

Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 3. С. 386-391.
Genij Ortopedii. 2022. Vol. 28, no. 3. P. 386-391.



Научная статья

УДК 612.398.12:616.718.5/6-001.5-089.227.84

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-3-386-391>

Изменение антиоксидантно/прооксидантного равновесия у пациентов с приобретенными укорочениями костей голени на этапах удлинения по Илизарову

А.М. Аранович, М.В. Стогов[✉], Н.В. Тушина, Е.А. Киреева

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Максим Валерьевич Стогов, stogo_off@list.ru

Аннотация

Введение. Оптимизация условий distraction остеогенеза при применении метода Илизарова остается важной задачей для обеспечения снижения числа осложнений и повышения эффективности данной технологии. **Цель.** Изучить изменения антиоксидантно/прооксидантного равновесия у пациентов с приобретенными укорочениями костей голени на этапах удлинения по Илизарову. **Материалы и методы.** Изучали антиоксидантно-прооксидантный статус у 12 пациентов, имеющих укорочение одной из голени в результате перенесенного гематогенного остеомиелита (группа 1), и у 13 пациентов, имеющих посттравматическое укорочение одной из голени (группа 2). Оценивали уровень продуктов перекисного окисления, активность супероксиддисмутазы и витаминов Е и А в крови данных пациентов в динамике удлинения костей голени с применением метода монолокального остеосинтеза по Илизарову. **Результаты.** Обнаружено, что у пациентов с приобретенными укорочениями костей голени вне зависимости от этиологии укорочения в ходе оперативного удлинения наблюдалось увеличение уровня продуктов перекисного окисления в крови при снижении уровня витамина Е и роста активности супероксиддисмутазы. **Дискуссия.** Полученные данные в совокупности с современными данными фундаментальных исследований позволяют отметить, что применение антиоксидантов (АО) у пациентов, которым выполняется коррекция длины сегмента по технологии Илизарова, возможно с двух позиций. 1. Доказан положительный эффект АО в части стимуляции distraction остеогенеза. 2. АО обладают системным действием, позволяющим регулировать восстановительные процессы в параоссальных тканях удлиняемого сегмента конечности. **Заключение.** В ходе оперативного удлинения костей голени у пациентов с приобретенными укорочениями вне зависимости от этиологии укорочения происходит активация перекисного окисления. Применение антиоксидантов у таких пациентов может направленно ингибировать перекисное окисление, снижая тем самым риски провоцирования нарушений костеобразования. **Ключевые слова:** укорочение костей конечностей, distraction остеогенез, метод Илизарова, антиоксиданты

Для цитирования: Изменение антиоксидантно/прооксидантного равновесия у пациентов с приобретенными укорочениями костей голени на этапах удлинения по Илизарову / А.М. Аранович, М.В. Стогов, Н.В. Тушина, Е.А. Киреева // Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 3. С. 386-391. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-3-386-391>. EDN OMSQQB.

Original article

Changes in the antioxidant/prooxidant balance in patients with acquired shortening of the lower leg bones at the stages of the Ilizarov lengthening procedure

A.M. Aranovich, M.V. Stogov[✉], N.V. Tushina, E.A. Kireeva

Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Maksim V. Stogov, stogo_off@list.ru

Abstract

Introduction Optimization of the conditions of distraction osteogenesis using the method of G.A. Ilizarov remains an important challenge to ensure a reduction in the number of complications and an increase in the effectiveness of this technology. **The aim of the study** was to study the changes in the antioxidant/prooxidant balance in patients with acquired shortening of the lower leg bones at the stages of the Ilizarov lengthening procedure. **Methods** The antioxidant/prooxidant status was studied in 12 patients with shortening of one of the lower legs resulting from hematogenous osteomyelitis (group 1) and in 13 patients with post-traumatic shortening of one of the lower legs (group 2). The level of peroxidation products, the activity of superoxide dismutase and vitamins E and A in the blood of these patients were assessed in the dynamics of monofocal bone lengthening using the Ilizarov method. **Results** It was found that in patients with acquired shortening of the shin bones, regardless of the shortening etiology, during surgical lengthening, an increase in the level of peroxidation products in the blood was observed with a decrease in the level of vitamin E and an increase in superoxide dismutase activity. **Discussion** The data obtained, together with the current findings from fundamental research, allow us to note that the use of antioxidants (AOs) in patients undergoing segment length correction using the Ilizarov technology is possible from two positions. 1. The positive effect of AOs in terms of stimulation of distraction osteogenesis has been proven. 2. AOs have a systemic effect in the regulation of the recovery processes in the paraosseous tissues of the limb segment under lengthening. **Conclusion** Peroxidation is activated in the course of surgical lengthening of the lower leg bones in patients with acquired shortenings, regardless of the shortening etiology. The use of antioxidants in such patients can specifically inhibit peroxidation, thereby reducing the risk of provoking bone formation disorders.

Keywords: shortening of limb bones, distraction osteogenesis, Ilizarov method, antioxidants

For citation: Aranovich A.M., Stogov M.V., Tushina N.V., Kireeva E.A. Changes in the antioxidant/prooxidant balance in patients with acquired shortening of the lower leg bones at the stages of the Ilizarov lengthening procedure. *Genij Ortopedii*, 2022, vol. 28, no 3, pp. 386-391. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-3-386-391>

ВВЕДЕНИЕ

Коррекция приобретенных укорочений костей нижних конечностей различной этиологии может быть достаточно эффективно достигнута с применением метода чрескостного distraction остеосинтеза, разработанного Г.А. Илизаровым [1–5]. Оптимизация условий для distraction остеогенеза (ДО) остается важной

задачей для снижения числа осложнений и повышения эффективности применения данной технологии [6, 7]. В настоящее время широко разрабатываются методы стимуляции distraction остеогенеза, связанные с развитием клеточных технологий [8–10] и фармакотерапии [11–13]. Однако среди исследований в направлении

фармакостимуляции в основном преобладают работы, в которых ведется поиск средств активации непосредственно ДО. Приемы фармакокоррекции системных нарушений и осложнений при применении чрескостного дистракционного остеосинтеза (контрактура, боль) практически не разработаны, а исследования в этой области единичны [14]. В этом плане практически нет работ, изучающих необходимость применения системных регуляторов: витамины, антиоксиданты, иммуномодуля-

торы и т.д. Одной из возможных причин этого является то, что отсутствуют данные, обосновывающие применение таких регуляторов, т.к. большая часть исследований посвящена изучению состояния костного обмена при оперативном удлинении костей конечностей [15].

Цель настоящего исследования – изучить изменения антиоксидантно/прооксидантного равновесия у пациентов с приобретенными укорочениями костей голени на этапах удлинения по Илизарову.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 12 пациентов, имеющих укорочение одной из голени в результате перенесенного гематогенного остеомиелита (группа 1), и 13 пациентов, имеющих посттравматическое укорочение одной из голени (группа 2). Средний возраст составил $38,5 \pm 5,6$ и $34,4 \pm 8,7$ года, соответственно, для групп 1 и 2. Соотношение мужчин и женщин 9/3 и 11/2 для групп 1 и 2. Средняя величина удлинения для группы 1 составила $3,2 \pm 0,2$ см, для группы 2 – $2,7 \pm 0,1$ см (различия между группами достоверны при $p = 0,03$).

Пациентам обеих групп выполнено оперативное удлинение костей укороченного сегмента методом монолокального остеосинтеза по Илизарову. Оперативное лечение предусматривало восстановление опорной функции и длины пораженной нижней конечности. Фармакотерапия в послеоперационном периоде включала обезболивающие препараты, антибиотико- и антикоагулянтную терапию. На момент снятия аппарата у всех пациентов обеих групп был достигнут запланированный результат лечения. Механическая ось нижней конечности восстановлена, осложнений не отмечено.

На проведение клинического исследования получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ ТО им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России.

На этапах лечения проводили оценку антиоксидантно/прооксидантного статуса пациентов. Для оценки интенсивности перекисного окисления (ПО) в сыворотке крови пациентов определяли уровень продуктов перекисного окисления белков (ПОБ) и липидов – диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Для оценки антиоксидантной системы определяли активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах и концентрацию витаминов А и Е в сыворотке крови.

Уровень продуктов ПОБ определяли в белковом осадке по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином, продукты реакции регистрировали при длине волны 270 нм. Концентрацию ПОБ выражали в единицах оп-

тической плотности (ед. опт. пл.) на мг общего белка, уровень которого в сыворотке крови определяли наборами реагентов фирмы Vital Diagnostics (Россия). Концентрацию ДК в плазме крови определяли в гептановой фазе после экстракции из гептан-изопропаноловой (1:1) смеси при длине волны 232 нм. МДА определяли в депротенизированной плазме по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Концентрацию ДК и МДА рассчитывали на мг общих липидов, уровень которых в сыворотке крови определяли наборами реагентов фирмы LaChema (Чехия). Активность СОД в эритроцитах определяли по реакции, основанной на способности фермента конкурировать с нитросиним тетразолием (НСТ) за супероксидные анионы, образующиеся в результате аэробного взаимодействия НАДН и феназинметсульфата. Активность СОД в эритроцитах выражали в мкмоль НСТ на 109 эритроцитов в минуту. Концентрацию витаминов А и Е в сыворотке крови определяли флуоресцентным методом на анализаторе «Флюорат-02-АБЛФ-Т» (Россия). В качестве нормы приняты показатели 15-и практически здоровых людей (референсная группа) в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст $33,2 \pm 5,7$ года).

Результаты исследования, приведенные в таблицах, представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($\bar{X} \pm SD$). Нормальность распределения выборок определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Достоверность различий между значениями показателями пациентов до лечения и на сроках лечения сравнивали со значениями референсной группы. Дополнительно показатели пациентов на сроках лечения сравнивали с исходными значениями (до лечения) и между группами. Процедуру статистической оценки значимости отличий показателей внутри исследуемых групп (до/после лечения) выполняли с применением W-критерия Вилкоксона. Для оценки статистической значимости изученных показателей обследованных пациентов с нормой и между группами использовали T-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение концентрации продуктов ПО показало, что у пациентов группы 2 (посттравматическая этиология укорочения) до начала оперативного вмешательства относительно соответствующей нормы в плазме крови был достоверно выше уровень МДА (табл. 1). В ходе оперативного лечения на этапе дистракции обнаруживался статистически значимый рост уровня ДК и МДА в крови пациентов обеих групп. В период фик-

сации и к моменту снятия аппарата концентрация продуктов ПО у пациентов группы 1 относительно нормы и дооперационных значений статистически значимо не отличалась, тогда как у пациентов группы 2 к моменту снятия аппарата оставались повышенными значения ДК и МДА.

Изменения интенсивности реакций перекисного окисления вызывали значительные изменения в антиок-

сидантной системе (табл. 2). Первично нами обнаружен значимо сниженный уровень витамина Е у пациентов группы 1. В периоде distraction наблюдалось достоверное снижение уровня витамина Е и рост активности СОД в эритроцитах у пациентов обеих групп. При этом более существенное снижение витамина Е отмечалось у пациентов группы 2. На момент снятия аппарата антиоксидантный статус у пациентов группы 2 восстанавливался в границы нормы, тогда как у пациентов группы 1 отмечалось обратное снижение уровня витамина Е.

Для оценки антиоксидантно-прооксидантного (АО-ПО) равновесия нами было дополнительно рассчитано соотношение АО/ПО, равное отноше-

нию произведений всех изученных антиоксидантов (СОД*витамин Е*витамин А) к произведению всех прооксидантов (ДК*МДА*ПОБ) (табл. 3).

Из таблицы видно, что у пациентов обеих групп до начала лечения соотношение АО/ПО было статистически значимо ниже относительно нормы. В ходе этапа distraction отмечалось еще большее снижение данного соотношения, более существенное для пациентов группы 2. АО/ПО соотношение на момент снятия аппарата оставалось сниженными относительно нормы, причем для пациентов группы 2 такое снижение было статистически значимо ниже и относительно исходных дооперационных значений.

Таблица 1

Концентрация продуктов перекисного окисления в крови пациентов исследуемых групп в динамике удлинения костей голени ($\bar{X} \pm SD$)

Этап лечения	Группа	ПОБ, ед. опт. пл./мг белка	ДК, нмоль/мг липидов	МДА, нмоль/мг липидов
	норма	198 ± 25	2,10 ± 0,26	1,20 ± 0,21
До операции	1	204 ± 15	2,21 ± 0,74	1,19 ± 0,26
	2	222 ± 41	2,93 ± 1,06	1,59 ± 0,21#
10-е сутки distraction	1	207 ± 15	2,82 ± 0,74	2,95 ± 0,42*#
	2	229 ± 31	7,37 ± 2,40*#	2,05 ± 0,45*#
Конец distraction	1	202 ± 41	7,38 ± 2,11*#	2,27 ± 0,51*#
	2	186 ± 19	6,25 ± 2,00*#	2,51 ± 0,79*#
30-е сутки фиксации	1	197 ± 21	3,09 ± 0,82*	1,37 ± 0,36
	2	215 ± 31	2,72 ± 0,80	2,53 ± 0,55*#
Снятие аппарата	1	210 ± 29	2,92 ± 1,12	1,07 ± 0,26
	2	204 ± 27	4,11 ± 1,01*#	2,44 ± 0,34*#

Примечание: * – достоверность различий с дооперационными значениями при уровне значимости $p < 0,05$; # – достоверные различия с нормой при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 2

Концентрация витаминов в сыворотке крови и активность супероксиддисмутазы в эритроцитах пациентов в динамике удлинения костей нижней конечности ($\bar{X} \pm SD$)

Этап лечения	Группа	Витамин Е, мкг/мл	Витамин А, мкг/мл	СОД, мкМ НСТ-10 ⁹ Эр/мин
	норма	3,32 ± 0,76	0,28 ± 0,10	21 ± 3
До операции	1	1,70 ± 0,50#	0,27 ± 0,09	18 ± 5
	2	3,40 ± 1,59	0,24 ± 0,07	16 ± 8
10-е сутки distraction	1	1,10 ± 0,37#	0,25 ± 0,07	49 ± 7*#
	2	0,80 ± 0,22*#	0,20 ± 0,09	37 ± 15*
Конец distraction	1	2,06 ± 0,37#	0,25 ± 0,09	38 ± 4*#
	2	1,20 ± 0,06*#	0,32 ± 0,04	32 ± 11*#
30-е сутки фиксации	1	2,80 ± 0,57*	0,25 ± 0,07	36 ± 6*#
	2	1,46 ± 0,29*#	0,29 ± 0,03	44 ± 6*#
Снятие аппарата	1	1,20 ± 0,22#	0,29 ± 0,04	20 ± 5
	2	2,79 ± 0,65	0,27 ± 0,06	26 ± 9

Примечание: * – достоверность различий с дооперационными значениями при уровне значимости $p < 0,05$; # – достоверные различия с нормой при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 3

Антиоксидантно-прооксидантное соотношение у пациентов в динамике удлинения костей нижней конечности ($\bar{X} \pm SD$)

Этап лечения	Группа	АО(СОД*А*Е)*100/ПО(ПОБ*ДК*МДА)
	норма	3,91 ± 0,78
До операции	1	1,63 ± 0,41#
	2	1,35 ± 0,30#
10-е сутки distraction	1	0,81 ± 0,22*#
	2	0,17 ± 0,05*#
Конец distraction	1	0,61 ± 0,19*#
	2	0,42 ± 0,17*#
30-е сутки фиксации	1	2,98 ± 0,61*
	2	1,26 ± 0,33#
Снятие аппарата	1	1,22 ± 0,41#
	2	0,95 ± 0,17*#

Примечание: * – достоверность различий с дооперационными значениями при уровне значимости $p < 0,05$; # – достоверные различия с нормой при уровне значимости $p < 0,05$. Подчеркнуты значимые отличия между группами при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные показывают, что у пациентов с приобретенными укорочениями костей голени, вне зависимости от этиологии укорочения, в ходе оперативного удлинения наблюдалось снижение соотношения АО/ПО, что также наблюдалось и в случае пациентов, которым удлинение выполняли по косметическим показаниям [16]. При этом обнаружено, что численные значения концентрации продуктов ПО у пациентов с посттравматическими укорочениями на всех сроках обследования были выше, чем у пациентов группы с последствиями гематогенного остеомиелита. Причина этого - либо исходно сниженная антиоксидантная активность у пациентов с посттравматическим укорочением, либо данные изменения являются следствием хирургического лечения, где основное отличие между исследуемыми группами касалось величины удлинения (в группе 1 выше, чем в группе 2). В пользу первой причины говорят приведенные выше данные, которые демонстрируют, что у пациентов с посттравматическим укорочением прооксидантная активность действительно была выше относительно группы сравнения (соотношение АО/ПО было ниже в группе 2 относительно группы 1). В свою очередь, проведенный нами корреляционный анализ между уровнем продуктов ПО, зафиксированный к концу distraction, с величиной удлинения не обнаружил достоверных значений (коэффициенты корреляции не превышали 0,3 при $p > 0,05$). Поэтому говорить о том, что на снижение АО/ПО равновесия могла оказывать величина удлинения нельзя, тем более, что максимум снижения соотношения АО/ПО в группе 2 наблюдали не к концу distraction, а на её десятые сутки. Следовательно, можно заключить, что интенсивность роста ПО у пациентов с приобретёнными укорочениями костей нижних конечностей не увеличивалась с ростом величины удлинения, но в большей степени зависела от исходного дооперационного состояния статуса АО/ПО у обследованных пациентов.

Очевидно, что на этапах оперативного удлинения костей конечности активация ПО является обязательным элементом системной реакции организма на оперативное вмешательство. Учитывая то, что в настоящее время широко признается, что оксидативный стресс, вызывающий рост ПО, лежит в основе стимуляции апоптоза остеобластов и остеоцитов, одновременно активируя остеокластогенез [17], можно заключить, что развивающийся окислительный стресс в ходе оперативного удлинения костей конечностей может являться фактором если не влияющим, то создающим условия для ингибирования ДО. В таких условиях адекватная антиоксидантная поддержка, обеспечивающая ингибирование ПО, может положительно влиять на ДО. Действительно, к настоящему времени существуют работы, показывающие положительное влияние применения витамина Е и других антиоксидантов в частности на ДО [18, 19] и обмен кости в целом [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе оперативного удлинения костей голени у пациентов с их приобретенными укорочениями, вне зависимости от этиологии, происходит активация пе-

В этом плане перспективы применения различных антиоксидантов (АО) природного и синтетического происхождения для стимуляции остеогенеза отмечаются во многих современных исследованиях. Так, многочисленные работы показывают способность различных соединений с антиоксидантными свойствами подавлять реакции окислительного стресса, стимулируя тем самым остеогенез за счет ингибирования остеокластогенеза при одновременной стимуляции остеобластогенеза [21–26]. Кроме того, перспективным выглядит и применение АО в случаях их импрегнации в имплантируемые изделия для задач повышения их остеоинтеграции [27, 28]. Такие исследования выглядят многообещающими и также свидетельствуют в пользу более широкого применения соединений с АО-свойствами.

Таким образом, применение антиоксидантной поддержки для оптимизации условий для ДО, по крайней мере теоретически, выглядит достаточно обоснованной и перспективной технологией. Однако для дальнейшего развития этого направления важно определить показания для применения АО в целях оптимизации ДО. Эта проблема достаточно сложна, т.к. даже опыт использования стимуляторов остеогенеза (гормоны, бифосфонаты) для целей стимуляции ДО требует специальных показаний [29]. В проведенном нами исследовании вопрос показаний к применению АО требует дальнейшего уточнения, т.к. несмотря на существенное снижение АО/ПО равновесия клинические исходы у всех обследованных нами пациентов в целом были оценены положительно.

Стоит сказать, что дополнительным моментом в пользу применения АО при distractionном остеосинтезе может стать то обстоятельство, что эффект АО носит системный характер, обеспечивая оптимизацию не только репарации кости, но параоссальных тканей. Так, показано положительное влияние ингибирования ПО на состояние скелетных мышц удлиняемого сегмента конечности [30, 31].

Следовательно, применение АО у ортопедических пациентов, которым выполняется хирургическая коррекция длины сегментов, оправдано как минимум с двух позиций: 1) доказан положительный эффект АО в части стимуляции остеогенеза; 2) АО обладают системным действием. Дополнительным плюсом к этому является и то, что число потенциальных стимуляторов остеогенеза, обладающих АО активностью, постоянно растет [32]. Остающимся ограничением для применения АО, конечно, является отсутствие четких показаний для их применения в клинической практике. В этом направлении для получения доказательных результатов требуется проведение сравнительного исследования, в котором бы на однородных группах изучалось влияние АО (по отдельности или в составе композиций) на исходы, эффективность и безопасность оперативного лечения целевых пациентов.

рекисного окисления. Это может являться фактором, провоцирующим замедление distractionного остеогенеза. Применение антиоксидантов может направлен-

но ингибировать рост реакций перекисного окисления, снижая тем самым риски провоцирования нарушений костеобразования у целевых пациентов, тем более, что

теоретические предпосылки использования антиоксидантов для целей стимуляции остеогенеза в настоящее время достаточно очевидны.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Научное наследие академика Г.А. Илизарова: взгляд из прошлого в будущее (часть II) (95-летию со дня рождения академика Г.А. Илизарова, 65-летию метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову посвящается) / А.В. Губин, Д.Ю. Борзунов, Л.О. Марченкова, И.Л. Смирнова // *Гений ортопедии*. 2016. № 3. С. 6-13.
2. Аппарат внешней фиксации конструкции Г.А. Илизарова. Оценка клинической эффективности и безопасности (обзор литературы) / Ю.П. Солдатов, М.В. Стогов, Е.Н.Овчинников, А.В. Губин, Н.В. Городнова // *Гений ортопедии*. 2019. Т. 25, № 4. С. 588-599. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-588-599.
3. Aktuglu K., Erol K., Vahabi A. Ilizarov bone transport and treatment of critical-sized tibial bone defects: a narrative review // *J. Orthop. Traumatol.* 2019. Vol. 20, No 1. P. 22. DOI: 10.1186/s10195-019-0527-1.
4. Borzunov D.Y., Kolchin S.N., Malkova T.A. Role of the Ilizarov non-free bone plasty in the management of long bone defects and nonunion: Problems solved and unsolved // *World J. Orthop.* 2020. Vol. 11, No 6. P. 304-318. DOI: 10.5312/wjo.v11.i6.304.
5. Complications in leg lengthening using an Ilizarov external fixator and intramedullary alignment in children: comparative study during a fourteen-year period / B. Bukva, G. Vrgoč, I. Rakovac, S. Dučić, J. Sindik, M. Čoklo, M. Marinović, B. Bakota // *Injury*. 2015. Vol. 46, No Suppl. 6. P. S48-S51. DOI: 10.1016/j.injury.2015.10.058.
6. Гаюк В.Д., Ключин Н.М., Бурнашов С.И. Воспаление мягких тканей вокруг чрескостных элементов и спицевой остеомиелит: литературный обзор // *Гений ортопедии*. 2019. Т. 25, № 3. С. 407-412. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-3-407-412.
7. Overview of methods for enhancing bone regeneration in distraction osteogenesis: Potential roles of biomaterials / Y. Li, Q. Pan, J. Xu, X. He, H.A. Li, D.A. Oldridge, G. Li, L. Qin // *J. Orthop. Translat.* 2021. Vol. 27. P. 110-118. DOI: 10.1016/j.jot.2020.11.008.
8. A systematic review of the clinical applications and complications of bone marrow aspirate concentrate in management of bone defects and nonunions / M.A. Imam, J. Holton, L. Ernstbrunner, W. Pepke, F. Grubhofer, A. Narvani, M. Snow // *Int. Orthop.* 2017. Vol. 41, No 11. P. 2213-2220. DOI: 10.1007/s00264-017-3597-9.
9. Demineralized Bone Matrix Injection in Consolidation Phase Enhances Bone Regeneration in Distraction Osteogenesis via Endochondral Bone Formation / J.B. Kim, D.Y. Lee, S.G. Seo, E.J. Kim, J.H. Kim, W.J. Yoo, T.J. Cho, I.H. Choi // *Clin. Orthop. Surg.* 2015. Vol. 7, No 3. P. 383-391. DOI: 10.4055/cios.2015.7.3.383.
10. Morcos M.W., Al-Jallad H., Hamdy R. Comprehensive Review of Adipose Stem Cells and Their Implication in Distraction Osteogenesis and Bone Regeneration // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. P. 842975. DOI: 10.1155/2015/842975.
11. Recombinant human BMP-2 increases the incidence and rate of healing in complex ankle arthrodesis / M.S. Fourman, E.W. Borst, E. Bogner, S.R. Rozbruch, A.T. Fragomen // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014. Vol. 472, No 2. P. 732-739. DOI: 10.1007/s11999-013-3261-7.
12. Bisphosphonate rescue in distraction osteogenesis: a case series / P. Kiely, K. Ward, C.M. Bellemore, J. Briody, C.T. Cowell, D.G. Little // *J. Pediatr. Orthop.* 2007. Vol. 27, No 4. P. 467-471. DOI: 10.1097/01.bpb.0000271326.41363.d1.
13. Daily subcutaneous Teriparatide injection increased bone mineral density of newly formed bone after tibia distraction osteogenesis, a randomized study / F. Wagner, W. Vach, P. Augat, P.A. Varady, S. Panzer, S. Keiser, H. Eckardt // *Injury*. 2019. Vol. 50, No 8. P. 1478-1482. DOI: 10.1016/j.injury.2019.06.001.
14. Botulinum toxin a does not decrease calf pain or improve ROM during limb lengthening: a randomized trial / D.H. Lee, K.J. Ryu, D.E. Shin, H.W. Kim // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014. Vol. 472, No 12. P. 3835-3841. DOI: 10.1007/s11999-014-3546-5.
15. Изменение биохимических показателей своротки крови при удлинении голени в проксимальной трети методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову / К.И. Новиков, М.В. Стогов, С.О. Мурадисинов, Э.С. Колесникова, Е.А. Киреева // *Гений ортопедии*. 2015. № 1. С. 40-42.
16. Тушина Н.В., Стогов М.В., Новиков К.И. Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов в своротке крови пациентов с комбинированным удлинением костей голени по Илизарову // *Успехи современного естествознания*. 2015. № 4. С. 78-80.
17. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants / V. Domazetovic, G. Marcucci, T. Iantomasi, M.L. Brandi, M.T. Vincenzini // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2017. Vol. 14, No 2. P. 209-216. DOI: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.209.
18. Borhanuddin B., Mohd Fozi N.F., Naina Mohamed I. Vitamin e and the healing of bone fracture: the current state of evidence // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2012. Vol. 2012. P. 684510. DOI: 10.1155/2012/684510.
19. Effect of alpha-tocopherol on bone formation during distraction osteogenesis: a rabbit model / M. Kurklu, C. Yildiz, O. Kose, Y. Yurttas, O. Karacalioglu, M. Serdar, S. Devenci // *J. Orthop. Traumatol.* 2011. Vol. 12, No 3. P. 153-158. DOI: 10.1007/s10195-011-0145-z.
20. Dietary vitamin A, C, and E intake and subsequent fracture risk at various sites: A meta-analysis of prospective cohort studies / P. Zhou, R. Shao, H. Wang, J. Miao, X. Wang // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, No 35. P. e20841. DOI: 10.1097/MD.00000000000020841.
21. Systemic melatonin application increases bone formation in mandibular distraction osteogenesis / I. Acikan, G. Mehmet, G. Artas, F. Yaman, G. Deniz, O. Bulmus, M. Kom, M. Kirtay, S. Dundar // *Braz. Oral Res.* 2018. Vol. 32. P. e85. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0085.
22. The isoflavone genistein enhances osteoblastogenesis: signaling pathways involved / S.B. Cepeda, M.J. Sandoval, M.C. Crescibelli, M.B. Rauschemberger, V.L. Massheimer // *J. Physiol. Biochem.* 2020. Vol. 76, No 1. P. 99-110. DOI: 10.1007/s13105-019-00722-5.
23. Ebselen rescues oxidative-stress-suppressed osteogenic differentiation of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells via an antioxidant effect and the PI3K/Akt pathway / Y. Li, G. Chen, Y. He, X. Zhang, B. Zeng, C. Wang, C. Yi, D. Yu // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2019. Vol. 55. P. 64-70. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.06.002.
24. Role of Hydroxyapatite and Ellagic Acid in the Osteogenesis / A.S. Wardhana, I. Nirwana, H.S. Budi, M.D.C. Surboyo // *Eur. J. Dent.* 2021. Vol. 15, No 1. P. 8-12. DOI: 10.1055/s-0040-1714039.
25. Wong S.K., Chin K.Y., Ima-Nirwana S. Quercetin as an Agent for Protecting the Bone: A Review of the Current Evidence // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, No 17. P. 6448. DOI: 10.3390/ijms21176448.
26. Cytoprotective Preconditioning of Osteoblast-Like Cells with N-Acetyl-L-Cysteine for Bone Regeneration in Cell Therapy / M. Yamada, J. Watanabe, T. Ueno, T. Ogawa, H. Egusa // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, No 20. P. 5199. DOI: 10.3390/ijms20205199.
27. Postoperative Administration of Alpha-tocopherol Enhances Osseointegration of Stainless Steel Implants: An in vivo Rat Model / M. Savvidis, K. Papavasiliou, I. Taitzoglou, A. Giannakopoulou, D. Kitridis, N. Galanis, I. Vrabas, E. Tsiridis // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2020. Vol. 478, No 2. P. 406-419. DOI: 10.1097/CORR.0000000000001037.
28. Antioxidant mesoporous Ce-doped bioactive glass nanoparticles with anti-inflammatory and pro-osteogenic activities / K. Zheng, E. Torre, A. Bari, N. Taccardi, C. Cassinelli, M. Morra, S. Fiorilli, C. Vitale-Brovarone, G. Iviglia, A.R. Boccaccini // *Mater. Today Bio.* 2020. Vol. 5. 100041. DOI: 10.1016/j.mtbio.2020.100041.
29. The biology of bone lengthening / I. Hvid, J. Horn, S. Huhnstock, H. Steen // *J. Child. Orthop.* 2016. Vol. 10, No 6. P. 487-492. DOI: 10.1007/s11832-016-0780-2.
30. Effects of hyperbaric oxygen therapy on biochemical and histological parameters of muscle groups in proximity to the distracted rat tibia / A. Kaynar, S. Civelek, Z. Kasyanova, N. Keklikoglu, S. Toklu, H. Uzun // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2014. Vol. 43, No 12. P. 1514-1521. DOI: 10.1016/j.ijom.2014.06.019.

31. Stogov M.V., Emanov A.A., Stepanov M.A. Muscle metabolism during tibial lengthening with regular and high distraction rates // J. Orthop. Sci. 2014. Vol. 19, No 6. P. 965-972. DOI: 10.1007/s00776-014-0627-y.
32. Gambari L., Grigolo B., Grassi F. Hydrogen Sulfide in Bone Tissue Regeneration and Repair: State of the Art and New Perspectives // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20, No 20. 5231. DOI: 10.3390/ijms20205231.

Статья поступила в редакцию 04.03.2021; одобрена после рецензирования 08.04.2021; принята к публикации 28.03.2022.

The article was submitted 04.03.2021; approved after reviewing 08.04.2021; accepted for publication 28.03.2022.

Информация об авторах:

1. Анна Майоровна Аранович – доктор медицинских наук, профессор, aranovich_anna@mail.ru;
2. Максим Валерьевич Стогов – доктор биологических наук, доцент, stogo_off@list.ru;
3. Наталья Владимировна Тушина – кандидат биологических наук;
4. Елена Анатольевна Киреева – кандидат биологических наук.

Information about the authors:

1. Anna M. Aranovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, aranovich_anna@mail.ru;
2. Maksim V. Stogov – Doctor of Biological Sciences, Assistant Professor, stogo_off@list.ru;
3. Natalia V. Tushina – Candidate of Biological Sciences;
4. Elena A. Kireeva – Candidate of Biological Sciences.

Источник финансирования: Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок ФГБУ «НМИЦ ТО им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России по теме «Биоактивный остеосинтез поврежденных длинных трубчатых костей».