

Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 2. С. 223-227.

Genij Ortopedii. 2022. Vol. 28, no. 2. P. 223-227.

Научная статья

УДК 616.71-018.46-002.2-092.9

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-223-227>

Моделирование хронического остеомиелита в эксперименте

С.Б. Королев, В.Н. Митрофанов, О.П. Живцов, Н.Ю. Орлинская, Д.П. Юлина✉

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Автор, ответственный за переписку: Дарья Петровна Юлина, d.yulina@mail.ru

Аннотация

Введение. В существующих моделях остеомиелита нет унифицированной схемы создания патологического очага. Для получения достоверных сравнительных данных разных авторов и воспроизводимости экспериментальной модели необходимо унифицировать локализацию, размер дефекта, дозирование инфицирующего агента и материал носителя. **Цель.** Демонстрация результатов разработки экспериментальной модели хронического остеомиелита с унифицированной схемой создания патологического очага. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 15 кроликах. Животным формировали идентичный дефект в проксимальном метаэпифизе большеберцовой кости четырехгранным конусовидным сверлом диаметром 0,5 см с ограничителем на глубину 0,5 см. В дефект погружали заранее подготовленный фрагмент аллокости, импрегнированный взвесью *Staphylococcus aureus* с концентрацией микробных клеток $1,0 \times 10^8$ КОЕ/мл. На 3-й день после оперативного вмешательства производили удаление части швов из средней трети раны и разведение её краев для инициирования свищевого хода. Период наблюдения составил 21 день. Контроль формирования модели осуществляли посредством клинического наблюдения, изучения воспалительных изменений периферической крови, бактериологического, рентгенологического, патоморфологического исследований. **Результаты.** После оперативного вмешательства у животных наблюдалось снижение физической активности, повышение температуры тела, нарушение функции оперированной конечности, в области послеоперационной раны формировался незаживающий свищевой ход с обильным гнойным отделяемым творожистой консистенции. По данным компьютерной томографии на 21 день после операции визуализировали полость с неровными склерозированными краями, заполненную множественными костными секвестрами, отеком прилежащих мягких тканей и наличием свищевого хода. В периферической крови отмечался лейкоцитоз. По данным бактериологического исследования раневого отделяемого выявлен рост *Staphylococcus aureus*. По результатам патоморфологического исследования определялись костные дефекты проксимального метаэпифиза большеберцовой кости с участками некрозов, выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, фрагментами расплавляющейся костной ткани, разрастанием соединительной ткани, окружающей очаги хронического гнойного воспаления, что подтверждало формирование хронического остеомиелита. Разработана экспериментальная модель хронического остеомиелита с применением унифицированных параметров локализации, размера дефекта, дозирования инфицирующего агента и материала носителя. Способ прост в техническом исполнении, не требует дополнительного инфицирования и обеспечивает формирование хронического остеомиелитического процесса в течение 21 дня. **Обсуждение.** В своей модели мы применяли аллокость, позволяющую путем импрегнации микробной взвеси вызывать инфицирование, без дополнительного удаления носителя. В ходе исследования определили количество инфицирующей взвеси, поглощаемое аллокостью, необходимое для развития остеомиелитического процесса и не приводящее к гибели животного от септических осложнений. Для осуществления пассивного дренажа раны формировали свищевой ход и поддерживали его функционирование, таким образом остеомиелитический очаг был локализован и обеспечил выживаемость животных на всем сроке эксперимента. **Выводы.** Продemonстрированы результаты разработки экспериментальной модели хронического остеомиелита с применением унифицированной схемы создания патологического очага. Созданная модель позволила избежать генерализации остеомиелитического процесса, обеспечить выживаемость животных на всем сроке эксперимента и смоделировать процесс, соответствующий патоморфологическим изменениям, характерным для хронического остеомиелита человека.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, остеомиелитические дефекты, экспериментальная модель

Для цитирования: Моделирование хронического остеомиелита в эксперименте / С.Б. Королев, В.Н. Митрофанов, О.П. Живцов, Н.Ю. Орлинская, Д.П. Юлина // Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 2. С. 223-227. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-223-227>

Original article

Simulation of experimental chronic osteomyelitis

S.B. Korolev, V.N. Mitrofanov, O.P. Zhivtsov, N.Yu. Orlinskaya, D.P. Yulina✉

Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Corresponding author: Daria P. Yulina, d.yulina@mail.ru

Abstract

Introduction. In the existing models of osteomyelitis, there is no unified scheme for creating a pathological focus. To obtain reliable comparative data from Introduction There is no unified scheme for creating a pathological site in the existing osteomyelitis models. The location, the size of the defect, the dosage of the infecting agent and the carrier material are to be standardized to facilitate reliable comparative data from different authors and reproducibility of the experimental model. **The objective** was to demonstrate experimental results of simulated chronic osteomyelitis using a unified scheme for creating a pathological site. **Material and methods** An identical defect was simulated in the proximal tibia metaepiphysis of 15 rabbits using a four-sided cone-shaped drill with a diameter of 0.5 cm and a limiter to a depth of 0.5 cm. An allobone fragment impregnated with *Staphylococcus aureus* suspension with a microbial cell concentration of 1.0×10^8 CFU/mL was placed into the defect site. A part of sutures was removed from the middle third of the wound and the edges were diluted to initiate a fistula course at 3 postoperative days. An experimental model of chronic osteomyelitis was developed using unified parameters of location, defect size, dosage of the infecting agent and carrier material. The method was technically simple, required no additional infection and provided a chronic osteomyelitic process. Observation period was 21 days. The control of the model formation was produced through clinical observation, inflammatory changes in the peripheral blood, bacteriological, radiological and pathomorphological examinations. **Results** Postoperatively, the animals demonstrated a decreased physical activity, increased body temperature, impaired function of the operated limb, a non-healing fistula with an abundant purulent discharge of curd consistency formed at the site of the postoperative wound. Computed tomography showed a cavity with irregular sclerotic edges filled with multiple bone sequestrs, edema of adjacent soft tissues and fistula at 21 postoperative days. Leukocytosis was observed in the peripheral blood. Bacteriological examination of the wound discharge showed growth of *Staphylococcus aureus*. Pathomorphological investigation indicated chronic osteomyelitis with bone defects in the proximal metaepiphysis of the tibia and necrotic areas, pronounced leukocyte infiltration, fragments of dissolving bone tissue, growth of connective tissue surrounding foci of chronic purulent inflammation. An experimental model of chronic osteomyelitis was developed using unified location parameters, defect size, dosing of the infecting agent and carrier material. The method was technically simple, required no additional infection and facilitated formation of a chronic osteomyelitic process for 21 days. **Discussion** We used allobone in our model to cause infection by impregnation of microbial suspension without additional removal of the carrier. The amount of infecting suspension to initiate osteomyelitic process to be absorbed by the allobone and avoid the death of the animal from septic complications was determined in the course of the study. For passive drainage of the wound, a fistula course was provided and its functioning maintained, with the osteomyelitic focus localized and survival of animals ensured throughout the experiment. **Conclusions** An experimental model of chronic osteomyelitis was demonstrated using a unified scheme for a pathological focus. The model allowed us to avoid generalization of the

osteomyelitic process, ensure the survival of animals throughout the experiment and simulate the process being consistent with pathomorphological changes characteristic of human chronic osteomyelitis.

Keywords: chronic osteomyelitis, osteomyelitic defects, experimental model

For citation: Korolev S.B., Mitrofanov V.N., Zhivtsov O.P., Orlinskaya N.Yu., Yulina D.P. Simulation of experimental chronic osteomyelitis. *Genij Ortopedii*, 2022, vol. 28, no 2, pp. 223-227. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-223-227>

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваний опорно-двигательного аппарата хронический остеомиелит составляет 10–25 % [1–4]. Неудовлетворительные результаты лечения и рецидивы данного заболевания достигают 40 % [5–7], а частота инвалидизации больных превышает 50 % [8, 9]. Совершенствование способов хирургического лечения остеомиелита требует проведения доклинических экспериментальных исследований. Известные модели трудоемкие, двухэтапные, предусматривают дополнительное инфицирование и повторное оперативное вмешательство, что повышает риск септических осложнений и гибели животного [10, 11]. Количество инфицирующего агента варьирует в широком диапазоне, не учитывается время экспозиции [12, 13] и способ введения инфицирующей смеси на носи-

тель [14, 15]. Формируемые дефекты имеют различную форму и размеры, что может исказить результаты эксперимента. В качестве инфекционного носителя используют различные материалы: раствор агар-агара [14], лавсановую ткань [16], стерильный кварцевый песок [17], физиологический раствор [18, 19], металлический штифт [20], костный цемент [21]. Для получения достоверных сравнительных данных и воспроизводимости экспериментальной модели необходимо унифицировать размер, локализацию дефекта, количество инфицирующего агента и материал носителя.

Цель: демонстрация результатов разработки экспериментальной модели хронического остеомиелита с унифицированной схемой создания патологического очага.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводился в виварии ФГБОУ ВО «ПИМУ», сертифицированном Государственной ветеринарной службой Нижегородской области согласно приказу Минздравсоцразвития РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики», в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18.05.2014 г.) и оборудованном по категории «Specific pathogen free» (SPF), что позволяет содержать конвенциональных животных 2 класса чистоты (MD).

Создание модели осуществляли следующим способом: фрагмент аллокости весом 1 грамм погружали на 15 минут в раствор микробной взвеси плотностью 1 г/мл с концентрацией микробных клеток $6,0 \times 10^8$ КОЕ/мл. Контрольными взвешиваниями (весы электронные DX-200WP) установили поглощение аллогенной костью 0,01 грамма раствора микробной взвеси с концентрацией микробных клеток $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл, подтвержденное бактериологическими посевами по методу серийных разведений. До момента применения аллокость с импрегнированной микробной взвесью замораживали при температуре -70° . На контрольном измерении перед использованием в эксперименте содержание микроорганизмов сохранялось.

Оперативное вмешательство животным проводили под комбинированным обезболиванием в положении на спине. Выполняли доступ к внутренней поверхности проксимального метаэпифиза большеберцовой кости. Формировали идентичный костный дефект четырехгранным конусовидным сверлом диаметром 0,5 см с ограничителем на глубину 0,5 см. В зону дефекта погружали предварительно инфицированный микробной взвесью фрагмент аллокости, соответствующий размеру дефекта. Производили послойное ушивание раны.

На 3-й день после оперативного вмешательства производили удаление части швов из средней трети

раны и разводили края для инициирования свищевого хода. На 7-ой день осуществляли взятие материала для бактериологического исследования. Животных выводили из эксперимента методом воздушной эмболии на 21-й день эксперимента и выполняли компьютерную томографию для оценки формирования остеомиелитического очага.

Полученный при выведении лабораторных животных из эксперимента материал фиксировали в 10 % формалине и декальцинировали в специальном декальцинирующем растворе (Биодек) при температуре 37°C в течение 24 часов. Затем экспериментальный материал подвергали обезвоживанию в спиртах восходящей концентрации, начиная с 70 % спирта и до абсолютного. После помещения в ксилол материал подвергали заливке в парафин. Стандартную гистологическую проводку осуществляли на аппарате «Excelsior ES» (Thermo Scientific). После проводки изготавливали парафиновые блоки с использованием заливочной станции «HistoStar» (Thermo Scientific). Серийные срезы толщиной 4–6 микрон получали на микротоме «Microm HM 325» (Thermo Scientific). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Для морфологической оценки полученного экспериментального материала использовали микроскоп Leica DM 2500, объектив $\times 5$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$, окуляр $\times 10$.

С целью определения системной реакции организма оценивали уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов в первый и 21-й день эксперимента. Результаты эксперимента регистрировали в виде электронных таблиц MS Office Excel (2007) и обрабатывали с использованием интернет-портала medstatistic.ru. Сопоставление признаков между группами сравнения проводили с использованием парного t-критерия Стьюдента для связанных совокупностей при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных к 3-му дню после оперативного вмешательства наблюдалось снижение физической активности, повышение температуры тела, нарушение функции оперированной конечности. С 3-го дня после снятия части швов и разведения краев послеоперационной раны выделялось умеренное количество геморрагического отделяемого, которое к 7–10 дню сменялось гнойным отделяемым жидкой или творожистой консистенции. На 14-й день эксперимента формировался незаживающий свищевой ход. На 21-й день эксперимента сохранялся функционирующий свищевой ход, восстанавливалась опороспособность оперированной конечности, отмечалось улучшение аппетита, температура тела нормализовалась.

По данным компьютерной томографии на 21-й день после операции у всех животных в проксимальном метаэпифизе большеберцовой кости визуализировали полость с неровными склерозированными краями, заполненную множественными костными секвестрами, отек прилежащих мягких тканей и свищевой ход (рис. 1).



Рис. 1. Компьютерная томография остеомиелического очага в проксимальном метаэпифизе правой большеберцовой кости на 21-й день после операции

У животных отмечено статистически не значимое снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, что демонстрировало стабильность их состояния. Уровень лейкоцитов повысился с $7,673 \pm 1,095 \times 10^9/\text{л}$ до $9,667 \pm 1,793 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0.003$), что интерпретировалось как показатель наличия локального воспалительного процесса (рис. 2).

По данным бактериологического исследования у всех кроликов был выявлен рост *Staphylococcus aureus*.

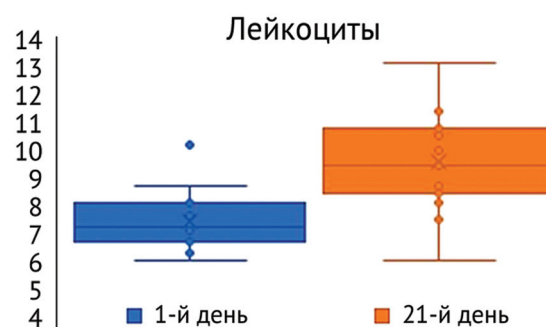


Рис. 2. Уровень лейкоцитов крови в первый ($10^9/\text{л}$) и 21-й дни эксперимента

При макроскопическом исследовании экспериментального материала образцы были представлены костно-мягкотканными фрагментами проксимального метаэпифиза большеберцовой кости размерами 2×2 см с округлыми дефектами $0,5 \times 0,5$ см, заполненными гнойным отделяемым с очагами размягчения костной ткани в центре. По периферии костного дефекта визуализированы зоны бурого цвета, очевидно, кровоизлияний (рис. 3).



Рис. 3. Остеомиелический очаг метаэпифизарной области большеберцовой кости

При микроскопическом исследовании определяли костные дефекты проксимального метаэпифиза большеберцовой кости с участками некрозов, выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, фрагментами расплавляющейся костной ткани, разрастанием соединительной ткани, окружающей очаги хронического гнойного воспаления, что подтверждало формирование хронического остеомиелита (рис. 4).



Рис. 4: а — лейкоцитарная инфильтрация костного дефекта с участками некроза; б — фрагменты расплавляющейся костной ткани; в — разрастание соединительной ткани, окружающей очаг хронического гнойного воспаления. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке модели хронического остеомиелита мы использовали унифицированную схему создания патологического очага, которая не требовала дополнительного инфицирования, повторных оперативных вмешательств, удаления носителя и позволила инициировать остеомиелитический процесс у всех животных. Мы не разделяем точку зрения авторов патента [10], которые утверждают, что для развития остеомиелитического процесса у всех животных необходима предварительная сенсibilизация. Наоборот, согласны с другими авторами [14] и считаем, что сенсibilизация повышает риск генерализации остеомиелитического процесса и может приводить к гибели животного.

Важное значение при разработке модели остеомиелита имеет способ введения инфицирующего агента и материал носителя. При использовании в качестве инфекционного носителя физиологического раствора и инъекционном пути введения взвеси отмечается образование обширных абсцессов, свищей мягких тканей с развитием сепсиса и гибели животных [11]. Чтобы локализовать инфицирующую взвесь в месте введения применяют дополнительную пломбировку, но при отсутствии дренирования раны возрастает риск генерализации остеомиелитического процесса [14]. Инъекционный вариант инфицирования с формированием остеомиелитического очага в дистальном метаэпифизе бедренной кости применяли авторы другого патента [13], при использовании нами данного способа 3 кролика из 5 погибли в связи с развитием септических осложнений. Мы отказались от данной модели, изменив локализацию очага на переднебедренную поверхность проксимального метаэпифиза большеберцовой кости, что обеспечило отсутствие осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрированы результаты разработки экспериментальной модели хронического остеомиелита с унифицированной схемой создания патологического очага [22]. Всем животным создавали конусовидный стандартный дефект в проксимальном метаэпифизе большеберцовой кости диаметром 0,5 см и глубиной 0,5 см, в который погружали заранее приготовленную аллокость, импрегнированную взвесью *Staphylococcus aureus* с концентрацией микробных клеток $1,0 \times 10^8$ КОЕ/мл.

Предложенный способ позволил избежать локальных и системных осложнений остеомиелитического процесса, обеспечить выживаемость животных на всем протяжении эксперимента, сократить сроки форми-

Ограничить возможность распространения инфицирующей взвеси в окружающие ткани можно при использовании в качестве носителя вязких веществ – желатин, агар-агар [10, 14]. Стоит отметить неудобство использования таких материалов носителя, которые требуют дополнительного вмешательства для удаления (стерильный кварцевый песок, костный цемент, лавсановую нить). В своей модели мы применяли аллокость, как наиболее физиологичный материал, позволяющий путем импрегнации микробной взвеси вызывать локальное инфицирование без дополнительного удаления носителя.

Для осуществления пассивного дренажа раны мы формировали свищевой ход на 3-й день и поддерживали его функционирование в течение 21-го дня, таким образом остеомиелитический очаг был локализован. Это позволило избежать местных, системных осложнений и обеспечило выживаемость животных на всем сроке эксперимента. В ходе исследования мы определили количество инфицирующей взвеси, поглощаемое аллокостью, необходимое для развития остеомиелитического процесса и не приводящее к гибели животного от септических осложнений. Это позволило не проводить кроликам антибактериальную терапию, которая является частой причиной летальных исходов в результате дисбактериоза и нарушения функции желудочно-кишечного тракта.

Формирование хронического остеомиелита в более ранних моделях происходило на сроках 8 недель [12], 6 недель [11, 13, 18, 19], 30 и 31-е сутки [14, 15]. Предложенная модель позволила создать очаг хронического остеомиелита, подтвержденный данными гистологического исследования, в течение 21 дня, обеспечив снижение материальных затрат и уменьшив срока выполнения эксперимента.

мирования модели до 21 дня и смоделировать процесс, соответствующий патоморфологическим изменениям, характерным для человека. Способ технически прост, легко воспроизводим, сокращает материальные затраты и сроки выполнения экспериментов, направленных на совершенствование методов лечения остеомиелита.

Таким образом, нам удалось достигнуть поставленной цели, продемонстрировав результаты разработки экспериментальной модели хронического остеомиелита с применением унифицированных параметров локализации, размера дефекта, дозирования инфицирующего агента и материала носителя, что позволит экспериментаторам получать достоверные и сравнимые результаты.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Шагеев А.А. Хронический остеомиелит: диагностика, лечение, профилактика // Сибирское медицинское обозрение. 2009. № 6. С. 12-15.
2. Мированов А.М., Борзунов Д.Ю. Доклиническая диагностика хронического травматического остеомиелита при переломах длинных костей конечностей // Гений ортопедии. 2012. № 4. С. 21-23.
3. Posttraumatic and postoperative osteomyelitis: surgical revision strategy with persisting fistula / S. Aytac, M. Schnetzke, B. Swartman, P. Herrmann, C. Woelfl, V. Heppert, P.A. Gruetzner, T. Guehring // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2014. Vol. 134, No 2. P. 159-165. DOI: 10.1007/s00402-013-1907-2.
4. Современные аспекты этиологии, диагностики и лечения остеомиелита / Н.В. Сакович, А.А. Андреев, Е.В. Микулич, А.П. Остроушко, В.Г. Звягин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2018. Т. 11, № 1. С. 70-79. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-70-79.
5. Хронический посттравматический остеомиелит плеча: экономические аспекты лечения методом чрескостного остеосинтеза аппаратом

- Илизарова / Д.С. Леончук, Н.В. Сазонова, Е.В. Ширяева, Н.М. Ключин // Гений ортопедии. 2017. Т. 23, № 1. С. 74-79.
6. Новомлинский В.В. Применение лазерных технологий и аквакомплекса глицероолигосахарата титана в лечении хронического остеомиелита // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2016. Т. 9, № 2. С. 156-164. DOI: 10.18499/2070-478X-2016-9-2-156-164.
7. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis / J. Wipff, C. Adamsbaum, A. Kahan, C. Job-Deslandre // Joint Bone Spine. 2011. Vol. 78, No 6. P. 555-560. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.02.010.
8. Миронов С.П., Цискарашвили А.В., Горбатюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2019. Т. 25, № 4. С. 610-621.
9. Ишутев И.В., Алексеев Д.Г. Основные принципы озонотерапии в лечении пациентов с хроническим остеомиелитом // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. 4, № 2. С. 314-320.
10. Способ моделирования травматического остеомиелита : пат. 2584402 Рос. Федерация, МПК G 09 B 23/28 / Авдеева Е.Ю., Слизовский Г.В., Скороходова М.Г., Фомина Т.И., Зоркальцев М.А., Иванов И.В., Краснов Е.А. ; заявитель и патентообладатель Сибирский государственный медицинский университет. № 2015109516/14 ; заявл. 18.03.2015 ; опубл. 20.05.2016.
11. ¹⁸F-FDG microPET imaging differentiates between septic and aseptic wound healing after orthopedic implant placement: a longitudinal study of an implant osteomyelitis in the rabbit tibia / J.C. Odekerken, B.T. Brans, T.J. Welting, G.H. Walenkamp // Acta Orthop. 2014. Vol. 85, No 3. P. 305-313. DOI: 10.3109/17453674.2014.900894.
12. A comparative ¹⁸F-FDG PET/CT imaging of experimental Staphylococcus aureus osteomyelitis and Staphylococcus epidermidis foreign-body-associated infection in the rabbit tibia / P. Lankinen, K. Lehtimäki, A.J. Hakanen, A. Roivainen, H.T. Aro // EJNMMI Res. 2012. Vol. 2, No 1. P. 41. DOI: 10.1186/2191-219X-2-41.
13. Phage therapy of staphylococcal chronic osteomyelitis in experimental animal model / C. Kishor, R.R. Mishra, S.K. Saraf, M. Kumar, A.K. Srivastav, G. Nath // Indian J. Med. Res. 2016. Vol. 143, No 1. P. 87-94. DOI: 10.4103/0971-5916.178615.
14. Разработка экспериментальной модели хронического остеомиелита : пат. 2622369 Рос. Федерация, МПК G 09 B 23/28 / Глухов А.А., Микулич Е.В., Новомлинский В.В., Андреев А.А., Шумилов Б.Р. ; заявитель и патентообладатель Микулич Елена Викторовна. № 2015153229 ; заявл. 11.12.2015 ; опубл. 14.06.2017.
15. Characterization of a rabbit model of staphylococcal osteomyelitis / M.S. Smeltzer, J.R. Thomas, S.G. Hickmon, R.A. Skinner, C.L. Nelson, D. Griffith, T.R. Parr Jr., R.P. Evans // J. Orthop. Res. 1997. Vol. 15, No 3. P. 414-421. DOI: 10.1002/jor.1100150314.
16. Способ моделирования остеомиелита : пат. 2578818 Рос. Федерация, МПК G 09B 23/28 / Доценко И.А., Чертков А.К., Котомцев В.В. ; заявитель и патентообладатель Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. № 2014154473/14 ; заявл. 30.12.2014 ; опубл. 27.03.2016.
17. Способ моделирования хронической гнойной костной раны : пат. 2499295 Рос. Федерация, МПК G 09 B 23/28 / Митрофанов В.Н., Бобров М.И., Живцов О.П. ; заявитель и патентообладатель Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии. № 2012110364/14 ; заявл. 19.03.2012 ; опубл. 20.11.2013.
18. A rabbit osteomyelitis model for the longitudinal assessment of early post-operative implant infections / J.C. Odekerken, J.J. Arts, D.A. Surtel, G.H. Walenkamp, T.J. Welting // J. Orthop. Surg. Res. 2013. Vol. 8. P. 38. DOI: 10.1186/1749-799X-8-38.
19. The longitudinal assessment of osteomyelitis development by molecular imaging in a rabbit model / J.C. Odekerken, G.H. Walenkamp, B.T. Brans, T.J. Welting, J.J. Arts // Biomed. Res. Int. 2014. Vol. 2014. P. 424652. DOI: 10.1155/2014/424652.
20. Quantitative mouse model of implant-associated osteomyelitis and the kinetics of microbial growth, osteolysis, and humoral immunity / D. Li, K. Gromov, K. Søballe, J.E. Puzas, R.J. O'Keefe, H. Awad, H. Drissi, E.M. Schwarz // J. Orthop. Res. 2008. Vol. 26, No 1. P. 96-105. DOI: 10.1002/jor.20452.
21. Comparative ¹⁸F-FDG PET of experimental Staphylococcus aureus osteomyelitis and normal bone healing / J.K. Koort, T.J. Mäkinen, J. Knuuti, J. Jalava, H.T. Aro // J. Nucl. Med. 2004. Vol. 45, No 8. P. 1406-1411.
22. Способ моделирования хронического остеомиелита : пат. 2720838 Рос. Федерация, МПК А 61 В 17/56, G 09B 23/28 / Королев С.Б., Митрофанов В.Н., Живцов О.П., Юлина Д.П., Ковалишена О.В., Широкова И.Ю., Белянина Н.А. ; заявитель и патентообладатель Приволжский исследовательский медицинский университет. № 2019138548 ; заявл. 28.11.2019 ; опубл. 13.05.2020.

Статья поступила в редакцию 21.06.2021; одобрена после рецензирования 28.10.2021; принята к публикации 26.01.2022.

The article was submitted 21.06.2021; approved after reviewing 28.10.2021; accepted for publication 26.01.2022.

Информация об авторах:

1. Святослав Борисович Королев – доктор медицинских наук, профессор;
2. Наталья Юрьевна Орлинская – доктор медицинских наук, профессор;
3. Вячеслав Николаевич Митрофанов – кандидат медицинских наук;
4. Олег Петрович Живцов – кандидат медицинских наук;
5. Дарья Петровна Юлина – d.yulina@mail.ru.

Information about the authors:

1. Svyatoslav B. Korolev – Doctor of Medical Sciences, Professor;
2. Natalya Yu. Orlinskaya – Doctor of Medical Sciences, Professor;
3. Vyacheslav N. Mitrofanov – Candidate of Medical Sciences;
4. Oleg P. Zhivtsov – Candidate of Medical Sciences;
5. Daria P. Yulina – d.yulina@mail.ru.