



Современные концепции процессов физиологического и репаративного остеогенеза

Оноприенко Г.А.¹ • Волошин В.П.¹

Оноприенко Геннадий Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, профессор кафедры травматологии и ортопедии факультета усовершенствования врачей¹
 ✉ 123242, г. Москва, ул. Б. Грузинская, 22–118, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 923 12 46.
 E-mail: gao-1537@mail.ru

Волошин Виктор Парфентьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением травматологии и ортопедии, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии факультета усовершенствования врачей¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Исследования последних лет, выполненные биологами, убедительно свидетельствуют, что в основе физиологического и репаративного остеогенеза, а также функционально-адаптивной и посттравматической перестройки костной ткани лежат единые и стереотипные молекулярно-клеточные механизмы. Собственные экспериментальные исследования авторов показали: все этапы морфогенеза костных микроструктур синхронно обеспечиваются и непрерывно сопровождаются очаговым и стереотипным ангиогенезом (капиллярогенезом). Мощным фактором реализации репаративного остеогенеза выступает остеоиндуцирующее взаимодействие концов поврежденного костного сегмента, которое положительно проявляется даже в случаях значительных диастазов между отломками (но стабильно фиксированных). При обеспечении стабильности зоны костного повреждения на весь период

консолидации после любого вида стабильного остеосинтеза формируется эндостально-кортикальный костный регенерат за счет прямого остеогенеза (то есть без фиброзно-хрящевой ткани) минимального объема и в кратчайшие сроки. Periosteal osteogenesis при этом фактически становится резервным источником костеобразования, который проявляется в недостаточно стабильных условиях. Нестабильность зоны костного повреждения и особенно металлического имплантата черева та самыми тяжелыми деструктивными последствиями.

Ключевые слова: регенерация и микроциркуляция костной ткани, остеогенез физиологический и посттравматический, прямой остеогенез, стабильный остеосинтез

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-79-93

Фундаментальные исследования последних лет, выполненные биологами на молекулярно-клеточном уровне, позволяют по-новому представить процессы физиологического и репаративного остеогенеза. Обращается внимание на многофункциональность остеоцитов, образующих в костном органе целостную информационно-трофическую систему – остеоцитарную сеть. Помимо трофической ей свойственна еще и сенсорная функция – реагирование на механические импульсы [1–3]. С.Н. Turner и соавт. [4]

сравнивают остеоцитарную сеть компактного вещества костной ткани по эффекту своей деятельности с сетью нейронов. Н.П. Омеляненко и соавт. [5] отмечают, что она хорошо интегрирована в лакуно-канальцевую систему интерстициального пространства костного матрикса.

Механические воздействия на костную ткань вызывают деформацию клеточной мембраны остеоцитов и изменение трансмембранных рецепторов. Изменяется активность трансмембранных канальцев, увеличивается поступление в клетки ионов калия и кальция. Именно здесь,

у цитоплазматической мембраны остеоцита, происходит трансформация механической энергии в биохимическую с распространением сигналов по остеоцитарной сети, называемая некоторыми авторами механической трансдукцией, или механотрансдукцией [6, 7]. В этот процесс включается ряд внутриклеточных ферментов. Сигнальные белки активируют множество механосенсорных генов, ростовых факторов, которые стимулируют экспрессию сигнальных молекул, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и функцию как остеокластов, осуществляющих резорбцию костной ткани, так и остеобластов, ее продуцирующих [8, 9].

Дополнительный фактор механотрансдукции – увеличение периостеоцитарной жидкости интерстициального пространства костного матрикса в ответ на механические воздействия [10, 11]. Очаги ремоделирования костной ткани возникают и активизируются также при генетически запрограммированном апоптозе остеоцитов [12].

Таким образом, в современном понимании, остеоциты регулируют физиологический остеогенез и адаптацию микроархитектоники костной ткани в ответ на механические воздействия, являясь своеобразным «механостатом» [13, 14]. Кроме того, остеоциты, располагая рецепторами практически всех гормонов, служат проводниками системной (эндокринной) регуляции морфофункционального состояния костной ткани [15–18].

В качестве «организаторов архитектуры новой костной ткани» Е. J. Mackie [19] называет остеобласты, учитывая их важную роль в синтезе и секреции компонентов костного матрикса, в активной экспрессии большого числа сигнальных молекул локального (короткодистантного) межклеточного взаимодействия. Часть из них регулируют и остеокластическую резорбцию костного матрикса [20], а также остеонеров [21]. В свою очередь, остеокласты на определенном этапе активируют остеобласты. Дифференцировка остеобластов проходит 5 стадий и занимает около 60 часов [22], а срок их активной жизни составляет 10–20 суток [23, 24].

В конечном итоге дифференцировка остеобластов завершается трансформацией их в остеоциты, имеющие фенотип «управляющей клетки», или апоптозом – генетически запрограммированной смертью. Часть незрелых остеобластов (преостеобластов), выстилающих гаверсовы и фолькмановские каналы, сохраняет длительно выраженную экспрессию генов, обеспечивающих остеогенез и ремоделирование костной ткани [25].

По мнению ряда авторов, при физиологическом остеогенезе (на фоне обычной жизнедеятельности) очаги резорбции и генерации костной ткани не распространяются на весь костный орган, а локализируются мозаично на микроучастках (рис. 1). Н. М. Frost [26] предложил термин “basis multicellular unit, BMU” (базисная многоклеточная единица), которым обозначил взаимосвязь остеобластов, остеокластов и их клеток-предшественников, формирующих на костной поверхности локусы перестройки. Позже появились другие названия этого процесса: “bone structural unit” (костная структурная единица), “bone remodeling unit” (костная ремоделирующая единица). Продолжительность подобного локального процесса в норме составляет 3–4 месяца, а их общее число в скелете достигает 3 млн в год [27]. Процесс одновременного ремоделирования у взрослого человека занимает 10% костной поверхности скелета, а у детей – 60% [28]. В отличие от костной поверхности в толще компактного вещества кортикальной пластинки формируется «режущий конус», где остеокласты запускают каскад распада минерала до размера наночастиц, последующее растворение их до молекул, дезинтеграцию коллагеновых фибрилл до макромолекул, полипептидов и их фрагментов с выделением продуктов распада в межклеточную среду [29–31]. Сопряженность взаимодействия остеокластов и остеобластов обеспечивается множеством

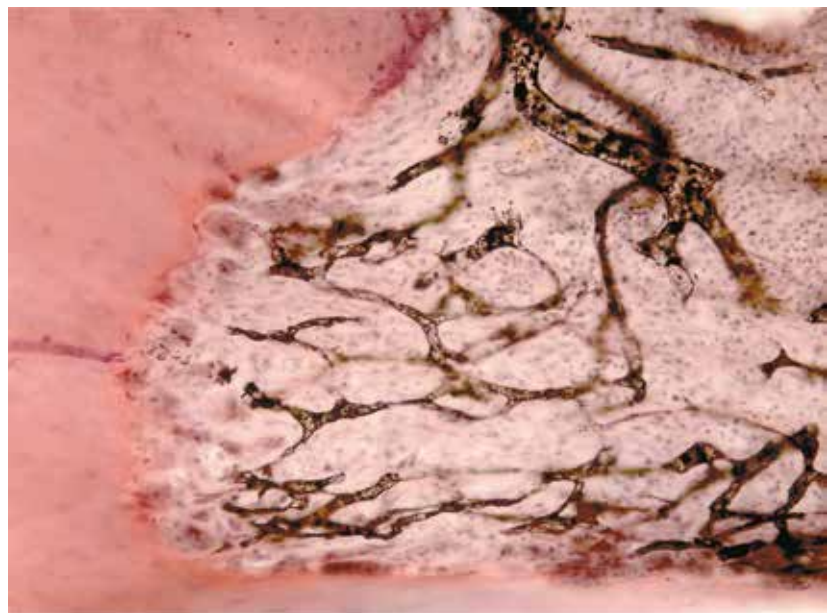


Рис. 1. Локальный участок (локус) капиллярогенеза, остеокластической резорбции костной ткани, формирования остеобластической ткани. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$ (Источник [39])



сигнальных молекул – факторов ферментативного аутолиза клеток [32–34]. В конечном итоге адаптационное ремоделирование приводит новую микроструктуру костной ткани в соответствие с изменившимися функциональными потребностями. Подсчитано, что при обычной жизнедеятельности организма полная замена костной ткани происходит каждые 10 лет [35].

При масштабной репаративной перестройке костной структуры, особенно после травмы, быстродействующая резорбция костной ткани осуществляется без участия остеокластов – за счет остеоцитарного остеолита [36, 37]. Этот процесс А.С. Аврунин [38] называет «остеоцитарным ремоделированием». То же самое мы наблюдали при экспериментальном моделировании остеопороза [39].

По данным А.Н. Simpson и соавт. [40], Н.П. Омеляненко и соавт. [5], физиологический остеогенез обеспечивается преимущественно за счет местного пластического материала – коммитированных остеогенных клеток-предшественников (преостеобластов, незрелых остеобластов), которые находятся в стенках сосудистых каналов (то есть гаверсовых и фолькмановских), на эндостальной и периостальной поверхностях кортикальной пластинки, а также за счет детерминированных остеогенных клеток-предшественников стромы костного мозга. При необходимости привлекаются индуцибельные остеогенные клетки-предшественники за счет мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток, которые локализуются в различных участках соединительной ткани организма. При наличии соответствующих сигналов они дают начало «мобильным клеткам», циркулирующим в кровеносном русле. Пусковым моментом физиологического остеогенеза служит гибель остеоцитов в результате генетического апоптоза, механического разрушения или гипоксической деградации [29–31, 40–42].

Все этапы структурных преобразований и функционирования костной ткани сопровождаются соответствующими изменениями ее микроциркуляторного русла, непрерывным образованием новых микрососудов – ангиогенезом (точнее – капиллярогенезом). В этом процессе особое значение имеют сосудистые эндотелиальные клетки (эндотелиоциты), обнаруженные впервые в кровеносном русле Т. Asahara и соавт. [43]. При физической нагрузке и травме уровень циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников значительно повышается [44].

Эндотелий – метаболически активный эндокринный орган, служащий источником большого

количества ангиогенных факторов и медиаторов, играющих чрезвычайно важную роль в поддержании гомеостаза организма [18]. Кроме того, эндотелиоциты обладают способностью к рецепции парциального напряжения кислорода [45–47]. Тканевая ишемия (гипоксия) служит индуктором проангиогенных факторов, под действием которых из кровеносного русла эндотелиальные клетки-предшественники направляются к месту деструкции, где пролиферируют и дифференцируются в эндотелиоциты [48–51].

Фундаментальным медиатором ангиогенеза признан сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). Его также называют фактором проницаемости сосудов (vascular permeability factor, VPF). Обнаружены ингибирующие варианты VEGF [52]. Наряду с этим VEGF осуществляет ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток посредством индукции экспрессии антиапоптозных генов, обеспечивая стабилизацию сосудистой сети [53].

Сегодня VEGF рассматривается как мультифокальный цитокин, представляющий собой гомодимерный гликопротеин, содержащий 26 аминокислот. Он обнаруживается в сыворотке крови, паренхиматозных органах, продуцируется различными типами клеток – макрофагами, лимфоцитами, остеобластами, эндотелиоцитами [54–56].

Эндотелиальные клетки капилляров, активированные VEGF, секретируют ферменты, расщепляющие матрикс стенки своего сосуда. Эндотелиоциты получают возможность деления и миграции, формирования клеточных тяжей и трубчатых структур новых капилляров. Скорость удвоения их популяции возрастает почти в 100 раз. В свою очередь, экспрессия VEGF стимулируется множеством проангиогенных сигналов, а также такими факторами окружающей среды, как градиенты давления и концентрации кислорода [48, 49, 55]. В итоге VEGF индуцирует активацию, миграцию, пролиферацию и дифференцировку эндотелиоцитов и их предшественников, повышает сосудистую проницаемость при формировании новых капилляроподобных структур с последующим ремоделированием их в «зрелые» сосуды [57, 58].

VEGF осуществляет стимуляцию непосредственно остеогенеза за счет пролиферации и дифференцировки перицитов стенок сосудов в остеобластические клетки [59–62], а также за счет выраженного влияния на клетки остеобластического дифферона в закреплении ими «osteoblastic фенотипа». Под воздействием VEGF



значительно увеличивается (на 70%) и активируется миграция остеогенных клеток-предшественников [63]. Со своей стороны, прогениторные клетки, коммитированные в остеобластическом направлении, сами синтезируют VEGF не только в общее кровеносное русло, но и окружающую микросреду для собственной дифференцировки в остеобластическом направлении [64–66].

Таким образом, VEGF характеризуется широким спектром действия на клетки эндотелиального и мезенхимального клеточных дифференциров, вовлеченных в репаративный остеогенез, оказывая как опосредованное через ангиогенез стимулирующее влияние, так и индуцирующее воздействие непосредственно на клетки остеобластической линии через рецепторные и интракринные механизмы.

При изучении механизмов остеогенеза в работах последних лет значительное внимание уделяется так называемым костным морфогенетическим белкам (bone morphogenetic protein, BMP). Они относятся к суперсемейству В-трансформирующего фактора роста и представляют собой низкомолекулярные трансмембранные гликопротеины, состоящие из сотен аминокислотных остатков. К настоящему времени идентифицированы около 30 видов BMP. Они являются молекулярными регуляторами остеогенеза, обладают высокой способностью инициировать костеобразование за счет экспрессии генов, отвечающих за формирование остеобластического фенотипа со стороны мультипотентных мезенхимальных клеток [65, 67–69]. В экстрацеллюлярном костном матриксе концентрация различных факторов роста в десятки раз превышает таковую в других тканях организма [5], следовательно, костная ткань в определенной степени является их депо. Высокая степень остеоиндуктивной активности костных морфогенетических белков послужила основанием для разработки с помощью генной инженерии рекомбинантных форм BMP и успешного использования их в клинической практике [70–72].

В случаях травматических переломов костей в ответ на массивное поступление в кровеносное русло продуктов клеточного распада, местные и генерализованные расстройства гомеостаза и микроциркуляции возникает целостная неспецифическая защитная реакция организма. Запускается каскад сложных взаимосвязанных действий, направленных на ликвидацию повреждений, восстановление нарушенного гомеостаза, реализацию репаративных процессов тканей [73, 74]. Механизм передачи сигналов к остеогенезу многообразен [75].

К. Ozaki и W.J. Leonard [76] показали, что системообразующая роль в целостном ответе на травму, любое повреждение, изменение гомеостаза принадлежит цитокинам – специфическим регуляторным пептидам, продуцируемым клетками организма. Обнаружено около 200 видов цитокинов, которые могут оказывать индуцирующее и ингибирующее воздействие на клеточные структуры, их пролиферацию и дифференцировку. В ответ на активирующие сигналы происходит быстрый синтез различных видов цитокинов, имеющих плейотропный характер воздействия (одновременно в нескольких направлениях). Формируется своеобразная «цитокиновая среда» – матрица взаимодействующих и часто меняющихся сигналов. Рецепторы цитокинов могут иметь растворимую форму. Они выступают посредниками системных (нейроэндокринных) регуляторов и местных (короткодистантных) факторов воздействия [16]. Стволовые полипотентные клетки мезенхимального резерва, сохраняющиеся практически во всех органах и тканях, мобилизуются в зону репарации тканей, где формируют пролиферирующий клеточный пул новообразующихся тканевых структур [60, 61].

По мнению большинства исследователей, репаративный остеогенез после травмы костей по механизмам своей реализации соответствует уже названным проявлениям физиологического остеогенеза, отличаясь лишь масштабом и интенсивностью процессов.

При диафизарном переломе с обеспечением плотного контакта костных фрагментов на 7-й день после малотравматичного стабильного остеосинтеза электронно-микроскопически в фиброретикулярной ткани, заполняющей межотломковую щель и медулярную полость, констатируются фибробластические клетки различной степени дифференцировки [77]. Кроме фибробластов встречаются и клетки макрофагального типа. В участках минерализующегося остеоида формируются остеобласты, а также менее дифференцированные клетки типа преостеобластов. Через 2 недели между образующимися костными балками регенерата видна остеобластическая ткань, клеточный состав которой представлен остеобластами. Коллагеновые фибриллы формирующегося матрикса выглядят более зрелыми, они ориентированы поперечно оси кости. Вокруг вновь образованных костных балок располагаются остеобласты. Через 3 недели костные структуры регенерата выглядят достаточно зрелыми. В них прослеживаются остеоциты, отростки которых видны в глубине костных



балок. Ультраструктура некоторых остеоцитов напоминает структуру остеобластов – это так называемые остеидные остеоциты. В медуллярной полости аналогичным образом формируются эндостальные регенераты спонгиозной структуры, также соединяющие между собой концы костных фрагментов.

На просветленных препаратах (рис. 2), где микроваскулярная сеть визуализирована путем предварительного заполнения кровеносной системы конечности экспериментального животного (собаки) тушь-желатиновой смесью, через 1–2 недели после операции в щели перелома обнаруживаются новообразованные капилляры синусоидного типа, идущие как со стороны медуллярной полости, так и гаверсовых каналов кортикальных пластинок противоположных концов отломков. Большинство функционирующих гаверсовых и фолькмановских каналов кортикальной пластинки диафиза расширено, в части из них содержится густая сеть новообразованных капилляров и остеогенные клеточные элементы. По эндостальной поверхности концов отломков – сеть синусоидных капилляров, расположенных в зоне эндостального костеобразования. Через 3 недели после операции (рис. 3) щелевидное пространство между кортикальными пластинками обоих отломков заполнено пролиферирующей сетью синусоидных капилляров, балочными структурами новообразованной костной ткани и остеогенными клеточно-волоконистыми элементами. Через 6 недель в зоне сращения кортикальных пластинок наблюдаются активные процессы перестройки костных и микроваскулярных структур. Через 8 недель (рис. 4) кортикальный интермедиарный регенерат представлен пластинчатой костной тканью, микроструктура и микроциркуляторное русло которой находятся в стадии функционально-адаптивной перестройки. В последующие сроки в зоне бывшего перелома сохраняются явления дальнейшей перестройки. Через 3 месяца редуцируются спонгиозные структуры эндостального регенерата. Завершенность процесса восстановления дефинитивных структур констатируется через 5 месяцев после операции.

В условиях стабильного остеосинтеза и сохранения неподвижности металлического фиксатора выявлен факт остеоиндуцирующего воздействия имплантата. Например, в эксперименте через 8–10 недель после операции в просвете медуллярной полости диафиза пролиферирующий пул стромальных клеток-предшественников на поверхностях металлического винта или штифта



Рис. 2. Сосудистая пролиферация вдоль щели перелома со стороны расширенных гаверсовых каналов кортикальных пластинок концов отломков. Обильная сеть синусоидов в зоне эндостального костеобразования через 2 недели после стабильного накостного остеосинтеза. Просветленный срез. $\times 12$

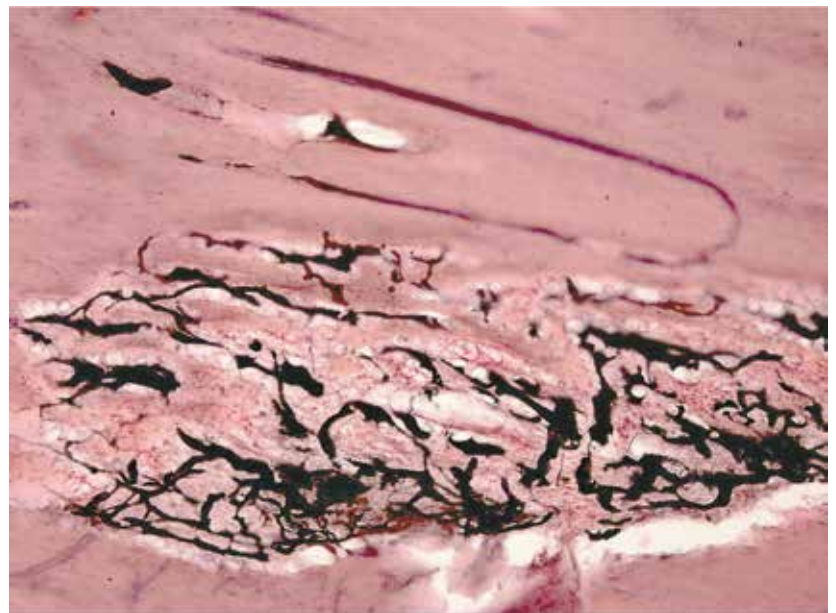


Рис. 3. Формирование остеидных балочных структур в щели перелома через 3 недели после стабильного накостного остеосинтеза. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$ (Источник [39])

завершается остеобластогенезом и формированием костной ткани капсулы имплантата с сетью собственных капилляров. В результате степень стабильности поврежденного костного сегмента лишь повышается.

Указанная динамика репаративных процессов в условиях обеспечения и сохранения плотного

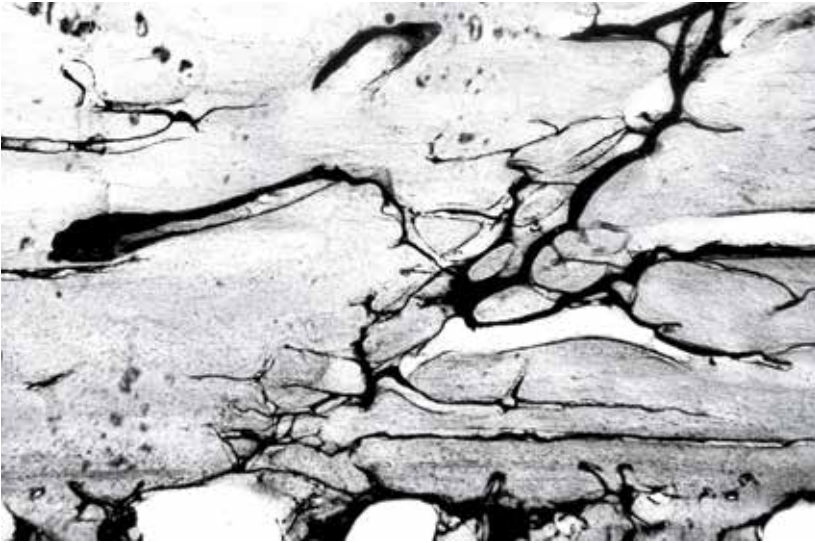


Рис. 4. Перестройка микрососудов в зоне костного интермедиарного регенерата кортикальной пластинки на месте сросшегося перелома через 8 недель после накостного стабильного остеосинтеза. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$ (Источник [39])

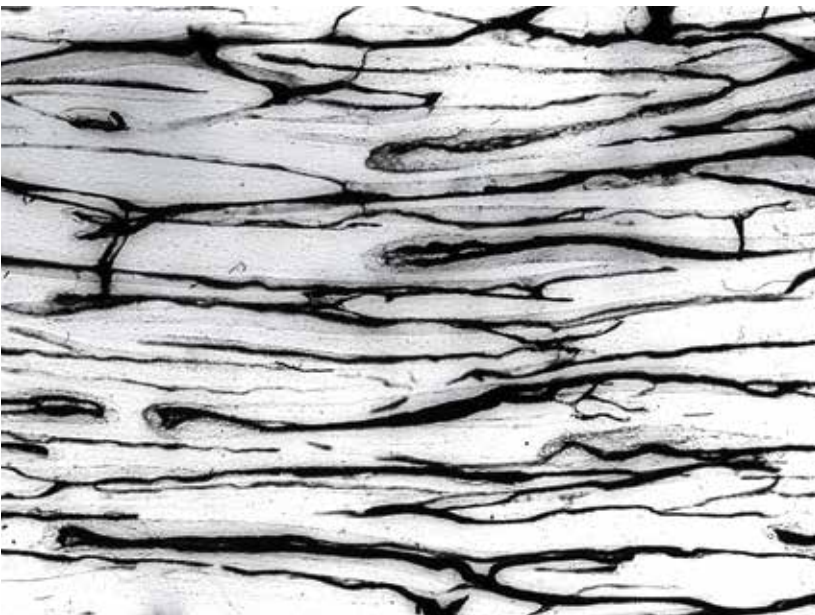


Рис. 5. Формирование новой остеонной системы кортикальной пластинки диафиза через 1 год после интрамедуллярного стабильного остеосинтеза. Просветленный срез. $\times 20$

контакта костных фрагментов на весь период консолидации стереотипна и наблюдается практически после всех видов стабильного остеосинтеза, включая внутрикостный массивным штифтом с рассверливанием медуллярной полости. При этом констатируется прямой остеогенез, где остеогенная клеточно-волокнистая ткань, исходящая из медуллярной полости и гаверсовой

системы кортикальных пластинок концов отломков, формирует зрелый костный интермедиарный регенерат небольшого объема без соединительнотканых и хрящевых элементов, а также без заметного периостального костеобразования [78]. Различия – лишь в сроках и масштабах репаративных процессов, которые полностью обусловлены «первичными» циркуляторными расстройствами, то есть наступающими однократно в результате травмы и в ходе хирургического вмешательства.

Наибольшие циркуляторные расстройства кортикальной пластинки диафиза отмечаются, в частности, после перелома и открытого интрамедуллярного стабильного остеосинтеза большеберцовой кости массивным металлическим штифтом с рассверливанием костномозговой полости. В подобной ситуации на завершение ревазуляризации диафиза и формирование зрелой костной мозоли требуется время в 2–3 раза большее, чем при минимальных циркуляторных расстройствах, которые наблюдаются, например, при косо-спиральном переломе большеберцовой кости после малотравматичного чрескостного остеосинтеза (рис. 5).

Реализация процессов посттравматического репаративного остеогенеза осуществляется на фоне стереотипного адаптационно-компенсаторного комплекса васкулярных реакций – региональной гиперваскуляризации поврежденной конечности и костного сегмента, увеличения емкости и повышения сосудистой проницаемости микроциркуляторного русла костной ткани, синусоидной трансформации капилляров в зоне формирования новых тканевых структур, образования тканевых микрокист, связанных с микроваскулярной сетью, активизации внесосудистых путей микроциркуляции. Синусоидный характер трансформации капиллярного звена терминального сосудистого русла костей, который в норме у взрослых отсутствует и появляется в зоне остеогенеза, а также образование множества тканевых микрокист, окруженных микроваскулярной сетью, можно считать частью функционально-структурных проявлений общей адаптационно-компенсаторной реакции организма в ответ на травму [78, 79]. Этому способствует высокая устойчивость компактной костной ткани к посттравматической ишемии, обусловленная возможностью интерстициального пространства костного матрикса обеспечивать адекватный объем внесосудистой микроциркуляции [5], а также свойством длительного сохранения (до восстановления коллатерального

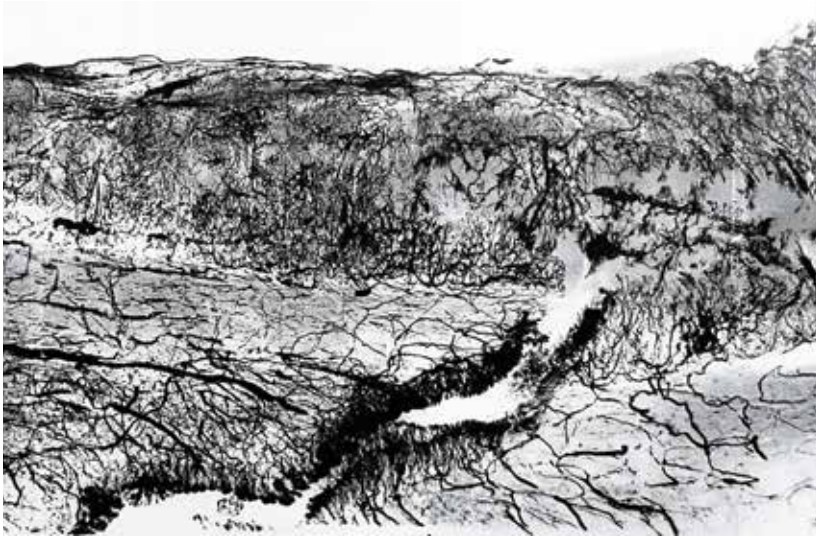


Рис. 6. Общий вид микроваскулярной сети в зоне несращения перелома через 6 недель после нестабильного накостного остеосинтеза. Микроангиограмма костного среза. $\times 8$

кровоснабжения) функции микроциркуляторного русла кортикальной пластинки диафиза в отсутствие естественной перфузии крови [79].

При нарушении стабильности костных отломков динамика репаративных процессов самая разнообразная – от формирования обширной периостальной мозоли, содержащей аваскулярные поля хрящевой ткани, с сомнительным прогнозом относительно наступления консолидации до активной и распространенной резорбции костной ткани с исходом в ложный сустав. В условиях тканевой гипоксии и отсутствия оксидиотической среды остеобластогенез становится невозможным, и пролиферирующий пул стволовых стромальных клеток на периостальной поверхности костных фрагментов дифференцируется в направлении фибро- и хондрогенеза. В результате формируется обширная фибро-хрящевая периостальная мозоль. Торцевая поверхность нестабильных костных отломков покрывается густой сетью постоянно травмирующихся синусоидных капилляров (рис. 6).

Как показали С.Н. Kasperk и соавт. [80], J. Dai и А.В. Rabie [52], после вторичной стабилизации зоны перелома обширной периостальной мозолью наступает гипертрофия и апоптоз хрящевых клеток, деградация хрящевого матрикса. Происходит эрозия провизорного хрящевого регенерата. При этом секретируются эндотелиальные факторы роста, которые оказывают прямое воздействие не только на ангиогенез, но и на дифференцировку остеобластов и остеокластов из стволовых клеток-предшественников,

осуществляющих оссификацию участков хрящевой ткани [81, 82]. На фоне энхондральной оссификации процессу остеогенеза содействует экспрессия сигнальных молекул остеобластов и остеокластов [29, 83], а также остеогенная индукция со стороны морфогенетических белков костной ткани [67]. В конечном итоге интермедиарное пространство поврежденного костного органа заполняется эндостально-кортикальным костным регенератом с последующими этапами его перестройки, а периостальная мозоль постепенно резорбируется.

При значительной степени нестабильности зоны костного повреждения (рис. 7) отмечается избыточная региональная гиперваскуляризация, которая индуцируется непрерывным и мощным потоком продуктов тканевого распада. На фоне глубоких циркуляторных расстройств и постоянных микрокровоточиваний

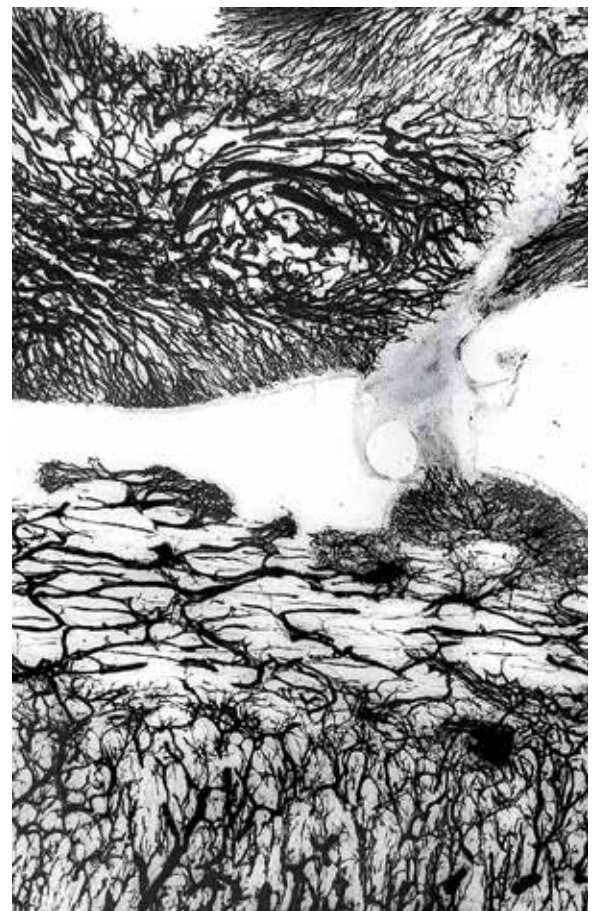


Рис. 7. Активная («агрессивная») резорбция костной ткани кортикальных пластинок в зоне их нестабильного контакта на фоне избыточной микроваскулярной сети через 2 месяца после накостного остеосинтеза. Просветленный срез. $\times 20$

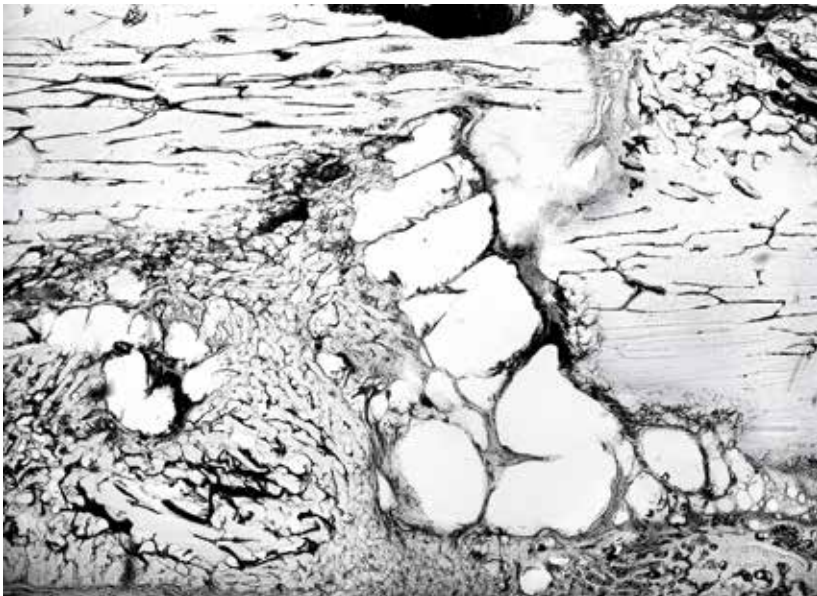


Рис. 8. Обширные кистозные полости, сформированные на месте резорбированных концов отломков, через 6 недель после нестабильного остеосинтеза. Просветленный срез. $\times 20$

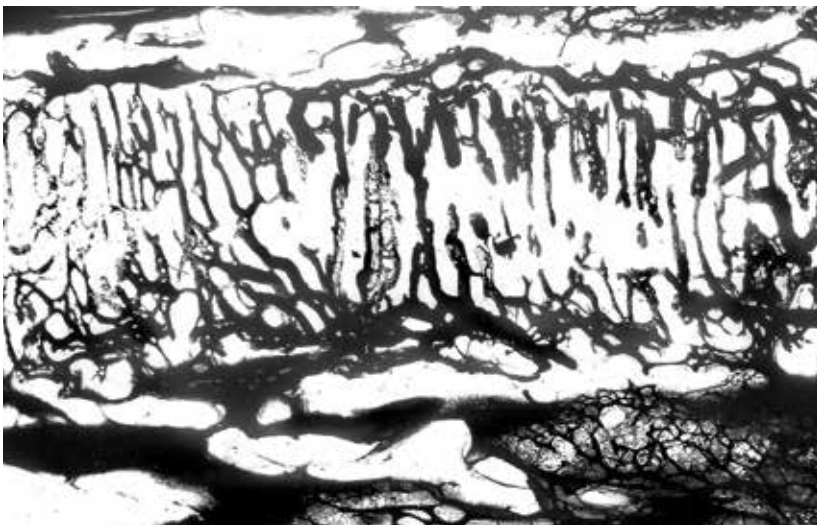


Рис. 9. Сеть варикозно измененных синусоидных капилляров медуллярной полости, окружающих нестабильный штифт, с резко выраженными явлениями сосудистой проницаемости через 2 месяца после остеосинтеза. Просветленный срез. $\times 25$

в области контакта костных фрагментов наступает краевая резорбция кортикальных пластинок. Межфрагментарное пространство расширяется и заполняется обширными кистами с плазмоподобной жидкостью (рис. 8). Кортикальный остеогенез отсутствует. Деструктивные процессы завершаются формированием атрофичного ложного сустава.

Наиболее разрушительные последствия отмечаются после остеосинтеза с нестабильностью металлического имплантата. Например, в случаях микроподвижности металлического штифта интенсивные деструктивные процессы распространяются практически на всем протяжении диафиза. В медуллярной полости, особенно вокруг штифта, формируется густая сеть резко расширенных микрососудов высокой степени сосудистой проницаемости (рис. 9). Микроваскулярная сеть очагов эндостального костеобразования приобретает варикозный характер (рис. 10). Обширные расстройства кровоснабжения костной ткани в некоторой степени компенсируются за счет максимального включения резервных внесосудистых путей микроциркуляции, то есть лакуно-канальцевой системы интерстициального пространства костного матрикса. Однако персистирующая травматизация тканей металлическим штифтом сопровождается непрерывным образованием продуктов клеточного некроза и индукцией избыточной сосудистой пролиферации на фоне сохранения тканевой гипоксии, обширных полей остеолита и отсутствия каких-либо репаративных процессов, которые теряют свой защитно-приспособительный характер. Наступает срыв адаптивной реакции с дисрегенерацией на неопределенный срок. В результате интенсивной резорбции костной ткани «широким фронтом» кортикальная пластинка теряет остеонное строение, на отдельных участках диафиза она отсутствует или имеет спонгиозную структуру (рис. 11). Естественно, что механическая прочность подобного костного сегмента крайне низкая и подвержена патологическому перелому.

Вместе с тем экспериментальные исследования [79, 84] позволили выявить высокие регенераторные возможности костной ткани – при сегментарном дефекте большой берцовой кости, равном поперечнику диафиза, – но в условиях внеочаговой стабильной фиксации аппаратом Илизарова. Без каких-либо костно-пластических вмешательств эндостально-кортикальные регенераты, исходящие из концов костных фрагментов навстречу друг другу, через 6–9 месяцев заполняли дефект и через 1 год формировали новый участок диафиза (рис. 12). Аналогичный результат был получен нами и при диафизарном дефекте лучевой кости, стабильно фиксируемом методом синостоза с парной локтевой костью предплечья. L.S. Poplich и соавт. [85] сообщили о заживлении в эксперименте дефекта локтевой кости после введения в него BMP, а X. Chen и соавт. [86] – при



Рис. 10. Варикозный характер сети капилляров эндостального регенерата через 4 недели после операции в условиях нестабильного остеосинтеза. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$

инфицированном сегментарном дефекте бедренной кости.

Все эти факты свидетельствуют о наличии мощного остеоиндуцирующего взаимодействия костных фрагментов, которое проявляется даже при их значительном диастазе, но в условиях стабильной фиксации поврежденного костного органа. Наиболее наглядно это проявляется при постепенном разведении отломков, то есть при дистракционном остеосинтезе. Через 2 недели после поперечной остеотомии диафиза большеберцовой кости (перед началом дистракции) отмечается формирование эндостально-кортикального регенерата, соединяющего концы остеотомированных фрагментов, а также восстановление их единой микроваскулярной сети. В процессе последующего постепенного увеличения диастаза отломков (дистракции) остеоиндуцирующее взаимодействие поддерживается также эндостально-кортикальными регенератами, сохраняющими васкулярную взаимосвязь за счет формирования общей микроваскулярной сети, часть которой в середине диастаза представлена продольно идущими плазматическими капиллярами (рис. 13). Периостальное костеобразование при этом отсутствует. В подобных условиях период окончательного формирования нового участка большеберцовой кости, равно поперечнику диафиза, в 2–3 раза меньше по сравнению с предыдущим примером (в условиях

одномоментно созданного и стабильно фиксированного костного дефекта).

В клинике подобным образом происходит формирование нового костного участка, например, у больного даже в условиях гипертрофического псевдоартроза диафиза и грубой фиксированной деформации голени многолетней давности после внеочагового дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова (рис. 14).

Заключение

Анализ данных литературы и материалов собственных экспериментальных исследований [39] позволяет констатировать следующее. В основе физиологического и репаративного остеосинтеза, а также адаптивной функциональной и посттравматической перестройки костной ткани лежат единые и стереотипные клеточно-молекулярные процессы:

- очаговая гибель остеоцитов в результате генетического апоптоза, механического разрушения или гипоксической деградации;
- экспрессия сигнальных молекул остеоцитами и эндотелиоцитами капилляров микроциркуляторного русла костной ткани, адресованных в общую (нейроэндокринную) сигнальную систему и местную (короткодистантную) сеть тканевого микроокружения;
- остеоцитарный остеолиз стенок сосудистых каналов с их расширением (декомпактизации-



Рис. 11. Разрозненные балочные структуры на месте резорбируемого участка кортикальной пластинки диафиза после нестабильного остеосинтеза массивным штифтом. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 60$

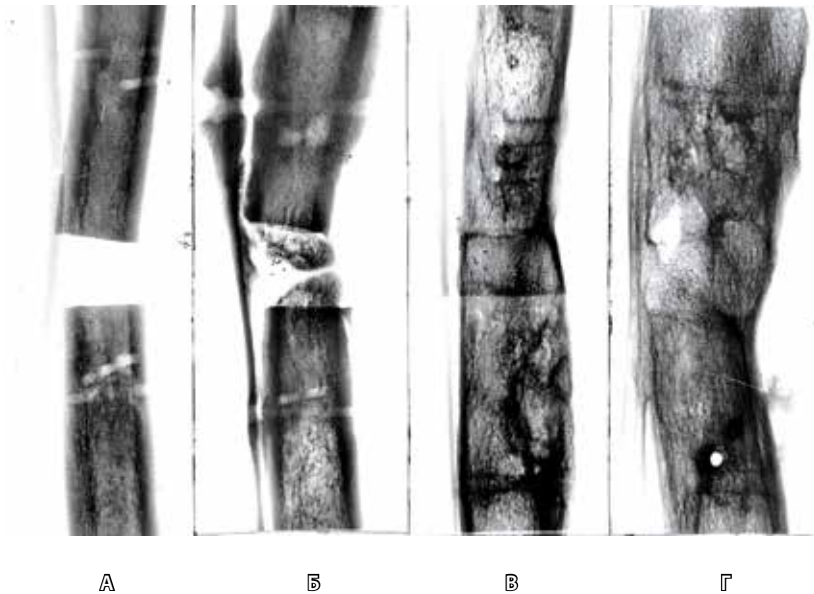


Рис. 12. Рентгенологическая динамика формирования регенерата в зоне диафизарного дефекта большой берцовой кости, стабильно фиксированного аппаратом Илизарова: **А** – через 2 недели; **Б** – через 2 месяца; **В** – через 6 месяцев; **Г** – через 1 год после операции

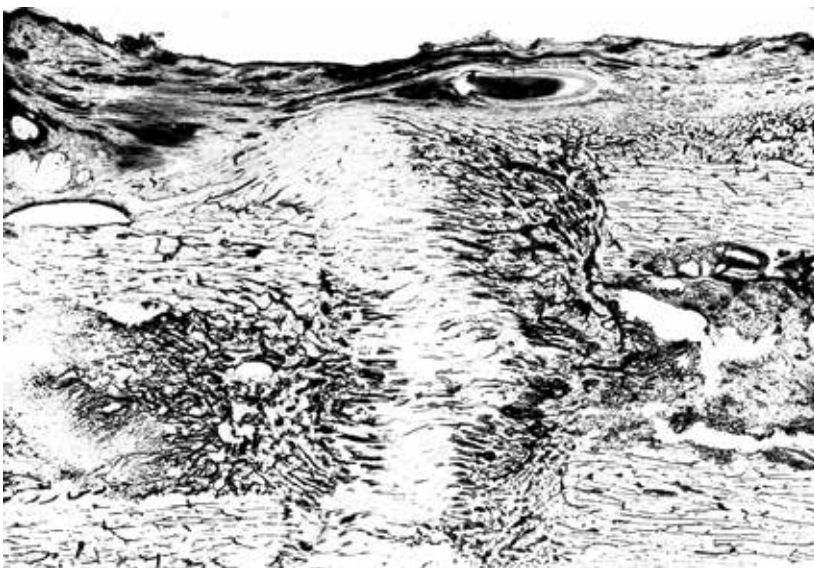


Рис. 13. Сохранение сосудистых связей васкулярных систем эндостально-кортикальных регенератов концов отломков в процессе их дистракции (6 недель после операции)

ей) плотной костной ткани, увеличением емкости ее микроциркуляторного русла, очаговым ангиогенезом (капиллярогенезом);

- мобилизация прекурсоров остеокластов, местных коммитированных остеогенных клеток-предшественников (преостеобластов,

незрелых остеобластов), которые находятся в стенках сосудистых каналов (гаверсовых, фолькмановских), на эндостальной и периостальной поверхностях костного вещества, а также детерминированных остеогенных клеток-предшественников стромы костного мозга;

- привлечение из кровеносного русла мобильных индуцибельных остеогенных клеток-предшественников за счет стволовых мезенхимальных полипотентных клеток, локализирующихся в различных участках соединительной ткани организма.

Все этапы морфогенеза костных микроструктур синхронно обеспечиваются и непрерывно сопровождаются очаговым и стереотипным ангиогенезом (капиллярогенезом).

Мощным фактором реализации репаративного остеогенеза является остеоиндуцирующее взаимодействие концов поврежденного костного сегмента, которое положительно проявляется даже в случаях значительных диастазов между отломками (но стабильно фиксированных).

При обеспечении стабильности зоны костного повреждения на весь период консолидации формируется эндостально-кортикальный костный регенерат за счет прямого остеогенеза (то есть без фиброзно-хрящевой ткани) минимального объема и в кратчайшие сроки. Периостальный остеогенез при этом – фактически резервный источник костеобразования, который проявляется в недостаточно стабильных условиях. Нестабильность зоны костного повреждения и особенно металлического имплантата чревата самыми тяжелыми деструктивными последствиями.



Рис. 14. Формирование клиновидного костного регенерата на месте гипертрофического псевдоартроза у больного с многолетней фиксированной деформацией голени (дистракционный остеосинтез аппаратом Илизарова)



Здесь следует подчеркнуть, что стабильный остеосинтез, обеспечивающий оптимальные условия для репаративного остеогенеза, стал доминирующим в современной системе лечения костных повреждений. В связи с этим общепринятые трактовки консолидации костей

как многоэтапного формирования обширной костно-фиброзно-хрящевой мозоли являются отражением характера репаративных процессов в явно неблагоприятных (осложненных) условиях, что для клиницистов, конечно, не может служить нормой. ☺

Литература

- Bonewald LF. Osteocytes: a proposed multi-functional bone cell. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002;2(3):239–41.
- Bonewald LF. Mechanosensation and Transduction in Osteocytes. *Bonekey Osteovision.* 2006;3(10):7–15. doi: 10.1138/20060233.
- Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):229–38. doi: 10.1002/jbmr.320.
- Turner CH, Pavalko FM. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation. *J Orthop Sci.* 1998;3(6): 346–55.
- Омельяненко НП, Слущкий ЛИ. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). В 2 т. Т. 1. М.: Известия; 2009. 380 с. Т. 2. М.: Известия; 2010. 599 с.
- Silver FH, Siperko LM. Mechanosensing and mechanochemical transduction: how is mechanical energy sensed and converted into chemical energy in an extracellular matrix? *Crit Rev Biomed Eng.* 2003;31(4):255–331.
- Yang W, Kalajzic I, Lu Y, Guo D, Harris MA, Gluhak-Heinrich J, Bonewald LF, Feng JQ, Rowe DW, Harris SE. In vitro and in vivo study on osteocyte-specific mechanical signaling pathways. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004;4(4):386–7.
- Liedert A, Kaspar D, Blakytyn R, Claes L, Ignatius A. Signal transduction pathways involved in mechanotransduction in bone cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;349(1):1–5. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.07.214.
- Rubin J, Rubin C, Jacobs CR. Molecular pathways mediating mechanical signaling in bone. *Gene.* 2006;367:1–16. doi: 10.1016/j.gene.2005.10.028.
- Cowin SC. Mechanosensation and fluid transport in living bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002;2(3):256–60.
- Wang Y, McNamara LM, Schaffler MB, Weinbaum S. A model for the role of integrins in flow induced mechanotransduction in osteocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(40): 15941–6. doi: 10.1073/pnas.0707246104.
- Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, Laudier D, Majeska RJ, Schaffler MB. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):597–605. doi: 10.1359/jbmr.081210.
- Huiskes R. If bone is the answer, then what is the question? *J Anat.* 2000;197(Pt 2):145–56. doi: 10.1046/j.1469-7580.2000.19720145.x.
- Taylor AF, Saunders MM, Shingle DL, Cimbala JM, Zhou Z, Donahue HJ. Mechanically stimulated osteocytes regulate osteoblastic activity via gap junctions. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C545–52. doi: 10.1152/ajpcell.00611.2005.
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002;23(3):279–302. doi: 10.1210/edrv.23.3.0465.
- Spencer GJ, Hitchcock IS, Genever PG. Emerging neuroskeletal signalling pathways: a review. *FEBS Lett.* 2004;559(1–3):6–12. doi: 10.1016/S0014-5793(04)00053-5.
- Gu G, Mulari M, Peng Z, Hentunen TA, Väänänen HK. Death of osteocytes turns off the inhibition of osteoclasts and triggers local bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;335(4):1095–101. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.06.211.
- Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(5): 230–6. doi: 10.1016/j.tem.2009.02.001.
- Mackie EJ. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(9):1301–5. doi: http://doi.org/10.1016/S1357-2725(03)00107-9.
- Miao D, He B, Jiang Y, Kobayashi T, Sorocéanu MA, Zhao J, Su H, Tong X, Amizuka N, Gupta A, Genant HK, Kronenberg HM, Goltzman D, Karaplis AC. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J Clin Invest.* 2005;115(9): 2402–11. doi: 10.1172/JCI24918.
- Prêle CM, Horton MA, Caterina P, Stenbeck G. Identification of the molecular mechanisms contributing to polarized trafficking in osteoblasts. *Exp Cell Res.* 2003;282(1):24–34. doi: https://doi.org/10.1006/excr.2002.5668.
- Roberts WE, Morey ER. Proliferation and differentiation sequence of osteoblast histogenesis under physiological conditions in rat periodontal ligament. *Am J Anat.* 1985;174(2): 105–18. doi: 10.1002/aja.1001740202.
- Malluche HH, Faugere MC, Rush M, Friedler R. Osteoblastic insufficiency is responsible for maintenance of osteopenia after loss of ovarian function in experimental beagle dogs. *Endocrinology.* 1986;119(6):2649–54. doi: 10.1210/endo-119-6-2649.
- McCulloch CA, Heersche JN. Lifetime of the osteoblast in mouse periodontium. *Anat Rec.* 1988;222(2):128–35. doi: 10.1002/ar.1092220204.
- Hock JM, Krishnan V, Onyia JE, Bidwell JP, Milas J, Stanislaus D. Osteoblast apoptosis and bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2001;16(6): 975–84. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.6.975.
- Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(248):283–93.
- Frost HM. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm). *Bone.* 1997;20(5): 385–91. doi: https://doi.org/10.1016/S8756-3282(97)00019-7.
- Григорьев АИ, Воложин АИ, Ступаков ГП. Минеральный обмен у человека в условиях измененной гравитации. М.: Наука; 1994. 214 с.
- Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med.* 2005;11(2):76–81. doi: 10.1016/j.molmed.2004.12.004.
- Case N, Ma M, Sen B, Xie Z, Gross TS, Rubin J. Beta-catenin levels influence rapid mechanical responses in osteoblasts. *J Biol Chem.* 2008;283(43):29196–205. doi: 10.1074/jbc.M801907200.
- Ishii M, Egen JG, Klauschen F, Meier-Schellersheim M, Saeki Y, Vacher J, Proia RL, Germain RN. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature.* 2009;458(7237):524–8. doi: 10.1038/nature07713.
- Ninomiya K, Miyamoto T, Imai J, Fujita N, Suzuki T, Iwasaki R, Yagi M, Watanabe S, Toyama Y, Suda T. Osteoclastic activity induces osteomodulin expression in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;362(2):460–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.07.193.



33. Edwards CM, Mundy GR. Eph receptors and ephrin signaling pathways: a role in bone homeostasis. *Int J Med Sci.* 2008;5(5):263–72. doi: 10.7150/ijms.5.263.
34. Irie N, Takada Y, Watanabe Y, Matsuzaki Y, Naruse C, Asano M, Iwakura Y, Suda T, Matsuo K. Bidirectional signaling through ephrinA2-EphA2 enhances osteoclastogenesis and suppresses osteoblastogenesis. *J Biol Chem.* 2009;284(21):14637–44. doi: 10.1074/jbc.M807598200.
35. Rosen CJ. Restoring aging bones. *Sci Am.* 2003;288(3):70–7.
36. Noble BS, Reeve J. Osteocyte function, osteocyte death and bone fracture resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;159(1–2):7–13. doi: [http://doi.org/10.1016/S0303-7207\(99\)00174-4](http://doi.org/10.1016/S0303-7207(99)00174-4).
37. Teti A, Zallone A. Do osteocytes contribute to bone mineral homeostasis? Osteocytic osteolysis revisited. *Bone.* 2009;44(1):11–6. doi: 10.1016/j.bone.2008.09.017.
38. Аврунин АС. Остеоцитарное ремоделирование: история вопроса, современные представления и возможности клинической оценки. *Травматология и ортопедия России.* 2012;(1):128–34. doi: <http://dx.doi.org/10.21823/2311-2905-2012--1-128-134>.
39. Оноприенко ГА, Волошин ВП. Микроциркуляция и регенерация костной ткани: теоретические и клинические аспекты. М.: Бино; 2017. 184 с.
40. Simpson AH, Mills L, Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(6):701–5. doi: 10.1302/0301-620X.88B6.17524.
41. Kaunitz JD, Yamaguchi DT. TNAP, TrAP, ecto-purinergic signaling, and bone remodeling. *J Cell Biochem.* 2008;105(3):655–62. doi: 10.1002/jcb.21885.
42. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19(5):444–51. doi: 10.1016/j.semcdb.2008.07.016.
43. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275(5302):964–7. doi: 10.1126/science.275.5302.964.
44. Koutroumpi M, Dimopoulos S, Psarra K, Kyrianiou T, Nanas S. Circulating endothelial and progenitor cells: Evidence from acute and long-term exercise effects. *World J Cardiol.* 2012;4(12):312–26. doi: 10.4330/wjcv.4.i12.312.
45. Kiefer F, Siekmann AF. The role of chemokines and their receptors in angiogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(17):2811–30. doi: 10.1007/s00018-011-0677-7.
46. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012;148(3):399–408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
47. Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:47–71. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104720.
48. Tsutsumi Y, Losordo DW. Double face of VEGF. *Circulation.* 2005;112(9):1248–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.566166.
49. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis. *Angiogenesis.* 2006;9(4):225–30. doi: 10.1007/s10456-006-9055-8.
50. Fong GH. Regulation of angiogenesis by oxygen sensing mechanisms. *J Mol Med (Berl).* 2009;87(6):549–60. doi: 10.1007/s00109-009-0458-z.
51. Navarro-Sobrino M, Rosell A, Hernandez-Guillamon M, Penalba A, Ribó M, Alvarez-Sabín J, Montaner J. Mobilization, endothelial differentiation and functional capacity of endothelial progenitor cells after ischemic stroke. *Microvasc Res.* 2010;80(3):317–23. doi: 10.1016/j.mvr.2010.05.008.
52. Dai J, Rabie AB. VEGF: an essential mediator of both angiogenesis and endochondral ossification. *J Dent Res.* 2007;86(10):937–50. doi: 10.1177/154405910708601006.
53. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9(6):669–76. doi: 10.1038/nm0603-669.
54. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med (Berl).* 1999;77(7):527–43.
55. Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part I: angiogenic cytokines. *Circulation.* 2004;109(21):2487–91. doi: 10.1161/01.CIR.0000128595.79378.FA.
56. Mac Gabhann F, Popel AS. Systems biology of vascular endothelial growth factors. *Microcirculation.* 2008;15(8):715–38. doi: 10.1080/10739680802095964.
57. Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossant J. Endothelial cells and VEGF in vascular development. *Nature.* 2005;438(7070):937–45. doi: 10.1038/nature04479.
58. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling – in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(5):359–71. doi: 10.1038/nrm1911.
59. Isner JM, Kalka C, Kawamoto A, Asahara T. Bone marrow as a source of endothelial cells for natural and iatrogenic vascular repair. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;953:75–84. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb02075.x.
60. Caplan AL, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem.* 2006;98(5):1076–84. doi: 10.1002/jcb.20886.
61. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 11):2204–13. doi: 10.1242/jcs.02932.
62. Fan L, Li J, Yu Z, Dang X, Wang K. The hypoxia-inducible factor pathway, prolyl hydroxylase domain protein inhibitors, and their roles in bone repair and regeneration. *Biomed Res Int.* 2014;2014:239356. doi: 10.1155/2014/239356.
63. Yang YQ, Tan YY, Wong R, Wenden A, Zhang LK, Rabie AB. The role of vascular endothelial growth factor in ossification. *Int J Oral Sci.* 2012;4(2):64–8. doi: 10.1038/ijos.2012.33.
64. Chen G, Deng C, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci.* 2012;8(2):272–88. doi: 10.7150/ijbs.2929.
65. McMahon MS. Bone morphogenetic protein 3 signaling in the regulation of osteogenesis. *Orthopedics.* 2012;35(11):920. doi: 10.3928/01477447-20121023-02.
66. Berendsen AD, Olsen BR. How vascular endothelial growth factor-A (VEGF) regulates differentiation of mesenchymal stem cells. *J Histochem Cytochem.* 2014;62(2):103–8. doi: 10.1369/0022155413516347.
67. Ryoo HM, Lee MH, Kim YJ. Critical molecular switches involved in BMP-2-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Gene.* 2006;366(1):51–7. doi: 10.1016/j.gene.2005.10.011.
68. Friedman MS, Long MW, Hankenson KD. Osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells is regulated by bone morphogenetic protein-6. *J Cell Biochem.* 2006;98(3):538–54. doi: 10.1002/jcb.20719.
69. Akiyama I, Yoshino O, Osuga Y, Shi J, Harada M, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Fujii T, Saito S, Kozuma S. Bone morphogenetic protein 7 increased vascular endothelial growth factor (VEGF)- α expression in human granulosa cells and VEGF receptor expression in endothelial cells. *Reprod Sci.* 2014;21(4):477–82. doi: 10.1177/1933719113503411.
70. Valentin-Opran A, Wozney J, Csimma C, Lilly L, Riedel GE. Clinical evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(395):110–20.
71. Einhorn TA. Clinical applications of recombinant human BMPs: early experience and future development. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A Suppl 3:82–8.
72. Булатов АА, Савельев ВИ, Калинин АВ. Применение костных морфогенетических белков в эксперименте и клинике. *Травматология и ортопедия России.* 2005;(1):46–54.
73. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(7):499–511. doi: 10.1038/nri1391.



74. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol.* 2004;40(12):845–59. doi: <http://doi.org/10.1016/j.molimm.2003.10.005>.
75. Zhu AJ, Scott MP. Incredible journey: how do developmental signals travel through tissue? *Genes Dev.* 2004;18(24):2985–97. doi: [10.1101/gad.1233104](http://doi.org/10.1101/gad.1233104).
76. Ozaki K, Leonard WJ. Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy. *J Biol Chem.* 2002;277(33):29355–8. doi: [10.1074/jbc.R200003200](http://doi.org/10.1074/jbc.R200003200).
77. Лаврищева ГИ, Оноприенко ГА. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. М.: Медицина; 1996. 208 с.
78. Оноприенко ГА. Микроциркуляция и регенерация костной ткани. В: Сборник тезисов IX съезда травматологов-ортопедов России. Саратов, 15–17 сентября 2010 г. Саратов; 2010. Т. 3. с. 1128–9.
79. Оноприенко ГА. Васкуляризация костей при переломах и дефектах. М.: Медицина; 1995. 222 с.
80. Kasperk CH, Börcsök I, Schairer HU, Schneider U, Nawroth PP, Niethard FU, Ziegler R. Endothelin-1 is a potent regulator of human bone cell metabolism in vitro. *Calcif Tissue Int.* 1997;60(4):368–74.
81. Nakagawa M, Kaneda T, Arakawa T, Morita S, Sato T, Yomada T, Hanada K, Kumegawa M, Hakeda Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF) directly enhances osteoclastic bone resorption and survival of mature osteoclasts. *FEBS Lett.* 2000;473(2):161–4. doi: [10.1016/S0014-5793\(00\)01520-9](http://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01520-9).
82. Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV Jr, Ferrara N, Steinmetz H, Hoeffel J, Cleland JL, Daugherty A, van Bruggen N, Redmond HP, Carano RA, Filvaroff EH. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(15):9656–61. doi: [10.1073/pnas.152324099](http://doi.org/10.1073/pnas.152324099).
83. Gori F, Schipani E, Demay MB. Fibromodulin is expressed by both chondrocytes and osteoblasts during fetal bone development. *J Cell Biochem.* 2001;82(1):46–57.
84. Шевцов ВИ, Дьячков АН, Мигалкин НС, Ручкина ИВ, Осипова ЕВ. Изучение процесса остеогенеза в циркулярных дефектах длинных костей (экспериментальное исследование). Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007;(6):163–8.
85. Poplich LS, Salkeld SL, Rueger DC. Critical and noncritical size defect healing with osteogenic protein. *Trans Orthop Res Soc.* 1997;22:600.
86. Chen X, Kidder LS, Lew WD. Osteogenic protein-1 induced bone formation in an infected segmental defect in the rat femur. *J Orthop Res.* 2002;20(1):142–50. doi: [10.1016/S0736-0266\(01\)00060-2](http://doi.org/10.1016/S0736-0266(01)00060-2).
18. Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(5):230–6. doi: [10.1016/j.tem.2009.02.001](http://doi.org/10.1016/j.tem.2009.02.001).
19. Mackie EJ. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(9):1301–5. doi: [http://doi.org/10.1016/S1357-2725\(03\)00107-9](http://doi.org/10.1016/S1357-2725(03)00107-9).
20. Miao D, He B, Jiang Y, Kobayashi T, Sorocéanu MA, Zhao J, Su H, Tong X, Amizuka N, Gupta A, Genant HK, Kronenberg HM, Goltzman D, Karaplis AC. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J Clin Invest.* 2005;115(9):2402–11. doi: [10.1172/JCI24918](http://doi.org/10.1172/JCI24918).
21. Prêle CM, Horton MA, Caterina P, Stenbeck G. Identification of the molecular mechanisms contributing to polarized trafficking in osteoblasts. *Exp Cell Res.* 2003;282(1):24–34. doi: <https://doi.org/10.1006/excr.2002.5668>.
22. Roberts WE, Morey ER. Proliferation and differentiation sequence of osteoblast histogenesis under physiological conditions in rat periodontal ligament. *Am J Anat.* 1985;174(2):105–18. doi: [10.1002/aja.1001740202](http://doi.org/10.1002/aja.1001740202).
23. Malluche HH, Faugere MC, Rush M, Friedler R. Osteoblastic insufficiency is responsible for maintenance of osteopenia after loss of ovarian function in experimental beagle dogs. *Endocrinology.* 1986;119(6):2649–54. doi: [10.1210/endo-119-6-2649](http://doi.org/10.1210/endo-119-6-2649).
24. McCulloch CA, Heersche JN. Lifetime of the osteoblast in mouse periodontium. *Anat Rec.* 1988;222(2):128–35. doi: [10.1002/ar.1092220204](http://doi.org/10.1002/ar.1092220204).
25. Hock JM, Krishnan V, Onyia JE, Bidwell JP, Milas J, Stanislaus D. Osteoblast apoptosis and
1. Bonewald LF. Osteocytes: a proposed multifunctional bone cell. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002;2(3):239–41.
2. Bonewald LF. Mechanosensation and Transduction in Osteocytes. *Bonekey Osteovision.* 2006;3(10):7–15. doi: [10.1138/20060233](http://doi.org/10.1138/20060233).
3. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):229–38. doi: [10.1002/jbmr.320](http://doi.org/10.1002/jbmr.320).
4. Turner CH, Pavalko FM. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation. *J Orthop Sci.* 1998;3(6):346–55.
5. Omel'yanenko NP, Slutskiy LI. The fibrous tissue (histophysiology and biochemistry). In 2 vol. Vol. 1. Moscow: Izvestiya; 2009. 380 p. Vol. 2. Moscow: Izvestiya; 2010. 599 p. Russian.
6. Silver FH, Siperko LM. Mechanosensing and mechanochemical transduction: how is mechanical energy sensed and converted into chemical energy in an extracellular matrix? *Crit Rev Biomed Eng.* 2003;31(4):255–331.
7. Yang W, Kalajzic I, Lu Y, Guo D, Harris MA, Gluhak-Heinrich J, Bonewald LF, Feng JQ, Rowe DW, Harris SE. In vitro and in vivo study on osteocyte-specific mechanical signaling pathways. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004;4(4):386–7.
8. Liedert A, Kaspar D, Blakytyn R, Claes L, Ignatius A. Signal transduction pathways involved in mechanotransduction in bone cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;349(1):1–5. doi: [10.1016/j.bbrc.2006.07.214](http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.07.214).
9. Rubin J, Rubin C, Jacobs CR. Molecular pathways mediating mechanical signaling in bone. *Gene.* 2006;367:1–16. doi: [10.1016/j.gene.2005.10.028](http://doi.org/10.1016/j.gene.2005.10.028).
10. Cowin SC. Mechanosensation and fluid transport in living bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002;2(3):256–60.
11. Wang Y, McNamara LM, Schaffler MB, Weinbaum S. A model for the role of integrins in flow induced mechanotransduction in osteocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(40):15941–6. doi: [10.1073/pnas.0707246104](http://doi.org/10.1073/pnas.0707246104).
12. Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, Laudier D, Majeska RJ, Schaffler MB. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):597–605. doi: [10.1359/jbmr.081210](http://doi.org/10.1359/jbmr.081210).
13. Huiskes R. If bone is the answer, then what is the question? *J Anat.* 2000;197(Pt 2):145–56. doi: [10.1046/j.1469-7580.2000.19720145.x](http://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2000.19720145.x).
14. Taylor AF, Saunders MM, Shingle DL, Cimbala JM, Zhou Z, Donahue HJ. Mechanically stimulated osteocytes regulate osteoblastic activity via gap junctions. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C545–52. doi: [10.1152/ajpcell.00611.2005](http://doi.org/10.1152/ajpcell.00611.2005).
15. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002;23(3):279–302. doi: [10.1210/edrv.23.3.0465](http://doi.org/10.1210/edrv.23.3.0465).
16. Spencer GJ, Hitchcock IS, Genever PG. Emerging neuroskeletal signalling pathways: a review. *FEBS Lett.* 2004;559(1–3):6–12. doi: [10.1016/S0014-5793\(04\)00053-5](http://doi.org/10.1016/S0014-5793(04)00053-5).
17. Gu G, Mulari M, Peng Z, Hentunen TA, Väänänen HK. Death of osteocytes turns off the inhibition of osteoclasts and triggers local bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;335(4):1095–101. doi: [10.1016/j.bbrc.2005.06.211](http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.211).



- bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2001;16(6): 975–84. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.6.975.
26. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(248):283–93.
27. Frost HM. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm). *Bone.* 1997;20(5):385–91. doi: [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(97\)00019-7](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(97)00019-7).
28. Grigor'ev AI, Volozhin AI, Stupakov GP. Mineral metabolism in humans during the changed gravitation. Moscow: Nauka; 1994. 214 p. Russian.
29. Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med.* 2005;11(2):76–81. doi: 10.1016/j.molmed.2004.12.004.
30. Case N, Ma M, Sen B, Xie Z, Gross TS, Rubin J. Beta-catenin levels influence rapid mechanical responses in osteoblasts. *J Biol Chem.* 2008;283(43):29196–205. doi: 10.1074/jbc.M801907200.
31. Ishii M, Egen JG, Klauschen F, Meier-Schellersheim M, Saeki Y, Vacher J, Proia RL, Germain RN. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature.* 2009;458(7237):524–8. doi: 10.1038/nature07713.
32. Ninomiya K, Miyamoto T, Imai J, Fujita N, Suzuki T, Iwasaki R, Yagi M, Watanabe S, Toyama Y, Suda T. Osteoclastic activity induces osteomodulin expression in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;362(2):460–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.07.193.
33. Edwards CM, Mundy GR. Eph receptors and ephrin signaling pathways: a role in bone homeostasis. *Int J Med Sci.* 2008;5(5):263–72. doi: 10.7150/ijms.5.263.
34. Irie N, Takada Y, Watanabe Y, Matsuzaki Y, Naruse C, Asano M, Iwakura Y, Suda T, Matsuo K. Bidirectional signaling through ephrinA2-EphA2 enhances osteoclastogenesis and suppresses osteoblastogenesis. *J Biol Chem.* 2009;284(21):14637–44. doi: 10.1074/jbc.M807598200.
35. Rosen CJ. Restoring aging bones. *Sci Am.* 2003;288(3):70–7.
36. Noble BS, Reeve J. Osteocyte function, osteocyte death and bone fracture resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;159(1–2): 7–13. doi: [http://doi.org/10.1016/S0303-7207\(99\)00174-4](http://doi.org/10.1016/S0303-7207(99)00174-4).
37. Teti A, Zallone A. Do osteocytes contribute to bone mineral homeostasis? Osteocytic osteolysis revisited. *Bone.* 2009;44(1):11–6. doi: 10.1016/j.bone.2008.09.017.
38. Avrunin AS. Osteocytic remodeling: question history modern representations and possibilities of the clinical estimation. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2012;(1):128–34. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.21823/2311-2905-2012-1-128-134>.
39. Onoprienko GA, Voloshin VP. Microcirculation and regeneration of the bone tissue: theoretical and clinical aspects. Moscow: Binom; 2017. 184 p. Russian.
40. Simpson AH, Mills L, Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(6): 701–5. doi: 10.1302/0301-620X.88B6.17524.
41. Kaunitz JD, Yamaguchi DT. TNAP, TrAP, ecto-purinergic signaling, and bone remodeling. *J Cell Biochem.* 2008;105(3):655–62. doi: 10.1002/jcb.21885.
42. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19(5):444–51. doi: 10.1016/j.semcdb.2008.07.016.
43. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275(5302):964–7. doi: 10.1126/science.275.5302.964.
44. Koutroumpi M, Dimopoulos S, Psarra K, Kyrianiou T, Nanas S. Circulating endothelial and progenitor cells: Evidence from acute and long-term exercise effects. *World J Cardiol.* 2012;4(12):312–26. doi: 10.4330/wjcv4.i12.312.
45. Kiefer F, Siekmann AF. The role of chemokines and their receptors in angiogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(17):2811–30. doi: 10.1007/s00018-011-0677-7.
46. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012;148(3): 399–408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
47. Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:47–71. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104720.
48. Tsutsumi Y, Losordo DW. Double face of VEGF. *Circulation.* 2005;112(9):1248–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.566166.
49. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis. *Angiogenesis.* 2006;9(4):225–30. doi: 10.1007/s10456-006-9055-8.
50. Fong GH. Regulation of angiogenesis by oxygen sensing mechanisms. *J Mol Med (Berl).* 2009;87(6):549–60. doi: 10.1007/s00109-009-0458-z.
51. Navarro-Sobrinho M, Rosell A, Hernandez-Guilamon M, Penalba A, Ribó M, Alvarez-Sabín J, Montaner J. Mobilization, endothelial differentiation and functional capacity of endothelial progenitor cells after ischemic stroke. *Microvasc Res.* 2010;80(3):317–23. doi: 10.1016/j.mvr.2010.05.008.
52. Dai J, Rabie AB. VEGF: an essential mediator of both angiogenesis and endochondral ossification. *J Dent Res.* 2007;86(10):937–50. doi: 10.1177/154405910708601006.
53. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9(6): 669–76. doi: 10.1038/nm0603-669.
54. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med (Berl).* 1999;77(7):527–43.
55. Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part I: angiogenic cytokines. *Circulation.* 2004;109(21):2487–91. doi: 10.1161/01.CIR.0000128595.79378.FA.
56. Mac Gabhann F, Popel AS. Systems biology of vascular endothelial growth factors. *Microcirculation.* 2008;15(8):715–38. doi: 10.1080/10739680802095964.
57. Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossant J. Endothelial cells and VEGF in vascular development. *Nature.* 2005;438(7070):937–45. doi: 10.1038/nature04479.
58. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling – in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(5):359–71. doi: 10.1038/nrm1911.
59. Isner JM, Kalka C, Kawamoto A, Asahara T. Bone marrow as a source of endothelial cells for natural and iatrogenic vascular repair. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;953:75–84. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb02075.x.
60. Caplan AL, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem.* 2006;98(5):1076–84. doi: 10.1002/jcb.20886.
61. da Silva Mirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 11):2204–13. doi: 10.1242/jcs.02932.
62. Fan L, Li J, Yu Z, Dang X, Wang K. The hypoxia-inducible factor pathway, prolyl hydroxylase domain protein inhibitors, and their roles in bone repair and regeneration. *Biomed Res Int.* 2014;2014:239356. doi: 10.1155/2014/239356.
63. Yang YQ, Tan YY, Wong R, Wenden A, Zhang LK, Rabie AB. The role of vascular endothelial growth factor in ossification. *Int J Oral Sci.* 2012;4(2):64–8. doi: 10.1038/ijos.2012.33.
64. Chen G, Deng C, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci.* 2012;8(2):272–88. doi: 10.7150/ijbs.2929.
65. McMahon MS. Bone morphogenic protein 3 signaling in the regulation of osteogenesis. *Orthopedics.* 2012;35(11):920. doi: 10.3928/01477447-20121023-02.
66. Berendsen AD, Olsen BR. How vascular endothelial growth factor-A (VEGF) regulates differentiation of mesenchymal stem cells. *J Histochem Cytochem.* 2014;62(2):103–8. doi: 10.1369/0022155413516347.
67. Ryoo HM, Lee MH, Kim YJ. Critical molecular switches involved in BMP-2-induced osteogenic differentiation of mesenchymal



- cells. *Gene*. 2006;366(1):51–7. doi: 10.1016/j.gene.2005.10.011.
68. Friedman MS, Long MW, Hankenson KD. Osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells is regulated by bone morphogenetic protein-6. *J Cell Biochem*. 2006;98(3):538–54. doi: 10.1002/jcb.20719.
69. Akiyama I, Yoshino O, Osuga Y, Shi J, Harada M, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Fujii T, Saito S, Kozuma S. Bone morphogenetic protein 7 increased vascular endothelial growth factor (VEGF)-a expression in human granulosa cells and VEGF receptor expression in endothelial cells. *Reprod Sci*. 2014;21(4):477–82. doi: 10.1177/1933719113503411.
70. Valentin-Opran A, Wozney J, Csimma C, Lilly L, Riedel GE. Clinical evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(395):110–20.
71. Einhorn TA. Clinical applications of recombinant human BMPs: early experience and future development. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A Suppl 3:82–8.
72. Bulatov AA, Saveliev VI, Kalinin AV. Use of bone morphogenetic protein in experimental and clinic practice (literature review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2005;(1):46–54. Russian.
73. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(7):499–511. doi: 10.1038/nri1391.
74. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol*. 2004;40(12):845–59. doi: http://doi.org/10.1016/j.molimm.2003.10.005.
75. Zhu AJ, Scott MP. Incredible journey: how do developmental signals travel through tissue? *Genes Dev*. 2004;18(24):2985–97. doi: 10.1101/gad.1233104.
76. Ozaki K, Leonard WJ. Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy. *J Biol Chem*. 2002;277(33):29355–8. doi: 10.1074/jbc.R200003200.
77. Lavrishcheva GI, Onoprienko GA. Morphological and clinical aspects of reparative regeneration of the locomotor organs and tissues. Moscow: Meditsina; 1996. 208 p. Russian.
78. Onoprienko GA. Microcirculation and regeneration of the bone tissue. In: Proceedings of IX Russian Congress of Traumatologists and Orthopaedists. Saratov, 15–17 September 2010. Saratov; 2010. Vol. 3. p. 1128–9. Russian.
79. Onoprienko GA. Bone vascularization in fractures and defects. Moscow: Meditsina; 1995. 222 p. Russian.
80. Kasperk CH, Börsök I, Schairer HU, Schneider U, Nawroth PP, Niethard FU, Ziegler R. Endothelin-1 is a potent regulator of human bone cell metabolism in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1997;60(4):368–74.
81. Nakagawa M, Kaneda T, Arakawa T, Morita S, Sato T, Yomada T, Hanada K, Kumegawa M, Hakeda Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF) directly enhances osteoclastic bone resorption and survival of mature osteoclasts. *FEBS Lett*. 2000;473(2):161–4. doi: 10.1016/S0014-5793(00)01520-9.
82. Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV Jr, Ferrara N, Steinmetz H, Hoeffel J, Cleland JL, Daugherty A, van Bruggen N, Redmond HP, Carano RA, Filvaroff EH. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(15):9656–61. doi: 10.1073/pnas.152324099.
83. Gori F, Schipani E, Demay MB. Fibromodulin is expressed by both chondrocytes and osteoblasts during fetal bone development. *J Cell Biochem*. 2001;82(1):46–57.
84. Shevtsov VI, Diachkov AN, Migalkin NS, Ruchkina IV, Osipova EV. The study of osteogenesis in circular long bone defects (experimental study). Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2007;(6):163–8. Russian.
85. Poplich LS, Salkeld SL, Rueger DC. Critical and noncritical size defect healing with osteogenic protein. *Trans Orthop Res Soc*. 1997;22:600.
86. Chen X, Kidder LS, Lew WD. Osteogenic protein-1 induced bone formation in an infected segmental defect in the rat femur. *J Orthop Res*. 2002;20(1):142–50. doi: 10.1016/S0736-0266(01)00060-2.

Current concepts in physiological and reparative osteogenesis

Onoprienko G.A.¹ • Voloshin V.P.¹

Studies conducted in the recent years by biologists strongly suggest that physiological and reparative osteogenesis, as well as of the functional, adaptive, and post-traumatic reconstruction of bone tissues are based on common and stereotypical molecular and cellular mechanisms. Our experimental studies have shown that all stages of the bone microstructure morphogenesis are synchronously and continuously associated with focal and stereotypical angiogenesis (capillarogenesis). A powerful factor in the implementation of reparative osteogenesis is the osteoinductive interaction of the ends of the damaged bone segments, which positively shows itself even in cases of large diastasis between the fragments (provided that the fragments are steadily fixed). After any kind of stable osteosynthesis, by ensuring the stability of

the bone fragments for the entire period of consolidation, an endosteal cortical bone regeneration by direct osteogenesis (i.e. without fibro-cartilaginous tissue) is observed in the minimum amount at the shortest time period. Periosteal bone formation in this case is actually a reserve source of bone formation, which becomes effective during insufficiently stable conditions. The instability of the bone damage area particularly that of the metal implants results in the most severe destructive consequences.

Key words: microcirculation and regeneration of bone tissue, physiological and post-traumatic osteogenesis, direct osteogenesis, stable osteosynthesis

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-79-93

Onoprienko Gennadiy A. – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor of Chair of Traumatology and Orthopaedics, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 22–118 B. Gruzinskaya ul., Moscow, 123242, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 923 12 46.

E-mail: gao-1537@mail.ru

Voloshin Viktor P. – MD, PhD, Professor; Head of Department of Traumatology and Orthopaedics, Head of Chair of Traumatology and Orthopaedics, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation