негізгі материал ретінде пайдалана отырып, әртүрлі биокомпозиттер жасауға болады. Айта кетсек, қуысты уақытша жабатын материал ретінде немесе ошақты инфекцияны жою үшін қолданылса, сондай-ақ, нанокомпозитке сүйек ақауын уақытша толтыру үшін бактерияға қарсы қасиеттер беруге болады. Сонымен қатар, наноцеллюлозаны көптеген жолдармен синтездеуге болады және болашақта аталмыш наноматериалдың негізінде биокомпозиттер жасау бұдан да алуан түрлі жолмен жүзеге асырылуы мүмкін [7,8,9].

**Бұл зерттеудің мақсаты** кальций фосфатын қолдана отырып, биокомпозит жасалған жаңа наноматериалға эксперименттік зерттеу жүргізу нәтижесінде сүйек пластинасының ақауының тіндік құрамына гистологиялық және морфометриялық сипаттама беру болды.

инфильтрация) балдық жүйеде келесі шкалаға сәйкес бағаланды: "0 балл" - жоқ, "1 балл" - 1-ден 5 жасушаға дейін, "2 балл" - ошақты (фокальды) инфильтрация, "3 балл" - диффузды инфильтрация.

Наноцеллюлоза материалының миксоидты дегенерациясы келесі шкалаға сәйкес бағаланды: "+" - бірлік, "++" - фокальды, "+++" - диффузды.

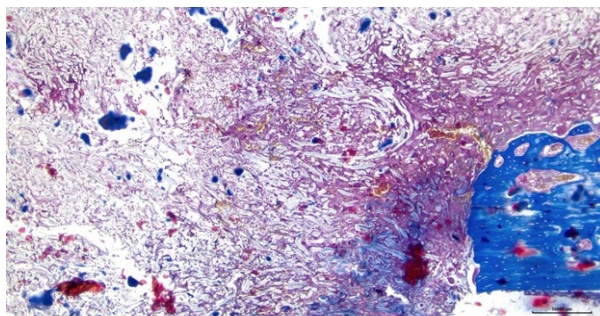
Остеогенезді гистологиялық бағалау үшін Массон трихромының бояуы қолданылды. Трихоманың бояуы сүйек тінін және коллагенді көк түске бояйды.

Қалыптасқан ақау аймағының тіндік құрамын гистопатологиялық талдауда талшықты тіннің, шеміршек тінінің және сүйек тінінің пайыздық үлесі бағаланды. Әрбір сүйек ақауы беткейінің ауқымы x100 есе ұлғайтылып зерттелді. Осының негізінде гистологиялық зерттеудің қорытындылар жасалды.

Зерттеуде Windows жүйесіне арналған Axiovision 7.2 бағдарламасы кескіндерді талдау және суретке түсіру үшін пайдаланылды.

Зерттеу жұмысының хаттамасы Қарағанды медицина университетінің жергілікті этикалық комиссиясымен мақұлданған.

сипатталды. Сүйек тінінің орташа ауданы  $9,5 \pm 5,5\%$  құрады (1-2 сурет).

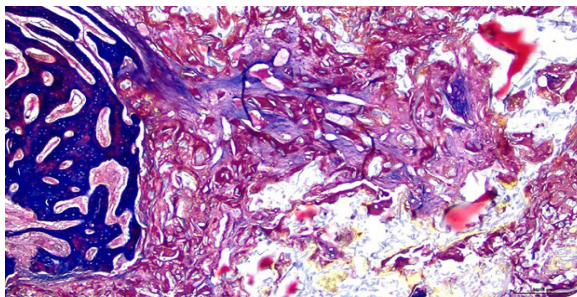


1-сурет- Остеотомия аймағының интерфейсі талшықты және сүйек тінінің әлсіз өнуімен кальций фосфаты бар наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозиттің миксоидты дегенерациясын көрсетеді. (Массон трихромымен бояу x 40) (14 күн, кальций фосфаты бар наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозит)



Талшықты және шеміршекті тіндердің болуы сәйкесінше  $82,5 \pm 5,3\%$  және  $8,3 \pm 2,5\%$  құрады. 30-шы тәулікте ақау аймағы әртүрлі мөлшердегі гаверс арналары бар  $29,3 \pm 5,4\%$  сүйек тінін құрады. Ал талшықты және шеміршекті тіндердің орташа ауданы сәйкесінше  $59,8 \pm 4,1\%$  және  $10,8 \pm 2,3\%$  құрады.

Гистологиялық бөлімдердің ешқайсында хондродты немесе каллус гиперплазиясының белгілері табылған жоқ.



2-сурет - Аморфты масса түзетін гидроксипатитпен наноцеллюлозаның диффузды миксоидты дегенерациясы. Фиброзды талшықтардың және сүйек пластинасының ақауының шетінен жұқа сүйек трабекулаларының фокальды инвазиясы (Массон трихромымен бояу  $\times 40$ ) (30 күн, кальций фосфаты бар наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозит). Кальций фосфаты мен сүйек кемігі бар наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозиттер арасындағы шекарада сүйек тінінің тік интрамедулярлық өсуі. Талшықты және жаңадан пайда болған сүйек тінінің фокальды шеттік өнгіштігі бар және орталық диффузды миксоидты дегенерациясы бар кальций фосфаты бар наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозит. (Массон трихромымен бояу  $\times 40$ ) (30 күн, кальций фосфаты бар наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозит)

## Талқылау

Біз наноцеллюлозаның қайта құрылуы екі топта да төмен гистоморфометриялық остеогенез үлгісімен бірге жүретінін анықтадық. Сүйек кемістігіне трансплантацияланған кальций фосфаты бар наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозит остеогенездің үдеуі мен баяулауын тудырмайды. Ол сүйек тінінің жетілуіне қажетті тікелей және кері локорегионарлық, биохимиялық, паракриндік, ішкі сигналдарды блоктайды. Сонымен қатар, остеогенез негізінен интрамедулярлық кеңістікте кальций фосфаты бар наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозиттің шетінде және шетінде сүйек тінінің тік өсуі мен жетілуімен бірге жүреді.

Сүйектің көлденең өсуі жаңадан пайда болған сүйек тінінің шамалы түзілуімен сипатталды, ақау аймақтары 30-шы күні шамамен 20% жабылды. Осылайша, біз жаңадан пайда болған сүйек трабекулалары тек талшықты жерлерде,

биокомпозиттің шетінде, "биокомпозиттің алдын-ала талшықты алмастыруы" түрінде және "жаңадан пайда болған сүйек тінінің биокомпозитке интеграциясы" түрінде емес түзілетіндігін анықтадық. Остеогенездің гистоморфометриялық үлгісінің төмен деңгейін анықтау, шетінен табылған сүйек тінінің неоплазмасы, дәлірек айтсақ, наноматериалдың шетінде, оның өнгіштігі өте аз, ақау аймағы тек 20% жабық, тек қуыс іс жүзінде өзгеріссіз қалады. Біз наноцеллюлозаның биоүйлесімді материал екенін анықтадық. Сонымен, 14 және 30-шы күндері эозинофилияның болмауымен иммундық жасушалардың төмен реактивті инфильтрациясы байқалды (1-2 сурет).

Екі жағдайда да абсцесс және некротикалық қабыну табылмады. Макроорганизм тарапынан биокомпозитке қабыну реакциясының белгілері жоқ.

## Қорытынды

Сүйек пластинасының ақауының тіндік құрамының гистологиялық және морфометриялық сипаттамасынан *in vivo* алынған мәліметтерге сәйкес, сүйек тінінің бөлімдерін талдау остеогенездің гистоморфометриялық үлгісінің төмен деңгейін анықтады.

Сонымен қатар біз бұл наноматериалдың инертті, остеогендік қасиеттері жоқ, сонымен қатар макроорганизм тарапынан наноматериалға қабыну реакциясының белгілері жоқ деген қорытындыға келдік. Зерттелетін наноматериал бас тартуды/

ажырауды тудырмады, яғни биоинертті және бұл өз кезегінде әрі қарайғы зерттеулерді жүргізуге жол ашады.

**Мүдделер қақтығысы.** Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын растайды.

**Қаржыландыру.** Жұмыс Қазақстан Республикасының ғылым және жоғары білім министрлігінің гранттық қаржыландыруы аясында жүргізілді (2023-2025, ЖТН АР19678427).

## Әдебиет

1. Рахимова Б.У., Құдайбергенов К.К., Акназаров С.Х., Мансуров З.А. и др. Наноцеллюлоза: Характеристика, модификация и биосовместимость // *Новости науки Казахстана*. - 2019. - №4(142). - С. 72-91. [[Google Scholar](#)]  
Rakhimova B.U., Kudaibergenov K.K., Aknazarov S.Kh., Mansurov Z.A. *in dr. Nanocellulose: Kharakteristika, modifikatsiia i biosovmestimost' (Nanocellulose: Characterization, modification and biocompatibility) [in Russian]. Novosti nauki Kazakhstan. 2019; 4(142): 72-91. [Google Scholar]*
2. Рерих В.В., Синявин В.Д. Экспериментальные исследования биоактивности композитных материалов, перспективных для использования в травматологии и ортопедии: обзор литературы // *Травматология и ортопедия России*. - 2021. - Т. 27. - №1. - С. 97-105. [[Crossref](#)]

Rerikh V.V., Siniavin V.D. Eksperimental'nye issledovaniia bioaktivnosti kompozitnykh materialov, perspektivnykh dlia ispol'zovaniia v travmatologii i ortopedii: obzor literatury (Experimental studies of the bioactivity of composite materials promising for use in traumatology and orthopedics: a review of the literature) [in Russian]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2021; 27(1): 97-105. [[Crossref](#)]

3. Hutchens S.A., Benson R.S., Evans B.R., O'Neill H.M. et al. Biomimetic synthesis of calcium-deficient hydroxyapatite in a natural hydrogel. *Biomaterials*. 2006; 27(26): 4661-70. [[Crossref](#)]

4. Grande C.J., Torres F.G., Gomez C.M., Bañó M.C. Nanocomposites of bacterial cellulose/hydroxyapatite for biomedical applications. *Acta Biomater*. 2009; 5(5): 1605-15. [[Crossref](#)]

5. Duskova M., Leamerova E., Sosna B., Gojis O. Guided tissue regeneration, barrier membranes and reconstruction of the cleft maxillary alveolus. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2006; 17(6): 1153-1160. [[Crossref](#)]

6. Armstrong J.K., Khan B., Kuwahara K., Magyar C.E. et al. The effect of three hemostatic agents on early bone healing in an animal model. *BMC Surgery*. 2010; 10(37): 1-12. [[Crossref](#)]

7. Samal S., Manohara S.R. Nanoscience and Nanotechnology in India: a Broad Perspective. *Mater. Today, percent*. 2019; 10(1): 151-158. [[Crossref](#)]

8. Prasad H., Lambe U.P., Braor B., Shah I. et al. Nanotherapy: A look at healthcare and multidimensional applications in the medical sector of the modern world. *Biomed. Pharmacist*. 2018; 97: 1521-1537. [[Crossref](#)]

9. Laux P., Tenchert J., Ribeling K., Braeuning A. et al. Nanomaterials: some aspects of application, risk assessment and risk awareness. *Arch Toxicol*. 2018; 92(1): 121-141. [[Crossref](#)]

10. Hasan A., Morshed M., Memic A., Hassan S. Nanoparticles in tissue engineering: applications, challenges and prospects. *Int J Nanomedicine*. 2018; 13: 5637. [[Crossref](#)]

11. Nune S.K., Gunda P., Thallapally P.K., Lin Y.Y. et al. Nanoparticles for biomedical imaging. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009; 6(11): 117594. [[Crossref](#)]

12. Cullinane D.M. The role of osteocytes in bone regulation: Mineral homeostasis versus mechanoreception. *J Musculoskelet. Neuronal Interact*. 2002; 2(3): 242-244. [[Google Scholar](#)]

## Морфометрическая оценка тканевого состава зоны имплантации в костную ткань нового материала на основе растительной наноцеллюлозы и фосфата кальция *in vivo*

Туллубаев Б.Е.<sup>1</sup>, Винокуров В.А.<sup>2</sup>, Косилова Е.Ю.<sup>3</sup>, Қошанова А.А.<sup>4</sup>, Феоктистов В.А.<sup>5</sup>,

Керімбеков Т.И.<sup>6</sup>, Аврамиди И.К.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Заведующий кафедрой хирургических болезней, Медицинский университет Караганды, Караганды, Казахстан.

E-mail: Tuleubaev@qmu.kz

<sup>2</sup> Заведующий кафедрой физической и коллоидной химии, Российский государственный университет нефти и газа (Национальный исследовательский университет) имени И.М. Губкина, Москва, Россия. E-mail: vinok\_ac@mail.ru

<sup>3</sup> PhD докторант Медицинского университета Караганды, Караганды, Казахстан. E-mail: Katy\_181291@mail.ru

<sup>4</sup> Ассистент профессора кафедры хирургических болезней, Медицинский университет Караганды, Караганды, Казахстан. PhD E-mail: Koshanova@qmu.kz

<sup>5</sup> Ассистент профессора кафедры хирургических болезней, Медицинский университет Караганды, Караганды, Казахстан. E-mail: Vitalij-bio@mail.ru

<sup>6</sup> Ассистент кафедры хирургических болезней, Медицинский университет Караганды, Караганды, Казахстан.

E-mail: Tole\_0988@inbox.ru

<sup>7</sup> Студент 5-го курса факультета «Общей медицины», Медицинский университет Караганды, Караганды, Казахстан. E-mail: Vavromidi@mail.ru

### Резюме

Цель исследования: оценка гистологического и морфометрического состава дефекта костной пластинки в области имплантации нового материала на основе растительной наноцеллюлозы и фосфата кальция *in vivo*.

Методы. Хирургическое вмешательство было проведено на базе вивария Медицинского университета Караганды, одобрено комитетом по биоэтике вышеуказанного ВУЗа. Для проведения экспериментального исследования, была произведена трансплантация биокомпозита в дефект диафиза бедренной кости экспериментальных животных, в количестве двух белых беспородных крыс самцов, по отработанной методике.

Далее на 14 и 30-е сутки животные были выведены. Морфометрическую оценку проводили в месте, где проводилось оперативное вмешательство (сформированный дефект). При гистопатологическом анализе тканевого состава области сформированного дефекта оценивалось процентное соотношение фиброзной ткани, хрящевой ткани и костной ткани.

Результаты. Мы обнаружили, что ремоделирование наноцеллюлозы сопровождается низким гистоморфометрическим паттерном остеогенеза в обеих группах. Трансплантированный в костный дефект биокомпозит на основе наноцеллюлозы с фосфатом кальция, не вызывает ускорение и замедление остеогенеза, он как бы блокирует прямые и обратные локорегионарные, биохимические, паракринные, внутрикостные сигналы, необходимые для созревания костной ткани. К тому же остеогенез в основном сопровождается вертикальным ростом и созреванием костной ткани по периферии и по краю биокомпозита на основе наноцеллюлозы с фосфатом кальция, в интрамедуллярном пространстве. Отсутствуют признаки воспалительной реакции на биокомпозит со стороны макроорганизма.

Выводы. Проведенный морфологический анализ срезов костной ткани, выявил низкий уровень гистоморфометрического паттерна остеогенеза, отсутствие признаков воспалительной реакции на наноматериал со стороны макроорганизма.

Ключевые слова: растительная наноцеллюлоза, биокомпозит, остеогенез, костных дефект, биоматериал.

## Morphometric Assessment of the Tissue Composition of the Implantation Zone in the Bone Tissue of a New Material Based on Plant Nanocellulose and Calcium Phosphate in Vivo

[Berik Tuleubayev](#)<sup>1</sup>, [Vladimir Vinokurov](#)<sup>2</sup>, Ekaterina Kosilova<sup>3</sup>, [Amina Koshanova](#)<sup>4</sup>, Vitaly Feoktistov<sup>5</sup>,  
Tolegen Kerimbekov<sup>6</sup>, Ivan Avromidi<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Head of the Department of Surgical Diseases, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: Tuleubaev@qmu.kz

<sup>2</sup> Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Gubkin Russian State University of Oil and Gas (National Research University), Moscow, Russian. E-mail: vinok\_ac@mail.ru

<sup>3</sup> PhD student of the Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: Katy\_181291@mail.ru

<sup>4</sup> Assistant professor of the Department of Surgical Diseases, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan.  
E-mail: Koshanova@qmu.kz

<sup>5</sup> Assistant professor of the Department of Surgical Diseases, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan.  
E-mail: Vitalij-bio@mail.ru

<sup>6</sup> Assistant of the Department of Surgical Diseases, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan.  
E-mail: Tole\_0988@inbox.ru

<sup>7</sup> 5th year student of the Faculty of General Medicine, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan.  
E-mail: Vavromidi@mail.ru

### Abstract

*The aim of the study was to evaluate the histological and morphometric composition of the bone plate defect in the field of implantation of a new material based on plant nanocellulose and calcium phosphate in vivo.*

*Methods. The surgical intervention was performed on the basis of the vivarium of the Karaganda Medical University, approved by the bioethics Committee of the Karaganda Medical University. To conduct an experimental study, a biocomposite was transplanted into a defect of the femoral diaphysis of experimental animals, in the amount of two white male mongrel rats, according to a proven technique. Then, on the 14th and 30th days, the animals were withdrawn. Morphometric assessment was carried out at the place where the surgical intervention was performed (formed defect). Histopathological analysis of the tissue composition of the area of the formed defect assessed the percentage of fibrous tissue, cartilage tissue and bone tissue.*

*Results. We found that nanocellulose remodeling was accompanied by a low histomorphometric pattern of osteogenesis in both groups. A biocomposite based on nanocellulose with calcium phosphate transplanted into a bone defect does not cause acceleration and deceleration of osteogenesis, it blocks direct and reverse locoregional, biochemical, paracrine, intracossal signals necessary for the maturation of bone tissue. In addition, osteogenesis is mainly accompanied by vertical growth and maturation of bone tissue along the periphery and along the edge of a biocomposite based on nanocellulose with calcium phosphate, in the intramedullary space. There are no signs of an inflammatory reaction to the biocomposite on the part of the macroorganism.*

*Conclusions. The morphological analysis of bone tissue sections revealed a low level of histomorphometric pattern of osteogenesis, the absence of signs of an inflammatory reaction to the nanomaterial on the part of the macroorganism.*

*Keywords: Plant nanocellulose, biocomposite, osteogenesis, bone defect, biomaterial.*

<https://doi.org/10.52889/1684-9280-2023-4-70-36-46>

УДК 57.089-03; 57.089:616-7; 616-089.23

МРНТИ 34.57.21; 76.29.41

Обзорная статья

## Замещение дефектов бедренной и большеберцовой костей при ревизионном эндопротезировании коленного сустава с применением не биодеградируемых материалов

[Крикливый А.А.](#)<sup>1</sup>, [Балгазаров С.С.](#)<sup>2</sup>, [Белокобылов А.А.](#)<sup>3</sup>, [Рамазанов Ж.К.](#)<sup>4</sup>,  
[Долгов А.А.](#)<sup>5</sup>, [Римашевский Д.В.](#)<sup>6</sup>, [Балгазаров А.С.](#)<sup>7</sup>, [Абиллов Р.С.](#)<sup>8</sup>, [Морошан А.В.](#)<sup>9</sup>

<sup>1</sup> PhD докторант, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. E-mail: [krikliyvialexandr@gmail.com](mailto:krikliyvialexandr@gmail.com)

<sup>2</sup> Заведующий отделением травматологии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан. E-mail: [balgazarovss@gmail.com](mailto:balgazarovss@gmail.com)

<sup>3</sup> Заведующий отделением ортопедии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан. E-mail: [belokobylova@gmail.com](mailto:belokobylova@gmail.com)

<sup>4</sup> Врач травматолог отделения травматологии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан. E-mail: [66zhanatai@gmail.com](mailto:66zhanatai@gmail.com)

<sup>5</sup> Заведующий отдела послевузовского образования, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан. E-mail: [aadtravm@gmail.com](mailto:aadtravm@gmail.com)

<sup>6</sup> Доцент кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.  
E-mail: [drimashe@yandex.ru](mailto:drimashe@yandex.ru)

<sup>7</sup> PhD докторант, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан. E-mail: [amanzhol.balgazarov@gmail.com](mailto:amanzhol.balgazarov@gmail.com)

<sup>8</sup> Врач травматолог отделения травматологии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан. E-mail: [abilovruslan79@gmail.com](mailto:abilovruslan79@gmail.com)

<sup>9</sup> Врач травматолог отделения травматологии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпенова, Астана, Казахстан. E-mail: [moroshartem92@gmail.com](mailto:moroshartem92@gmail.com)

### Резюме

С целью восстановления функции коленного сустава при терминальных стадиях артроза применяется первичное тотальное эндопротезирование коленного сустава. Первичное тотальное эндопротезирование коленного сустава заключается в замене бедренного и большеберцового (в некоторых случаях и пателлярного) компонентов коленного сустава на металлические и полиэтиленовые (в некоторых видах эндопротезов применяется керамика). Данная операция зарекомендовала себя как метод, улучшающий функцию коленного сустава на поздних стадиях гонартроза. Но в случаях развития асептической нестабильности компонентов эндопротеза или септической нестабильности компонентов эндопротеза вследствие перипротезной инфекции необходимо прибегнуть к ревизионному эндопротезированию. Во время ревизионного эндопротезирования нередко случаи образования дефектов бедренной и большеберцовой костей, которые могут стать препятствием на пути стабилизации и возвращения функции коленного сустава. Для замещения таких дефектов на современном этапе используются следующие способы, которые относятся к не биодеградируемым материалам: цементирование, цементирование с армированием винтами, заводские цементные спейсеры с аугментами, модульные металлические аугменты, метафизарные втулки с прессованным покрытием из пористого титана и структурные конусы из пористого тантала, мегэндопротезы или индивидуальные эндопротезы.

В данной обзорной статье произведен анализ источников, описывающих методы замещения дефектов костей, образующих коленный сустав при ревизионном эндопротезировании коленного сустава и состоящих из не биодеградируемых материалов, из баз данных PubMed, Google Scholar, SCOPUS, Web of Science.

Проанализированные методы замещения дефектов костей широко используются в повседневной практике, но, так же, имеют ряд недостатков. Использование толстых слоев костного цемента увеличивает риск термического некроза, ухудшает прессуризацию костного цемента. Заводские цементные спейсеры с аугментом позволяют замещать только полный дефект плато. Модульные металлические аугменты связаны с коррозией и развитием нестабильности. Метафизарные втулки и структурные конусы могут привести к перелому кости при установке, они сложны в удалении при ревизии. Мегэндопротезы или индивидуальные эндопротезы связаны с высоким риском инфекции. Модульные металлические аугменты, метафизарные втулки, структурные конусы, мегэндопротезы или индивидуальные эндопротезы также имеют высокую стоимость. На данный период времени имеется необходимость в разработке новых методов замещения дефектов, которые будут улучшать функцию коленного сустава, улучшать качество жизни пациентов, будут широкодоступными и экономически выгодными.

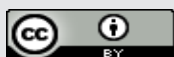
**Ключевые слова:** костные дефекты, ревизионное эндопротезирование, коленный сустав, замещение дефектов.

Corresponding author: Amanzhol Balgazarov, PhD student of the Karaganda Medical University, Karaganda; Physician of the Traumatology Department No.4, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan.  
Postal code: Z00P5Y4  
Address: Kazakhstan, Astana, Abylai Khan Avenue, 15A  
Phone: +7778222838  
E-mail: [amanzhol.balgazarov@gmail.com](mailto:amanzhol.balgazarov@gmail.com)

J Trauma Ortho Kaz 2023; 2023; 4 (70): 36-46

Received: 12-08-2023

Accepted: 19-08-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Введение

Тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) является инновационной хирургической операцией, которая приводит к улучшению качества жизни у пациентов с последними стадиями гонартроза [1,2]. Суть операции заключается в замене патологически измененных суставных поверхностей бедренной и большеберцовой кости на искусственные имплантаты с целью восстановления функции коленного сустава пациента за короткие сроки.

Количество операций первичного и ревизионного эндопротезирования коленного сустава ежегодно увеличивается. В своем исследовании Gram P. et al. наблюдали пациентов с тотальным эндопротезированием коленного сустава в период с 1991 по 2010 год (3,271,851 пациентов с перенесенным первичным ТЭКС и 318,563 пациентов с ревизионным ТЭКС). Частота 30-дневной повторной госпитализации по всем причинам для пациентов с первичным ТЭКС увеличилась с 4,2% (95% ДИ, 4,1–4,2) до 5,0% (95% ДИ, 4,9–4,9), 5,0) ( $p < 0,001$ ). Для пациентов с ревизионным ТЭКС отмечалось увеличение частоты раневых инфекций с 1,4% (95% ДИ, 1,3–1,5) до 3,0% (95% ДИ,

2,9–3,1) ( $P < 0,001$ ) [3]. В исследовании Nham et al. проанализировали 5 901 057 ТЭКС проведенных в США в период с 2006 по 2015 год. Результаты исследования показали увеличение числа ТЭКС на 41,9% за данный промежуток времени [4]. Также, Kurtz et al. сделали вывод об увеличении количества первичных и ревизионных ТЭКС рост количества тотальных эндопротезирований коленного сустава в США до 3,48 млн к 2030 году [5].

В случае возникновения асептической или септической нестабильности компонентов эндопротеза, износа компонентов эндопротеза, поломки имплантов, развития стойкой контрактуры и возникновения перипротезных переломов необходимо проводить ревизионное эндопротезирование коленного сустава [2,6]. Ревизионное эндопротезирование часто связывают с образованием дефектов бедренной и большеберцовой костей [7].

В данном обзоре мы хотим обсудить существующие способы замещения дефектов бедренной и большеберцовой костей при ревизионном эндопротезировании коленного сустава и существующие недостатки данных методов.

## Стратегия поиска литературы

Мы изучили статьи за последние 15 лет о дефектах костей, образующих коленный сустав и методах замещения подобных дефектов при ревизионном эндопротезировании коленного сустава в базах данных PubMed, Google Scholar, SCOPUS, Web of Science. Изучено 342 статей, 280 из них были исключены согласно критериям исключения. В итоге 62 статьи были включены в обзор. По

ключевым словам, критерии включения, были: "BONE DEFECTS", "REVISION KNEE ARTHROPLASTY", "DEFECT REPLACEMENT".

Критериями исключения были ключевые слова: "BIODEGRADABLE", "BONE GRAFTING", "DEFECT SIZE F1", "DEFECT SIZE T1". Процесс включения литературы отражен на Рисунке 1.

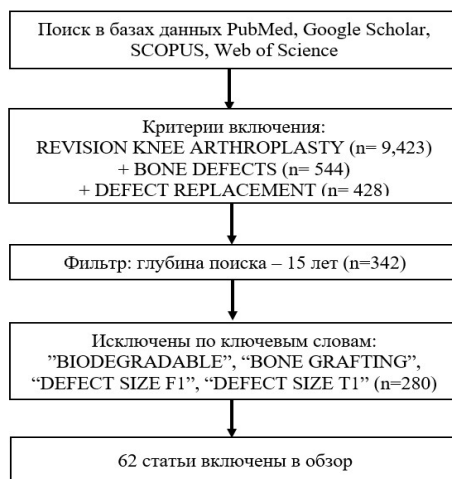


Рисунок 1 - Порядок отбора статей, включенный в данный обзор литературы

## Классификация дефектов при ревизионном эндопротезировании коленного сустава

Классификация ортопедического научно-исследовательского института Андерсона (Anderson Orthopedic Research Institute, AORI) (Рисунок 2) широко используется для определения типа дефектов костей, образующих коленный сустав. Данная шкала описывает поражение бедренной и большеберцовой костей в зависимости от размера и локализации потери костной массы. Авторы разделили шкалу на 3 степени, где вторая степень дополнительно делится на А и В. Для

1-й степени характерны дефекты губчатой кости без вовлечения метафизарной части кости. Для степени 2А характерны дефекты кости, захватывающие метафиз одного мыщелка, а для степени 2В характерны дефекты кости, захватывающие метафиз обоих мыщелков. При 3-й степени происходит значительная потеря костной массы метафиза с вовлечением коллатеральных связок коленного сустава и мест прикреплений сухожилия надколенника [7-10].

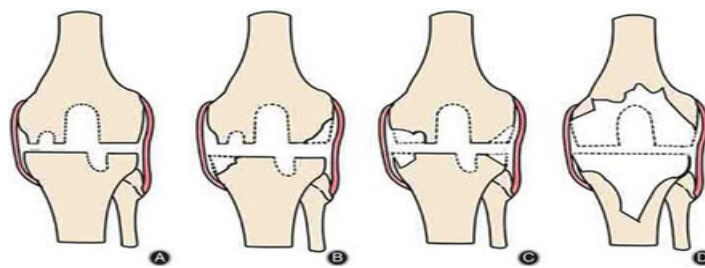


Рисунок 2 - Классификация костных дефектов Anderson Orthopedic Research Institute. А – 1 степень; В – 2А степень; С – 2В степень; D – 3 степень [12]

### Методы замещения дефектов костей образующих коленный сустав

В настоящее время применяются различные техники для стабильной фиксации эндопротезов коленного сустава. Используется цементная фиксация, фиксация с помощью армированного винтами цемента, заводские цементные спейсеры, костные трансплантаты, модульные металлические аугменты, метафизарные втулки с прессованным покрытием из

пористого титана и структурные конусы из пористого тантала, мегаэндопротезы, индивидуальные эндопротезы [11]. В зависимости от размера и типа костного дефекта подбирается соответствующая методика замещения, но существующие методы имеют определенные недостатки [6,12].

#### Цементирование

Основными преимуществами применения костного цемента (КЦ) для замещения дефектов костей (Рисунок 3) являются доступность, дешевизна и легко выполняемый метод. Также, преимуществом применения костного цемента является способность быть носителем антибактериальных препаратов, что играет важную роль в лечении перипротезной инфекции [13,14]. При всех преимуществах применения костного цемента существуют ограничения по размеру дефектов. Согласно исследованию, Qiu et al. применение костного цемента приемлемо при дефектах типа 1 по классификации AORI (толщина цементного слоя не должна превышать 5 мм) [7]. Так, Dogr L.D. описывает результат применения костного цемента для замещения дефектов типа 1 по классификации AORI. Срок наблюдения за 54 пациентами составил 7 лет, за весь период наблюдения только в 1 случае отмечалось расшатывание и наличие не прогрессирующих линий

просветления на границе цемент/кость [12]. Подобные выводы получены и в других исследованиях. Так, полиметилметакрилат предлагается использовать только для реконструкции дефектов кости с двумя условиями. Первое, дефект суставной поверхности не должен превышать 50% от площади данной поверхности и второе, глубина дефекта не должна быть 5 мм и более [12,15-17].

Rodríguez-Merchán et al, ссылаясь на данные литературы привели следующие условия для использования костного цемента с целью заполнения костных дефектов: 1) костные дефекты размером менее 5 мм в ширину и глубину 2) при периферических дефектах до 10% мыщелков бедренной кости 3) при небольших центральных дефектах 4) при кистозных дефектах 5) при ограниченных костных дефектах [18].



Рисунок 3 - На рентгенограмме коленного сустава в прямой и боковой проекции визуализируется цементный спейсер, замещающий дефект большеберцовой кости и выступающий как большеберцовый компонент спейсера

С другой стороны, данные исследований Lotke et al. продемонстрировали возможность применения костного цемента с целью замещения дефектов от 10 до 20 мм. В представленное исследование были включены 33 пациента с дефектом кости 10 мм и 23 пациента с дефектом кости 20 мм.

Через 7 лет наблюдения в 43 случаях (76,8%) авторы отмечали наличие не прогрессирующих линий просветления на границе кость/цемент, в одном случае была произведена ревизионная артропластика [12].

Однако, современные исследования показывают отрицательную сторону применения толстых слоев костного цемента для замещения дефектов костей.

Так, Hutten D. в своем исследовании сделал заключение о связи высокой частоты расшатывания компонентов эндопротеза коленного сустава и появление линий просветления на рентгенограммах, с замещением крупных дефектов костей образующих коленный сустав костным цементом [19].

Также при использовании костного цемента для фиксации компонентов эндопротеза затрудняется повторная ревизия и может способствовать дополнительной потере кости при извлечении цементированного компонента [20-23]. Риск термического некроза связанный с экзотермической

реакцией при полимеризации больших слоев костного цемента увеличивает риск развития нестабильности компонентов эндопротеза [12,24]. При использовании инъекционного типа костного цемента остается риск жировой эмболии, возможность повышения давления цемента в костномозговом канале [25,26].

### Цементная пластика с армированием винтами

При анализе статьи Zheng C. et al., которое было направлено на изучение количество винтов на прочность замещающего дефекта было выявлено закономерность снижения напряжения в месте дефекта при использовании большого количества винтов, что вероятнее всего приведет к стресс-шилдингу. Было отмечено что использование 1 винта при армировании КЦ снижало напряжение на границе губчатой кости до 10% по сравнению с только цементной фиксацией. Было выявлено оптимальное число винтов и их длина при дефектах, так, например, дефект плато большеберцовой кости 12%, считается фиксация одним винтом глубиной 12 мм, а дефект 15%, глубина винта 20 мм с диаметром 6,5 мм. При данном исследовании была выявлена закономерность, что вертикальное заведение винтов предпочтительнее наклонного положения, головка винта соприкасалась с нижней поверхностью большеберцового компонента [27].

В другом исследовании на 57 пациентах провел Ritter M.A. et al., в котором использовались винты с высотой 9 мм. По данному исследованию отмечалось резорбция на границе кость-цемент в 25% случаев в течение 3 лет, но в последующие 7 лет прогрессировании резорбции на границе кость-цемент не наблюдалось и ни один из пациентов не нуждался в замене одного из компонентов [28]. Появление данной линии просветления вы можете видеть очень часто, но без прогрессирования и данное изменение не требует коррекции для престарелых пациентов с ограниченными функциями в повседневной жизни [28-30].

Исследование Berend et al. было направлено на армирование КЦ винтами при первичном протезировании, что показало 20 летнюю выживаемость, а при ревизионном ТЭКС выживаемость достигала 98,5% в течении 15 лет (Рисунок 4). Данное исследование показывает высокую выживаемость при минимальных затратах [28].

Другое исследование Özcan Ö et al. было направлено на выявление стабильности компонентов и исходы при факторах риска таких как индекс массы тела, площадь дефекта и развитие резорбции между большеберцовым компонентом и дефектом кости. При данном исследовании не было выявлено зависимости высокого индекса массы тела и развитие нестабильности при армировании винтами КЦ при ТЭКС [31].

Эксперименте Brooks et al. in-vitro, которое было направлено на определение стабильности большеберцового компонента при клиновидных дефектах, показал значимую разницу и положительные результаты в использовании цельнометаллических индивидуальных компонентов. С данным методом исследования конкурировали импланты с аугментами из металла и оргстекла, по сравнению с замещением костного дефекта КЦ и незначительным улучшением армированием КЦ, которое показало худший результат. Анализируя данное исследование мы не нашли как в эксперименте контролировалось пространственное положение компонентов, температура кости на границе КЦ, как контролировалось и достигалось прессуризация КЦ в кость [32].



Рисунок 4 - На данной рентгенограмме коленного сустава в прямой проекции визуализируется цементный аугмент с армированием винтами, замещающий дефект медиального мыщелка большеберцовой кости [12]

### Заводские цементные спейсеры с аугментом

Существующие заводские цементные спейсеры могут совмещаться с заводскими цементными аугментами. При использовании заводского цементного спейсера можно использовать большеберцовый аугмент всей поверхности плато большеберцовой кости и толщиной равной 10 мм.

По инструкции производителя тиббиальный

компонент и аугмент скрепляются между собой при помощи костного цемента. Далее уже сформированный цементный спейсер с аугментом устанавливается также на костный цемент.

Данный цементный спейсер содержащий гентамицин и разрешен к использованию

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA). Из недостатков данного спейсера можно выделить ограничение линейки - только 4

### Модульные металлические аугменты

Заполнение дефектов бедренной и большеберцовой костей при ревизионном эндопротезировании возможно производить при помощи современных типов металлических аугментов, таких как прямоугольные блоки и клинья (Рисунок 5). Так же применение аугментов позволяет достичь более долговечной ревизии при костных дефектах до 20 мм или типа 2 и 3 по AORI [7,12,34,35].

По данным исследований следует применять металлические аугменты у пожилых людей и пациентов с низкой двигательной активностью [7,19]. Werle et al. использовали металлические дистальные аугменты бедренной кости размером 30 мм для восполнения дефектов типа 3 по AORI. Среднее время наблюдения составило 37 месяцев. Авторы не отмечали появление рентгенологических признаков расшатывания и не проводили повторных ревизий [36]. В своем исследовании Patel et al. использовали металлические аугменты в 102 случаях ревизионного эндопротезирования для дефектов типа 2 по AORI.



Рисунок 5 - На рентгенограмме коленного сустава в прямой и боковой проекции визуализируется модульный металлический аугмент, замещающий дефект медиального мыщелка большеберцовой кости

В исследовании Patel et al. показали наличие рентгенпрозрачных линий на границе металлический аугмент/кость в 14,6% случаев из 79 ревизионных артропластик коленного сустава. В подобном исследовании Chung et al. показали наличие рентгенпрозрачных линий в 17,6% случаев из 79 ревизионных артропластик коленного сустава. В первом исследовании размер металлических

размера бедренного и большеберцового компонентов и рекомендованное время использования 180 дней или меньше [33].

Период наблюдения составил 11 лет. Исследователи отмечают 92% выживаемость эндопротезов без значительных осложнений [12]. В исследовании Lee et al. наблюдали 37 пациентов (39 коленных суставов) после ревизионного эндопротезирования коленного сустава на фоне инфекции с использованием модульных металлических аугментов. В результате исследования авторы пришли к выводу, что использование металлических аугментов может приводить к нестабильности компонентов эндопротеза [37].

Применение металлических аугментов из твердого материала увеличивает нагрузку на прилегающую кость, что может снижать характеристики импланта [38]. По данным Panegrossi et al. использование металлических аугментов может приводить к развитию коррозии и истиранию металла [39].

аугментов был 4 или 8 мм. Во втором исследовании описаны размеры металлических аугментов 10 мм + 5 мм и 10 мм + 10 мм [35]. По данным Panni et al. из 38 ревизионных артропластик коленного сустава с применением металлических аугментов в 3 случаях (7,9%) потребовалась повторная ревизия по разным причинам [40].

### Метафизарные втулки из пористого титана и пористые танталовые метафизарные конусы

Метафизарные втулки из пористого титана используются в практике ревизионного эндопротезирования коленного сустава при костных дефектах типа II и III по AORI (Рисунок 6). Работы, посвященные данному методу замещения, указывают на удовлетворительные результаты при лечении крупных дефектов [33,41-43]. В ретроспективном исследовании Gerald E. Alexander et al. были оценены 2-х летние результаты 30 пациентов с дефектами типа 2B и 3 по AORI. Согласно шкале Общества коленного сустава (Knee Society Score, KSS) исследователи отмечали повышение средних баллов с 55 до 92. Авторы также отмечают шесть случаев (20%) повторной ревизии не

связанных с втулками и 7 пациентов (23,3%) отмечали наличие боли в проекции дистальной ножки протеза, в 4-х случаях (13,3%) боль разрешилась [44]. Другое ретроспективное исследование 51 пациента Steven L. Barnett et al. показали значительные улучшения клинических и рентгенологических данных через 38 месяцев наблюдения, но в 8% случаях потребовались повторные ревизии, связанные с перипротезными переломами в двух случаях, несостоятельностью феморального адаптера и болью связанную с ножкой тибияльного компонента по одному случаю [45].



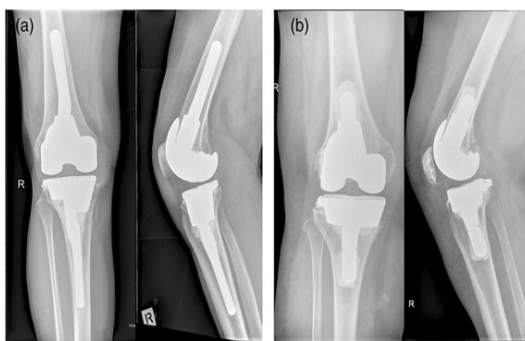


Рисунок 6 - На рентгенограммах коленного сустава в прямой и боковой проекции визуализируются метафизарные втулки замещающие дефекты медиального и латерального мыщелков большеберцовой кости. (а) – метафизарная втулка с длинной цементной ножкой; (б) – метафизарная втулка с короткой цементной ножкой [63]

Проспективное исследование Huang et al. исследовали 96 случаев ревизионного эндопротезирования с использованием втулок из пористого титана. Средний срок наблюдения составил 2,4 года. Отмечалось улучшение функции коленных суставов. В 2-х случаях (2,1%) потребовалась ревизия по поводу асептической нестабильности. Одним из недостатков в данном исследовании является короткий период наблюдения [46].

Также, при костных дефектах типа II и III по AORI часть авторов предлагают использовать пористые танталовые метафизарные конусы (Рисунок 7).

Schmitz et al. использовали метафизарные конусы в 44 случаях ревизии и средний период наблюдения составил 37 месяцев. У 38 оставшихся в исследовании пациентов наблюдались улучшения по шкалам KSS, ВАШ. В 2-х случаях (5,3%) потребовалась повторная ревизия по поводу асептической

нестабильности компонентов эндопротеза [47]. Исследование Meneghini et al. показали улучшение средних баллов KSS с 52 до 85 баллов у 15 пациентов с имплантированными метафизарными конусами. Период наблюдения в среднем составил 34 месяца. В исследовании во время последнего наблюдения рентгенологически не отмечалось признаков расшатывания и миграции компонентов. Однако авторы отмечают необходимость более длительного периода наблюдения и сравнение данного метода с альтернативными способами замещения крупных дефектов [4].

Современное исследование Shen et al. показало высокий уровень выживания 45 имплантов в периоде наблюдения  $4,4 \pm 1,4$  года. В данной работе исследователи обнаружили в четырех (8,9%) случаях переломы, связанные с втулками [48].



Рисунок 7 - На рентгенограмме коленного сустава в прямой и боковой проекции визуализируется метафизарный конус, замещающий метафизарный дефект большеберцовой кости [64]

Хотя данные литературы показывают, что втулки и конусы одинаково эффективны для замещения обширных дефектов, наиболее частой причиной несостоятельности данных ревизий оказывается перипротезная инфекция [49,50,51]. Так, исследователи во главе с Bonanzinga проанализировали 442 пациента со средним периодом наблюдения 42 месяца (диапазон от 5 до 105 месяцев) показали общий уровень развития инфекции 7,38% [52]. Также в своем исследовании Wirries et al. несмотря на хорошие

показатели остеоинтеграции втулок описывают 4,3% случаев развития инфекции [53]. Данные Zanirato et al. показывают частоту развития перипротезной инфекции в  $2,7 \pm 2,4\%$  случаях и частоту повторных ревизии в  $7,1 \pm 4,8\%$  случаях [54].

Еще одним существенным недостатком является риск смещения втулок и конусов при использовании бесцементных стержней [55]. Также существенным недостатком таких конструкций является сложность в удалении из кости при повторных ревизиях [56].

### Мегапротезы и индивидуальные эндопротезы

Широкий спектр показаний к применению мегаэндопротезов позволяет применять их при массивных дефектах костей, перипротезных переломах,

ревизиях и онкологических заболеваниях (Рисунок 8) [57].

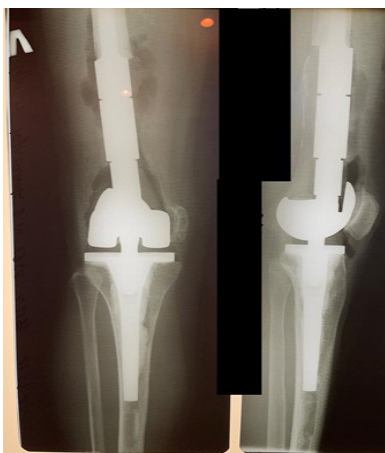


Рисунок 8 - На рентгенограмме коленного сустава в прямой и боковой проекции визуализируется мегаэндопротез коленного сустава замещающий обширный дефект бедренной кости

Höll et al. имплантировали мегаэндопротезы коленного сустава 20 пациентам (21 коленный сустав) с неонкологическими показаниями. Срок наблюдения в среднем составил 34 месяца (диапазон от 10 до 84 месяцев). Хотя исследователи отмечали улучшение оценки по шкале Общества коленного сустава (Knee Society Score, KSS) с  $43 \pm 15$  до  $68 \pm 16,8$ ;  $P < 0,05$ , отмечалось развитие осложнений у 11 пациентов (55%). Авторы указывают на возможность применения мегапротезов как операции по сохранению конечности, что позволяет избежать ампутации конечности и восстановить подвижность с полной опорной нагрузкой на конечность [58].

В другом исследовании Fraser et al. включили в исследование 247 мегаэндопротезов с ротационным шарниром. Выживаемость протезов без повторных ревизий составила 58% в течение 8 лет [59]. Исследование Smith et al. изучило случаи замены мегаэндопротезов с 1999 по 2017 год с периодом наблюдения 24 месяца. В исследовании оценивали такие осложнения как недостаточность мягких тканей, асептическое расшатывание и инфекцию у 29 пациентов. Авторы пришли к выводу об отсутствии разницы в частоте послеоперационных осложнений между септическими и асептическими когортами [60].

## Выводы

На современном этапе развития ревизионного эндопротезирования коленного сустава не существует универсального метода замещения дефектов костей. Выбор способа замещения дефектов костей зависит от типов костных дефектов, оснащенности лечебного учреждения, квалификации хирурга. Представленные современные методы замещения костных дефектов при ревизионном эндопротезировании коленного сустава позволяют восполнять все типы дефектов. Однако применение представленных способов может быть связано с некоторыми видами осложнений и неудовлетворительными клиническими результатами. Существует необходимость разработки новых подходов к замещению дефектов костей при ревизионном эндопротезировании коленного сустава. Новые подходы должны увеличить показатели приживаемости имплантов, быть функционально эффективными, улучшать качество жизни пациентов и быть простыми в использовании и экономически выгодными.

Berger C. et al. изучили 114 пациентов со 116 мегаэндопротезами и средним периодом наблюдения 7,6 лет (диапазон от 3,8 до 13,7). Авторами было отмечено 35 случаев с развитием перипротезной инфекции (31%) [61]. Также, Berger C. et al. в своей другой работе провели анализ историй болезней пациентов в Sahlgrenska University Hospital с 2006 по 2019 года и установили, что 56% всех установленных мегаэндопротезов потребовали повторной ревизии по разным причинам, из которых 22% связаны с перипротезной инфекцией [62].

Таким образом, отрицательными сторонами использования мегаэндопротезов являются отсутствие универсальности имплантов, изготовление таких имплантов требует нескольких недель, и они имеют высокую стоимость изготовления. Также мегаэндопротезы имеют риск краткосрочных механических осложнений и развитие инфекций, с последующей ампутацией конечности [19,61,62].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Спонсоры не участвовали в разработке исследования, сборе, анализе, интерпретации данных, написании рукописи или решении опубликовать результаты.

**Финансирование.** Настоящее исследование проведено в рамках научно-технической программы программно-целевого финансирования Министерства здравоохранения Республики Казахстан (№ BR11065157).

**Вклад авторов.** Концептуализация – С.Б.; Сбор данных – А.Б.; Формальный анализ – Р.Д.; Методология – Ж.Р.; Администрирование проекта – А.Б.; Проверка – А.Д.; написание (оригинальная черновая подготовка) – Р.А., А.М.; написание текста (обзор и редактирование) – А.К.

## Литература

1. Carr A.J., Robertsson O., Graves S., Price A.J. et al. Knee replacement. *Lancet*. 2012; 379(9823): 1331-40. [[Crossref](#)]
2. Postler A., Lützner C., Beyer F., Tille E. et al. Analysis of Total Knee Arthroplasty revision causes. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 19(1): 55. [[Crossref](#)]
3. Cram P., Lu X., Kates S.L., Singh J.A. et al. Total knee arthroplasty volume, utilization, and outcomes among Medicare beneficiaries, 1991-2010. *JAMA*. 2012; 308(12): 1227-36. [[Crossref](#)]
4. Nham F.H., Patel I., Zalikha A.K., El-Othmani M.M. Epidemiology of primary and revision total knee arthroplasty: analysis of demographics, comorbidities and outcomes from the national inpatient sample. *Arthroplasty*. 2023; 5(1): 18. [[Crossref](#)]
5. Sloan M., Premkumar A., Sheth N.P. Projected Volume of Primary Total Joint Arthroplasty in the U.S., 2014 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100(17): 1455-1460. [[Crossref](#)]
6. Ponzio D.Y., Austin M.S. Metaphyseal bone loss in revision knee arthroplasty. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015; 8(4): 361-7. [[Crossref](#)]
7. Qiu Y.Y., Yan C.H., Chiu K.Y., Ng F.Y. Review article: Treatments for bone loss in revision total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2012; 20(1): 78-86. [[Crossref](#)]
8. Engh G.A., Ammeen D.J. Classification and preoperative radiographic evaluation: knee. *Orthop Clin North Am*. 1998; 29(2): 205-17. [[Crossref](#)]
9. Khan Y., Arora S., Kashyap A., Patralekh M.K. et al. Bone defect classifications in revision total knee arthroplasty, their reliability and utility: a systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023; 143(1): 453-468. [[Crossref](#)]
10. Bieganowski T., Buchalter D.B., Singh V., Mercuri J.J. et al. Bone loss in aseptic revision total knee arthroplasty: management and outcomes. *Knee Surg Relat Res*. 2022; 34(1): 30. [[Crossref](#)]
11. Röhner E., Heinecke M., Matziolis G. Bone defect management in revision knee arthroplasty. *Orthopade*. 2021; 50(12): 1004-1010. [[Crossref](#)]
12. Lei P.F., Hu R.Y., Hu Y.H. Bone Defects in Revision Total Knee Arthroplasty and Management. *Orthop Surg*. 2019; 11(1): 15-24. [[Crossref](#)]
13. Tan A.C. The use of cement in revision total knee arthroplasty. *J Orthop*. 2021; 23: 97-99. [[Crossref](#)]
14. Kwon K.T., Han K.Y., Lee W.S., Kim D.H. Full Cementation in Revision Total Knee Arthroplasty Using a Constrained Condylar Knee Prosthesis with an Average 7-Year Follow-up. *Knee Surg Relat Res*. 2017; 29(4): 282-287. [[Crossref](#)]
15. Tsukada S., Wakui M., Matsueda M. Metal block augmentation for bone defects of the medial tibia during primary total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2013; 8: 36. [[Crossref](#)]
16. Sheth N.P., Bonadio M.B., Demange M.K. Bone Loss in Revision Total Knee Arthroplasty: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017; 25(5): 348-357. [[Crossref](#)]
17. Fosco M., Ayad R.B., Amendola L., Dallari D. et al. Management of bone loss in primary and revision knee replacement surgery. *Recent Advances in Arthroplasty*. 2012; 1: 387-95. [[Crossref](#)]
18. Rodríguez-Merchán E.C., Gómez-Cardero P., Encinas-Ullán C.A. Management of bone loss in revision total knee arthroplasty: therapeutic options and results. *EFORT Open Rev*. 2021; 6(11): 1073-1086. [[Crossref](#)]
19. Hutten D. Femorotibial bone loss during revision total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013; 99(1 Suppl): S22-33. [[Crossref](#)]
20. Kang S.G., Park C.H., Song S.J. Stem Fixation in Revision Total Knee Arthroplasty: Indications, Stem Dimensions, and Fixation Methods. *Knee Surg Relat Res*. 2018; 30(3): 187-192. [[Crossref](#)]
21. Gobba M.S., Chan N., Patel R., Noble P.C. et al. Tibial Stems in Revision Total Knee Arthroplasty: Is There an Anatomic Conflict? *J Arthroplasty*. 2015; 30(9 Suppl): 86-9. [[Crossref](#)]
22. Bonnin M., Amendola A., Bellemans J., MacDonald S. et al. Stems in revision TKA. *The Knee Joint: Surgical Techniques and Strategie*. 2012; 1(5): 1021-1027. [[Crossref](#)]
23. Foruria X., Schmidt-Braekling T., Nabarte D.A., Faschingbauer M. et al. Does the tibia component design affect the need for offset stems in revision total knee arthroplasty? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017; 137(6): 853-860. [[Crossref](#)]
24. McMahon S., Hawdon G., Bare J., Sim Y. et al. Thermal necrosis and PMMA-A cause for concern? In *Orthopaedic Proceedings*. 2012; 94(SUPP\_XXIII Bone & Joint): 64-64. [[Crossref](#)]
25. Matassi F., Carulli C., Civinini R., Innocenti M. Cemented versus cementless fixation in total knee arthroplasty. *Joints*. 2014; 1(3): 121-5. [[Google Scholar](#)]
26. Donaldson A.J., Thomson H.E., Harper N.J., Kenny N.W. Bone cement implantation syndrome. *British journal of anaesthesia*. 2009; 102(1): 2-22. [[Crossref](#)]
27. Zheng C., Ma H.Y., Du Y.Q., Sun J.Y. et al. Finite Element Assessment of the Screw and Cement Technique in Total Knee Arthroplasty. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 3718705. [[Crossref](#)]
28. Gaudin G., Butcher C., Lustig S., Darwish N. et al. Screw and cement augmentation of tibial defects in primary total knee arthroplasty: satisfactory midterm outcomes. *Journal of ISAKOS*. 2018; 3(3): 134-139. [[Crossref](#)]
29. Sculco P.K., Abdel M.P., Hanssen A.D., Lewallen D.G. The management of bone loss in revision total knee arthroplasty: rebuild, reinforce, and augment. *Bone Joint J*. 2016; 98-B(1 Suppl A): 120-4. [[Crossref](#)]
30. Mancuso F., Beltrame A., Colombo E., Miani E. et al. Management of metaphyseal bone loss in revision knee arthroplasty. *Acta Biomed*. 2017; 88(2S): 98-111. [[Crossref](#)]
31. Berend M.E., Ritter M.A., Keating E.M., Jackson M.D. et al. Use of screws and cement in revision TKA with primary or revision specific prosthesis with up to 17 years followup. *J Arthroplasty*. 2015; 30(1): 86-9. [[Crossref](#)]
32. Özcan Ö., Yeşil M., Yüzügüldü U., Kaya F. Bone cement with screw augmentation technique for the management of moderate tibial bone defects in primary knee arthroplasty patients with high body mass index. *Jt Dis Relat Surg*. 2021; 32(1): 28-34. [[Crossref](#)]
33. Lachiewicz P.F., Wellman S.S., Peterson J.R. Antibiotic Cement Spacers for Infected Total Knee Arthroplasties. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020; 28(5): 180-188. [[Crossref](#)]

34. Vasso M., Beaufile P., Cerciello S., Panni S.A. Bone loss following knee arthroplasty: potential treatment options. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014; 134(4): 543-53. [\[Crossref\]](#)
35. Kang K.S., Tien T.N., Lee M.C., Lee K.Y. et al. Suitability of Metal Block Augmentation for Large Uncontained Bone Defect in Revision Total Knee Arthroplasty (TKA). *J Clin Med.* 2019; 8(3): 384. [\[Crossref\]](#)
36. Werle J.R., Goodman S.B., Imrie S.N. Revision total knee arthroplasty using large distal femoral augments for severe metaphyseal bone deficiency: a preliminary study. *Orthopedics.* 2002; 25(3): 325-7. [\[Crossref\]](#)
37. Lee K.J., Bae K.C., Cho C.H., Son E.S. et al. Radiological Stability after Revision of Infected Total Knee Arthroplasty Using Modular Metal Augments. *Knee Surg Relat Res.* 2016; 28(1): 55-61. [\[Crossref\]](#)
38. Innocenti B., Fekete G., Pianigiani S. Biomechanical Analysis of Augments in Revision Total Knee Arthroplasty. *J Biomech Eng.* 2018; 140(11): 111006. [\[Crossref\]](#)
39. Panegrossi G., Ceretti M., Papalia M., Casella F. et al. Bone loss management in total knee revision surgery. *Int Orthop.* 2014; 38(2): 419-27. [\[Crossref\]](#)
40. Panni A.S., Vasso M., Cerciello S. Modular augmentation in revision total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013; 21(12): 2837-43. [\[Crossref\]](#)
41. Lachiewicz P.F., Soileau E.S. Results of a second-generation constrained condylar prosthesis in primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2011; 26(8): 1228-31. [\[Crossref\]](#)
42. Byttebier P., Dhont T., Pintelon S., Rajgopal A. et al. Comparison of Different Strategies in Revision Arthroplasty of the Knee with Severe Bone Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *J Arthroplasty.* 2022; 37(6S): S371-S381.e4. [\[Crossref\]](#)
43. Shichman I., Oakley C., Willems J.H., van Hellemond G.G. et al. Novel metaphyseal porous titanium cones allow favorable outcomes in revision total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023; 143(3): 1537-1547. [\[Crossref\]](#)
44. Alexander G.E., Bernasek T.L., Crank R.L., Haidukewych G.J. Cementless metaphyseal sleeves used for large tibial defects in revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28(4): 604-7. [\[Crossref\]](#)
45. Barnett S.L., Mayer R.R., Gondusky J.S., Choi L. et al. Use of stepped porous titanium metaphyseal sleeves for tibial defects in revision total knee arthroplasty: short term results. *J Arthroplasty.* 2014; 29(6): 1219-24. [\[Crossref\]](#)
46. Huang R., Barrazueta G., Ong A., Orozco F. et al. Revision total knee arthroplasty using metaphyseal sleeves at short-term follow-up. *Orthopedics.* 2014; 37(9): e804-9. [\[Crossref\]](#)
47. Schmitz H.C., Klauser W., Citak M., Al-Khateeb H. et al. Three-year follow up utilizing tantal cones in revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28(9): 1556-60. [\[Crossref\]](#)
48. Shen J., Zhang T., Zhang Y., Dong Y. et al. Cementless Porous-Coated Metaphyseal Sleeves Used for Bone Defects in Revision Total Knee Arthroplasty: Short- to Mid-Term Outcomes. *Orthop Surg.* 2023; 15(2): 488-495. [\[Crossref\]](#)
49. Heidenreich M.J., Lanting B.A., McCalden R.W., Naudie D.D. et al. Survivorship of Metaphyseal Cones and Sleeves in Revision Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2022; 37(6S): S263-S269. [\[Crossref\]](#)
50. Kotrych D., Marcinkowski S., Brodecki A., Anuszkiewicz M. et al. Does the use of 3D-printed cones give a chance to postpone the use of megaprotheses in patients with large bone defects in the knee joint? *Open Med (Wars).* 2022; 17(1): 1292-1298. [\[Crossref\]](#)
51. Bonanzinga T., Akkawi I., Zahar A., Gehrke T. et al. Are Metaphyseal Sleeves a Viable Option to Treat Bone Defect during Revision Total Knee Arthroplasty? A Systematic Review. *Joints.* 2019; 7(1): 19-24. [\[Crossref\]](#)
52. Bonanzinga T., Gehrke T., Zahar A., Zaffagnini S. et al. Are Trabecular Metal Cones a Valid Option to Treat Metaphyseal Bone Defects in Complex Primary and Revision Knee Arthroplasty? *Joints.* 2017; 6(1): 58-64. [\[Crossref\]](#)
53. Wirries N., Winnecken H.J., Lewinski G.V., Windhagen H. et al. Osteointegrative Sleeves for Metaphyseal Defect Augmentation in Revision Total Knee Arthroplasty: Clinical and Radiological 5-Year Follow-Up. *J Arthroplasty.* 2019; 34(9): 2022-2029. [\[Crossref\]](#)
54. Zanirato A., Cavagnaro L., Basso M., Divano S. et al. Metaphyseal sleeves in total knee arthroplasty revision: complications, clinical and radiological results. A systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2018; 138(7): 993-1001. [\[Crossref\]](#)
55. Anderson L.A., Christie M., Blackburn B.E., Mahan C. et al. 3D-printed titanium metaphyseal cones in revision total knee arthroplasty with cemented and cementless stems. *Bone Joint J.* 2021; 103-B(6 Supple A): 150-157. [\[Crossref\]](#)
56. Scully W.F., Deren M.E., Sultan A.A., Samuel L.T. et al. Removal of Well-Fixed Tibial Cone in Revision Total Knee Arthroplasty-A Uniquely Challenging Yet Necessary Scenario. *J Knee Surg.* 2021; 34(7): 693-698. [\[Crossref\]](#)
57. Windhager R., Schreiner M., Staats K., Apprich S. Megaprotheses in the treatment of periprosthetic fractures of the knee joint: indication, technique, results and review of literature. *Int Orthop.* 2016; 40(5): 935-43. [\[Crossref\]](#)
58. Höll S., Schlomberg A., Gosheger G., Dieckmann R. et al. Distal femur and proximal tibia replacement with megaprosthesis in revision knee arthroplasty: a limb-saving procedure. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20(12): 2513-8. [\[Crossref\]](#)
59. Fraser J.F., Werner S., Jacofsky D.J. Wear and loosening in total knee arthroplasty: a quick review. *J Knee Surg.* 2015; 28(2): 139-44. [\[Crossref\]](#)
60. Smith E.L., Shah A., Son S.J., Niu R. et al. Survivorship of Megaprotheses in Revision Hip and Knee Arthroplasty for Septic and Aseptic Indications: A Retrospective, Multicenter Study With Minimum 2-Year Follow-Up. *Arthroplast Today.* 2020; 6(3): 475-479. [\[Crossref\]](#)
61. Berger C., Larsson S., Bergh P., Brisby H. et al. The risk for complications and reoperations with the use of mega prostheses in bone reconstructions. *J Orthop Surg Res.* 2021; 16(1): 598. [\[Crossref\]](#)
62. Berger C., Parai C., Tillander J., Bergh P. et al. High Risk for Persistent Peri-Prosthetic Infection and Amputation in Mega-Prosthesis Reconstruction. *J Clin Med.* 2023; 12(10): 3575. [\[Crossref\]](#)
63. Batinica B., Bolam S. M., D'Arcy M., Zhu M., et al. Tibial metaphyseal cones combined with short stems perform as well as long stems in revision total knee arthroplasty. *ANZ Journal of Surgery,* 2022; 92(9): 2254-2260. [\[Crossref\]](#)
64. Agarwal S., Azam A., Morgan-Jones R. Metal metaphyseal sleeves in revision total knee replacement. *Bone Joint J.* 2013 Dec; 95-B(12):1640-1644. [\[Crossref\]](#)

## Биоыдырамайтын материалдарды қолдану арқылы ревизиялық тізе артропластикасында жамбас және жіліншік сүйектерінің ақауларын ауыстыру

[Крикливый А.А.](#)<sup>1</sup>, [Балгазаров С.С.](#)<sup>2</sup>, [Белокобылов А.А.](#)<sup>3</sup>, [Рамазанов Ж.К.](#)<sup>4</sup>,  
[Долгов А.А.](#)<sup>5</sup>, [Римашевский Д.В.](#)<sup>6</sup>, [Балгазаров А.С.](#)<sup>7</sup>, [Абилов Р.С.](#)<sup>8</sup>, [Морошан А.В.](#)<sup>9</sup>

- <sup>1</sup> Қарағанды медицина университетінің PhD докторанты, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: kriklivyalexandr@gmail.com  
<sup>2</sup> №4 травматология бөлімінің меңгерушісі, Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: balgazarovss@gmail.com  
<sup>3</sup> №4 ортопедия бөлімінің меңгерушісі, Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: belokobylova@gmail.com  
<sup>4</sup> №4 травматология бөлімшесінің ортопед-травматологы, Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: 66zhanatai@gmail.com  
<sup>5</sup> Жоғары оқу орнынан кейінгі білім бөлімінің меңгерушісі, Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығы Астана, Қазақстан. E-mail: aadravm@gmail.com  
<sup>6</sup> Травматология және ортопедия кафедрасының доценті, Ресей халықтар достығы университеті, Мәскеу, Ресей Федерациясы. E-mail: drimashe@yandex.ru  
<sup>7</sup> Қарағанды медицина университетінің PhD докторанты, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: amanzhol.balgazarov@gmail.com  
<sup>8</sup> №4 травматология бөлімшесінің травматолог дәрігері, Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: abilovruslan79@gmail.com  
<sup>9</sup> №4 травматология бөлімшесінің травматолог дәрігері, Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: moroshartem92@gmail.com

### Түйіндеме

Артроздың терминалдық кезеңдерінде тізе буынының қызметін қалпына келтіру үшін бастапқы жалпы тізе артропластикасы қолданылады. Бастапқы жалпы тізе артропластикасы тізе буынының феморальды және жіліншік (кейбір жағдайларда пателлярлық) құрамдас бөліктерін металл және полиэтиленмен ауыстырудан тұрады (керамика эндопротездердің кейбір түрлерінде қолданылады). Бұл операция гонартроздың кейінгі кезеңдерінде тізе буынының жұмысын жақсартатын әдіс ретінде өзін көрсетті. Бірақ эндопротездеу компоненттерінің асептикалық тұрақсыздығы немесе перипротездік инфекцияға байланысты эндопротездеу компоненттерінің септикалық тұрақсыздығы дамыған жағдайда эндопротезді ауыстыруды қайта қарауға жүгіну керек. Ревизиялық артропластика кезінде тізе буынының жұмысын тұрақтандыруға және қалпына келтіруге кедергі болуы мүмкін жамбас және жіліншік сүйектерінде ақаулардың пайда болуы жиі кездеседі. Қазіргі кезеңде мұндай ақауларды ауыстыру үшін биоыдырамайтын материалдарға жататын келесі әдістер қолданылады: цементтеу, бұрандалы арматурамен цементтеу, күшейткіштері бар зауыттық цемент аралық бекіткіштер, модульдік металл күшейткіштер, преселген кеуекті титан жабыны бар метафизальды төлкелер және құрылымдық конустар кеуекті танталдан, мега эндопротездерден немесе жеке эндопротездерден жасалған.

Бұл шолу мақаласында PubMed, Google Scholar, SCOPUS, Web of Science дерекқорларының биоыдырамайтын материалдардан тұратын ревизиялық тізе артропластикасы кезінде тізе буынын құрайтын сүйектердегі ақауларды ауыстыру әдістерін сипаттайтын дереккөздер талданады.

Сүйек ақауларын ауыстырудың талданған әдістері күнделікті тәжірибеде кеңінен қолданылады, сонымен қатар бірқатар кемшіліктері де бар. Сүйек цементінің қалың қабаттарын қолдану термиялық некроз қаупін арттырады және сүйек цементінің қысымын нашарлатады. Толықтырғышы бар зауыттық цемент аралықтары үстірттің толық ақауын ғана ауыстыруға мүмкіндік береді. Модульдік металды күшейту коррозиямен және тұрақсыздықтың дамуымен байланысты. Метафизальды бұталар мен құрылымдық конустар енгізу кезінде сүйектің сынуына әкелуі мүмкін және оларды қайта қарау кезінде алып тастау қиын. Мега эндопротездер немесе жеке эндопротездеу инфекцияның жоғары қаупімен байланысты. Модульдік металды күшейткіштер, метафизальды жеңдер, құрылымдық конустар, мега эндопротездер немесе жеке эндопротездер де жоғары бағаға ие. Қазіргі уақытта тізе буынының қызметін жақсартатын, науқастардың өмір сүру сапасын жақсартатын, кеңінен қолжетімді және үнемді болатын ақауларды ауыстырудың жаңа әдістерін жасау қажеттілігі туындайды.

Түйін сөздер: сүйек ақаулары, ревизиялық артропластика, тізе буыны, ақауларды ауыстыру.

## Replacement of Defects of the Femur and Tibia in Revision Knee Arthroplasty Using Non-Biodegradable Materials

[Alexandr Krikliviy](#)<sup>1</sup>, [Serik Balgazarov](#)<sup>2</sup>, [Alexey Belokobylov](#)<sup>3</sup>, [Zhanatai Ramazanov](#)<sup>4</sup>,  
[Alexey Dolgov](#)<sup>5</sup>, [Denis Rimashevskiy](#)<sup>6</sup>, [Amanzhol Balgazarov](#)<sup>7</sup>, [Ruslan Abilov](#)<sup>8</sup>, [Artyom Moroshan](#)<sup>9</sup>

- <sup>1</sup> PhD student of the Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: kriklivyalexandr@gmail.com  
<sup>2</sup> Head of the Traumatology Department No.4, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: balgazarovss@gmail.com  
<sup>3</sup> Head of the Orthopedics Department No.4, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: belokobylova@gmail.com  
<sup>4</sup> Orthopedic Traumatologist of the Traumatology Department No.4, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: 66zhanatai@gmail.com  
<sup>5</sup> Head of Postgraduate Education Department, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: aadravm@gmail.com  
<sup>6</sup> Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. E-mail: drimashe@yandex.ru

<sup>7</sup> PhD student of the Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: amanzhol.balgazarov@gmail.com

<sup>8</sup> Traumatologist of the Traumatology Department No. 4, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: abilovruslan79@gmail.com

<sup>9</sup> Traumatologist of the Traumatology Department No. 4, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: moroshartem92@gmail.com

## Abstract

*In order to restore the function of the knee joint in the terminal stages of arthrosis, primary total knee arthroplasty is used. Primary total knee arthroplasty consists in replacing the femoral and tibial (in some cases, patellar) components of the knee joint with metal and polyethylene (ceramics are used in some types of endoprostheses). This operation has established itself as a method that improves the function of the knee joint in the later stages of gonarthrosis. But in cases of development of aseptic instability of the endoprosthesis components or septic instability of the endoprosthesis components due to periprosthetic infection, it is necessary to resort to revision arthroplasty. During revision arthroplasty, there are frequent cases of the formation of defects in the femur and tibia, which can become an obstacle to stabilization and return of knee joint function. To replace such defects at the present stage, the following methods are used, which relate to non-biodegradable materials: cementing, cementing with screw reinforcement, factory cement spacers with augments, modular metal augments, metaphyseal bushings with pressed porous titanium coating and structural cones made of porous tantalum, megaendoprostheses or individual endoprostheses.*

*This review article analyzes sources describing methods for replacing defects in the bones forming the knee joint during revision knee arthroplasty and consisting of non-biodegradable materials from the PubMed, Google Scholar, SCOPUS, Web of Science databases. The analyzed methods of bone defect replacement are widely used in everyday practice, but also have a number of disadvantages.*

*The use of thick layers of bone cement increases the risk of thermal necrosis and worsens the pressure of bone cement. Factory cement spacers with augment allow only the full defect of the plateau to be replaced. Modular metal augments are associated with corrosion and the development of instability. Metaphyseal bushings and structural cones can cause bone fracture upon insertion and are difficult to remove during revision. Mega endoprostheses or individual endoprostheses are associated with a high risk of infection. Modular metal augments, metaphyseal sleeves, structural cones, mega endoprostheses or individual endoprostheses also have a high cost. At this time, there is a need to develop new methods of defect replacement that will improve the function of the knee joint, improve the quality of life of patients, will be widely available and cost-effective.*

*Keywords: bone defects, revision arthroplasty, knee joint, defect replacement.*

<https://doi.org/10.52889/1684-9280-2023-4-70-47-54>  
 ЭОЖ 616-089.23; 616-001; 615.477.2; 616-089.28/29  
 ФТАХР 76.29.41

Шолу мақала

## Сүйек тінінің ақауы кезіндегі травматологияда қолданылатын заманауи өсу факторларының қолданылуы

[Түлеубаев Б.Е.](#)<sup>1</sup>, [Дарыбаев Д.М.](#)<sup>2</sup>, [Қошанова А.А.](#)<sup>3</sup>, Керимбеков Т.И.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Хирургиялық аурулар кафедрасының меңгерушісі, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан.  
 E-mail: Tuleubaev@qmu.kz

<sup>2</sup> Қарағанды медицина университетінің PhD докторанты, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: Darybaev@qmu.kz

<sup>3</sup> Хирургиялық аурулар кафедрасында профессордың ассистенті, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: Koshanova@qmu.kz

<sup>4</sup> Қарағанды медицина университеті хирургиялық аурулар кафедрасының ассистенті, Қарағанды, Қазақстан.  
 E-mail: Kerimbekov@qmu.kz

### Түйіндеме

Травматология және ортопедиядағы сүйек ақауларын жабу қазіргі кезге дейін өзектілігін жоғалтпаған. Бұл ақаулар көбіне кистоздық түзілістерден туындаған, ұзын түтікті сүйектердің жалған буындары және созылмалы остеомиелиттен кейінгі сүйек ақаулары болып табылады.

Тромбоциттерге байытылған қан плазмасы науқастың өз қанынан дайындалады және медицинаның әр саласында қолданылады. Тіндердің зақымдануынан кейінгі жасушалық процестер, басқалармен қатар, тромбоциттер мен бөлінетін өсу факторларымен бақыланады. Тромбоциттер фибрин торын бекітіп-біріктіріп, қалыптастырғаннан кейін өсу факторлары мен цитокиндердің алуан түрін шығарады. Тромбоциттерді анықтайтын негізгі цитокиндер жасуша пролиферациясында, химотаксисте, жасуша дифференциациясында және ангиогенезде маңызды рөл атқарады.

Сүйек морфологиялық ақуыздары құрылымдық байланысты ақуыздардың үлкен тобы болып табылады. Сүйектің морфогенетикалық ақуызы сүйек түзілу және регенерация процестерімен тығыз байланысты. Олардың әсер ету механизмі остеопороздың прекурсорлық жасушаларының химотаксисін, көбеюін және дифференциациясы туралы сигналдарды беруді және осы жасушалардың сүйек түзілуін индукциялауды қамтиды. Клиникаға дейінгі ауқымды зерттеулер сүйектің морфогенетикалық ақуызы эктопия орындарында сүйек түзілуін тудыруға және сынықтарды емдеуге қабілетті екенін көрсетті.

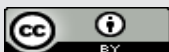
Мезенхималық дің жасушалары ұқсас сипаттамалары бар және бірнеше ұлпаларда таралған дің жасушаларының гетерогенді популяциясы болып табылады. Мезенхималық дің жасушалары - зақымдалған мезенхималық тін мен сүйек кемігін қалпына келтіруге қабілетті мультипотентті жасушалар. Олар хондробласттар, фибробласттар және остеобласттар сияқты жасуша түрлерінің кең ауқымына дифференциациялану қабілетіне ие, сонымен қатар олар әдетте эндодерма мен эктодермадан пайда болатын жетілген жасушаларды да жасай алады. Осылайша, мезенхималық жасушалар оларды регенеративті медицинада және жасушалық терапияда қолдануға жақсы үміткерлер болып табылады. Бұл дің жасушалары болуы мүмкін сүйек кемігінен 1/1000-1/100 жасуша мөлшерінде алынады. Әрі гемопоэтикалық дің жасушаларынан он есе аз. Мезенхималық дің жасушаларын кіндік қанынан және май тіндері сияқты басқа тіндерден де алуға болады.

Әдебиеттерді талдау сүйек ақауын ауыстыру қазіргі заманғы медицинада шешілмеген мәселе болып қала беретінін көрсетеді. Заманауи технологияның дамуымен өсу факторларының және сүйек ақауларын ауыстырудың жаңа түрлері ойлап табылды, бұл өз кезегінде емдеуде жаңа мүмкіндіктер ашады.

Түйін сөздер: сүйек тінінің ақауы, сынықтар, ұзын түтікті сүйектер, жалған буындар, өсу факторлары, сүйектің морфогенетикалық ақуызы.

Corresponding author: Darun Daribayev, PhD doctoral student, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan  
 Postal code: M01K7G6  
 Address: Kazakhstan, Karaganda, Gogol street, 40  
 Phone: +7 775 454-42-96  
 E-mail: Daryn\_93@mail.ru

J Trauma Ortho Kaz 2023; 2023; 4 (70): 47-54  
 Recieved: 09-06-2023  
 Accepted: 21-07-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Кіріспе

Травматология және ортопедиядағы сүйек ақауларын жабу қазіргі кезге дейін өзектілігін жоғалтпаған. Бұл ақаулар көбіне кистоздық түзілістерден туындаған, ұзын тітікті сүйектердің жалған буындары және созылмалы остеомиелиттен кейінгі сүйек ақаулары [1].

Соңғы оң жылдықта әлемде және біздің мемлекетте жоғарғы энергиялық жарақаттар көбейген, көбіне жол-көлік апаттары, биіктіктен құлау немесе кәсіп орында алынған жарақаттарының кездесу жиілігі ұлғайған. Бұл жарақаттар көрсеткіштері үйлескен жарақаттар түріне жатады. Әлемдік жазбаларға жүгінсек, ортан жіліктың сүйек тінінің ақауы үлесі 10,7-30,8% тиесілі, ал балтыр сүйектерінің көрсеткіші 15-50,6% құраса, тоқпан жілік көрсеткіші 0,4-30% құрайды. Анатомио-функционалдық және неврологиялық бұзылыстар кейінгі асқынулардың жиілігі 11,6-44,9% тең. Барлық жағдайда да науқасты емдеу және оңалту мерзімі ұзарады, өз кезегінде бұл көрсеткіштер экономикалық тұрғыда кері әсер етеді. Тұрақты еңбекке жарамсыздық науқастың әлеуметтік қарым-қатынасына да теріс әсер етеді [1-2].

Қазіргі уақытта сүйек тінін жабу әдістерінің көптеген хирургиялық емдеу тәсілдері және түрлі остеопластикалық материалдар қолданыста. Олардың қатарына аутогенді трансплантант, мейіттік аллотрансплантант (демминерализацияланған сүйек матриксі) және тірі донордан алынған аллотрансплантант кіреді.

Науқастан алынған аутогенді трансплантант сүйек ақауын жабу тәсілдерінің қазіргі уақытқа дейін алтын стандартты болып табылады. Сонымен қатар жақсы остеоиндуктивті және остеоиндуктивті сипаттамаларға ие. Алынған аутогенді трансплантанттың басты кемшілігі донорлық орынның қосалқы жарақаттануы және алынатын сүйек массасының шектілігі, сонымен қатар науқастың алатын наркоз уақытының ұзаруы [2].

Травматология мен ортопедияда сүйек ақауларының хирургиялық емдеудің әдістерінің тиімділігіне аллотрансплантанттың заманауи экспансиясы оң әсерін берді [3]. Сүйек тінін мейіттен алып дайындалған аллотрансплантант әлемде кенінен тараған. Мейіттік сүйек

## Әдістеме

Бұл әдеби шолу жазу барысында отандық және шетелдік мақалалар қолданылған. Ізденіс аясының көлемі 20 жылды құрады. Ізденіс барысында келесі интернет ресурстар қолданылды: PubMed, Scopus, онлайн-мәліметтер базасы, Кохрейн кітапханасы, Google Scholar. Іздеу кезінде келесі түйін сөздер қолданылды: сүйек тінінің ақауы, сынықтар, ұзын түтікті сүйектер, жалған буындар, өсу факторлары, BMP-2, PRP (дефекты костной ткани, переломы,

## Негізгі бөлім

Аллогенді материалдардың макроорганизмге теріс имунды әсері немесе патогенді көшіру келешекте проблемаларға әкеліп соғуға мүмкін. Медицинаның дамуы сүйек сынығы кезінде биоинертті металлдар, тот баспайтын болат, титан қорытпасы және керамика қолданылады. Дегенмен, бұл құрылымдар сүйек регенерациясын баяулатады немесе жалған буынның дамуына әкеліп соғады [4]. Биоинженерия бағыты дами келе сүйек тінінің өсу факторларымен байытылған

көптеген дайындық кезеңдерінен, тазартулардан қосалқы деминерализацияға ұшырайды. Бұл өнім керекті пішінге келтіріледі. Мейіттік аллотрансплантанттың басты кемшілігі - қолданылатын өнімнің қайта құрылу үдерісі бұзылады және өз құрамында химиялық қосындылар сақталады [6].

Соңғы жылдарда әлемде тірі донордан алынған аллотрансплантант кенінен таралған. Жамбас буынының эндопротезіне жасалған науқастың ортан жілік басы алынады [3]. Алынып тасталынған ортан жілік басы утилизацияға ұшырамай донор-науқастың келісімімен жүйелі өндеу сатыларынан өтіп, әрі қарай реципиент науқастарға сүйек ақаулары кезінде қолданылады. Бұл әдіс түрі кемшіліксіз, себебі өз құрамында антигенді құрылымы жоқ және биологиялық қауіпсіз болып табылады [3].

Сонымен қатар, кейінгі уақытта тіндік инженерияның қарқынды өркендеуі көптеген биологиялық және синтетикалық өсу факторларын жасап табуда. Олардың көмегімен қолданылатын трансплантанттарды сіңдіру арқылы сүйектің остеоиндуктивті және остеоиндуктивті әсерін жоғарылатады.

Десе де остеопластикалық материалдардың көптігі ауқымды сүйек ақауларының мәселесін шешпейді. Бұл материалдарды қолданудағы басты мақсат тек қана ақауды жабу ғана емес, сондай-ақ, механикалық күш түсуге қарсы тұру қасиеті маңызды болмақ.

Сосынмен, сүйек тінінің ақауы қазіргі уақытқа дейін травматология мен ортопедияда өзінің өзектілігін жоғалтпаған. Сүйектің ақауын емдеу тәсілдері өтек көп, алайда қолданылатын донорлық тіннің аздығы және Қазақстан Республикасында кейбір трансплантанттарының тіркеліміде жоқтығы, үлкен көлемді ақауды қалпы келтіру үшін жаңа материалдар мен тәсілдерді ойлап табуға әкеліп соғады.

Аталмыш шолудың мақсаты - халықаралық ақпараттық ресурстарды қолдана отырып, сүйек тінінің регенерациясы және тіндік технологияны қолдану, сүйек ақауларын толықтырудың заманауи әдістерін қолдану бойынша соңғы деректерін зерттеу.

длинные трубчатые кости, ложные суставы, факторы роста, BMP, PRP, сүйек тінінің ақаулары, сынықтар, ұзын құбырлы сүйектер, жалған буындар, өсу факторлары, BMP, PRP). Іздеу нәтижесі 6800 мақала ұсынды. Іздеу тереңдігіне байланысты мақала саны 200 дейін қысқартылды. Кейін түйін сөздер мен шолу мақсатын байланысты мақала саны 60 данасына дейін қысқартылды.

биологиялық алмастырғыштар қолданылуда. Бұл құрылым келешекті өзгеріске ұшырайды немесе резорбцияланады [5].

Тәуелсіз мемлекеттер достастығы мемлекеттерінде Г.А. Илизаров әдісін қолданып жүзеге асырылған сүйек пластикасына көбірек көңіл аударылады.



Аталмыш әдіс компрессионды - дистракциялық күш әсерінен туындаған.ы белгілі. Алайда аппараттың көлемінің үлкендігі, гигиеналық процедураларды атқару және науқаспен емдік оңалту жаттығуларын жасау қиындыққа ұшырайды [6].

Заманауи травматология тәжірибесінде органикалық емес импланттар да қолданылып келеді. Аталған импланттардың құрамында композитті полимерлер, керамика және т.б. бар. Бұндай құрылымдардың басты кемшілігі - сүйек кемігінде

### Тромбоциттармен байытылған қан плазмасы (PRP)

Тромбоциттерге байытылған қан плазмасы науқастың өз қанынан алынып жасалынады және медицинаның әр саласында қолданылады. PRP алу үшін қанды екі ретті центрифугаланады. Көлемі 5 мл қан плазмасында кем деген 1 000 000 тромбоциттер/л болады және құрамында 3 есе концентрациясы жоғарылаған өсу факторлары шоғырланған [9]. Тіндердің зақымдануынан кейінгі жасушалық процестер, басқалармен қатар, тромбоциттер мен бөлінетін өсу факторларымен бақыланады. Тромбоциттер фибрин торын бекітіп, біріктіріп, қалыптастырғаннан кейін өсу факторлары мен цитокиндердің алуан түрін шығарады [10]. Сонымен қатар, жасанды рекомбинантты өсу факторлары көбінесе тасымалдаушы ретінде қосымша синтетикалық немесе жануарлар ақуыздарын қажет етеді. PRP өз кезегінде табиғи тасымалдаушы ретінде әрекет ете алады [11].

Сүйек хирургиялық араласу, әртүрлі аурулар немесе жарақаттар нәтижесінде пайда болатын зақымға жауап ретінде қалпына келтіру қабілетіне ие. Екі процесс те жасушалардың, өсу факторларының және жасушадан тыс матрицаның күрделі интеграциясын қамтиды [12,13]. PRP тромбоциттердегі β-түйіршіктерден әртүрлі өсу факторлары мен цитокиндерді жеткізу арқылы емдеуді күшейтуі мүмкін [14]. Тромбоциттерді анықтайтын негізгі цитокиндер жасуша пролиферациясында, химотаксисте, жасуша дифференциациясында және ангиогенезде маңызды рөл атқарады. Биоактивті заттар тромбоциттердің тығыз түйіршіктерінде де кездеседі. Тығыз түйіршіктерде серотонин, гистамин, допамин, кальций және аденозин бар [15]. Бұл өсуге байланысты емес факторлар жараларды емдеудің биологиялық аспектілеріне түбегейлі әсер етеді. Қазіргі уақытта сүйек ақауларын қалпына келтірудің молекулалық механизмдерін зерттеу үш аспектке бағытталған: қабыну цитокиндері, өсу факторлары және ангиогендік факторлар. PRP механизмі сүйекті қалпына келтірудің осы үш аспектісі арқылы жұмыс істейді [16]. Қабыну реакциялары бастапқы жарақат дәрежесімен корреляцияланатын бірқатар биохимиялық және жасушалық өзгерістерді қамтиды [17,18]. Гистамин мен серотонин тромбоциттер арқылы шығарылады және екеуі де капиллярлардың өткізгіштігін арттырады. Бұл қабыну жасушаларына жара орнына көбірек қол жеткізуге мүмкіндік береді және макрофагтарды белсендіреді [19,20]. Аденозин рецепторларының белсендірілуі жараларды емдеу кезінде қабынуды модуляциялайды [21]. Ерте реакцияларға жауап беретін негізгі қабынуға қарсы цитокиндер-IL1, IL6 және TNF-альфа [22,23]. Сынықтардағы TNF-α және IL-1 экспрессиясы екі фазалы схема бойынша жүреді, сынды қалпына келтірудің басында шыңы бар. Содан кейін эндохондральды жетілу кезінде хондрогенезден остеогенезге өту кезінде екінші шыңы [24,25]. IL-6-

остеоиндуктивті қасиеттеріне ұшырамауы мен көлемді сүйек ақауын толықтай жаппауында [7-8].

Тіндік инженерияның дамуы сүйек ақауын емдеудің жаңа жолдарын ашуда. Құрамы өсу факторларымен байытылған аллографтар сүйек регенерациясын жылдамдатуға мүмкіндік береді. Талқыланып отырған өсу факторларына сүйектің морфогенетикалық протеині (BMP-2), тромбоциттермен байытылған қан плазмасы (PRP), мезенхимальді дің жасушалары жатады.

мен емделмеген тышқандарды қолданатын жамбас сүйегінің сыну моделі, сондай-ақ, каллустың баяу қайта құрылуын және минералдануын көрсетті [26] және қалпына келтірілген остеобласттарда TNF-α және IL-1α екеуі де табылды [27]. Сонымен қатар, адам сынықтары мен тінтуір үлгісіндегі сүйек сынықтарын пайдалана отырып жүргізілген зерттеу сынықтарды емдеуді жеделдетуде TNF-α негізгі рөлін анықтады және PRP белсендірілген макрофагтардан IL-1 шығарылуын тежей алатынын көрсетті [28].

Аутологиялық тромбоциттер препараттары сүйектердің табиғи сауығу жолын бірнеше жолмен өзгерту мүмкіндігін көрсетті. Әрекет белсендірілген тромбоциттер шығаратын өсу факторлары мен биоактивті ақуыздардың концентрациясының жоғарылауымен байланыст. Олар әйтпесе емделу потенциалы төмен тіндердің регенерациясына ықпал ете алады [29,30], қалыпты сүйектерге ұқсас биомеханикалық қасиеттерді қалпына келтіруі мүмкін [31]. PRP қолдану зақымдалған аймақтың микроортасына химиялық медиаторлардың шығарылуын күшейтеді. Тромбоциттерден бөлінетін өсу факторларына тромбоциттер өсу факторы (PDGF) [32], трансформациялық өсу факторы - (TGF) бета, тромбоциттер эпидермисінің өсу факторы (PDEGF), тромбоциттер ангиогенезінің факторы (PDAF) [33], инсулинге ұқсас өсу факторы (IGF-1) және тромбоциттер факторы 4 (PF-4) [34]. Ең танымал өсу факторларына PDGF, TGF-β1 және β2 және IGF-1 жатады. Тромбоциттер түйіршіктерінде болатын басқа өсу факторлары - тамырлы-эндотелий өсу факторлары (VEGF) және эндотелий өсу факторлары (EGF) [35,36]. Осы факторлардың әрқайсысы өз рөлін атқарады.

Тіндік инженерия зерттеулері өсу факторлары бар тіндік инженерияның композиттік тіректерінің сүйек өткізгіштігі жақсы екенін көрсетті. Сол сияқты, аллографты PRP композициясымен немесе аутограф сүйегімен қолдану бірдей нәтиже көрсетті. Осы уақытқа дейін бірқатар зерттеулер PRP өсу факторларымен және сүйек трансплантациясымен немесе онсыз сүйектің жазылуына қалай әсер еткеніне бағытталған. Зерттеулер көрсеткендей, сүйек трансплантаты бар PRP қолдану қоян үлгісіндегі сүйектердің сауығу сапасын айтарлықтай жақсарта алады [37]. Хакими және басқалары PRP аутографтпен бірге сүйек регенерациясының айтарлықтай жақсаруына әкелетінін көрсетті [38]. Сонымен қатар, Yamada et al. ит үлгісінде мезенхималық дің жасушаларының PRP-мен үйлесуі сүйектің жоғары жетілуіне әкелетінін көрсетті [39]. Сол сияқты, Hanet et al. остеогенездің сапасы мен мөлшерін арттыра алатын өсу факторларының аутологиялық көзі ретінде PRP пайдалануға негізделген сипатталған [40].

PRP-мен бірге аутографты қолдану өсу факторларының осы жасушаларға әсерін барынша арттырады [40].

Giovanini et al. тромбоциттермен байытылған плазманың (PRP) және автогрансплантаттың III және II типті коллагендердің болуына, сондай-ақ 23 қоянның сүйек ақауы үлгісіндегі сүйек тінде CD34+ прекурсорлық жасушалардың болуына әсері бағаланды. Олар бұл зерттеуде PRP қолдану сүйек тінінің тұндырылуына кедергі келтіруі мүмкін екенін,

### Сүйек морфологиялық ақуыздары (BMP-2)

European Medicines Agency (EMA) дәрі-дәрмектерді бағалау rhbmp 2-ді 2002 жылы интрамедулярлық тырнақпен тұрақтандырылған ашық жіліншік сынықтары үшін қолдануды мақұлдады. EMA және FDA мақұлдаулары BMP-2 Evaluation Компаниясының негізгі зерттеуінен кейін алынды. Surgery for Tibial Trauma (BESTT) зерттеу тобы 450 науқастың қатысуымен перспективалы рандомизацияланған бақыланатын сынақ жүргізді [41]. Стандартты ем қабылдаған науқастарды (интрамедулярлық остеосинтез) rhBMP2 (0,75 мг/мл немесе 1,5 мг/мл rhBMP2 сіңетін коллаген губкаларымен) стандартты ем қабылдаған науқастармен салыстырды [41]. Зерттеудің бастапқы соңғы нүктесі 12 ай ішінде қайталама араласуды қажет ететін науқастардың санын анықтау болды. Зерттеу rhBMP 2 қабылдаған емделушілерде қайталама араласулар санының 44% дозаға тәуелді төмендеуі туралы хабарлады, rhBMP 2 қабылдаған науқастардың 74% және бақылау тобындағы науқастардың 54% қайталама араласусыз қалпына келді.

RhBMP 2 ашық жіліншік сынықтарын емдеуде ұқсас перспективалы нәтижелер туралы хабарлаған бірнеше клиникалық зерттеулер жүргізілді. Зерттеулер перспективалы нәтижелер көрсеткенімен, rhBMP2 қолдану кезіндегі клиникалық нәтижелер кейде оңтайлы емес немесе қарама-қайшы болды. Алайда, алғашқы зерттеулер rhBMP2-мен байланысты жанама әсерлердің санын жете бағаламады деген болжам жасалды. BMP-дің қатерлі ісік ауруын тудыруы мүмкін екендігі туралы алаңдаушылық туды [40]. Ісіктің

### Мезенхималық дің жасушалары

Мезенхималық дің жасушалары (MSC) ұқсас сипаттамалары бар және бірнеше ұлпаларда таралған дің жасушаларының гетерогенді популяциясы болып табылады. MSC - зақымдалған мезенхималық тін мен сүйек кемігін қалпына келтіруге қабілетті мультипотентті жасушалар. Олар хондробласттар, фибробласттар және остеобласттар сияқты жасуша түрлерінің кең ауқымына дифференциациялану қабілетіне ие. Сонымен қатар, олар әдетте эндодерма мен эктодермадан пайда болатын жетілген жасушаларды да жасай алады [12]. Осылайша, мезенхималық жасушалар оларды регенеративті медицинада және жасушалық терапияда қолдануға жақсы үміткерлер болып табылады. Бұл дің жасушалары болуы мүмкін сүйек кемігінен 1/1000 - 1/100 жасуша мөлшерінде алынады, бұл гемопоэтикалық дің жасушаларынан он есе аз. MSC кіндік қанынан және май тіндері сияқты басқа тіндерден де алуға болады [45].

MSC бірқатар критерийлермен анықталады: MSC стандартты жасуша өсіру жағдайларында жабысқақ және колониялар (CFC) құруға қабілетті; MSCs cd105, CD73 және CD90 сияқты маркерлерге ие, ал оларда

сондай-ақ III және I типті коллаген қатынасын және CD34+ прогениторлық жасушалардың химотаксисін арттыруы мүмкін екенін анықтады [41-43]. Алайда, PRP-дің сүйектерді емдеуге әсері туралы барлық зерттеулер оң болған жоқ. Sanchez et al. PRP клиникалық қосылыстарға қолданылды және 21 ай бұрын сәтсіз хирургиялық бекітуден кейін ретроспективті жағдай туралы хабарлады [41]. Аралас нәтижелер туралы хабарланды, сондықтан нақты қорытынды жасау мүмкін болмады.

сүйекке метастаз беруінің ең көп таралған орны омыртқа болғандықтан. FDA онкологиялық аурулары бар науқастарда BMP қолдану тарихы жойылды. BMP плейотропты функцияларымен танымал. Сондықтан қатерлі ісіктің дамуына да қатысады. BMP dand5 антагонисті өкпедегі сүт безі қатерлі ісігінің ұйықтап жатқан метастатикалық жасушаларын [18] қайта белсендіре алатыны көрсетілген. Сонымен қатар BMP сигнализациясы BMP II типті рецепторлардың шамадан тыс экспрессиясын зерттеуде ісікті басу рөлін атқарады [41]. Қатерлі ісікке арналған BMP-дің бұл қарама-қайшы функциялары rhBMP2 қуық асты безі, аналық без және сүт безі қатерлі ісігінің ісік жасушалық желілерін тежейтінін көрсететін мәліметтермен одан әрі күрделене түседі [42]. Бастапқы бекітілген көрсеткіштер бойынша BMP емдеудің жаһандық табысынан басқа, rhBMP2 қолданғаннан кейін бірнеше жағымсыз жанама әсерлер, соның ішінде инфекциялар мен остеолиз, ретроградтық эякуляция, иммундық жауап және гетеротопиялық сүйек түзілуі байқалған [43]. Хабарланған асқынулардың көпшілігі сүйектің тиімді қалыптасуын қамтамасыз ету үшін клиникалық түрде тағайындалған суперфизиологиялық дозалармен байланысты болды [43]. Бастапқы клиникалық зерттеулерде ұзын сүйек ақауларын емдеуде 10-12 мг диапазонында rhBMP2 дозалары қолданылғанымен, қазіргі уақытта BMP-2 оңтайлы дозасы шамамен 1-2 мг BMP/кг деп есептеледі [44]. Тіпті бұл доза өте жоғары болуы мүмкін және егер BMP-2 жұмысының негізгі механизмдері жақсы түсінілсе, оны одан әрі азайтуға болады.

CD34, cd45, cd11a, cd19 немесе cd79a, cd11b немесе cd14 гемопоэтикалық дің жасушаларына тән маркерлер бар, немесе HLA-DR; MSC остеобласттарға, липобласттарға немесе хондробласттарға дифференциациялауға ынталандырылуы мүмкін [46].

Бүгінгі күні MSC адгезия молекулаларымен байланысқан "жасуша-жасуша" тікелей өзара әрекеттесуі арқылы жүзеге асырылатын функционалды, канспецификалық биоәртүрлілікті көрсететіні жалпыға ортақ белсенділік, цитокиндер, өсу факторлары және жасушалық сигнал беру жолдары [47]. MSC адамның көптеген тіндерінен анықталуы және оқшаулануы мүмкін. Олар алғаш рет сүйек кемігінде сипатталған, кейінірек адамның май тінде [48] және кейбір басқа ересек ағзаларда сипатталған. Олардың жаңа туған нәрестенің әртүрлі тіндерінде пайда болуына ерекше назар аударылады. Босанғаннан кейінгі тіндер этикалық тұрғыдан қарама-қайшы болса да, терапевтік мақсатта MSC алу кезінде белгілі бір артықшылықтарға ие балама ретінде пайдалы. Бұл тіндерге амниотикалық сұйықтықтан, амниотикалық мембранадан, хорионикалық мембраналардан, хорионикалық виллалардан, плацентадан және

кіндік қанынан алынған MSC кіреді [49]. Олардың саралау қабілетіне келетін болсақ MSC шеміршек немесе сүйек тіндеріндегі резиденттік жасушалармен байланысты ерекше қызметі арқылы анықталуы мүмкін екендігі көрсетілген [50]. MSC зақымдалған мүшелерді қалпына келтіру процесінде жергілікті, тінге тән жасушалық прекурсорларды қолдайды [51]. MSC жасуша бетінің маркерлерінің икемділігіне, дифференциациясына және экспрессиясына қабілетті мультипотентті жасушалар ретінде сипатталуы мүмкін CD73, CD90 және CD105 [52]. MSC-да үш беттік маркерден басқа, басқа критерийлер орындалуы керек. Негізінен моноциттерге, эндотелий жасушаларына және лимфоциттерге тән басқа маркерлердің болмауы. Бұл - өте маңызды, себебі MSC беті ортақ молекулалар, жасуша бетінің басқа маркерлері одан әрі дифференциация үшін маңызды болуы мүмкін және нәтижесінде функционалды зақымдалған тіндердің көріністері орын алады.

Мысалы, кіндік қанынан немесе май тінінен алынған MSC-де сүйек кемігінен оқшауланған MSC-ге қарағанда CD44 экспрессиясы айтарлықтай жоғары [53]. Қазіргі уақытта назар аударыңыз MSC басқа субпопуляцияларын сипаттайтын әртүрлі маркерлерге арналған. Stro-1 немесе vcam-1 адгезия молекуласы сияқты кейбір маркерлер осы шарттарды қанағаттандырады. Дегенмен, stro-1 экспрессиясы да аз мөлшерде анықталды CD34 гемопоэтикалық дің

### Қорытынды

Әдебиеттерді талдау нәтижелері сүйек ақауын ауыстыру қазіргі заманғы медицинада шешілмеген мәселе болып қала беретінін көрсетеді. Бұл патологияның таралуы көптеген жылдар бойы маңызды болып қала береді және адамзаттың индустриалды және техногендік дамуының өсуімен байланысты.

Аталмыш аурудың ағымы сүйек ақауының сыни өлшемдерін қиындатады. Сүйек жарақатының ақауларын емдеудегі эволюция процесінде науқастарды емдеудің белгілі бір негізгі принциптері қалыптасты. Сүйек тінін ауыстыру әдістері әзірленді. Заманауи технологияның дамуымен өсу факторларының және сүйек ақауларын ауыстырудың жаңа түрлері ойлап

жасушалары мен эндотелий популяциясы жасушалар, сондай-ақ, vcam-1 адгезия молекуласы [54,55].

MSC-тің остеобласттарға дифференциациялану қабілеті оларды сүйектерді қалпына келтірудің биологиялық негізделген әдістерінде қолдануға әкелді. Зақымдалған сүйекке енетін тромбоциттердің, қабыну жасушаларының және макрофагтардың жасушалық реакциясы остеобласттар мен хондроциттерге бөлінетін мезенхималық дің жасушаларының көші-қонына ықпал етеді. Клиникаға дейінгі зерттеулер периостеумнан, сүйек кемігінен, айналымдағы қаннан және айналасындағы жұмсақ тіндерден алынған мезенхималық дің жасушалары арқылы сүйек тінінің қалпына келу жылдамдығын анықтады. Клиникаға дейінгі зерттеуге сәйкес, 12 апталық емдеуден кейін эксперименталды жануарлардағы феморальды ақаулар айтарлықтай жоғары деңгейлерді көрсетті. Өсірілген мезенхималық жасушалардың тасымалдаушысы ретінде пайдаланылатын кеуекті екі фазалы гидроксипатит/трикальций фосфаты арқылы сүйек түзілуі, тек өсірілмеген тіректермен салыстырғанда қарастырылады [56]. Басқа клиникаға дейінгі зерттеулердің жарияланған нәтижелері мезенхималық дің жасушаларының остеобласттарға дифференциациясының тасымалдаушысы ретінде тіректерді пайдалана отырып, сүйектің түзілуін растады [57-60].

табылды. Бұл өз кезегінде емдеуде жаңа мүмкіндіктер ашады.

**Мүдделер қақтығысы жарияланбады.**

**Қаржыландыру.** Шолу Қазақстан Республикасының жоғары білім және ғылым министрлігінің гранттық қаржыландыруы аясында жүргізілді (2021-2023, ЖТН АР09260954).

**Авторлардың қосқан үлесі.** Концептуализация - Т.Б.Е, Тексеру - Қ.А.А.; ресми талдау- К.Т.И.; жазу (түпнұсқа жоба) – Д.Д.М. Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасымен келісіп, авторлық құқықты беру формасына қол қойды.

### Әдебиет

1. Конев В.А., Лабутин Д.В., Божкова С.А. Экспериментальное обоснование клинического применения стимуляторов остеогенеза в травматологии и ортопедии (обзор литературы) // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – №4 (130). – С. 5-17. [\[Crossref\]](#)
2. Konev V.A., Labutin D.V., Bozhkova S.A. Eksperimental'noe obosnovanie klinicheskogo primeneniia stimulatorov osteogeneza v travmatologii i ortopedii (obzor literatury) (Experimental substantiation of the clinical use of osteogenesis stimulators in traumatology and orthopaedics (literature review)) [in Russian]. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2021; 4(130): 5-17. [\[Crossref\]](#)
3. Байдарбеков М.У., Нурахметов А.А., Оспанов К.Т., Кожжаков А.С. Эволюция клеточных технологий в лечении нарушений репаративной регенерации костной ткани длинных трубчатых костей (обзор литературы) // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2021. – №3. – С. 360-366. [\[Google Scholar\]](#)
4. Baidarbekov M.U., Nurakhmetov A.A., Ospanov K.T., Kozhakov A.S. Evoliutsiia kletochnykh tekhnologii v lechenii narushenii reparativnoi regeneratsii kostnoi tkani dlinnykh trubchatykh kostei (obzor literatury) (Evolution of cellular technologies in the treatment of disorders of reparative regeneration of bone tissue of long bones (literature review)) [in Russian]. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2021; 3: 360-366. [\[Google Scholar\]](#)
5. Тулеубаев Б.Е., Сагинова Д.А., Сагинов А.М., Ташметов Э.Р. и др. Импрегнация антибиотиком костного аллогraftа: микробиологический сравнительный анализ // Экспериментальная хирургия. – 2019. – Т. 27. - №5. – С. 489-495. [\[Crossref\]](#)
6. Tuleubaev B.E., Saginova D.A., Saginov A.M., Tashmetov E.R. i dr. Impregnatsiia antibiotikom kostnogo allografta: mikrobiologicheskii sravnitel'nyi analiz (Antibiotic impregnation of bone allograft: microbiological comparative analysis) [in Russian]. Eksperimental'naia khirurgiia. 2019; 27(5): 489-495. [\[Crossref\]](#)

4. Gao C., Deng Y., Feng P., Mao Z. et al. Current progress in bioactive ceramic scaffolds for bone repair and regeneration. *International journal of molecular sciences*. 2014; 15(3): 4714-4732. [[Crossref](#)]
5. Chiara G., Letizia F., Lorenzo F., Edoardo S. et al. Nanostructured biomaterials for tissue engineered bone tissue reconstruction. *Int J Mol Sci*. 2012; 13(1): 737-757. [[Crossref](#)]
6. Барабаш А.П., Кесов Л.А., Барабаш Ю.А., Шпиняк С.П. Замещение обширных диафизарных дефектов длинных костей конечностей // Травматология и ортопедия России. – 2014. – №2 (72). – С. 93-99. [[Google Scholar](#)]  
Barabash A.P., Kesov L.A., Barabash Yu.A., Shpiniak S.P. Zameshchenie obshirnykh diafizarnykh defektov dlinnykh kostei konechnostei (Replacement of extensive diaphyseal defects of long bones of the extremities) [in Russian]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2014; 2(72): 93-99. [[Google Scholar](#)]
7. Миронов С.П., Шевцов В.И., Кононович Н.А., Степанов М.А. и др. Углеродные нано-структурные имплантаты-инновационный продукт для травматологии и ортопедии. Часть I: результаты экспериментальных исследований // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2015. – №. 3. – С. 46-53. [[Google Scholar](#)]  
Mironov S.P., Shevtsov V.I., Kononovich N.A., Stepanov M.A. i dr. Uglerodnye nano-strukturnye implantaty-innovatsionnyi produkt dlia travmatologii i ortopedii. Chast' I: rezul'taty eksperimental'nykh issledovaniy (Carbon nano-structured implants are an innovative product for traumatology and orthopedics. Part I: experimental results) [in Russian]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2015; 3: 46-53. [[Google Scholar](#)]
8. Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B. et al. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *The American Journal of Sports Medicine*. 2009; 37(11): 2259-2272. [[Crossref](#)]
9. Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dentistry*. 2001; 10(94): 225-228. [[Crossref](#)]
10. Anita E., Andia I., Ardanza B., Nurden P. et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thrombosis and Haemostasis*. 2004; 91(1): 4-15. [[Crossref](#)]
11. Meñdez-Ferrer S., Michurina T.V., Ferraro F., Mazloom A.R. et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature*. 2010; 466(7308): 829-834. [[Crossref](#)]
12. Hass R., Kasper C., Böhm S., Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal*. 2011; 9: 1-14. [[Crossref](#)]
13. Ling L., Nurcombe V., Cool S.M. Wnt signaling controls the fate of mesenchymal stem cells. *Gene*. 2009; 433(1-2): 1-7. [[Crossref](#)]
14. Peng L., Jia Z., Yin X., Zhang X. et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, cartilage, and adipose tissue. *Stem Cells Dev*. 2008; 17(4): 761-773. [[Crossref](#)]
15. Majore I., Moretti P., Stahl F., Hass R. et al. Growth and differentiation properties of mesenchymal stromal cell populations derived from whole human umbilical cord. *Stem Cell Rev Rep*. 2011; 7(1): 17-31. [[Crossref](#)]
16. Mobasher A., Csaki C., Clutterbuck A.L., Rahmzadeh M. et al. Mesenchymal stem cells in connective tissue engineering and regenerative medicine: applications in cartilage repair and osteoarthritis therapy. *Histol Histopathol*. 2009; 24(3): 347-366. [[Crossref](#)]
17. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8(4): 315-317. [[Crossref](#)]
18. Qian H., Le Blanc K., Sigvardsson M. Primary mesenchymal stem and progenitor cells from bone marrow lack expression of CD44 protein. *J Biol Chem*. 2012; 287(31): 25795-25807. [[Crossref](#)]
19. Ren G., Zhao X., Zhang L., Zhang J. et al. Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression. *J Immunol*. 2010; 184(5): 2321-2328. [[Crossref](#)]
20. Lin G., Liu G., Banie L., Wang G. et al. Tissue distribution of mesenchymal stem cell marker Stro-1. *Stem Cells Dev*. 2011; 20(10): 1747-1752. [[Crossref](#)]
21. Bruder S.P., Kurth A.A., Shea M., Hayes W.C. et al. Bone regeneration by implantation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 1998; 16: 155-162. [[Google Scholar](#)]
22. Kon E., Muraglia A., Cosi A., Bianco P. et al. Autologous bone marrow stromal cells loaded onto porous hydroxyapatite ceramic accelerate bone repair in critical-size defects of sheep long bones. *J Biomed Mat Res*. 2000; 49(3): 328-337. [[Crossref](#)]
23. Warren S., Nacamuli R.K., Song H.J., Longaker M.T. Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells and a biodegradable scaffold. *J Craniofac Surg*. 2004; 15(1): 34-37. [[Crossref](#)]
24. Viateau V., Guillemain G., Bousson V., Oudina K. et al. Long-bone critical-size defects treated with tissue-engineered grafts: a study on Wheel. *J Orthop Res*. 2007; 25(6): 741-749. [[Crossref](#)]
25. Liu L., Sun Z., Chen B., Han Q. et al. Ex vivo expansion and in vivo infusion of bone marrow-derived Flk-1<sup>+</sup> CD31<sup>+</sup> CD34<sup>+</sup> mesenchymal stem cells: feasibility and safety from monkey to human. *Stem Cells Dev*. 2006; 15(3): 349-357. [[Crossref](#)]
26. Baas J., Vestermark M., Jensen T., Bechtold J. et al. Topical bisphosphonate augments fixation of bone-grafted hydroxyapatite coated implants, BMP-2 causes resorption-based decrease in bone. *Bone*. 2017; 97: 76-82. [[Crossref](#)]
27. Onyema O.O., Guo Y., Hata A., Kreisel D. et al. Deciphering the Role of Eosinophils in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2020; 20(4): 924-930. [[Crossref](#)]
28. Sørensen M., Barckman J., Bechtold J.E., Søballe K. et al. Preclinical evaluation of zoledronate to maintain bone allograft and improve implant fixation in revision joint replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95(20): 1862-1868. [[Crossref](#)]
29. Quarterman J.C., Phruttivanichakun P., Fredericks D.C., Salem A.K. Zoledronic Acid Implant Coating Results in Local Medullary Bone Growth. *Mol Pharm*. 2022; 19(12): 4654-4664. [[Crossref](#)]
30. Weber M., Homm A., Müller S., Frey S. et al. Zoledronate causes a systemic shift of macrophage polarization towards M1 in vivo. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(3): 1323. [[Crossref](#)]
31. Borciani G., Ciapetti G., Vitale-Brovarone C., Baldini N. Strontium functionalization of biomaterials for bone tissue engineering purposes: a biological point of view. *Materials (Basel)*. 2022; 15(5): 1724. [[Crossref](#)]
32. You J., Zhang Y., Zhou Y. Strontium functionalized in biomaterials for bone tissue engineering: a prominent role in osteoimmunomodulation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10: 928799. [[Crossref](#)]

33. Fillingham Y, Jacobs J. Bone grafts and their substitutes. *Bone Joint J.* 2016; 98-B(1 Suppl A): 6-9. [[Crossref](#)]
34. Rolvien T, Barbeck M, Wenisch S, Amling M. et al. Cellular mechanisms responsible for success and failure of bone substitute materials. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(10): 2893. [[Crossref](#)]
35. Cleemann R, Sorensen M, Bechtold J.E., Soballe K. et al. Healing in peri-implant gap with BMP-2 and systemic bisphosphonate is dependent on BMP-2 dose-A canine study. *J Orthop Res.* 2018; 36(5): 1406-1414. [[Crossref](#)]
36. Cleemann R, Sorensen M, West A, Soballe K. et al. Augmentation of implant surfaces with BMP-2 in a revision setting: effects of local and systemic bisphosphonate. *Bone Joint Res.* 2021; 10(8): 488-497. [[Crossref](#)]
37. AbuMoussa S., Ruppert D.S., Lindsay C., Dahners L. et al. Local delivery of a zoledronate solution improves osseointegration of titanium implants in a rat distal femur model. *J Orthop Res.* 2018; 36(12): 3294-3298. [[Crossref](#)]
38. Kellesarian S.V, Subhi A.L., Harthi S., Saleh Binshabaib M. et al. Effect of local zoledronate delivery on osseointegration: a systematic review of preclinical studies. *Acta Odontol Scand.* 2017; 75(7): 530-541. [[Crossref](#)]
39. Butscheidt S, Moritz M, Gehrke T, Puschel K. et al. Incorporation and remodeling of structural allografts in acetabular reconstruction: Multiscale, micro-morphological analysis of 13 pelvic explants. *J Bone Joint Surg Am.* 2018; 100(16): 1406-1415. [[Crossref](#)]
40. Singh R., Rohilla R., Gawande J., Sehgal P.K. To evaluate the role of platelet-rich plasma in healing of acute diaphyseal fractures of the femur. *Chinese Journal of Traumatology.* 2017; 20(1): 39-44. [[Crossref](#)]
41. Malhotra R., Kumar V., Garg B., Singh R. et al. Role of autologous platelet-rich plasma in treatment of long-bone non-unions: a prospective study. *Musculoskelet Surg.* 2015; 99(3): 243-248. [[Crossref](#)]
42. Samy A.M. The role of platelet rich plasma in management of fracture neck femur: new insights. *Int Orthop.* 2016; 40(5): 1019-1024. [[Crossref](#)]
43. Namazi H., Mehbudi A. Investigating the effect of intra-articular PRP injection on pain and function improvement in patients with distal radius fracture. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016; 102(1): 47-52. [[Crossref](#)]
44. DiMatteo B., Filardo G., Kon E., Marcacci M. Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy a systematic review. *Musculoskeletal Surgery.* 2015; 99(1): 1-9. [[Crossref](#)]
45. Roh Y.H., Kim W., Park K.U., Oh J.H. Cytokine-release kinetics of plateletrich plasma according to various activation protocols. *Bone Joint Research.* 2016; 5(2): 37-45. [[Crossref](#)]
46. Cavallo C., Roffi A., Grigolo B., Mariani E. et al. Platelet-Rich Plasma: The Choice of Activation Method Affects the Release of Bioactive Molecules. *Biomed Research International.* 2016; 2016: 1-7. [[Crossref](#)]
47. You J.S., Kim S.G., Oh J.S., Kim J.S. Effects of Platelet-Derived Material (Platelet-Rich Fibrin) on Bone Regeneration. *Implant Dentistry.* 2019; 28(3): 244-255. [[Crossref](#)]
48. Kobayashi E., Flückiger L., Fujioka-Kobayashi M., Sawada K. et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investing.* 2016; 20(9): 2353-2360. [[Crossref](#)]
49. Mosca M.J., Rodeo S.A. Platelet-rich plasma for muscle injuries: game over or time out? *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2015; 8(2): 145-153. [[Crossref](#)]
50. Marcazzan S., Taschieri S., Weinstein R.L., Del Fabbro M. Efficacy of platelet concentrates in bone healing: A systematic review on animal studies – Part B: Large-size animal models. *Platelets.* 2018; 29(4): 338-346. [[Crossref](#)]
51. Roffi A., Di Matteo B., Krishnakumar G.S., Kon E. et al. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rational to evidence in the clinical practice. A systematic review. *International Orthopaedics.* 2017; 41(2): 221-237. [[Crossref](#)]
52. Le A.D.K., Enweze L., DeBaun M.R., Dragoo J.L. Platelet-Rich Plasma. *Clinics Sports Medicine.* 2019; 38(1): 17-44. [[Crossref](#)]
53. Nasrabadi D., Rezaeiani S., Sayadmanesh A., Eslaminejad M.B. et al. Inclusion body expression and refolding of recombinant bone morphogenetic protein-2. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2018; 10(4): 202-207. [[Google Scholar](#)]
54. Zhang Y., Ma Y., Yang M., Min S. et al. Expression, purification, and refolding of a recombinant human bone morphogenetic protein 2 in vitro. *Protein Expr Purif.* 2011; 75(2): 155-160. [[Crossref](#)]
55. Шарapова Н.Е., Котнова А.П., Галушкина З.М., Лаврова Н.В. и др. Получение рекомбинантного костного морфогенетического белка 2 человека в клетках *Escherichia coli* и тестирование его биологической активности in vitro и in vivo // Молекулярная Биология. – 2010. – Т. 44. - №6. – С. 1036-1044. [[Google Scholar](#)]
- Sharapova N.E., Kotnova A.P., Galushkina Z.M., Lavrova N.V. i dr. Poluchenie rekombinantnogo kostnogo morfogeneticheskogo belka 2 cheloveka v kletkakh *Escherichia coli* i testirovanie ego biologicheskoi aktivnosti in vitro i in vivo (Preparation of recombinant human bone morphogenetic protein 2 in *Escherichia coli* cells and testing of its biological activity in vitro and in vivo) [in Russian]. *Molekuliarnaia Biologiya.* 2010; 44(6): 1036-1044. [[Google Scholar](#)]
56. Karyagina A.S., Boksha I.S., Grunina T.M., Demidenko A.V. et al. Optimization of rhBMP-2 active-form production in a heterologous expression system using microbiological and molecular genetic approaches. *Mol Genet Mikrobiol Virol.* 2016; 31(4): 208-213. [[Crossref](#)]
57. Karyagina A.S., Boksha I.S., Grunina T.M., Demidenko A.V. et al. Two variants of recombinant human bone morphogenetic protein 2 (rhBMP-2) with additional protein domains: synthesis in an *Escherichia coli* heterologous expression system. *Biochemistry (Moscow).* 2017; 82(5): 613-624. [[Crossref](#)]
58. Ihm H.J., Yang S.J., Huh J.W., Choi S.Y. et al. Soluble expression and purification of synthetic human bone morphogenetic protein-2 in *Escherichia coli*. *BMB Rep.* 2008; 41(5): 404-407. [[Crossref](#)]

## Применение современных факторов роста, применяемых при дефектах костной ткани в травматологии

Тулеубаев Б.Е.<sup>1</sup>, Дарыбаев Д.М.<sup>2</sup>, Кошанова А.А.<sup>3</sup>, Керимбеков Т.И.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Заведующий кафедрой хирургических болезней, Карагандинский медицинский университет, Караганда, Казахстан.  
E-mail: Tuleubaev@qmu.kz

<sup>2</sup> PhD докторант Карагандинского медицинского университета, Караганда, Казахстан. E-mail: Darybaev@qmu.kz, ORCID:

<sup>3</sup> Ассистент профессора кафедры хирургических болезней, Карагандинский медицинский университет, Караганда, Казахстан. E-mail: Koshanova@qmu.kz

<sup>4</sup> Ассистент кафедры хирургических болезней Карагандинского медицинского университета, Караганда, Казахстан.  
E-mail: Kerimbekov@qmu.kz

### Резюме

Актуальной проблемой в травматологии и ортопедии остается закрытие дефектов костной ткани, вызванные кистозными образованиями, ревизионными операциями открытых переломов, ложными суставами длинных трубчатых костей и хроническим остеомиелитом.

Плазма крови, обогащенная тромбоцитами, извлекается из собственной крови пациента и используется во всех областях медицины. Клеточные процессы после повреждения тканей контролируются, среди прочего, тромбоцитами и делящимися факторами роста. Тромбоциты производят широкий спектр факторов роста и цитокинов после прикрепления, слияния и образования фибриновой сетки. Ключевые цитокины, определяющие тромбоциты, играют важную роль в пролиферации клеток, хемотаксисе, дифференцировке клеток и ангиогенезе. Морфологические белки костей представляют собой большую группу структурно связанных белков. BMP тесно связан с процессами формирования и регенерации костей. Их механизм действия включает передачу сигналов о хемотаксисе, пролиферации и дифференцировке клеток-предшественников остеопороза и индукцию образования костей этими клетками. Обширные доклинические исследования показали, что BMP способен вызывать образование костей в местах эктопии и лечить переломы. Мезенхимальные стволовые клетки представляют собой гетерогенные популяции стволовых клеток, которые имеют схожие характеристики и распределены по нескольким тканям. MSC-это мультипотентные клетки, способные восстанавливать поврежденную мезенхимальную ткань и костный мозг. Они обладают способностью дифференцироваться в широкий спектр типов клеток, таких как хондробласты, фибробласты и остеобласты, а также могут производить зрелые клетки, которые обычно происходят из энтодермы и эктодермы. Таким образом, мезенхимальные клетки являются хорошими кандидатами для их использования в регенеративной медицине и клеточной терапии. Эти стволовые клетки могут быть получены из костного мозга в количестве от 1/1000 до 1/100 клеток, что в десять раз меньше, чем у гемопозитических стволовых клеток. Мезенхимальные стволовые клетки также можно получить из пуповинной крови и других тканей, таких как жировая ткань.

Анализ литературы показывает, что остается нерешенной проблемой в современной медицине. С развитием современных технологий были изобретены новые типы факторов роста и замены дефектов костей, что, в свою очередь, открывает новые возможности в лечении.

Ключевые слова: дефекты костной ткани, переломы, длинные трубчатые кости, ложные суставы, факторы роста, BMP, PRP.

## Application of Modern Growth Factors Used in Traumatology During Bone Tissue Defects

Berik Tuleubayev<sup>1</sup>, Darun Darybayev<sup>2</sup>, Amina Koshanova<sup>3</sup>, Tolegen Kerimbekov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Head of the Department of Surgical Diseases, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: Tuleubaev@qmu.kz

<sup>2</sup> PhD student of the Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: Darybaev@qmu.kz

<sup>3</sup> Assistant of the Department of Surgical Diseases of Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan.  
E-mail: Koshanova@qmu.kz

<sup>4</sup> Assistant of the Department of Surgical Diseases of the Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan.  
E-mail: Kerimbekov@qmu.kz

### Abstract

An urgent problem in traumatology and orthopedics remains the closure of bone tissue defects caused by cystic formations, revision operations of open fractures, false joints of long tubular bones and chronic osteomyelitis. Platelet-rich blood plasma is extracted from the patient's own blood and used in all areas of medicine. Cellular processes after tissue damage are controlled, among other things, by platelets and dividing growth factors. Platelets produce a wide range of growth factors and cytokines after attachment, fusion, and fibrin mesh formation. Key cytokines that determine platelets play an important role in cell proliferation, chemotaxis, cell differentiation, and angiogenesis.

Morphological bone proteins are a large group of structurally related proteins. BMP is closely related to the processes of bone formation and regeneration. Their mechanism of action includes the transmission of signals about chemotaxis, proliferation and differentiation of osteoporosis progenitor cells and the induction of bone formation by these cells. Extensive preclinical studies have shown that BMP is able to cause bone formation at ectopic sites and treat fractures. Mesenchymal stem cells are heterogeneous populations of stem cells that have similar characteristics and are distributed across several tissues. MSC are multipotent cells capable of repairing damaged mesenchymal tissue and bone marrow. They have the ability to differentiate into a wide range of cell types, such as chondroblasts, fibroblasts and osteoblasts, and can also produce mature cells that usually originate from the endoderm and ectoderm. Thus, mesenchymal cells are good candidates for their use in regenerative medicine and cell therapy. These stem cells can be obtained from the bone marrow in the amount of 1/1000 to 1/100 cells, which is ten times less than that of hematopoietic stem cells. Mesenchymal stem cells can also be obtained from umbilical cord blood and other tissues such as adipose tissue.

The analysis of the literature shows that there remains an unsolved problem in modern medicine. With the development of modern technologies, new types of growth factors and replacement of bone defects have been invented, which, in turn, opens up new possibilities in treatment.

Keywords: bone tissue defects, fractures, long tubular bones, false joints, growth factors, BMP, PRP.

<https://doi.org/10.52889/1684-9280-2023-4-70-55-62>

УДК 57.089:616-7; 616-089.23

МРНТИ 76.29.41

Оригинальная статья

## Лечение остеоартроза коленных суставов на основе применения клеточных технологий

[Раймагамбетов Е.К.](#)<sup>1</sup>, [Сагинов Б.Н.](#)<sup>2</sup>, [Бәтпен А.Н.](#)<sup>3</sup>, [Огай В.Б.](#)<sup>4</sup>,  
[Махметова М.Н.](#)<sup>5</sup>, [Сагинова Д.А.](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Заведующий отделением ортопедии № 5, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Астана, Казахстан. E-mail: 9992259@mail.ru

<sup>2</sup> PhD докторант, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: saginov\_b@nscto.kz

<sup>3</sup> Заместитель директора по научной работе и стратегии, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Астана, Казахстан. E-mail: batpen\_a@nscto.kz

<sup>4</sup> Управляющий директор по науке, Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан. E-mail: ogay@biocenter.kz

<sup>5</sup> PhD докторант, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: meruert1995@mail.ru

<sup>6</sup> Руководитель центра прикладных научных исследований, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Астана, Казахстан. E-mail: saginova\_d@nscto.kz

### Резюме

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов и одной из основных причин болей в суставах и инвалидности. Традиционные методы лечения ОА коленных суставов демонстрируют незначительные клинические преимущества, а крайним вариантом лечения является эндопротезирование сустава. В настоящее время клеточная терапия перспективна для лечения остеоартроза коленных суставов и показала значимые результаты в исследованиях на животных и в клинических исследованиях на людях.

Цель исследования: изучить результаты лечения у пациентов с артрозом коленного сустава при применении стромально-сосудистой фракции жировой ткани и мезенхимально-стволовых клеток синовиальной оболочки

Методы. В исследование были включены 60 пациентов с ОА коленного сустава. Степень ОА коленного сустава оценивалась с использованием классификации Келлгрена-Лоуренса, в этом исследовании участвовали пациенты с ОА II-III степени. После артроскопического дебримента пациенты были разделены на 2 группы. Первой группе вводили стромально-сосудистую фракцию (СВФ) синовиальной оболочки, второй группе мезенхимально-стволовые клетки (МСК) жировой ткани. Максимальный клинический период наблюдения составил 12 месяцев.

Результаты. Оценка состояния суставов через 12 месяцев с использованием разных международных шкал показала, что в обеих опытных группах наблюдается значительное улучшение функционального состояния коленных суставов пациентов после лечения с использованием МСК и СВФ. Функциональные показатели коленных суставов по шкале WOMAC улучшились на 14,7 и 13,4, по шкале KOOS на 23,6 и 26,4 в группах СВФ и МСК соответственно. Болевой синдром регрессировал на 1,8 и 2,1 по шкале VAS в группах СВФ и МСК соответственно.

Выводы. Результаты обеих групп исследования показали, что имеется значительная разница между значениями WOMAC, VAS и KOOS до и после операции (8, 12 недель и 12 месяцев) в сравниваемых группах в сторону улучшения.

Ключевые слова: коленный сустав, остеоартроз, клеточные технологии, стромально-сосудистая фракция, мезенхимально-стволовые клетки.

Corresponding author: Meruyert Makhmetova, PhD student, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan.

Postal code: Z00P5Y4

Address: Kazakhstan, Astana, Abylai Khan Avenue, 15A

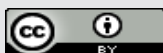
Phone: +7 701 167 5975

E-mail: meruert1995@mail.ru

J Trauma Ortho Kaz 2023;2023; 4 (70): 55-62

Received: 17-07-2023

Accepted: 28-08-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Введение

Остеоартроз коленного сустава является наиболее распространенным хроническим мультифакториальным заболеванием суставов, которым в основном страдают люди в возрасте 60 лет и старше [1]. Около 250 миллионов человек во всём мире страдают ОА коленного сустава, при этом заболеваемость значительно возросла за десятилетие из-за более высокой распространенности бессимптомных случаев, а также ожирения и других факторов риска [2]. По данным GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, ОА коленного сустава является основной причиной бремени остеоартроза во всем мире и оценивается примерно в 85% [3]. ОА является одной из ведущих причин увеличения глобальной продолжительности жизни с инвалидностью [4]. Это воспалительное заболевание включает структурные изменения суставного хряща, субхондральной кости, жирового тела Гоффа, синовиальной оболочки, связок и мышц, поэтому характеризуется не только механической дегенерацией суставного хряща, но и сопутствующими структурно-функциональными изменениями всего сустава, включая мениск и связочный аппарат [5]. Дегенеративные изменения в хряще принято считать начальным этапом развития заболевания.

В настоящее время, существующие методы лечения, в основном являются симптоматическими, включая операцию эндопротезирование коленных

## Материалы и методы

Все участники исследования добровольно предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании, прежде чем участвовать в каких-либо исследовательских процедурах. Исследование было рассмотрено и одобрено Локальной этической комиссией Национального научного центра травматологии и ортопедии имени академика Н.Батпенова (ННЦТО) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и руководством надлежащей клинической практики (ICH-GCP).

Было проведено одноцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование фазы

суставов, которая восстанавливает не сам сустав, а его функцию за счет замены суставных концов коленного сустава на металлический протез [6].

В последнее время все большее внимание привлекает применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) или стволовых клеток жировой ткани (СВФ), которые стали многообещающими кандидатами с большим лечебным потенциалом в регенеративной медицине из-за их способности дифференцироваться во множество типов тканей и самообновляться [7]. МСК были обнаружены во многих тканях, включая костный мозг, пуповинную кровь, кожу, мышцы, надкостницу, синовиальную оболочку и жировую ткань [8]. В последнее время нативные клетки жировой ткани привлекают большое внимание из-за их обилия в организме, легкости доступа и регенеративных способностей. Стволовые клетки жировой ткани, стромально-васкулярные фракции (СВФ) и микроинизированные/микрофрагментированные стромально-васкулярные фракции жировой ткани являются одними из наиболее часто встречающихся клеточных вмешательств.

**Цель данного исследования** заключалась в изучении результатов лечения у пациентов с артрозом коленного сустава при применении стромально-сосудистой фракции жировой ткани и мезенхимально-стволовых клеток синовиальной оболочки.

1-2. В это исследование были включены 60 пациентов с ОА коленного сустава, получавших стационарное лечение в период с сентября 2021 года по сентябрь 2022 года. Максимальный клинический период наблюдения составил 12 месяцев. Степень ОА коленного сустава оценивалась с использованием классификации Келлгрена-Лоуренса, в этом исследовании участвовали пациенты с ОА II-III степени. Набор пациентов с остеоартрозом коленного сустава проводился с учетом критериев включения и исключения (таблица 1). Отбор и лечение пациентов проводились врачами Национального научного центра травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпенова (ННЦТО).

Таблица 1 - Критерии для включения пациентов в клиническое исследование

Критерии включения	Критерии исключения
Пациенты с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями коленного сустава (гонартроз II-III ст.) от 45 до 65 лет. Коленный сустав пациентов устойчивый и без значительных деформаций.	Критериями исключения являлись прогрессирующий остеоартроз (Шкала Келлгрена-Лоуренса >III), воспалительный артрит с тяжелой степенью деформации, синовит, пателлофеморальная нестабильность, злоупотребление наркотиками, алкоголем, психологические проблемы у пациентов.

Для отбора пациентов в клиническом исследовании было проведено анкетирование для оценки состояния функциональности колена пациента по шкале Knee Society Scoring System (KSS) [9].

Для установки диагноза все пациенты проходили инструментальное исследование, включающее рентгенографию коленного сустава в 2-х проекциях, а также МРТ коленного сустава (рисунок 1).

На рентгенограммах коленного сустава в двух проекциях изучались вторичные изменения костной ткани: изменение оси конечности, склероз субхондральной кости, формирование костных остеофитов, сужение суставной щели, наличие дополнительных включений в проекции полости

сустава и др. Таким образом устанавливалась рентгенологическая стадия заболевания. Перед операцией всем пациентам проводилась МРТ с использованием МРТ-системы мощностью 1,5 Тесла. Оценка МРТ проводилась врачом-рентгенологом и двумя врачами ортопедами. По снимкам определяли поражение костного мозга, наличие поражения хрящей, остеофитов, синовита.



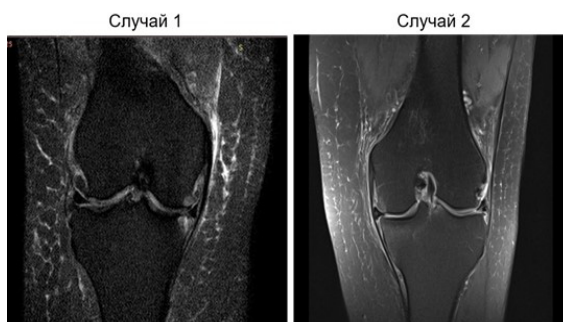


Рисунок 1 - Снимки МРТ двух пациентов с остеоартрозом 2 степени

Все пациенты случайно были разделены на две группы исследования, в зависимости от проводимого метода лечения. Всем пациентам на первом этапе был проведен артроскопический дебридмент сустава, различия заключаются в реабилитационном периоде:

1. Группа «СВФ» (30 человек) – всем пациентам был проведен традиционный метод лечения – артроскопический дебридмент сустава, в реабилитационном периоде однократное введение СВФ жировой ткани.

2. Группа «МСК» (30 человек) – первым этапом производился артроскопический дебридмент сустава (традиционный метод лечения), вторым этапом проведена однократная внутрисуставная инъекция МСК в полость поврежденного коленного сустава.

**Хирургические процедуры.** После клинического и радиологического обследования, пациентам обеих групп была выполнена артроскопия коленного сустава для измерения позиций, размеров и глубины хрящевых дефектов, а также для выявления аномалий менисков и связок.

Пациентам был произведен артроскопический экономный дебридмент коленного сустава, включающий удаление нестабильных элементов сустава (поврежденные мениски, элементы передней крестообразной связки, хондромные тела, свободные края дефектов хряща), резекцию жирового тела при его гиперплазии, рассечение или иссечение утолщенных, склерозированных синовиальных складок [10].

Дебридмент сустава выполнялся выкусывателями, рашпилями, ротационным ножом – артрошейвером. Перед выполнением обильного лаважа сустава производилась обработка тканей при помощи системы VAPR в режиме вapoризация-коагуляция. Система позволяет произвести не только удаление мягкотканых участков сустава, но и добиться качественного гемостаза. Обработке подлежали красно-красная зона менисков после их резекции, участки рассеченных синовиальных складок, жировое тело после его резекции. Заканчивалась артроскопия обильным промыванием сустава стерильным

физиологическим раствором в объеме не менее 5 литров и дренированием сустава.

Группе СВФ (30 человек) вторым этапом была проведена однократная внутрисуставная инъекция СВФ.

Через 1 месяц после артроскопии пациенты были приглашены повторно на контрольный осмотр, после опроса, физикального осмотра, пациенты были госпитализированы для проведения процедуры внутрисуставного введения стромально-васкулярной фракции жировой ткани. После проведения местной инфильтративной анестезии производился забор липоасpirата с последующим его двойным центрифугированием. Далее выделенная жировая фракция, смешанная с плазмой, обогащенной тромбоцитами вводилась в полость поврежденного коленного сустава посредством внутрисуставной инъекции.

В группе МСК (30 человек) – во время артроскопии коленного сустава была проведена биопсия синовиальной оболочки коленного сустава. Образцы синовиальной оболочки пациентов передавались в РГП «Национальный центр биотехнологии» МЗ РК (НЦБ) в специальной транспортировочной среде (рисунок 2) для выделения и культивирования аутологических мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Выделенные МСК синовиальной оболочки пациентов были размножены в безсывороточной среде MSC NutriStem® XF (Biological Industries, Израиль) до  $2 \times 10^7$  клеток. Иммуноцитохимический анализ показал, что МСК выделенные из синовиальной оболочки пациентов экспрессируют специфические маркеры CD73, CD90 и CD105. После проведения контроля качества (анализы на контаминации бактериями, дрожжами, грибами и микоплазмой) суспензию МСК  $2 \times 10^7$  клеток/2 мл переносили в стерильный пенициллиновый флакон (рисунок 3) и доставляли в специальном транспортировочном контейнере при  $2-8^\circ\text{C}$  из НЦБ отделение ННЦТО.



Рисунок 2 - Транспортировочная среда для биопсии синовиальной оболочки

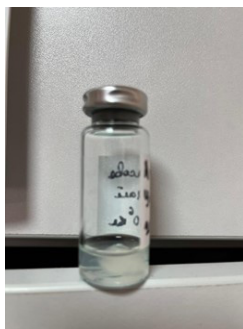


Рисунок 3 - Пенициллиновый флакон с мезенхимальными стволовыми клетками

После культивации клеток и достижения ими терапевтически значимой дозы ( $2 \times 10^7$ ) пациенты были приглашены повторно на контрольный осмотр.

После проведения клинического обследования вторым этапом было проведено внутрисуставное введение МСК в полость пораженного сустава (рисунок 4).

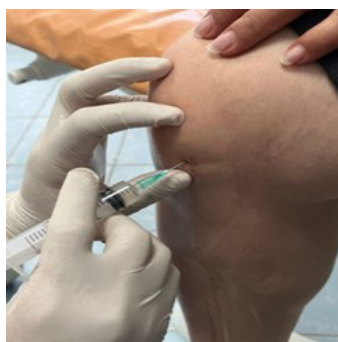


Рисунок 4 - Внутрисуставное введение мезенхимальных стволовых клеток

Оценка исходного функционального состояния суставов и результатов лечения в обеих группах проводилась при помощи шкал KOOS (Knee injury and osteoarthritis outcome score) и WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), болевой синдром оценивался по шкале ВАШ. Оценка по шкале WOMAC разработана для оценки результатов лечения разных заболеваний коленного сустава. Оценка состояния производилась в баллах, с максимальной суммой в 95 баллов. Болевой синдром в коленном суставе оценивался при помощи 10-балльной шкалы VAS до и после операции. Оценка по шкале KOOS разработана для оценки функционального состояния коленного сустава. Оценка состояния производилась в баллах, с максимальной суммой в 168 баллов.

Период наблюдения составил 8, 12 недель и 12 месяцев.

### Результаты

Для проведения клинического исследования были привлечены пациенты женского пола ( $n = 39$ ) и пациенты мужского пола ( $n = 21$ ). Возраст пациентов варьировал от 45 до 64 лет. Средний возраст пациентов составлял  $54,7 \pm 2,3$  года. В исследовании участвовали пациенты с двусторонним остеоартрозом коленных суставов - 17 пациентов (28,33%), с односторонним остеоартрозом - 43 пациента (71,66%). Из 60 пациентов в 83,33% случаев, или у 50 больных, верифицирована 2 степень остеоартроза, в 16,66% случаев, или у 10 больных - 3 степень остеоартроза. Среди 60 пациентов у 7 больных или в 11,66% случаев отмечалась контрактура сустава.

Среди 60 пациентов не отмечалось повышения температуры тела ни в период до операции, ни в раннем постоперационном периоде.

**Статистический анализ** проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения SPSS версии 22.0 (SPSS Inc, Чикаго, Иллинойс). Исходные характеристики были суммированы как частоты и проценты для категориальных переменных и как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение для непрерывных переменных. Для сравнения различий между зависимыми группами до и после операции использовался критерий Уилкоксона. Для сравнения результатов между группами SVF и МСК использовался критерий Манна - Уитни. Групповые сравнения по категориальным переменным выполняются с использованием критерия хи-квадрат. Значение вероятности  $P < 0,05$  считалось статистически значимым.

Никаких осложнений, связанных с забором жировой ткани, не наблюдалось. Других побочных эффектов, включая инфекцию, тромбоз, плохое заживление ран или аллергию, связанных с введением клеток SVF, не наблюдалось. ЭКГ, анализы крови (функция почек, печени) у каждого пациента оставались нормальными на протяжении всего периода наблюдения.

Результаты анализа состояния суставов до и после операции представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Оценка состояния коленного сустава пациентов

Шкала оценки	WOMAC			VAS			KOOS		
	SVF	МСК	Сравнение	SVF	МСК	Сравнение	SVF	МСК	Сравнение
До операции	42,2±2,6	40,2±2,6	p >0,05	5,9±0,5	6,0±0,5	p >0,05	83,2±4,2	84,5±4,0	p >0,05
После операции (8 недель)	35,1±2,4	36,7±2,2	p >0,05	5,0±0,5	5,3±0,8	p >0,05	68,8±3,2	68,1±3,3	p >0,05
После операции (12 недель)	29,4±2,2	29,1±2,2	p >0,05	4,8±0,7	4,6±0,8	p >0,05	64,8±3,2	65,4±3,3	p >0,05
После операции (12 месяцев)	27,5±2,5	26,8±2,7	p >0,05	4,1±0,5	3,9±0,5	p >0,05	59,6±3,2	58,1±3,3	p >0,05
p*	p <0,05	p <0,05		p <0,05	p <0,05		p <0,05	p <0,05	
p**	p <0,05	p <0,05		p <0,05	p <0,05		p <0,05	p <0,05	
p***	p <0,05	p <0,05		p <0,05	p <0,05		p <0,05	p <0,05	
*сравнение до лечения и через 8 недель после операции									
**сравнение до лечения и через 12 недель после операции									
***сравнение до лечения и через 12 месяцев после операции									

Оценка состояния суставов с использованием разных международных шкал показала, что в обеих опытных группах наблюдается значительное статистически значимое улучшение функционального состояния коленных суставов пациентов после лечения

### Клинический пример

Пациентка С., 48 лет. Поступила в отделение для оперативного лечения с диагнозом: «Повреждение медиального мениска правого коленного сустава. Остеоартроз правого коленного сустава 2 ст.».

Госпитализирована в плановом порядке с жалобами на боли в области правого коленного сустава, нарушение функции правого коленного сустава.

Со слов пациентки травма уличная, в результате падения на область правого коленного сустава в 2017 г. Амбулаторное лечение без положительного эффекта. Была консультирована травматологом-ортопедом – рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке. Болезнь Боткина, туберкулез, вен. заболевания отрицает. На "Д" учете у специалистов не состоит. Общее состояние пациентки при поступлении было удовлетворительным. Из локального статуса: Ходит самостоятельно, прихрамывает на правую нижнюю конечность. При осмотре области правого коленного сустава: контуры правильные, сустав в положении полного разгибания. Движения в правом

с использованием МСК и СВФ после артроскопического дебридмента сустава (p<0,05). Однако при оценке результатов лечения между группами МСК и СВФ статистически значимой разницы не наблюдалось.

коленном суставе в полном объеме. Симптомы боковой нестабильности коленного сустава отрицательны, стрессовые тесты на повреждение медиального мениска - положительные, на повреждение наружного мениска - отрицательные. В верхнем завороте флюктуации нет, положительные тесты переднезадней нестабильности коленного сустава (выдвижной ящик, Лахмана). По клиническим анализам без особенностей. В дистальных отделах конечности нейроциркуляторных нарушений не наблюдалось. Оценка состояния коленного сустава по шкалам KOOS и WOMAC составила 79 и 44 баллов соответственно. Болевой синдром по шкале ВАШ составил 7 баллов. Пациентка была обследована амбулаторно и подготовлена к оперативному лечению. После чего первым этапом был проведен артроскопический дебридмент сустава и резекция медиального мениска. Интраоперационно был установлен локальный дефект хряща (рисунок 5).



Рисунок 5 - Локальный дефект хряща пациентки С, интраоперационный снимок

Послеоперационный период протекал без особенностей. После проведения первого этапа реабилитации (криотерапия на область

оперированного сустава) пациентка была выписана на дальнейшее амбулаторное лечение.

Через месяц после оперативного лечения пациентка была приглашена на контрольный осмотр. Далее пациентка была госпитализирована повторно для проведения процедуры СВФ.

Через 12 месяцев после операции пациентка направлена на МРТ повторно (рисунок 6). После

контрольного осмотра, опроса, физикального осмотра у данной пациентки отмечается улучшение по шкалам ВАШ, KOOS и WOMAC, 4, 55, 34 баллов соответственно.

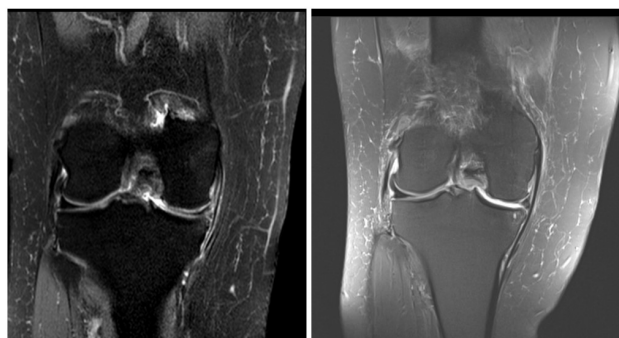


Рисунок 6 - МРТ пациентки С. до (А) и после операции и проведения SVF-терапии (В)

## Обсуждение

Остеоартрозы обычно характеризуются разрушением суставного хряща и подлежащей субхондральной кости, вызванные травмами или заболеваниями. Поэтому восстановление остеохондральных дефектов является главной целью регенеративной медицины, поскольку поврежденный хрящ не может спонтанно самовосстановиться. Поэтому вопросы восстановления хряща продолжают оставаться актуальными.

В исследовании отработаны методы лечения остеоартроза коленного сустава посредством применения клеточных технологий для адекватного сравнения результатов лечения с традиционными методами лечения.

Был проведен набор в две группы пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Обе группы пациентов – опытные, в которых были применены методы лечения на основе применения клеточных технологий, в которых традиционная артроскопическая техника была дополнена внутрисуставным введением МСК и СВФ соответственно. Сообщалось о благоприятных клинических результатах клеточной терапии СВФ при ОА коленного сустава [11-13]. СВФ имеют свойства, аналогичные свойствам МСК, но для МСК требуется несколько недель для выделения, культивирования и амплификации в специализированных лабораториях. Напротив, клетки СВФ не культивируются, их можно собрать, подготовить и повторно ввести за одну процедуру. Подобно МСК, клетки СВФ включают клетки с мультилинейным потенциалом, могут быть легко выделены в больших количествах из аутологичных жировых тканей и могут использоваться без культивирования [14,15]. В нескольких исследованиях сообщалось об использовании только аутологичных клеток СВФ для лечения ОА коленного сустава [16-18]. Например, ряд ученых показали, что внутрисуставная инъекция клеток СВФ является безопасной и

## Выводы

Наше клиническое исследование показало, что терапия с использованием SVF и МСК является безопасной клинической процедурой при ОА коленного сустава у человека. При применении SVF и МСК клеток отмечается их терапевтическая и функциональная

клинически эффективной стратегией улучшения качества жизни; однако детальные клинические оценки в их клиническом исследовании не проводились [17]. Фодор и др. обнаружили, что аутологичные клетки СВФ безопасны и являются новым потенциальным методом лечения боли у пациентов с ОА коленного сустава; однако размер их выборки был небольшим [18].

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, в этом исследовании сравнивались только две группы и не была включена контрольная группа, перенесшая другие внутрисуставные вмешательства. Кроме того, предполагаемый размер выборки был рассчитан с разными размерами дефектов. Связь между клетками СВФ и другими внутрисуставными вмешательствами должна быть изучена в будущих исследованиях с большим размером выборки.

Во-вторых, клинические и визуализирующие оценки проводились только до операции и через 8-12 недель и 12 месяцев после внутрисуставной инъекции клеток СВФ. Необходимо долгосрочное исследование клинических и структурных изменений. В-третьих, некоторые клинические оценки являются субъективными данными.

В исследование не включены данные МРТ, так как в настоящее время нет количественной достоверной оценки изображений. Объективные данные следует использовать для оценки клинических результатов и визуализации в будущих исследованиях. С другой стороны, также верно и то, что в настоящее время не существует метода объективной количественной оценки анализа изображений при ОА коленного сустава и другими внутрисуставными вмешательствами должна быть изучена в будущих исследованиях с большим размером выборки.

эффективность. Результаты обеих групп исследования показали, что имеется значительная разница между значениями WOMAC, VAS и KOOS до и после операции (8, 12 недель и 12 месяцев) в сравниваемых группах в сторону улучшения ( $p < 0,05$ ).

С точки зрения общественного здравоохранения, если мы сможем поставить точный диагноз на ранней стадии всем пациентам с ОА коленного сустава и обеспечить безопасную и эффективную терапию, способствующую регенерации хряща, мы сможем контролировать или обратить вспять дегенерацию хряща и полностью изменить эпидемиологию заболевания. Мы надеемся, что дальнейшее наше исследование внесет значительный вклад в достижение этой цели.

**Конфликт интересов** не заявлен.

**Финансирование.** Данное исследование проводилось в рамках научно-технической

программы программно-целевого финансирования Министерства здравоохранения Республики Казахстан (№BR11065157).

**Вклад авторов.** Концептуализация – Е.Р., В.О., А.Б.; методология – Д.С., Б.С.; проверка – Е.Р., Д.С.; формальный анализ – Е.Р., В.О., А.Б.; написание (оригинальная черновая подготовка) – Б.С., Д.С., М.М.; написание (обзор и редактирование) – М.М. Все авторы прочитали, согласились с окончательной версией рукописи.

## Литература

- Zhang Y, Jordan J.M. *Epidemiology of Osteoarthritis. Clin Geriatr Med.* 2010; 26(3): 355–369. [[Crossref](#)]
- Carlson A.K, Rawle R.A., Wallace C.W, Brooks E.G. et al. *Characterization of synovial fluid metabolomic phenotypes of cartilage morphological changes associated with osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27(8): 1174–1184. [[Crossref](#)]
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet.* 2016; 388(10063): 1545–1602. [[Crossref](#)]
- Mabey T, Honsawek S. *Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. World J Orthop.* 2015; 6(1): 95–105. [[Crossref](#)]
- Nelson A.E. *Osteoarthritis year in review 2017: Clinical. Osteoarthritis Cartilage.* 2018; 26: 319–325. [[Crossref](#)]
- Zhang W, Nuki G, Moskowitz R.W, Abramson S. et al. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18(4): 476–499. [[Crossref](#)]
- Jo C.H., Lee Y.G., Shin W.H., Kim H. et al. *Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. Stem Cells.* 2014; 32(5): 1254–1266. [[Crossref](#)]
- Richardson S.M., Kalamegam G., Pushparaj P.N., Matta C. et al. *Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. Methods.* 2016; 99: 69–80. [[Crossref](#)]
- Иржанский А.А., Куляба Т.А., Корнилов Н.Н. Валидация и культурная адаптация шкал оценки исходов заболеваний, поврежденных и результатов лечения коленного сустава WOMAc, KSS и FJS-12 // *Травматология и ортопедия России.* - 2018. - Т. 24. - №2. - С. 70-79. [[Crossref](#)]
- Irzhanskii A.A., Kuliaba T.A., Kornilov N.N. *Validatsiia i kul'turnaia adaptatsiia shkal otsenki iskhodov zabolevanii, povrezhdenii i rezul'tatov lecheniia kolennogo sustava WOMAc, KSS i FJS-12 (Validation and cultural adaptation of the WOMAc, KSS and FJS-12 knee disease, injury and treatment outcome scales) [in Russian]. Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2018; 24(2): 70-79. [[Crossref](#)]
- Бекарисов О.С., Раймагамбетов Е.К., Балбосынов Б.Е., Корганбекова Г.С. и др. *Внедрение инновационных тканеинженерных технологий в медицинскую практику для восстановления поврежденных суставов // Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan.* - 2022. - Т. 61. - №1. - С. 32-37. [[Crossref](#)]
- Bekarisov O.S., Raimagambetov E.K., Balbosynov B.E., Korganbekova G.S. i dr. *Vnedrenie innovatsionnykh tkaneinzhenernykh tekhnologii v meditsinskuiu praktiku dlia vosstanovleniia povrezhdennykh sustavov (Introduction of innovative tissue engineering technologies into medical practice for the restoration of damaged joints) [in Russian]. Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan.* 2022; 61(1): 32-37. [[Crossref](#)]
- Pers Y-M., Rackwitz L., Ferreira R., Pullig O. et al. *Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial. Stem Cells Transl Med.* 2016; 5(7): 847–856. [[Crossref](#)]
- Russo A., Condello V., Madonna V., Guerriero M. et al. *Autologous and micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diffuse degenerative knee osteoarthritis. J Exp Orthop.* 2017; 4(1): 33. [[Crossref](#)]
- Hudetz D., Borić I., Rod E., Jeleč Ž. et al. *The effect of intra-articular injection of autologous microfragmented fat tissue on proteoglycan synthesis in patients with knee osteoarthritis. Genes (Basel).* 2017; 8(10): 270. [[Crossref](#)]
- De Ugarte D.A., Morizono K., Elbarbary A., Alfonso Z. et al. *Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. Cells Tissues Organs.* 2003; 174(3): 101–109. [[Crossref](#)]
- Feng Z., Ting J., Alfonso Z., Strem B.M. et al. *Fresh and cryopreserved, uncultured adipose tissue-derived stem and regenerative cells ameliorate ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(12): 3874–3884. [[Crossref](#)]
- Tsubosaka M., Matsumoto T., Sobajima S., Matsushita T. et al. *The influence of adipose-derived stromal vascular fraction cells on the treatment of knee osteoarthritis. BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21(1): 207. [[Crossref](#)]
- Michalek J., Moster R., Lukac L., Proefrock K. et al. *WITHDRAWN: autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells application in patients with osteoarthritis. Cell Transplant.* 2015. [[Crossref](#)]
- Fodor P.B., Paulseth S.G. *Adipose derived stromal Cell (ADSC) injections for pain management of osteoarthritis in the human knee joint. Aesthetic Surg J.* 2016; 36(2): 229–236. [[Crossref](#)]

**Жасушалық технологияны қолдану негізінде тізе остеоартрозын емдеу**

Раймагамбетов Е.К.<sup>1</sup>, Сагинов Б.Н.<sup>2</sup>, Батпен А.Н.<sup>3</sup>, Огай В.Б.<sup>4</sup>,  
Махметова М.Н.<sup>5</sup>, Сагинова Д.А.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> №5 ортопедия бөлімінің меңгерушісі, Академик Н.Ж. Батпенов атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: 9992259@mail.ru

<sup>2</sup> Астана медицина университетінің PhD докторанты, Астана, Қазақстан. E-mail: saginov\_b@nscto.kz

<sup>3</sup> Директордың ғылыми жұмыс және стратегия жөніндегі орынбасары, Академик Н.Ж. Батпенов атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: batpen\_a@nscto.kz

<sup>4</sup> Ғылым жөніндегі басқарушы директор, Ұлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: ogay@biocenter.kz

<sup>5</sup> Астана медицина университетінің PhD докторанты, Астана, Қазақстан. E-mail: meruert1995@mail.ru

<sup>6</sup> Ғылыми қолданбалы зерттеулер орталығының жетекшісі, Академик Н.Ж. Батпенов атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: saginova\_d@nscto.kz

## Түйіндеме

Остеоартроз (ОА) - ең көп таралған созылмалы буын ауруы және буын ауруы мен мүгедектіктің негізгі себептерінің бірі. Тізе остеоартрозын емдеудің дәстүрлі әдістері шамалы клиникалық артықшылықтарды көрсетеді, ал емдеудің соңғы нұсқасы-буындарды эндопротездеу. Қазіргі уақытта жасушалық терапия тізе остеоартрозын емдеудегі жаңа тәсіл және жануарларды зерттеудемен адамдардағы клиникалық зерттеулерде маңызды нәтижелер көрсетті.

Зерттеудің мақсаты: майлы тіндердің стромальды-тамырлы фракциясын және синовиальды мембрананың мезенхималық дің жасушаларын қолдану кезінде тізе остеоартрозы бар науқастарда емдеу нәтижелерін зерттеу.

Әдістері. Зерттеуге тізе остеоартрозымен ауыратын 60 науқас қатысты. Тізе остеоартрозының дәрежесі Келлгрэн-Лоуренс классификациясының көмегімен бағаланды, бұл зерттеуге II-III дәрежелі остеоартрозбен ауыратын науқастар қатысты. Артроскопиялық дебрименттен кейін науқастар 2 топқа бөлінді. Бірінші топқа синовиальды мембрананың стромальды-тамырлы фракциясы (СТФ), екінші топқа май тіннің мезенхималық дің жасушалары (МДЖ) енгізілді. Бақылаудың минималды клиникалық және рентгендік кезеңі 12 айды құрады.

Нәтижесі. Әр түрлі халықаралық шкаларды қолдана отырып, 12 айдан кейін бірлескен жағдайды бағалау екі тәжірибелі топта да МДЖ және СТФ көмегімен емдеуден кейін қатысушылардың тізе буындарының функционалдық жағдайының айтарлықтай жақсарғанын көрсетті. WOMAC шкаласы бойынша тізе буындарының функционалдық көрсеткіштері сәйкесінше СТФ және МДЖ топтарында 14,7 және 13,4, KOOS шкаласы бойынша 23,6 және 26,4 жақсарды. Ауырсыну синдромы сәйкесінше СТФ және МДЖ топтарында VAS шкаласы бойынша 1,8 және 2,1 регрессияға ұшырады.

Қорытынды. Зерттеудің екі тобының нәтижелері салыстырылған топтарда отаға дейін және одан кейінгі (8, 12 апта және 12 ай) WOMAC, VAS және KOOS мәндері арасында айтарлықтай айырмашылық бар екенін көрсетті.

Түйін сөздер: тізе буыны, остеоартроз, жасушалық технологиялар, стромальды-тамыр фракциясы, мезенхималық дің жасушалары.

## Treatment of Knee Osteoarthritis Based on the Application of Cell Technologies

[Yerik Raimagambetov](#)<sup>1</sup>, [Bakhtiyar Saginov](#)<sup>2</sup>, [Arman Batpen](#)<sup>3</sup>, [Vyacheslav Ogay](#)<sup>4</sup>,  
[Meruyert Makhmetova](#)<sup>5</sup>, [Dina Saginova](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Head of the Department of Orthopedics No5, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: 9992259@mail.ru

<sup>2</sup> PhD student of the Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: saginov\_b@nscto.kz

<sup>3</sup> Deputy Director of the National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: batpen\_a@nscto.kz

<sup>4</sup> Managing director for science, National Center of Biotechnology, Astana, Kazakhstan. E-mail: ogay@biocenter.kz

<sup>5</sup> PhD student of the Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: meruert1995@mail.ru

<sup>6</sup> Head of the Applied Research Center, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: saginova\_d@nscto.kz

## Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common chronic disease of joint and a major cause of joint pain and disability. Traditional therapies for knee osteoarthritis show little clinical benefit, and the terminal treatment option is joint replacement. Currently, cell therapy is prospective for the treatment of knee osteoarthritis and has shown significant results in animal studies and human clinical trials.

The aim: to investigate the treatment results in patients with knee osteoarthritis using adipose tissue stromal-vascular fraction and synovial mesenchymal stem cells.

Methods. 60 patients with knee osteoarthritis were included in the study. The stage of knee osteoarthritis was assessed using the Kellgren-Lawrence classification, and patients with stage II-III of osteoarthritis were included in this study. After arthroscopic debridement, patients were divided into 2 groups. The first group was injected with the stromal-vascular fraction (SVF) of synovial membrane, and the second group was injected with adipose tissue mesenchymal stem cells (SVF). The minimum clinical and radiologic follow-up period was 12 months.

Results. The assessment of the joints condition after 12 months using different scales showed that in both experimental groups there was a significant improvement of the functional status of the knee of the patients after treatment with MSC and SVF. Functional indicators of knee joints on the WOMAC scale improved by 14.7 and 13.4, on the KOOS scale by 23.6 and 26.4 in the SVF and MSC groups, respectively. Pain syndrome regressed by 1.8 and 2.1 on the VAS scale in the SVF and MSC groups, respectively.

Conclusion. The results of both study groups showed that there is a significant difference between WOMAC, VAS and KOOS values before and after surgery (8, 12 weeks and 12 months) in the compared groups towards improvement.

Keywords: knee joint, osteoarthritis, cell technology, stromal-vascular fraction, mesenchymal stem cells.

<https://doi.org/10.52889/1684-9280-2023-4-70-63-68>

UDC 616-089.23; 616-001

IRSTI 76.29.41

Short communication

## Mistakes in the Organization of Specialized Care for Patients with Traumatic Amputation of Hand Segments

Timur Sadykov<sup>1</sup>, Andrej Ring<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Senior lecturer, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan. E-mail: Timur.Sadykov@kaznu.edu.kz

<sup>2</sup> Head of the Department of Plastic Surgery, Chefarzt Klinik für Plastische Chirurgie SLG St. Paulus GmbH St. Rochus Hospital, Castrop-Rauxel, Deutschland, Germany. E-mail: andrej.ring@ruhr-uni-bochum.de

### Abstract

**The aim** of the study appears to focus on identifying and analyzing errors or inadequacies within the organization of specialized care for patients who have experienced traumatic amputation of hand segments. The specific goals might include understanding the flaws in the existing care structures, improving patient outcomes, and developing recommendations to enhance the quality of specialized care provided to patients who have suffered hand segment amputations.

**Methods.** 2020 to 2022 to the clinic of the National Scientific Center for Surgery named after Syzganov, 165 patients with acute injuries of limb segments were urgently hospitalized to provide specialized surgical care, leading to decompensation of blood circulation in the hand or fingers.

**Results.** Due to incorrect actions in 24 patients, it was not possible to replant the delivered segments (33 segments). These patients underwent stump formation. At the same time, 50-75% still allow diagnostic, technical and tactical errors in the treatment of this category of patients. The possibility of replantation and revascularization, as well as their outcome, largely depended on the timeliness and quality of first aid, compliance with the conditions for preserving the cut-off segment, the speed of transportation and other organizational factors.

**Conclusions.** The use of modern methods of microsurgical restorative interventions with the reconstruction of injured vessels can significantly expand the possibilities of preserving and restoring completely and partially torn segments of the hand and fingers. The improvement of the results of treatment of patients with traumatic amputations and injuries of the neurovascular bundles of limb segments was significantly affected by the provision of timely specialized microsurgical care.

**Keywords:** organization, public health, mistakes, traumatic amputation, hand surgery.

Corresponding author: Timur Sadykov, Senior lecturer, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan  
Postal code: 050040  
Address: Kazakhstan, Almaty, Al-Farabi Ave., 71  
Phone: +77474980710  
E-mail: Timur.Sadykov@kaznu.edu.kz

J Trauma Ortho Kaz 2023:2023; 4 (70): 63-68  
Received: 08-06-2023  
Accepted: 16-07-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Introduction

Cases of disability due to traumatic amputation of segments of the hand reach 30% of the total number of disabled people [1,2]. The introduction of microsurgical methods into clinical practice has significantly expanded the possibilities of organ-preserving treatment tactics, opened up real prospects for reducing the level of disability in this large and socially significant group of patients. At the same time, 50-75% still make diagnostic, technical and tactical errors in the treatment of this category of patients.

According to various authors, disability during the primary referral of patients to the Bureau of Medical and Social Expertise ranges from 19% to 46% among all examined, and the main cause of it is amputation defects of the hand and fingers [3]. In specialized departments of hand surgery, patients with the consequences of injuries account for 40-56%. Significant financial resources are spent on the treatment of such patients and the payment of social benefits. In practice, the high economic efficiency of qualified treatment of the injured has been convincingly shown.

From the foregoing, it follows that many issues related to the surgical rehabilitation of patients with hand injuries remain debatable, the views of a number of authors are sometimes contradictory, modern methods of treatment

## Materials and methods

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association on ethical principles for conducting medical research involving human subjects.

2020 to 2022 to the clinic of the National Scientific Center for Surgery named after Syzganov, 165 patients with acute injuries of limb segments were urgently

are not sufficiently linked to traditional ones, and the latter have not yet been fully studied [4].

It should be emphasized that the severity of hand tissue defects, often leading to psycho-emotional disorders, a high percentage of disability of the victims, causing material damage to society, despite the use of a number of reconstructive operations, there is no doubt that it is expedient to develop new and improve existing methods of plastic surgery, clarify indications and contraindications to the use of various types of plasty, development of a method for one-stage surgical treatment of soft tissue defects and bone phalanges of the fingers, one-stage flap plastic of soft tissue defects and reconstruction of functionally important anatomical formations of the hand [3,5].

**The aim** of the study appears to focus on identifying and analyzing errors or inadequacies within the organization of specialized care for patients who have experienced traumatic amputation of hand segments. The specific goals might include understanding the flaws in the existing care structures, improving patient outcomes, and developing recommendations to enhance the quality of specialized care provided to patients who have suffered hand segment amputations.

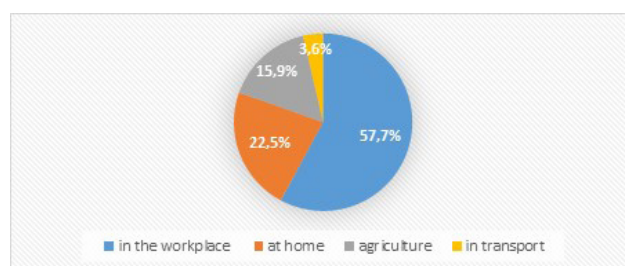
hospitalized to provide specialized surgical care, leading to decompensation of blood circulation in the hand or fingers: complete traumatic amputation - 68, incomplete amputation - 47, traumatic injury to the neurovascular bundles of the hand with circulatory disorders - 50 patients. Male - 142, female - 23 (Table 1).

Table 1 - Frequency and types of amputation

Complete traumatic amputation	Incomplete amputation	Traumatic damage to the neurovascular bundles of the hand with circulatory disorders	Male	Female
68	47	50	142	23

Among those admitted, it should be noted the predominance of young people, of the most able-bodied age (21-50), especially needing labor and social rehabilitation.

Of the total, 57.7% of cases were injured at work, 22.5% at home, 15.9% in agriculture and 3.6% in transport (Picture 1).



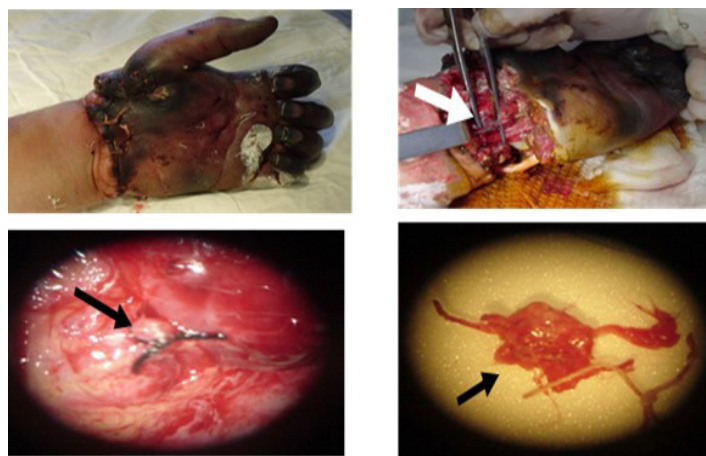
Picture 1 - Causes and frequency of injuries

Out of 165 patients, 101 (61.2%) patients had the following errors during transportation and preservation of severed segments:

- Unreasonable ligation of neurovascular bundles - 14 (8.5%) cases (Picture 2);
- Direct contact with coolant or use of a large volume of water, which prevents cold anoxia and reduces the period of possible replantation - 3 (1.8%) cases;

- Refusal to cool in non-perfused incompletely dissected segments - 17 (10.3%) cases;
- Late onset of cooling of the severed segment - 9 (5.5%) cases;
- Frostbite of the tissues of the severed segment due to direct contact with ice and snow, transportation in an open form at negative air temperatures, as well as in freezers, etc. - 6 (3.6%) observations;





Picture 2 - Decompensation of blood circulation in the hand. The main arteries are ligated. Ligatures (x8 magnification)

- Long and unreasonable delay in transporting a patient to a specialized department, delivery with subsequent transfer of the patient to non-core hospitals (from 2 to 5 hospitals) - 31 (18.8%) cases;

- Insufficient coordination of the actions of the ambulance team and the microsurgeon of the center: untimely reporting or failure to report on the injury and the timing of delivery of the patient with limb segment detachment - 21 (17.7%) cases.

During amputation with an electric saw, the injury was caused by rapidly rotating teeth of the saw blade, the width of the destroyed tissue in the area of the amputation zone depended on the distance and the size of the saw teeth. 39 (23.63%) patients were hospitalized with this type of injury. The width of the zone of destroyed tissues during amputation from crushing depended on the area of the injuring agent. 40 (24.24%) patients with this type of amputation were delivered. Avulsion amputation was characterized by prolonged damage to soft tissues at a significant extent from the wound surface. Patients with avulsion amputation were admitted 17 people (10.3%). In total, 251 segments were damaged in 165 patients admitted. A high frequency of injuries of the most functionally significant fingers 1 (35.7%) and 2 (28.3%) was noted. Equally often there was a detachment of IV, V fingers.

Dissections in the 4th zone occurred in a "block" consisting of several fingers, more often (12.4%) from I, II fingers. Dissection of the block I-V of the fingers was in 1 patient with a tear-off mechanism of injury.

The terms from the moment of injury to the admission of patients to the clinic, depending on the level of damage to the limb, are shown in Table 1 (bold lines indicate the acceptable terms of ischemia of the segments of the hand). This division allowed us to determine the surgical tactics and predict the postoperative period. Taking into account the necessary time for organizing the operation (in the evening and at night it ranged from 1 hour to 3.5 hours), the time to restore blood flow in the severed segment of the limb (2-3 hours), the time for maintaining the viability of muscle tissue (6 hours) we considered late the timing of admission of patients with detachment of a segment of the limb proximal to the 4th zone for more than 4 hours. For macro amputation over 3 hours and for amputation zones 1-4 - over 6 hours. Based on this, the upper part of the table shows the number of patients admitted early after the injury, and the lower part shows the number of patients admitted late. The number of late delivered patients was 52 (31.2%). The maximum time from injury to admission in our observations was 25.5 hours.

Table 2 - Timing of admission and level of injury

Timing of admission	The level of damage on the hand (according to Beamer)				Total (%)
	1-2	3	4	5	
Up to 3 hours	3	43	27	3	76(46%)
3-4h		19	3		22(13.3%)
4-6h	2	10		2	14(8,5%)
6-12h	3	26	15	4	48(29.2%)
12-18h		1	1		2(1.2%)
18-24h				1	1(0.6%)
Over 24h		1	1		2(1.2%)
Total (%)	8 (4.8%)	100 (60.6%)	47 (28.5%)	10 (6.1%)	165

## Results

The possibility of replantation and revascularization, as well as their outcome, largely depended on the timeliness and quality of first aid, compliance with the conditions for preserving the cut-off segment, the speed of transportation and other organizational factors.

Due to incorrect actions in 24 patients, it was not possible to replant the delivered segments (33 segments). These patients underwent stump formation. Analyzing the received material, we came to the conclusion that a number of mistakes were made at the pre-hospital stage, which could have been avoided if the work had been properly organized.

A large number of errors in the provision of first aid to patients determined the need to develop appropriate rules, since a prehospital medical worker needs to have

## Discussion

To successfully perform replantation in a microsurgical center, medical workers from other medical institutions must adhere to the following rules:

1. Immediately inform the specialists of the Department of Reconstructive Microsurgery about the injury and its nature and agree on the advisability of transporting the patient for surgical treatment. Indications for transportation of the victim with limb segment detachment to a specialized institution are determined by the staff of this institution after discussing all the details of the injury by phone. In doubtful cases, the issue is resolved in favor of transportation, if there are no general contraindications. From experience, a preliminary telephone message allows you to prepare in advance for the reception of the patient and for the upcoming operation.

2. Stop bleeding from the stump of a hand or finger by applying a pressure bandage, soft clamps, soft inflatable cuffs (apply a tourniquet only as a last resort).

3. Carry out anti-shock measures, perform radiography of the stump and the amputated segment.

4. The wound surface of the amputated segment must be covered with a sterile napkin, the limb segment should be "preserved". The main method of preservation is the cooling of tissues to a temperature of +4 +8 degrees. With cold anoxia, the period of possible replantation is up to 24-36 hours for the fingers, up to 12-24 hours for the hand. If it is impossible to provide cold preservation of the detached segment, the period of thermal anoxia of the segment is reduced by half. It must be remembered that the suitability of a detached segment for replantation, regardless of the condition of the wound and the timing of cold or heat anoxia, is determined only by a microsurgeon during direct examination and primary surgical treatment.

5. Preservation of a severed segment requires the use of the "rule of three packets": the separated segment in

an idea about the possibilities of modern reconstructive surgery of the hand and its segments using microsurgical techniques.

a dry sterile napkin must be placed in a dry sealed plastic bag and tightly tied. This bag is placed in a second bag of water, which is also tied tightly and placed in a third bag of ice and/or snow. The volume of water in the second bag should only be sufficient to prevent direct contact of the severed segment with ice. These measures make it possible to avoid maceration of the skin and tissues of the severed segment, as well as its frostbite and glaciation from direct contact with ice. If there is a thermal container, the packages are placed in it. The amputee must be delivered with the patient.

6. In case of incomplete detachment of the hand and its segments, if its distal part is connected with the proximal skin flap, the flap should not be cut, immobilization of the entire limb and cooling of the distal segment is necessary.

7. In case of severe injuries of two limbs and combined trauma of the internal organs and skull, the transportation of the patient to the microsurgery center from other medical and preventive institutions of the Republic is impractical due to the territorial remoteness and, as a result, the severity of the patient's condition. At the same time, it is necessary to carry out anti-shock therapy and organize an operation in regional (city, district, regional) medical institutions with the involvement of specialists in vascular surgery.

8. In the direction of the medical institution, indicate all the therapeutic measures performed at each stage of transportation and treatment of the patient. The patient should be urgently delivered to the clinic by ambulance, if the condition allows by other modes of transport. The medical staff of the microsurgery department should be made aware of the likely timing of the patient's admission to the hospital.

## Conclusions

The use of modern methods of microsurgical restorative interventions with the reconstruction of injured vessels can significantly expand the possibilities of preserving and restoring completely and partially severed segments of the hand and fingers. The improvement of the outcomes of treatment of patients with traumatic amputations and injuries of the neurovascular bundles of limb segments was significantly affected by the provision of timely specialized microsurgical care. The developed rules for the provision of medical care and transportation of patients with traumatic amputation of hand segments make it possible to significantly expand the possibilities of

preserving and restoring completely or partially severed hand segments.

**Conflict of interest.** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Contribution of authors.** A.R.: conceptualization and organization of the database, writing a draft. T.S.: review and editing of the manuscript. All authors have given final approval for the version to be submitted.

## References

1. Бехтерев А. В., Ткаченко С. А., Машталов В. Д. Организация помощи больным с травмами кисти //Главный врач Юга России. – 2019. – №5 (69). – С. 18-22. [[Google Scholar](#)]  
Behtereve A. V., Tkachenko S. A., Mashtalov V. D. Organizacija pomoshhi bol'nym s travmami kisti (Organization of care for patients with hand injuries) [in Russian]. *Glavnyj vrach Juga Rossii*, 2019; 5 (69): 18-22. [[Google Scholar](#)]
2. Петрушин А.Л. Травматические ампутации сегментов кисти, анализ лечебных мероприятий на различных этапах оказания медицинской помощи в сельском районе // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – №3. – С. 327-334. [[Google Scholar](#)]  
Petrushin A.L. Travmaticheskie amputacii segmentov kisti, analiz lechebnyh meroprijatij na razlichnyh etapah okazaniya medicinskoj pomoshhi v sel'skom rajone (Traumatic amputations of hand segments, analysis of therapeutic measures at various stages of medical care in a rural area) [in Russian]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, 2013; 94 (3): 327-334. [[Google Scholar](#)]

3. Вашецкий В.Е., Кирпичев И.В., Климин Д.Н., Рослова Э.П. Структура травм сухожилий разгибателей пальцев кистей Ивановской области //Травматология и ортопедия России. – 2016. – Т. 22. – №2. – С. 80-86. [\[Google Scholar\]](#)  
 Vasheckij V.E., Kirpichev I.V., Klimin D.N., Roslova Je.P. Struktura travm suhozhiлий razgibatelej pal'cev kistiv Ivanovskoj oblasti (The structure of injuries of the extensor tendons of the fingers of the Ivanovo region) [in Russian]. *Travmatologija i ortopedija Rossii*, 2016; 22 (2): 80-86. [\[Google Scholar\]](#)
4. Савченко В.И. О хирургической тактике при оказании специализированной помощи пострадавшим с открытой травмой кисти // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – №3. – С. 53-56. [\[Google Scholar\]](#)  
 Savchenko V.I. O hirurgicheskoj taktike pri okazanii specializirovannoj pomoshhi postradavshim s otkrytoj travmoj kisti (On surgical tactics in the provision of specialized care to victims with an open hand injury) [in Russian]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2003; 3: 53-56. [\[Google Scholar\]](#)
5. Низов О.Н., Минаев Т.Р., Юлдашев А.А., Давлатов Ж.Х., Худайназаров Д.А. Выбор тактики лечения при тракционных и раздавливающих травмах кисти и пальцев // Вестник экстренной медицины. – 2013. – №2. – С. 10-15. [\[Google Scholar\]](#)  
 Nizov O.N., Minaev T.R., Juldashiev A.A., Davlatov Zh.H., Hudajnarov D.A. Vybora taktiki lechenija pri trakcionnyh i razdavlivajushih travmah kisti i pal'cev (The choice of treatment tactics for traction and crush injuries of the hand and fingers) [in Russian]. *Vestnik jekstrennoj mediciny*. 2013; 2: 10-15. [\[Google Scholar\]](#)
6. Zhou X., Zhang, Y., Zhao, M., Jian, Y., Huang, J., Luo, X., Yang, J., & Sun, D. (2020). Surgical management of hand deformities in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Journal of plastic surgery and hand surgery*, 2020; 54(1): 33–39. [\[Crossref\]](#)
7. Kortlever J.T. P., Becker S. J. E., Zhao M., Ring D. Borderline Nerve Conduction Velocities for Median Neuropathy at the Carpal Tunnel. *The Journal of hand surgery*, 2020; 45(5): 379–388.e1. [\[Crossref\]](#)
8. Davis R., Parand A., Pinto A., Buetow S. Systematic review of the effectiveness of strategies to encourage patients to remind healthcare professionals about their hand hygiene. *The Journal of hospital infection*, 2015; 89(3): 141–162. [\[Crossref\]](#)
9. Davis R., Briggs M., Arora S., Moss R., Schwappach D. Predictors of health care professionals' attitudes towards involvement in safety-relevant behaviours. *Journal of evaluation in clinical practice*, 2014; 20(1): 12–19. [\[Crossref\]](#)
10. Garusi C., Manconi A., Lanni G., Lomeo G., et al. Shoulder function after breast reconstruction with the latissimus dorsi flap: A prospective cohort study - Combining DASH score and objective evaluation. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 2016; 27: 78–86. [\[Crossref\]](#)
11. Brunetti L., Santoro E., De Caro F., Cavallo P., et al. Surveillance of nosocomial infections: a preliminary study on hand hygiene compliance of healthcare workers. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 2006; 47(2): 64–68. [\[Google Scholar\]](#)
12. Beredjiklian PK. Acute management of distal radius fractures. *J Hand Surg Am*. 2008; 33(8): 1362-1372. [\[Crossref\]](#)
13. Buijze G.A., Ochtman L., Ring D. Management of acute wrist trauma. *J Hand Surg Am*. 2015; 40(8): 1614-1620. [\[Crossref\]](#)

### Қол сегменттерінің жарақат салдарынан болған ампутациясы бар науқастарға мамандандырылған көмекті ұйымдастырудағы қателер

Садықов Т.А.<sup>1</sup>, Andrej Ring<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиникалық пәндер кафедрасының аға оқытушысы, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан. E-mail: Timur.Sadykov@kaznu.edu.kz

<sup>2</sup> Пластикалық хирургия бөлімшесінің меңгерушісі, Chirurgie SLG St. Paulus GmbH St. Rochus Hospital пластикалық хирургия клиникасы, Кастроп-Рауксель, Дойчланд, Германия. E-mail: andrej.ring@ruhr-uni-bochum.de

#### Түйіндеме

Зерттеудің мақсаты қол сегменттерінің жарақат салдарынан болған ампутациясы бар науқастарға мамандандырылған көмекті ұйымдастырудағы қателерді немесе сәйкессіздіктерді анықтауға және талдауға бағытталған. Арнайы мақсаттарға қолданыстағы күтім құрылымдарындағы кемшіліктерді түсіну, емнің нәтижелерін жақсарту және қол сегменттерінің ампутациясынан зардап шеккен науқастарға көрсетілетін мамандандырылған көмектің сапасын арттыру бойынша ұсыныстар әзірлеу кіреді.

Әдістері. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығының клиникасына 2020-2022 жылдар аралығында қолдың немесе саусақтардың қан айналымының декомпенсациясына әкеліп соқтыратын мамандандырылған хирургиялық көмек көрсету үшін аяқ-қол сегменттерінің жедел жарақаты бар жалпы саны 165 науқас шұғыл ауруханаға жатқызылды.

Нәтижелер. 24 науқаста дұрыс емес әрекеттерге байланысты жеткізілген сегменттерді (33 сегмент) қайта отырғызу мүмкін болмады. Бұл науқастарда діңгек түзілуі жүргізілді. Бұл ретте осы санаттағы науқастардың 50-75%-ын емдеуде әлі де диагностикалық, техникалық және тактикалық қателіктерге жол берілетіні назар аударды. Реплантация және реваскуляризация мүмкіндігі, сондай-ақ олардың нәтижесі көбінесе алғашқы медициналық көмектің уақтылығы мен сапасына, кесу сегментін сақтау шарттарын сақтауға, тасымалдау жылдамдығына және басқа ұйымдастырушылық факторларға байланысты болды.

Қорытынды. Зақымдалған тамырларды қалпына келтіре отырып, микрохирургиялық қалпына келтіретін араласудың заманауи әдістерін қолдану қол мен саусақтардың толық және ішінара жыртылған сегменттерін сақтау және қалпына келтіру мүмкіндіктерін айтарлықтай кеңейтеді. Травматикалық ампутациясы бар және аяқ-қол сегменттерінің жүйке-тамыр түйіндерінің жарақаттары бар науқастарды емдеу нәтижелерінің жақсаруына уақтылы мамандандырылған микрохирургиялық көмек көрсету айтарлықтай әсер етті.

Түйін сөздер: ұйымдастыру, денсаулық сақтау, қателер, жарақат салдарынан болған ампутация, қол хирургиясы.

## Ошибки в организации специализированной помощи больным с травматической ампутацией сегментов кисти

Садыков Т.А.<sup>1</sup>, Andrej Ring<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Старший преподаватель кафедры клинических дисциплин, Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан. E-mail: Timur.Sadykov@kaznu.edu.kz

<sup>2</sup> Заведующий отделением пластической хирургии, Клиника пластической хирургии Chirurgie SLG St. Paulus GmbH St. Rochus Hospital, Кастроп-Рауксель, Дойчланд, Германия. E-mail: andrej.ring@ruhr-uni-bochum.de

### Резюме

Целью исследования является выявление и анализ ошибок в организации специализированной помощи пациентам, перенесшим травматическую ампутацию сегментов кисти. Конкретные цели могут включать понимание недостатков существующих структур оказания помощи, улучшение результатов лечения пациентов и разработку рекомендаций по повышению качества специализированной помощи, предоставляемой пациентам, перенесшим ампутации сегментов рук.

Методы. С 2020 по 2022 год в клинику Национального научного центра хирургии имени Сызганова для оказания специализированной хирургической помощи были срочно госпитализированы 165 пациентов с острыми повреждениями сегментов конечностей, приведшими к декомпенсации кровообращения в кисти или пальцах.

Результаты. Из-за неправильных действий у 24 пациентов не удалось реплантировать доставленные сегменты (33 сегмента). У этих пациентов произошло формирование культи. При этом в 50-75% случаях все же допускались диагностические, технические и тактические ошибки при лечении этой категории больных. Возможность реплантации и реваскуляризации, а также их исход во многом зависели от своевременности и качества оказания первой помощи, соблюдения условий сохранения отрезанного сегмента, скорости транспортировки и других организационных факторов.

Выводы. Использование современных методов микрохирургических восстановительных вмешательств с реконструкцией поврежденных сосудов позволяет существенно расширить возможности восстановления разорванных сегментов кисти и пальцев полностью или частично. Оказание своевременной специализированной микрохирургической помощи существенно повлияло на улучшение результатов лечения больных с травматическими ампутациями и повреждениями сосудисто-нервных пучков сегментов конечностей.

Ключевые слова: организация, здравоохранение, ошибки, травматическая ампутация, хирургия кисти.

## МАЗМҰНЫ

<p><i>Батпенев Н.Д., Бекарисов О.С., Оспанов К.Т., Бәтпен А.Н., Римашевский Д.В., Плотников С.В., Сагинова Д.А., Огай В.Б., Азаматов Б.Н., Калжанов А.Б., Маратұлы Б.</i>  <b>TNT (Ti21Nb6Ta) және VT-6 (Ti-6Al-4V) металл қорытпаларының биологиялық қауіпсіздігін бағалау .....</b></p>	<b>4</b>
<p><i>Овсянкин А.В., Гузюкина С.А., Головина Е.А., Зиновьев М.П., Коршунов Д.Ю., Мищенко В.М.</i>  <b>Протезмаңы инфекциясын диагностикалаудың жергілікті қолданыстағы хаттамасының тиімділігін бағалау.....</b></p>	<b>13</b>
<p><i>Тоқтаров Т.А., Жолдыбаева Е.В., Балбосынов Б.Е., Раймағамбетов Е.К., Әбілмәжінов М.Т., Қарқын Қ.</i>  <b>Тізе және жамбас буындарының идиопатиялық остеоартрозының дамуының генетикалық бейімділігі: Әдеби шолу .....</b></p>	<b>23</b>
<p><i>Тулеубаев Б.Е., Виноқуров В.А., Косилова Е.Ю., Қошанова А.А., Феоктистов В.А., Керімбеков Т.И., Аврамиди И.К.</i>  <b>Өсімдік наноцеллюлозасы мен кальций фосфатына негізделген жаңа материалдың сүйек тініне имплантацияланған аймағының тіндік құрамын морфометриялық in vivo бағалау.....</b></p>	<b>31</b>
<p><i>Крикливый А.А., Балгазаров С.С., Белокобылов А.А., Рамазанов Ж.К., Долгов А.А., Римашевский Д.В., Балгазаров А.С., Абилов Р.С., Морошан А.В.</i>  <b>Биоыдырамайтын материалдарды қолдану арқылы ревизиялық тізе артропластикасында жамбас және жіліншік сүйектерінің ақауларын ауыстыру .....</b></p>	<b>36</b>
<p><i>Тулеубаев Б.Е., Дарыбаев Д.М., Қошанова А.А., Керімбеков Т.И.</i>  <b>Сүйек тінінің ақауы кезіндегі травматологияда қолданылатын заманауи өсу факторларының қолданылуы.....</b></p>	<b>47</b>
<p><i>Раймағамбетов Е.К., Сагинов Б.Н., Бәтпен А.Н., Огай В.Б., Махметова М.Н., Сагинова Д.А.</i>  <b>Жасушалық технологияны қолдану негізінде тізе остеоартрозын емдеу .....</b></p>	<b>55</b>
<p><i>Садықов Т.А., Andrej Ring</i>  <b>Қол сегменттерінің жарақат салдарынан болған ампутациясы бар науқастарға мамандандырылған көмекті ұйымдастырудағы қателер.....</b></p>	<b>63</b>

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Батпен Н.Д., Бекарисов О.С., Оспанов К.Т., Бәтпен А.Н., Римашевский Д.В., Плотников С.В., Сагинова Д.А., Огай В.Б., Азаматов Б.Н., Калжанов А.Б., Маратұлы Б.</i>	
<b>Оценка биологической безопасности сплавов металлов TNT (Ti21Nb6Ta) и VT-6 (Ti-6Al-4V) .....</b>	<b>4</b>
 <i>Овсянкин А.В., Гузюкина С.А., Головина Е.А., Зиновьев М.П., Коршунов Д.Ю., Мищенко В.М.</i>	
<b>Анализ эффективности локального протокола диагностики перипротезной инфекции.....</b>	<b>13</b>
 <i>Токтаров Т.А., Жолдыбаева Е.В., Балбосынов Б.Е., Раймагамбетов Е. К., Абильмажинов М.Т., Каркын К.</i>	
<b>Генетическая предрасположенность развития идиопатического остеоартроза коленного и тазобедренного суставов: обзор литературы .....</b>	<b>23</b>
 <i>Туллубаев Б.Е., Винокуров В.А., Косилова Е.Ю., Аврамиди И.К., Кошанова А.А., Феоктистов В.А., Керимбеков Т.И.</i>	
<b>Морфометрическая оценка тканевого состава зоны имплантации в костную ткань нового материала на основе растительной наноцеллюлозы и фосфата кальция in vivo .....</b>	<b>31</b>
 <i>Крикливый А.А., Балгазаров С.С., Белокобылов А.А., Рамазанов Ж.К., Долгов А.А., Римашевский Д.В., Балгазаров А.С., Абилов Р.С., Морошан А.В.</i>	
<b>Замещение дефектов бедренной и большеберцовой костей при ревизионном эндопротезировании коленного сустава с применением не биодegradуемых материалов.....</b>	<b>36</b>
 <i>Туллубаев Б.Е., Дарыбаев Д.М., Кошанова А.А., Керимбеков Т.И.</i>	
<b>Применение современных факторов роста, применяемых в травматологии, при дефектах костной ткани.....</b>	<b>47</b>
 <i>Раймагамбетов Е.К., Сагинов Б.Н., Бәтпен А.Н., Огай В.Б., Махметова М.Н., Сагинова Д.А.</i>	
<b>Лечение остеоартроза коленных суставов на основе применения клеточных технологий.....</b>	<b>55</b>
 <i>Садыхов Т.А., Andrej Ring</i>	
<b>Ошибки в организации специализированной помощи больным с травматической ампутацией сегментов кисти.....</b>	<b>63</b>

## CONTENT

<i>Nurlan Batpenov, Olzhas Bekarissov, Kuanysh Ospanov, Arman Batpen, Denis Rimashevskiy, Sergey Plotnikov, Dina Saginova, Vyacheslav Ogay, Bagdat Azamatov, Arman Kalzhanov, Baurzhan Maratuly</i> <b>Assessment of the Biological Safety of Metal Alloys TNT (Ti21Nb6Ta) and BT-6 (Ti-6Al-4V)</b> .....	4
<i>Anatoliy Ovsjankin, Svetlana Guzyukina, Yelena Golovina, Maksim Zinoviye, Dmitriy Korshunov, Vladimir Mishchenko</i> <b>Analysis of the Effectiveness of the Local Protocol for the Diagnosis of Periprosthetic Infection</b> .....	13
<i>Tusipkhan Toktarov, Elena Zholdybayeva, Bagdat Balbossynov, Yerik Raimagambetov, Mukhtar Abilmazhinov, Kaissar Karkyn</i> <b>Genetic Predisposition to the Development of Idiopathic Osteoarthritis of the Knee and Hip: a Review</b> .....	23
<i>Berik Tuleubayev, Vladimir Vinokurov, Ekaterina Kosilova, Amina Koshanova, Vitaliy Feoktistov, Tolegen Kerimbekov, Ivan Avromidi</i> <b>Morphometric Assessment of the Tissue Composition of the Implantation Zone in the Bone Tissue of a New Material Based on Plant Nanocellulose and Calcium Phosphate in Vivo</b> .....	31
<i>Alexandr Krikliiviy, Serik Balgazarov, Alexey Belokobylov, Ramazanov Zhanatai, Alexey Dolgov, Denis Rimashevskiy, Amanzhol Balgazarov, Ruslan Abilov, Artyom Moroshan</i> <b>Replacement of Defects of the Femur and Tibia in Revision Knee Arthroplasty Using Non-Biodegradable Materials</b> .....	36
<i>Berik Tuleubayev, Darun Darybayev, Amina Koshanova, Tolegen Kerimbekov</i> <b>Application of Modern Growth Factors Used in Traumatology During Bone Tissue Defects</b> .....	47
<i>Yerik Raimagambetov, Bakhtiyar Saginov, Arman Batpen, Vyacheslav Ogay, Meruyert Makhmetova, Dina Saginova</i> <b>Treatment of Knee Osteoarthritis Based on the Application of Cell Technologies</b> .....	55
<i>Timur Sadykov, Andrej Ring</i> <b>Mistakes in the Organization of Specialized Care for Patients with Traumatic Amputation of Hand Segments</b> .....	63











