

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ»

Объект авторского права
УДК [616.71-089.844:615.462]:612.085(043.3)

РОЖИН
Владимир Владимирович

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ
ПРИ СПОНДИЛОДЕЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия

Минск, 2023

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Научный руководитель: **Кириленко Сергей Иванович**, кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург (заведующий) хирургического отделения филиала №2 ОДО «Семья и здоровье» (г. Гомель)

Официальные оппоненты: **Пашкевич Людмила Антоновна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической морфологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии»

Зарецкий Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим (нейрохирургическим) отделением вертебрологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Оппонирующая организация : учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «30» мая 2024 года в 14:00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.04.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии» (220024, г. Минск, ул. Лейтенанта Кижеватова, 60/4, телефон: 8(017) 352-51-32, факс: 8(017) 272-27-94, e-mail: mnc@ortoped.by).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии».

Автореферат разослан «__» апреля 2024 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.04.01,
кандидат медицинских наук, доцент



А.Л. Линов

ВВЕДЕНИЕ

Костная пластика является основным этапом хирургического вмешательства при лечении повреждений и заболеваний костей, когда нужно срастить костные структуры между собой или заполнить дефект костной ткани [Воронович И.Р., 2007; Roberts T.T., 2012; Nutt J.J., 2019]. Необходимость костной пластики возникает при образовании ложных суставов, патологических переломах, травмах, костных кистах и опухолях, а в хирургии позвоночника при декомпрессионно-стабилизирующих операциях для формирования спондилодеза [Воронович И.Р., 2004; Макаревич С.В., 2018].

Особенностью костной пластики при оперативных вмешательствах на позвоночнике является возможность использования в качестве аутотрансплантата костную ткань из резецируемых позвонков. Во время операций на позвоночнике для удаления остистых отростков, фасеточных суставов, дужек, тел позвонков, декомпрессии невральных структур используют различного вида кусачки. При этом образуется большое количество мелких фрагментов костной ткани в виде «костных чипсов» (КЧ). Однако, в настоящее время с целью сокращения времени операции, удобства хирурга, безопасности оперативного вмешательства для удаления костной ткани вместо кусачек может использоваться высокооборотистая костная хирургическая фреза. Во время работы фрезы образуется эквивалентная количеству удаленной костной ткани «костная стружка», которая вместе с кровью, костным мозгом, физиологическим раствором удаляется аспиратором и утилизируется, а на этапе костной пластики возникает необходимость в пластическом материале.

Существует большое разнообразие трансплантатов, применяемых при костной пластике, имеющих как синтетическое, так и натуральное происхождение [Мазуренко А.Н, Космачева С.М., 2012]. Разработаны и совершенствуются технологии, значительно улучшающие остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства трансплантатов [Urist M.R., 1980; Dimar J.R., 2009; Joseph E.S., 2019]. В настоящее время улучшение результатов костной пластики в большей степени сосредоточено на стимуляции роста костной ткани за счет остеогенных свойств трансплантата. Трансплантат, обладающий остеогенными свойствами, полученный *ex vivo*, имеет значительное преимущество по сравнению с другими аллотрансплантатами, однако, из-за высокой стоимости и сложности получения, такой трансплантат пока не нашел широкого применения. От использования собственной костной ткани пациента из донорского места, расположенного вне основного хирургического доступа, с учетом связанных с этим количества осложнений, предпочтительно отказаться. В этой связи, поиск оптимального варианта трансплантации

костной ткани остается актуальной проблемой, а все вышеизложенное обуславливает целесообразность выполнения диссертационной работы.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Научная работа выполнена в рамках НИОК(Т)Р «Разработать и внедрить метод костной пластики с использованием нативной трансплантационной аутосмеси» инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета (государственная регистрации № 20192873, срок выполнения: 2019–2023 гг.).

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22 апреля 2015 года № 166 (пункт 4 «Технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний») и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 № 156 (пункт 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства»).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: улучшить результаты спондилодеза поясничного отдела позвоночника путем разработки нового способа костной пластики на основе получения и использования нативной трансплантационной аутосмеси.

Задачи исследования:

1. Разработать новый способ получения местного костного ауто трансплантата в форме нативной трансплантационной аутосмеси.
2. Определить клеточный состав и остеогенные свойства нативной трансплантационной аутосмеси.
3. Установить в эксперименте на лабораторных животных закономерности репаративной регенерации костной ткани при использовании нативной трансплантационной аутосмеси.
4. Разработать и обосновать новый способ спондилодеза поясничного отдела позвоночника с использованием нативной трансплантационной аутосмеси.

Объект исследования: нативная трансплантационная аутосмесь (НТА); 70 крыс линии Wistar 1,5–2-лет самцы (200–240 гр.) с искусственно созданным дефектом кости, заполненным нативной трансплантационной аутосмесью в сравнении с контрольной группой; клинические,

цитофлуориметрического исследований. Выполнены статистическая обработка и анализ полученных результатов. Суммарный процент личного вклада соискателя составил 90%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Гомель, 2018); республиканском семинаре «Современные подходы к лечению опухолей центральной нервной системы и позвоночника» (Минск, 2018); международном ортопедическом конгрессе «Orthopaedic World Congress» (Монреаль, Канада, 2018); XI Всероссийском съезде травматологов-ортопедов «Достижения российской травматологии и ортопедии» (Санкт-Петербург, 2018); IX съезде ассоциации хирургов-вертебрологов «Хирургическая вертебрология: достижения и нерешенные вопросы» (Санкт-Петербург, 2018); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2019); областной конференции «Актуальные проблемы медицины Гомельской области» (Гомель, 2019); научно-практической конференции с международным участием «Современная морфология, проблемы и перспективы развития» (Минск, 2019); международной конференции «Актуальные вопросы нейроонкологии» (Минск, 2019); международном- форуме «Science. Education. Practice» (Торонто, Канада, 2020); XI съезде российской ассоциации хирургов-вертебрологов (Нижний Новгород, 2021).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова», государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии», учреждения «Гомельская областная клиническая больница», а также в учебный процесс учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (всего 7 актов внедрения).

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 7 статей в изданиях, включенных в список научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (общий объеме 5,69 авторских листа), 9 публикаций в материалах конференций и тезисах докладов. Получены 2 патента Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению разработанного метода.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 108 страницах печатного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), результатов собственных исследований, изложенных в главах 3-5, заключения, библиографического списка (134 источника, из них 18 – на русском языке, 116 – на иностранных языках), собственных публикаций соискателя – 10. Диссертационная работа содержит 44 рисунка, 6 таблиц, 9 приложений.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы и необходимость проведения исследования.

Первая глава диссертации посвящена основным способам костной пластики и перспективам ее совершенствования, общей характеристике трансплантатов и известным способам получения и использования «костной стружки» в клинической практике, современным тенденциям в разработке костно-пластических материалов. Рассмотрены основные свойства трансплантатов, предопределяющих успех костной пластики, а также возможные осложнения при их получении и использовании. Выполнен обзор существующих устройств для фильтрации «костной стружки» и областей хирургии, где она применяется. Представлена обоснованность и актуальность темы, перспективность разработки новых и доступных практическому здравоохранению методов получения трансплантатов для улучшения результатов костной пластики при оперативных вмешательствах на опорно-двигательном аппарате.

Во **второй главе** представлены материалы и методы исследования, включая основной способ получения ортотопического ауто трансплантата в форме КЧ в хирургии позвоночника путем использования кусочек Керрисона и Люэра, Листона. Описан способ получения нативной трансплантационной ауто смеси (НТА) в хирургии позвоночника, работа «устройства для фильтрации костной стружки».

Способ получения нативной трансплантационной ауто смеси в клинических условиях заключался в сепарации аспирата, образующегося при резекции кости высокооборотистой хирургической фрезой, с помощью «устройства для фильтрации костной стружки».

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях, принятой Советом Европы в 1986 году, согласно «Положению о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и мерах по реализации

требований биомедицинской этики», утвержденному Ученым Советом ГГМУ №54-А от 23.05.2002 года. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Экспериментальное исследование было выполнено на самцах крыс линии Wistar массой 200–240 г. возрастом 6–8 месяцев в количестве 70 животных. Животных выводили из эксперимента на 1-е, 2-е, 3-и, 7-е, 14-е, 30-е, 60-е сутки эксперимента. Для исследования использовались обе нижние конечности лабораторного животного. Левая конечность была опытной, правая контрольной. Дефект в контрольной группе создавался следующим образом. В средней трети большеберцовой кости по латеральной поверхности с помощью сверла диаметром 1 мм рассверливался один кортикальный слой, затем сверло заменялось фрезой диаметром 2,5 мм и так же по ходу сверла рассверливался один кортикальный слой. Полученная костная стружка утилизировалась, рана ушивалась.

Создание дефекта и его пластика НТА опытной конечности выполнялась следующим образом. По центру средней трети кости противоположной конечности с помощью сверла 1 мм пропиливался один кортикальный слой. Сверло сменялось фрезой диаметром 2,5 мм, рассверливался один кортикальный слой. Полученная «костная стружка» утилизировалась. Затем аналогично создавался дефект в проксимальном метаэпифизе опытной конечности, полученной НТА выполнялась пластика дефекта средней трети опытной конечности, рана ушивалась. Оперативные вмешательства выполнялись под ингаляционной анестезией изофлюраном или севораном.

Гистологическое исследование препаратов конечностей крыс основной и контрольных групп проводили путем фиксации в 10% нейтральном забуференном формалине в течении 48 часов. Далее смесь подвергали декальцинации в течении 14 суток раствором ЭДТА. Гистологическая проводка костной ткани производилась с использованием гистопроцессора ThermoscientificMircom STP 120, после чего материал заливали в парафин. Из парафиновых блоков по стандартной методике готовили срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Для морфометрического исследования использовался аппаратно-программный комплекс Nikon с программным обеспечением. Подсчет морфологических параметров производили с использованием пакета прикладных программ анализа изображения ImageJ. При проведении морфометрического исследования были использованы следующие показатели регенерации костной ткани: заполняемость дефекта, некроз, площадь костных трабекул, площадь грануляционной ткани. Все показатели были представлены в процентах от тестовой площади, которая составила

6839466 мкм². Остеобласты, остециты и остеокласты рассчитывали в абсолютных значениях на тестируемой площади.

Рентгенологическое исследование препаратов лабораторных животных выполнялось в ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси» при помощи установки X-RAD 320 с системой визуализации Opti MAX (Precision X-Ray Inc., США) (кВт=40, мА=3) и программного пакета Pilot. Плотность костной ткани у лабораторных животных оценивалась с помощью программы ImageJ в условных единицах после ее калибровки. Препараты исследовались на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е, 60-е сутки.

Для анализа клеточного состава НТА на наличие мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) для чего вначале выделяли слой моноклеарных клеток путем градиентного центрифугирования с последующим их культивированием. Оценку чистоты полученной культуры и идентификацию ММСК проводили путем иммунофенотипирования клеток моноклональными антителами – CD105, CD73, CD90, CD14, CD34, CD133 человека (Elabscience), конъюгированных с флуорохромом в концентрации 5 мкл на 10⁶ клеток.

Анализ выживаемости клеток НТА и КЧ проводили на 1-е, 2-е и 3-и сутки используя 6 мкл конъюгата Annexin-V-Fitc в комбинации с 10 мкл ДНК красителя – propidium iodide (PI, 50 мкг/мл). Детекцию экспрессии моноклональных антител к ММСК и жизнеспособности клеток НТА и КЧ проводили на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 (BeckmanCoulter, США).

Всего в исследование было включено 53 пациента. В основной группе было 18 пациентов, у которых трансфораминальный межтеловой спондилодез (ТМС) был выполнен с использованием НТА и аутооттрансплантата в виде КЧ. Группу сравнения составили 35 пациентов, у которых спондилодез был выполнен с использованием только костных аутооттрансплантатов и аллотрансплантатов (при нехватке аутооттрансплантата). В основной группе всегда использовалась высокооборотистая костная хирургическая фреза и «устройство для фильтрации костной стружки», позволяющие при совместном применении получить интраоперационно НТА (патент РБ № 11383).

Мужчин в основной группе было 8, женщин – 10, в контрольной группе – 15 и 20 соответственно. В основной группе преобладали пациенты со спондилолистезом – 77,8% (14 человек). По поводу дегенеративного стеноза прооперировано в основной группе 2 пациента (11,1%), 2 пациента по поводу рецидива грыжи межпозвонкового диска (11,1%). В группе сравнения по поводу спондилолистеза прооперировано 16 пациентов (45,7%), 13 пациентов с рецидивом грыжи межпозвонкового диска (37,1%), у 6 (17,1%) пациентов был дегенеративный стеноз позвоночного канала.

В основной группе пациентов после доступа к костным структурам декомпрессия осуществлялась с помощью высокооборотистой костной хирургической фрезы и кусачек. Параллельно в систему аспирации подсоединялось «устройство для фильтрации костной стружки», полученная НТА сохранялась до этапа костной пластики. В группе сравнения декомпрессию также осуществляли с использованием высокооборотистой костной хирургической фрезы и кусачек, а «устройство для фильтрации костной стружки» не подключали. Полученный аспират утилизировали. На этапе костной пластики у пациентов основной группы использовали НТА в комбинации с КЧ. У пациентов группы сравнения использовали только КЧ, полученные на этапе декомпрессии и трансплантат из донорского места или аллотрансплантат (так же в форме КЧ). В остальном ход операции в обеих группах не отличался.

Оценка формирования спондилодеза у пациентов осуществлялась путем измерения костной плотности в области укладки трансплантата в обеих группах в срок сразу после операции и через 6 месяцев с помощью компьютерной томографии (КТ) в единицах Хаунсфилда. Кроме этого, учитывалось наличие сращения, критерием которого являлось наличие непрерывных «костных мостиков» между двумя соседними позвонками. Клиническая оценка выполнялась путем оценки выраженности болевого синдрома с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и индекса Oswestry до операции, в срок 3 и 6 месяцев после операции.

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена при помощи программы Statistica 13.0 (trial-версия), GraphPadPrism 8.3. Оценка нормальности распределения полученных данных основной и контрольной групп проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения признаков числовые данные были представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении числовых признаков, отличающихся от закона нормального распределения данные были представлены в виде медианы и границ интерквартильного интервала: Me [25%; 75%]. Сравнительный анализ между группами в случаях нормального распределения проводился с использованием t-критерия Стьюдента. В случае распределения отличающегося от нормального использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Третья глава посвящена исследованию свойств НТА человека.

Цитометрический анализ функциональной активности НТА и КЧ не показал статистически значимых различий в жизнеспособности клеточных популяций на 1-е, 2-е и 3-и сутки после их выделения (рисунок 1).

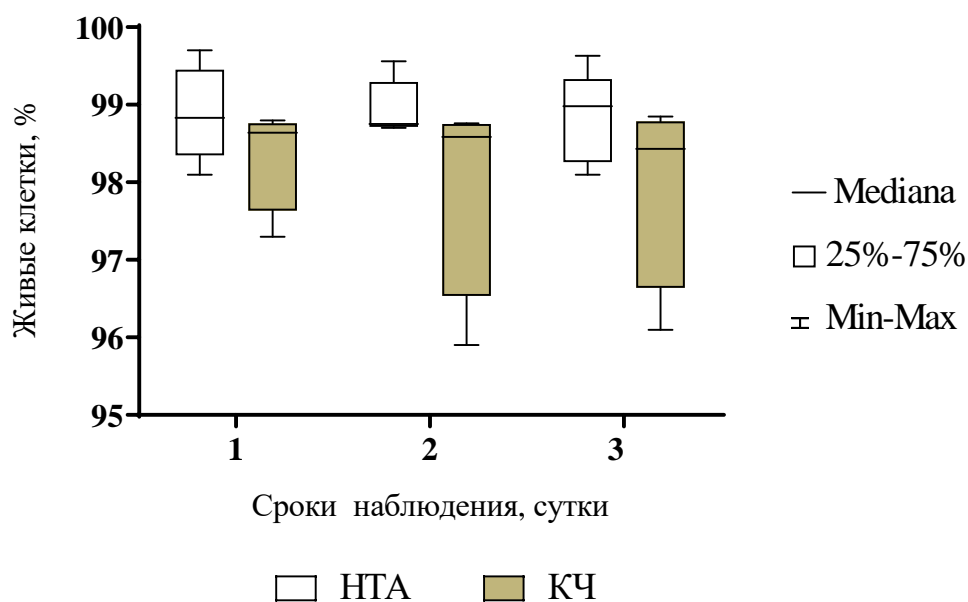


Рисунок 1 – Показатели выживаемости клеток НТА и КЧ на 1-е, 2-е и 3-и сутки наблюдения

При сравнении медиан выживаемости клеточных популяций НТА и КЧ не установлены различия в сохранении жизнеспособности клеток при различных способах получения пластического материала. Результаты составили на 1-е сутки – 98,83 [98,35; 99,45]% и 98,64 [97,64; 98,76]%, ($p=0,37$), на 2-е сутки – 98,75 [98,72; 99,30]% и 98,59 [96,54; 98,75]%, ($p=0,21$), на 3-и сутки – 98,98 [98,26; 99,33]% и 98,43 [96,64; 98,79]%, ($p=0,37$) соответственно.

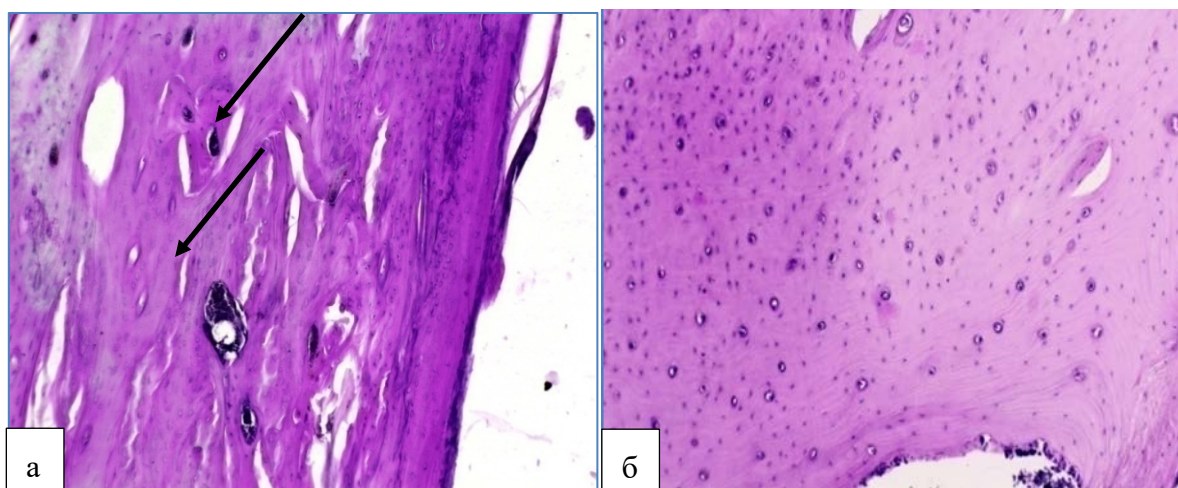
Таким образом, при изучении жизнеспособности клеток пластического материала, отобранного как классическим методом в форме КЧ, так и нами усовершенствованным методом, установлена высокая (более 98,0%) устойчивость клеток аутотрансплантата обеих форм к термическому и механическому воздействию, что важно для сохранения остеогенных свойств и дальнейшего использования материала.

На следующем этапе исследование было сосредоточено на поиске ММСК НТА, которые могут быть предшественниками остеобластов. Цитофлуориметрический анализ профиля культуры клеток 3 пассажа НТА человека показал, что популяция клеток с фенотипом CD90, CD73, CD105 составила, соответственно 92,4%, 95,5% и 97,2%, тогда как в культурах наблюдалась низкая детекция гемопоэтических маркеров CD34 – 4,4%, CD14 – 1,8% и CD133 – 1,6%.

Полученные данные свидетельствуют о фенотипе ММСК адгезивной культуры, которые с высокой долей вероятности будут трансформироваться в клетки остеобластического дифферона с последующим формированием новой костной ткани.

В четвертой главе представлены результаты клинического, гистологического и рентгенологического исследования НТА, выполненные в эксперименте на лабораторных животных.

Проведенное гистологическое исследование выявило, что регенерация костной ткани, как в случае замещения дефекта НТА, так и в случае заживления дефекта естественным путем происходила путем трансформации грануляционной ткани в плотную неоформленную волокнистую соединительную ткань с последующей ее перестройкой в грубоволокнистую, а затем в пластинчатую костную ткань, причем процессы созревания и перестройка костной ткани быстрее осуществлялась при пластике дефекта НТА уже начиная с 3-х суток. На 60-е сутки эксперимента у животных обеих групп дефект костной ткани был полностью заполнен, однако у животных контрольной группы определялась грубоволокнистая костная ткань и отдельные очаги формирования пластинчатой костной ткани (рисунок 2а).



а) Контрольная группа. Очаги формирования пластинчатой костной ткани (стрелки). б) Опытная группа. Пластинчатая костная ткань.

Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 100$

Рисунок 2 – Область дефекта костной ткани на 60-е сутки эксперимента

В тоже время в опытной группе большая часть дефекта была заполнена пластинчатой костной тканью с хорошо выраженными остеонами и только по периферии дефекта прослеживалась небольшое количество грубоволокнистой костной ткани (рисунок 2б).

Таким образом, гистологическое исследование регенерации дефекта кости в основной и контрольной группе выявило, что в опытной группе остеогенез был практически завершен на 30-е сутки эксперимента. В тоже время в контрольной группе он был завершен к 60-м суткам. В этом случае с высокой долей вероятности можно предположить

формирование костной ткани за счет сохранившегося красного костного мозга и его костных балок.

Заполняемость дефекта кости в опытной и контрольной группах на 3-и сутки эксперимента статистически значимо не отличалась друг от друга ($p=0,133$). Однако уже к 7-м суткам наблюдения в опытной группе грануляционная и костная ткань заполняла весь дефект (100%), при этом в контрольной группе заполняемость дефекта была на 10% статистически значимо ниже ($p=0,004$). На 14-е сутки наблюдения в контроле заполняемость дефекта составила 91,5 [88,0; 97,0] %, в то же время в опытной группе дефект был заполнен полностью ($p<0,001$). На 30-е и 60-е сутки различия между группами отсутствовали, так как дефект кости был полностью заполнен как зрелой, так и созревающей костной тканью.

На 7-е сутки наблюдения в опытной группе определялся активный процесс формирования костных трабекул, их процент от площади дефекта составил 37,0 [31,0; 42,5] % и был более чем в 5 раз выше в сравнении с показателем контрольной группы 7,05 [31,0; 42,5] %, $p<0,001$. На 14-е сутки наблюдения площадь костных трабекул в контрольной группе значительно увеличилась и составила 31,0 [27,5; 35,0] %, однако была статистически значимо ниже показателя опытной группы – 45,8 [42,0; 59,5] %, $p<0,001$. На 60-е сутки костные трабекулы как в опытной, так и контрольной группе отсутствовали, дефект кости был заполнен зрелой или созревающей костной тканью в зависимости от группы наблюдения.

Уже начиная со вторых суток наблюдения, в дефекте опытной и контрольной групп появлялась грануляционная ткань, однако ее количество на 1-е и 2-е сутки было незначительным, поэтому определение их площади мы начинали с 3-х суток эксперимента. В опытной группе на указанный срок наблюдения площадь грануляционной ткани составила 10,0 [7,0; 13,0] % и была на 40% статистически значимо выше в сравнении с контролем 6,0 [4,0; 9,0] %, ($p=0,019$).

На следующем этапе была проведена оценка процессов образования и разрушения костной ткани с использованием показателей клеточного состава на тестовой площади. При этом соотношение количества остеобластов и остеоцитов в тестируемой площади отражали процессы формирования и созревания костной ткани, а количество остеокластов отражало процессы разрушения кости. Подсчет клеточных элементов на 1-е, 2-е, 3-и сутки наблюдения не проводился по той причине, что на данном сроке наблюдения еще не отмечались процессы регенерации костной ткани. Показатели клеточного состава костной ткани представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Абсолютные показатели клеточного состава костной ткани у животных в опыте и контроле (количество клеток на единицу площади)

Показатель	Сроки наблюдения (сутки)				
	Группа	7	14	30	60
Остеобласты	Контроль	703,5 [552,5; 772,5]	176,5 [133,5; 232,5]	232,5 [173,5; 292,5]	12,5 [9,5; 18,5]
	Опыт	133,0* [94,5; 159,0]	157,0 [122,5; 174,5]	4,5* [2,5; 7,5]	12,8 [6,0; 17,0]
Остеоциты	Контроль	49,0 [41,5; 70,0]	1195,5 [992,5; 1470,0]	2259,5 [2113,0; 2390]	3011,5 [2856,5; 3096,0]
	Опыт	901,0* [860,0; 1045,0]	1545,5 [1265,5; 1786,5]	3567,5* [3215,0; 3819,5]	3971,0* [3660,0; 4026,0]
Остеокласты	Контроль	88,5 [77,0; 102,5]	46,5 [31,0; 57,5]	47,5 [43,0; 56,0]	8,5 [7,0; 11,5]
	Опыт	41,5* [30,0; 49,5]	27,0* [24,5; 52,0]	21,5* [18,5; 26,0]	6,0 [2,5; 8,0]

Примечание – * – отмечены статистически значимые различия при сравнении между группами наблюдения.

Изучение клеточного состава области дефекта также показало более высокую скорость регенерации костной ткани у животных опытной группы. Количество остеобластов у животных контрольной группы на 7-е и 30-е сутки наблюдения было статистически значимо выше аналогичных показателей опытной группы ($p < 0,001$). Количество остеоцитов имело обратную тенденцию фактически на всех сроках наблюдения, то есть у животных опытной группы были определены более высокие показатели на 7-е, 30-е, 60-е сутки наблюдения ($p < 0,001$). Принимая во внимание, что в процессе роста и дифференцировки костной ткани происходит уменьшение содержания остеобластов и увеличение количества остеоцитов, можно считать, что такие высокие показатели остеоцитов в динамике эксперимента отражают более высокую скорость формирования грубоволокнистой костной ткани и ее трансформации в пластинчатую костную ткань в опытной группе. Количество остеокластов в процессе роста и дифференцировки костной ткани прогрессивно уменьшалось. При этом в опытной группе данный показатель был ниже на 7-е, 30-е, 60-е сутки наблюдения ($p < 0,001$), что так же отражает более высокую скорость роста созревания костной ткани в опытной группе.

При исследовании регенерации плотности дефекта рентгенологическим методом, были получены статически значимые результаты на 3-и сутки, что обусловлено в первом случае наличием в основной группе НТА, в отличие от контрольной группы, где дефект был заполнен кровяным сгустком (по данным гистологического исследования). Медиана плотности костной ткани опытной группы составила 348,0 [334,0; 366,0] условных единиц, что было статистически значимо выше аналогичного показателя в контрольной группе – 292,0 [334,0; 366,0],

$p=0,005$. На 7-е, 14-е, 30-е сутки статистически значимых различий в изменении костной плотности не было.

На 60-е сутки статистически значимые различия были получены в связи с разными стадиями регенерации костного дефекта, так в основной группе дефект отсутствовал и не отличался от окружающей его костной ткани, а в контрольной группе в это же время происходил этап перестройки костной ткани – 392,0 [371,0; 417,0] условных единиц и – 346,0 [335,0; 369,0] единиц соответственно ($p=0,009$).

В пятой главе изложены результаты сравнения клинического использования НТА с КЧ из области доступа и КЧ из донорского места с или без использования аллокости при формировании спондилодеза поясничного отдела позвоночника.

В основной группе в качестве пластического материала использовалась НТА и КЧ. В группе сравнения костная пластика осуществлялась только КЧ, у 5 человек из-за нехватки костной ткани использовалась в дополнении аллокость. Осложнений во время оперативного вмешательства и послеоперационном периоде не было ни у одного пациента.

Оценка болевого синдрома проводилась с использованием шкалы ВАШ. Через 3 и 6 месяцев после операции отмечалось значительное снижение болевого синдрома в обеих группах ($p<0,05$). Показатели ВАШ не имели значимых различий на всех сроках наблюдений при сравнении основной и контрольной групп наблюдения.

Качество жизни оценивалось с помощью шкалы Oswestry. При сравнительном анализе индекса шкалы Oswestry внутри исследуемых групп на разные сроки было определено постепенное снижение указанного показателя ($p<0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты оценки качества жизни пациентов с использованием индекса шкалы Oswestry

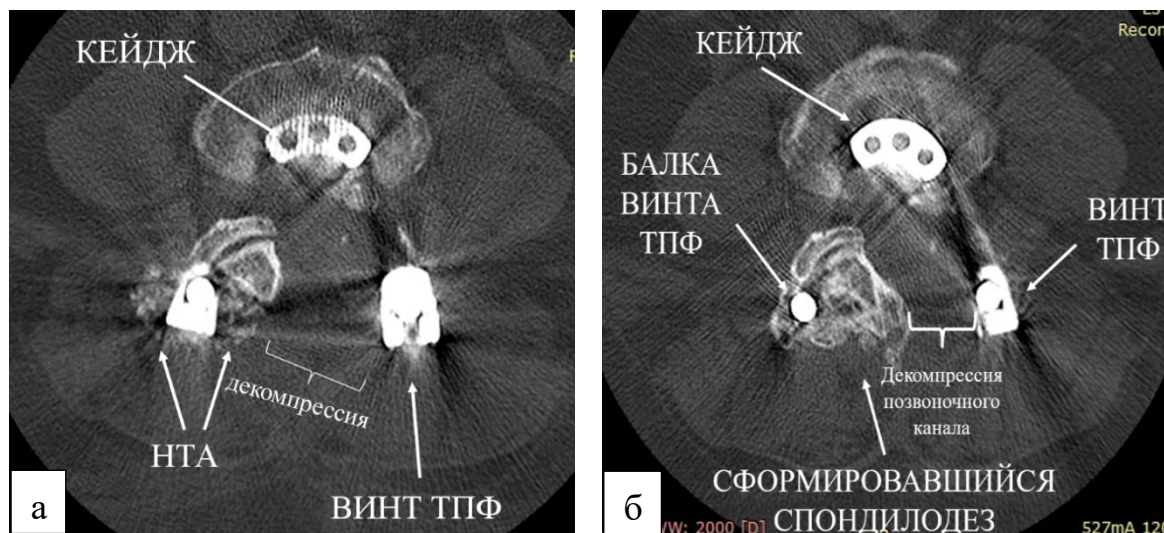
Группа	Срок наблюдения			Уровень значимости
	До операции (1)	Через 3 месяца после операции (2)	Через 6 месяцев после операции (3)	
Основная	48,4 ± 16,7	29,6 ± 17,7	8,0 [6,0; 20,0]	$p_{1,2}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$
Группа сравнения	50,2 ± 17,2	29,6 ± 19,4	20,76 ± 13,8	$p_{1,2}<0,001$ $p_{2,3}<0,05$
P	0,57	0,77	0,02	

Примечание – p – статистическая значимость между группами; $p_{1,2}$ – различия статистически значимы при сравнении при сравнении внутри групп наблюдения в срок до операции и 3 месяца после операции; $p_{1,3}$ – различия статистически значимы при сравнении при сравнении внутри групп наблюдения в срок до операции и 6 месяцев после операции; $p_{2,3}$ – различия статистически значимы при сравнении при сравнении внутри групп наблюдения в срок 3 месяца после операции и 6 месяцев после операции.

Таким образом, выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ через 6 месяцев после операции между группами была статистически не значима, а качество жизни, определенное с помощью индекса Oswestry, было выше в основной группе ($p=0,02$).

Изменение плотности костной ткани с использованием данных компьютерной томографии (КТ) проводилось в сроки сразу после операции и через 6 месяцев после. Плотность костной ткани через 6 месяцев после операции имела тенденции к значительному росту в обеих группах наблюдения, ($p<0,001$). Однако, этот показатель не имел статистически значимых различий как после операции, так и через 6 месяцев между группами. В этой связи нами был проведен анализ процента роста костной ткани сразу после операции и в срок 6 месяцев после операции. Процент роста плотности костной ткани от момента операции до 6-и месяцев в группе пациентов без НТА составил 26,81%, в то же время в основной группе – 55,31% ($p<0,032$). Данная тенденция отражает перестройку изначально менее плотного трансплантата в форме НТА и КЧ в костную ткань.

По данным КТ спондилодез считался сформировавшимся при сращении фасеточных суставов (суставная щель не визуализировалась или визуализировалась с трудом) или дужек, поперечных отростков между собой – формировании «костного мостика» между смежными позвонками. Область оперативного вмешательства сразу после операции и через 6 месяцев после операции (рисунок 4 а, б).



а) Спондилодез в течении нескольких суток после операции;

б) Спондилодез в срок 6 месяцев после операции

Рисунок 4 – Спондилодез в послеоперационном периоде

При проведении оценки КТ исследования установлено, что спондилодез сформировался в 100 % случаях в основной группе, в то время как в контрольной группе только в 74,28% случаев. Различия были статистически значимы ($\chi^2=7,06$, $p=0,02$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработанная технология заготовки трансплантата позволяет с помощью «устройства для фильтрации костной стружки» сохранить резецируемые высокооборотистой костной хирургической фрезой кортикальную и губчатую костную ткань в форме гетерогенной пластичной массы красного цвета - нативной трансплантационной аутосмеси, которая позволяет заполнить собой дефект кости любой конфигурации на этапе костной пластики [2–А; 3–А; 7–А; 17–А].

2. Жизнеспособность клеток нативной трансплантационной аутосмеси сохраняется в течении 1-х суток на 98,83%, 98,75% на 2-е сутки и 98,98% на 3-и сутки после ее получения. Остеогенные свойства опосредованы наличием в составе нативной трансплантационной аутосмеси остеобластов и клеток их предшественников, выявленных при гистологическом исследовании. При иммунофенотипировании клеток нативной трансплантационной аутосмеси выделены популяции клеток с фенотипом CD90, CD73, CD105 соответственно 92,4%, 95,5% и 97,2%. Данный фенотип клеток соответствует мультипотентным мезенхимальным стволовым клеткам, которые являются предшественниками остеобластического дифферона [5–А; 6–А].

3. Морфологическое исследование показало, что к 60-м суткам эксперимента при использовании нативной трансплантационной аутосмеси формируется зрелая пластинчатая костная ткань, у животных контрольной группы – менее зрелая грубоволокнистая ткань. Количество зрелых клеток костной ткани (остеоцитов) на тестовой площади при использовании нативной трансплантационной аутосмеси по сравнению с контролем статистически значимо выше на 7-е сутки – 901,0 [860,0; 1045,0] и 88,5 [77,0; 102,5], 30-е – 3567,5 [3215,0; 3819,5] и 2259,5 [2113,0; 2390] и 60-е – сутки наблюдения – 3971,0 [3660,0; 4026,0] и 3011,5 [2856,5; 3096,0] ($p < 0,001$ для всех сроков наблюдения). Рентгенологическое исследование выявило отсутствие дефекта костной ткани в обеих группах наблюдения на 60-е сутки эксперимента. При использовании нативной трансплантационной аутосмеси плотность костной ткани при использовании нативной трансплантационной аутосмеси была статистически значимо выше по сравнению с контролем на 3-и – 348,0 [334,0; 366,0] и 292,0 [334,0; 366,0] ($p = 0,005$), 60-е сутки – 392,0 [371,0; 417,0] и 346,0 [335,0; 369,0] условных единиц соответственно ($p = 0,009$) [1–А; 4–А].

4. Костное сращение при использовании нативной трансплантационной аутосмеси в комбинации с ауто трансплантатом в форме «костных чипсов» достигнуто в 100% случаев, что значительно

превышает эффективность при использовании ауотрансплантата в форме «костных чипсов» и ауотрансплантата из донорского места и (или) аллотрансплантата – в 74,28% случаев, ($p=0,02$). Процент роста плотности костной ткани от момента операции до 6-и месяцев в группе пациентов без НТА составил 26,81%, в то же время в основной группе – 55,31% ($p<0,032$). При оценке индекса Oswestry в срок 6 месяцев изменения были статистически значимыми, с лучшим показателем качества жизни в основной группе – 8,0 [6,0;20,0] против $20,76 \pm 13,8$ в контрольной группе, ($p=0,02$) [7–А; 18–А; 19–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Предложенный способ получения нативной трансплантационной ауосмеси может применяться при хирургических вмешательствах на позвоночнике с использованием высокооборотистой костной хирургической фрезы для получения остеогенного трансплантата и последующего спондилодеза [2–А; 3–А; 7–А; 17–А–19–А].

2. Предложенная модель создания дефекта костной ткани может быть использована для изучения особенностей регенерации трансплантатов в эксперименте на лабораторных животных [1–А; 4–А].

3. Результаты экспериментального и клинического исследования нативной трансплантационной ауосмеси обосновывают применение предложенного метода в практическом здравоохранении [2–А; 3–А; 5–А–7–А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных журналах

1–А. Морфологическая характеристика регенерации костной ткани при использовании трансплантационной костной аутосмеси / Э. А. Надыров, В. И. Николаев, С. И. Кириленко, В. В. Рожин, Н. Г. Мальцева, С. Л. Ачинович, А. А. Добыш // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 4. – С. 57–62.

2–А. Устройство для фильтрации костной стружки / С. И. Кириленко, В. В. Рожин, Э. А. Надыров, В. И. Николаев, А. Н. Мазуренко, А. А. Добыш // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2020. – № 2. – С. 75–79.1-А.

3–А. Использование нативной трансплантационной аутосмеси для формирования спондилодеза атлантоаксиального сочленения / С. И. Кириленко, Э. А. Надыров, В. И. Николаев, В. В. Рожин, В. А. Гуринович, А. Н. Мазуренко // Мед. новости. – 2020. – № 10. – С. 20–22.

4–А. Морфологическая и рентгенологическая характеристика регенерации костной ткани в эксперименте / Э. А. Надыров, В. И. Николаев, С. И. Кириленко, В. В. Рожин, Н. Г. Мальцева, Н. Н. Веялкина, М. С. Войсаров, И. А. Войсарова // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 3, № 18. – С. 94–104.

5–А. Анализ клеточного состава нативной трансплантационной аутосмеси, используемой для пластики дефектов костной ткани / Н. В. Чуешова, И. А. Чешик, Э. А. Надыров, В. И. Николаев, С. И. Кириленко, В. В. Рожин, А. Н. Кондрачук, Н. С. Сердюченко // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2021. – Т. 65, № 6. – С. 715–723.

6–А. Исследование выживаемости клеток двух видов аутологичных костно-пластических материалов при выполнении спондилодеза / В. В. Рожин, Н. В. Чуешова, Э. А. Надыров, С. И. Кириленко, М. В. Матвеев, В. И. Николаев // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 58–64.

7–А. Результаты трансфораминального межтелового спондилодеза с использованием нового способа костной пластики / С. И. Кириленко, В. И. Николаев, Э. А. Надыров, Н. Г. Мальцева, В. В. Рожин, С. А. Костов // Мед. новости. – 2022. – № 3. – С. 69–72.

Материалы конференций, тезисы докладов

8–А. Way to create a spondylodesis / E. A. Nadyrov, S. I. Kirilenko, V. V. Rozhin, A. A. Dobysh, S. D. Sivakova, Y. V. Belanova // Science. Education. Practice: proc. of the Intern. Univ. Science Forum, Toronto, 8 July 2020: in 2pt. – Toronto, 2020. – Pt. 2. – P. 114–119.

9–А. Экспериментальное исследование регенерации костной ткани лабораторных животных / В. В. Рожин, Э. А. Надыров, К. В. Казаков,

В. Г. Балашова // Trends in science and practice of today: abstr. of V sci a. practical conf., Ankara, 19–22 Oct. 2021 / Intern. ScienceGroup; ed.: E. Pluzhnik [etal.]. – Ankara, 2021. – P. 185–187.

10–А. Рожин, В.В. Спондилодез в послеоперационном периоде [Электронный ресурс] / В.В. Рожин, С.И. Кириленко // Актуальные проблемы медицины Гомельской области: материалы обл. науч.-практ.конф., посвящ. 75-летию учреждения «Гомельская областная клиническая больница», Гомель, 24 окт. 2019 г. / Гомел. обл. клин. больница, Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: В.А. Бугаков [и др.]. – Гомель, 2019. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

11–А. Регенерация кости с использованием нативной трансплантационной костной аутомеси / Э.А. Надыров, В.И. Николаев, С.И. Кириленко, В. В. Рожин, Н. Г. Мальцева, И. Л. Кравцова // Современная морфология, проблемы и перспективы развития: сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки Респ. Беларусь, лауреата Гос. премии Респ. Беларусь, проф. П. И. Лобко, Минск, 3–4 окт. 2019 г.: в 2 ч. / Белорус. гос. мед. ун-т, Белорус. науч. о-во морфологов; под общ. ред. Н. А. Трушель. – Минск, 2019. – Ч. 2. – С. 9–11.

12–А. Rozhyn, U. Preliminary report: our experience of using bone dust, received after high speed drilling bur, as a bone graft extender / U. Rozhyn, S. Kirylenka // 39th SICOT Orthopaedic World Congress, Montreal, Canada, 10–13 October 2018: abstr. book / Intern. Soc. of Orthopaedic Surgery a. Traumatology. – [Montreal, 2018]. – P. 120.

13–А. Кириленко, С.И. Метод забора ауто трансплантата при использовании костных высокооборотистых фрез /С.И. Кириленко, В.В. Рожин // Достижения российской травматологии и ортопедии: материалы XI Всерос. съезда травматологов-ортопедов, Санкт-Петербург, 11–13 апр. 2018 г.: в 3 т. / Нац. мед. исслед. центр травматологии и ортопедии, Ассоц. травматологов-ортопедов России. – СПб., 2018. – Т. 4. – С. 459–460.

14–А. Кириленко, С.И. Трансфораминальный межтеловой спондилодез с трансплантацией аутокости как вариант стабилизации при хирургическом лечении заболеваний поясничного отдела позвоночника / С.И. Кириленко, В. В. Рожин // Хирургическая вертебрология: достижения и нерешенные вопросы: IX съезд ассоц. хирургов-вертебрологов, Санкт-Петербург, 10–11 мая 2018 г. / Ассоц. травматологов-ортопедов России; редкол.: Д.А. Пташников [и др.]. – СПб., 2018. – С. 35.

15–А. Кириленко, С. И. Использование трансплантатов в хирургии позвоночника [Электронный ресурс] / С. И. Кириленко, В. В. Рожин // Актуальные проблемы медицины Гомельской области: материалы обл. науч.-практ.конф., посвящ. 75-летию учреждения «Гомельская областная

клиническая больница», Гомель, 24 окт. 2019 г. / Гомел. обл. клин. больница, Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: В.А. Бугаков [и др.]. – Гомель, 2019. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

16–А. Кириленко, С.И. Использование нативной трансплантационной аутосмеси для стимулирования остеогенеза при трансфораминальном межтеловом спондилодезе/ С. И. Кириленко, В. В. Рожин, В. И. Николаев, Э. А. Надыров // XI съезд Российской Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS) с Образовательным курсом Общества Исследования Сколиоза (SRS Worldwide Course – 2021). «Хирургия позвоночника: итоги 10-летнего опыта и обновлений»: сб. тез., Нижний Новгород, 2–5 июня 2021 г. / Ассоц. хирургов-вертебрологов; ред. С. Г. Млявых. – Н. Новгород, 2021. – С. 66.

Патенты

17–А. Устройство для фильтрации костной стружки: пат. ВУ 11383 / В. В. Рожин, С. И. Кириленко, В. А. Кривенчук. – Оpubл. 15.02.2017.

18–А. Способ спондилодеза: пат. ВУ 22923 / А. В. Белецкий, С. И. Кириленко, В. В. Рожин. – Оpubл. 30.04.2020.

Инструкция по применению

19–А. Метод хирургического лечения дорсопатий с использованием нативной трансплантационной аутосмеси: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.12.2021 / А.Н. Мазуренко, С.И. Кириленко, В.И. Николаев, Э.А. Надыров, В.В. Рожин, А.А. Добыш. – Минск, 2021. – 13 с.

РЭЗІЮМЭ

Рожын Уладзімір Уладзіміравіч Аптымiзацыя касцяной пластыкі пры спандыладэзу хрыбетніцы (эксперыментальна-клінічнае даследаванне)

Ключавыя словы: касцявая пластыка, трансплантат, натыйная трансплантацыйная аўтасумесь, эксперымент

Мэта даследавання: эксперыментальным шляхам даследаваць уласцівасці натыйнай трансплантацыйнай аўтасумесі і вывучыць эфектыўнасць яе выкарыстання пры фармаванні спандыладэзу паяснічнага аддзела хрыбетніцы.

Метады даследавання і скарыстаная апаратура: клінічны, цыталагічны і гісталагічны (апараты Microm STP-120, Microm HM 450, NikonEclipse 50i), рэнтгеналагічны (апарат X-RAD 320), імунафенатыпічны (LeicaDMIL, Cytomics FC 500), статыстычны.

Атрыманя вынікі і іх навізна. У выніку праведзенай працы ўдасканалена метадыка атрымання аўтатрансплантата пры хірургічных умяшаннях на хрыбетніцы. Вывучаны цыталагічны склад натыйнай трансплантацыйнай аўтасумесі, праведзена яе імунафенатыпаванне, а з дапамогай праточнай цытафлуораметрыі вывучана яе жыццяздольнасць, пацвярджаючая наяўнасць жыццяздольных мезенхімальных стваловых клетак, якія з'яўляюцца папярэднікамі астэабластаў і астэацытаў. Вывучаны асаблівасці аднаўлення касцявой тканкі на розных тэрмінах у эксперыменце на лабараторных жывёлах, якія сведчаць аб паскарэнні загойвання штучна створанага дэфекту. Клінічнае даследаванне натыйнай трансплантацыйнай аўтасумесі выявіла высокую эфектыўнасць яе выкарыстання пры фармаванні спандыладэзу паяснічнага аддзела хрыбетніцы ў камбінацыі з касцявымі аўтачыпсамі без неабходнасці дадатковага забору трансплантата з донарскага месца.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: траўматалогія і артапедыя, нейрахірургія, у навучальным працэсе медыцынскіх ВНУ.

Галіна ўжывання: нейрахірургія, артапедыя, эксперыментальная хірургія, сістэма вышэйшай і паслядыпломнай медыцынскай адукацыі.

РЕЗЮМЕ

Рожин Владимир Владимирович **Оптимизация костной пластики при спондилодезе позвоночника** **(экспериментально-клиническое исследование)**

Ключевые слова: костная пластика, трансплантат, нативная трансплантационная аутосмесь, эксперимент

Цель исследования: экспериментальным путем исследовать свойства нативной трансплантационной аутосмеси и изучить эффективность ее использования при формировании спондилодеза поясничного отдела позвоночника.

Методы исследования и использованная аппаратура: клинический, цитологический и гистологический (аппараты Microm STP-120, Microm HM 450, NikonEclipse 50i), рентгенологический (аппарат X-RAD 320), иммунофенотипический (LeicaDMIL, Cytomics FC 500), статистический.

Полученные результаты и их новизна. В результате проведенной работы усовершенствована методика получения аутотрансплантата при хирургических вмешательствах на позвоночнике. Изучен цитологический состав нативной трансплантационной аутосмеси, проведено ее иммунофенотипирование, а с помощью проточной цитофлуорометрии изучена ее жизнеспособность, подтверждающая наличие жизнеспособных мезенхимальных стволовых клеток, являющихся предшественниками остеобластов и остеоцитов. Изучены особенности регенерации костной ткани на разных сроках в эксперименте на лабораторных животных свидетельствующие об ускорении заживления искусственно созданного дефекта. Клиническое исследование нативной трансплантационной аутосмеси выявило высокую эффективность ее использования при формировании спондилодеза поясничного отдела позвоночника в комбинации с костными ауточипсами без необходимости дополнительного забора трансплантата из донорского места.

Рекомендации по использованию: травматология и ортопедия, нейрохирургия, в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Область применения: нейрохирургия, ортопедия, экспериментальная хирургия, система высшего и последипломного медицинского образования.

SUMMARY

Rozhyn Uladzimir Uladzimirovich **Optimization of bone grafting in spinal fusion** **(experimental clinical study)**

Keywords: bone graft, graft, native transplant automixture, experiment

Objective: experimentally investigate the properties of native transplantation autosmixture and study the effectiveness of its use in the formation of spinal fusion of the lumbar spine.

Methods of the study: clinical, cytological and histological (Microm STP-120, Microm HM 450, Nikon Eclipse 50i), X-ray (X-RAD 320), immunophenotypic (Leica DMIL, Cytomics FC 500), statistical.

The results and innovation. As a result of the work carried out, the technique of obtaining an autograft during surgical interventions on the spine has been improved. The cytological composition of the native transplantation automixture was studied, the immunophenotyping carried out, and its viability was studied using flow cytofluorometry, confirming the presence of viable mesenchymal stem cells that are the precursors of osteoblasts and osteocytes. The features of bone tissue regeneration at different periods in an experiment on laboratory animals have been studied, indicating acceleration of the healing of an artificially created defect. A clinical study of the native transplantation automixture revealed the high efficiency of its use in the formation of spinal fusion of the lumbar spine in combination with bone augments without the need for additional graft harvesting from the donor site.

Recommended practice: traumatology and orthopedics, neurosurgery, in the educational process of medical universities.

Scope of application: neurosurgery, orthopedics, experimental surgery, the system of higher and postgraduate medical education.

Научное издание

РОЖИН Владимир Владимирович

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ
ПРИ СПОНДИЛОДЕЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия

Подписано в печать 22.04.2024.

Формат 60×84/16. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура Times New Roman.
Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,33. Тираж 65 экз. Заказ № 298.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.