

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА КОЛЛАГЕНОВЫХ МЕМБРАН ПРИ РЕКОНСТРУКЦИИ ПОЛНОСЛОЙНЫХ ДЕФЕКТОВ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЦА

Г. Д. Лазишвили¹ ✉, К. А. Егiazарян¹, Д. В. Никишин², А. А. Воронцов³, Д. В. Клинов⁴

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² ООО «Аптос групп», Москва, Россия

³ Клиника «Ветеринарный центр хирургии и онкологии доктора Воронцова», Москва, Россия

⁴ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Изучение эффективности применения коллагеновых мембран при хирургическом лечении полнослойных дефектов гиалинового хряща крайне актуально для практического здравоохранения. Отсутствие сведений о том, в какие сроки, как и в какую хрящевую ткань трансформируются коллагеновые мембраны, каково качество вновь образованного хряща, сдерживает их применение в клинической практике. Целью исследования было изучить биологический потенциал коллагеновых мембран и их способность к трансформации в хрящевую ткань. Исследование проводили на четырех свиньях. На суставах правых задних конечностей формировали полнослойный дефект хряща и имплантировали коллагеновую мембрану Ortokeep. На суставах левых задних конечностей формировали по два полнослойных дефекта хряща. На один дефект имплантировали коллагеновую мембрану Chondro-Gide, на второй дефект мембрану не имплантировали. Животных выводили из эксперимента в сроки 2, 3, 4, 6 месяцев после операции. Представлены макроскопический и микроскопический анализ характера регенерации хрящевой ткани в различные сроки после операции. Результаты показали высокий биологический потенциал коллагеновых мембран и их возможность трансформироваться в хрящевую ткань. Хрящ выявлялся с 3-го месяца исследования. Отмечена тенденция к статистически достоверному ($p < 0,05$) увеличению его толщины вплоть до 4-го месяца (в группе 1 — на 18,7%, во группе 2 — на 12,8%) с последующим его «созреванием». Показано, что при использовании технологии AMIC статистически достоверно ($p < 0,05$) уменьшается область деструкции костной ткани.

Ключевые слова: хрящ, локальный дефект, коленный сустав, технология AMIC, костно-хрящевой дефект, коллагеновая мембрана, мозаичная пластика

Вклад авторов: Г. Д. Лазишвили — дизайн эксперимента, участие в выполнении экспериментальных операций, анализ данных литературы и материалов эксперимента, написание статьи; К. А. Егiazарян — анализ данных литературы, результатов эксперимента; Д. В. Никишин — обработка и анализ данных эксперимента, участие в написании статьи; А. А. Воронцов — выполнение экспериментальных операций; Д. В. Клинов — автор и разработчик коллагеновой мембраны Ortokeep.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Центра доклинических исследований г. Пенза (протокол № 1–19 от 11 марта 2019 г.). Содержание животных и манипуляции с ними соответствуют этическим нормам и Международным требованиям по гуманному отношению к лабораторным (экспериментальным) животным, а также ГОСТ Р ИСО 10993-1-2009 «Изделия медицинские».

✉ **Для корреспонденции:** Гурам Давидович Лазишвили
ул. Островитянова, д. 1, 117997, г. Москва; guramlaz@gmail.com

Статья получена: 19.07.2021 **Статья принята к печати:** 05.08.2021 **Опубликована онлайн:** 20.08.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.038

EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF BIOLOGICAL POTENTIAL OF COLLAGEN MEMBRANES IN RECONSTRUCTION OF FULL-THICKNESS HYALINE CARTILAGE DEFECTS

Lazishvili GD¹ ✉, Egiazarян KA¹, Nikishin DV², Voroncov AA³, Klinov DV⁴

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² ООО Aptos Group, Moscow, Russia

³ Doctor Vorontsov's Veterinary Center for Surgery and Oncology, Moscow, Russia

⁴ Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine under the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Investigation of the efficacy of collagen membranes used in the full-thickness hyaline cartilage defect surgery is extremely urgent from the point of view of everyday healthcare. However, there is no information about the collagen membrane transformation timeframe, patterns and type of tissue the membrane transforms into, nor on the quality of the newly formed cartilage, which hinders the use of collagen membranes in clinical practice. This study aimed to investigate the biological potential of collagen membranes and their capacity to transform into cartilage tissue. The study involved four pigs as subjects. We induced a full-thickness cartilage defect on their right hind limb joint and implanted an Ortokeep collagen membrane to remedy it. Two full-thickness cartilage defects were induced on the left hind limb joints of the animals, one was treated with an implanted Chondro-Gide collagen membrane, the other remained without a membrane. The animals were withdrawn from the experiment at 2, 3, 4, 6 months after the operation. This report contains results of the macroscopic and microscopic analyses revealing the character of cartilage tissue regeneration at various timepoints post-surgery. The collagen membranes proved to have a high biological potential and a capacity to transform into cartilage tissue. The cartilages were identifiable from the 3rd month of the study. Their thickness was growing significantly ($p < 0.05$) up to the 4th month post-surgery, gaining 18.7% in group 1 and 12.8% in group 2; afterwards, the formed tissue "matured". We have shown that the AMIC technique allows significant ($p < 0.05$) reduction of the bone tissue destruction area.

Keywords: cartilage, local defect, knee joint, AMIC technology, osteochondral defect, collagen membrane, mosaicplasty

Author contribution: Lazishvili GD — design of the experiment, participation in the experimental surgery, analysis of literature and experimental materials, article authoring; Yeghiazaryan KA — analysis of literature, experimental results; Nikishin DV — processing and analysis of the experimental data, article authoring; Vorontsov AA — execution of the experimental surgery; Klinov DV — Ortokeep collagen membrane design and development.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Center for Preclinical Research of Penza (Minutes № 1–19 of March 11, 2019). The animals were kept and used in compliance with the ethical standards and International requirements for humane treatment of laboratory (experimental) animals, as well as GOST R ISO 10993-1-2009 Medical Devices.

✉ **Correspondence should be addressed:** Guram D. Lazishvili
Ostrovityanova, 1, 117997, Moscow; guramlaz@gmail.com

Received: 19.07.2021 **Accepted:** 05.08.2021 **Published online:** 20.08.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.038

За последнее годы для восстановления полнослойных дефектов гиалинового хряща широкую популярность получила технология индуцированного матрицей аутохондрогенеза AMIC (autologous matrix induced chondrogenesis) [1–4]. Этот метод основан на формировании отверстий в субхондральной кости (обеспечивающих транспорт костного мозга на поверхность дефекта) и регенеративной способности стромальных клеток костного мозга, поступающего через сформированные отверстия. Образующийся в результате «супергусток» из красного костного мозга стабилизируется коллагеновой мембраной, имплантируемой в зону дефекта хряща. Естественный клеточный каркас защищает и связывает прогениторные клетки внутри «биологической камеры», стимулируя их дифференциацию для репарации хряща [3, 5].

Преимущества AMIC очевидны. Это мало инвазивная одноэтапная процедура, не требующая культивирования хондроцитов; возможность восстановления крупных дефектов хряща (≥ 6 – 8 см²); простая хирургическая техника; подтвержденная эффективность в отношении купирования болевого синдрома, восстановления функции сустава и удовлетворенности больных исходами лечения.

Несмотря на широкую популярность AMIC, остается много спорных и нерешенных вопросов: сроки деградации мембраны; характер ее трансформации в хрящевую ткань; качество вновь образованной на месте имплантации мембраны хрящевой ткани и др. [6, 7].

В настоящее время коллагеновая мембрана является одним из наиболее востребованных биологических материалов для восстановления хрящевой ткани. К сожалению, высокая стоимость импортных предложений не позволяет внедрить AMIC в широкую клиническую практику отечественных медицинских учреждений. В то же время потребность в выполнении операций по восстановлению хряща остается высокой. Этот факт определил необходимость разработки отечественного аналога, отвечающего всем современным требованиям, предъявляемым клиницистами к коллагеновым мембранам.

Целью исследования было экспериментальным путем изучить биологический потенциал коллагеновых мембран и их способность к трансформации в хрящевую ткань.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали два вида коллагеновых мембран, отличающихся по составу, структуре и характеру производства.

В качестве основной (тестируемой) использовали разработанную российскими учеными мембрану Ortokeep («Ортософт»; Россия). Мембрана сформирована методом электроспиннинга из нановолокон диаметром 300–500 нм, состоящих из смеси бычьего коллагена I типа и полилактида. Мембрана имеет одинаковый микрорельеф и смачиваемость с обеих сторон. Метод формирования мембраны и структура нановолокон радикально отличают ее от зарубежных аналогов, что позволяет произвести объективный сравнительный анализ их биологического потенциала.

В качестве контрольной использовали коллагеновую мембрану Chondro-Gide (Geistlich Pharma; Швейцария), синтезированную из свиного коллагена I и III типа, который резорбируется естественным путем. Эта мембрана является наиболее популярным биопродуктом и широко используется для восстановления полнослойных дефектов хряща. Поэтому данная мембрана была выбрана нами в качестве контрольной.

Модель эксперимента

Исследование проводили на четырех свиньях породы Русская белая возраста 6 месяцев, весом 68/67,4/79/73 кг, которых содержали в подсобном хозяйстве Центра доклинических исследований (г. Пенза) изолированно от общего поголовья. Животные на момент начала эксперимента находились в удовлетворительном состоянии, имели светлый окрас, самостоятельно принимали пищу и воду, внешние признаки заболевания отсутствовали. В анамнезе указаний на перенесенные

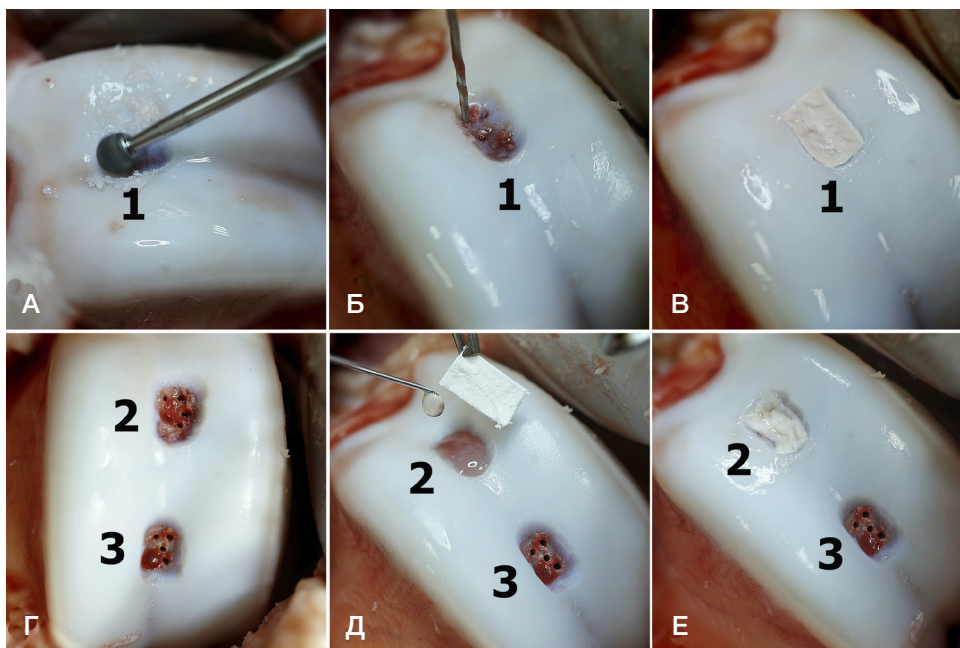


Рис. 1. Этапы формирования полнослойных дефектов и имплантации коллагеновых мембран. 1 — дефект № 1 (имплантация мембраны Ortokeep); 2 — дефект № 2 (имплантация мембраны Chondro-Gide); 3 — дефект № 3 (без имплантации мембраны)

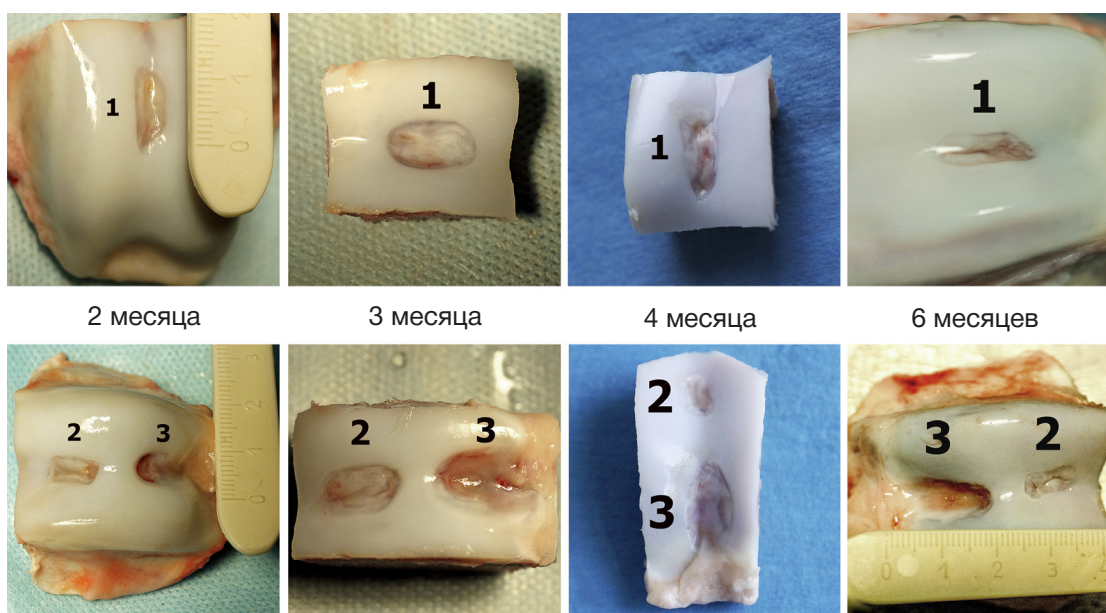


Рис. 2. Макропрепараты на различных сроках после операции. 1 — дефект № 1 после имплантации мембраны Ortokeер; 2 — дефект № 2 после имплантации мембраны Chondro-Gide; 3 — дефект № 3 — без имплантации мембран

заболевания не было. Все особи пребывали в изоляции за три недели до эксперимента, на дозированном кормлении. Исследование выполняли с использованием анальгетиков системного действия, применяемых в ветеринарии и клинической медицине в соответствующих для конкретного животного дозировках (ксилазин и др.). Глубину анестезии контролировали по системным реакциям: спонтанному дыханию, частоте сердечных сокращений, артериальному давлению, состоянию зрачка, пульсосиметрии. Респираторную поддержку осуществляли при помощи наркозно-дыхательного аппарата, путем ингаляции кислородно-воздушной (газо-наркотической) смеси, состоящей из 75–85% кислорода, воздуха и 1,0–3,0 об.% изофлюрана (аеррана) по полузакрытому типу.

На суставах правых задних конечностей каждого животного с помощью круглого бора формировали по одному полнослойному дефекту хряща (дефект № 1) прямоугольной формы размером 1 × 0,5 см, достигающего до субхондральной кости (рис. 1А). Тонким сверлом диаметром 1,5 мм производили рассверливание

субхондральной кости на глубину 1 см, что позволяло обеспечить транспорт костного мозга на поверхность дефекта (рис. 1Б). Коллагеновую мембрану Ortokeер моделировали по форме и размеру дефектов и фиксировали к субхондральной кости с помощью фибринового клея (рис. 1В).

На суставах левых задних конечностей формировали по два дефекта: дефект (№ 2) — для имплантации мембраны Chondro Gide и контрольный дефект (№ 3) — без имплантации мембраны (рис. 1Г). Коллагеновую мембрану моделировали по форме и размеру дефекта. После рассверливания субхондральной кости на дефект № 2 наносили фибриновый клей и имплантировали коллагеновую мембрану Chondro-Gide (рис. 1Д). На контрольный дефект № 3 имплантацию мембраны не осуществляли (рис. 1Е).

Животных выводили из эксперимента в сроки 2, 3, 4, 6 месяцев после операции путем наркотизации (ксилазин 15 мл, золетил 1,5 мл внутримышечно) с последующим кровопусканием (пересечением сонных артерий).

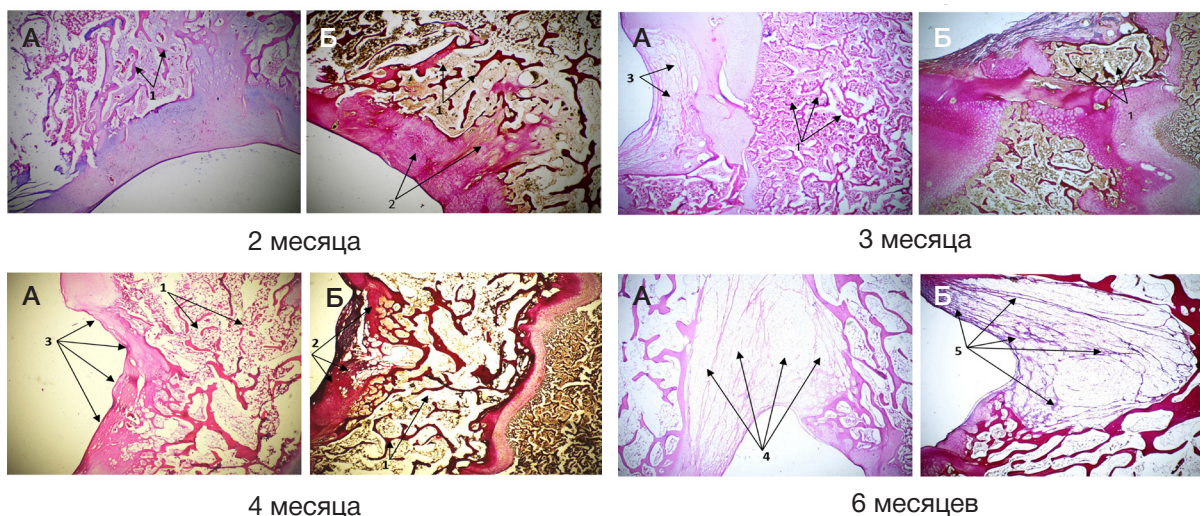


Рис. 3. Микроскопическое исследование дефекта № 3, контрольная группа; окраска гематоксилином и эозином, ×40 (А); окраска по методу Ван-Гизона, ×40 (Б). 1 — остеодистрофия; 2 — грубоволокнистая соединительная ткань; 3 — формирующийся «кратерообразный» дефект в хрящевой и костной тканях; 4 — группы адипоцитов, заполняющие «кратерообразный» дефект; 5 — пучки коллагеновых волокон между островков адипоцитов

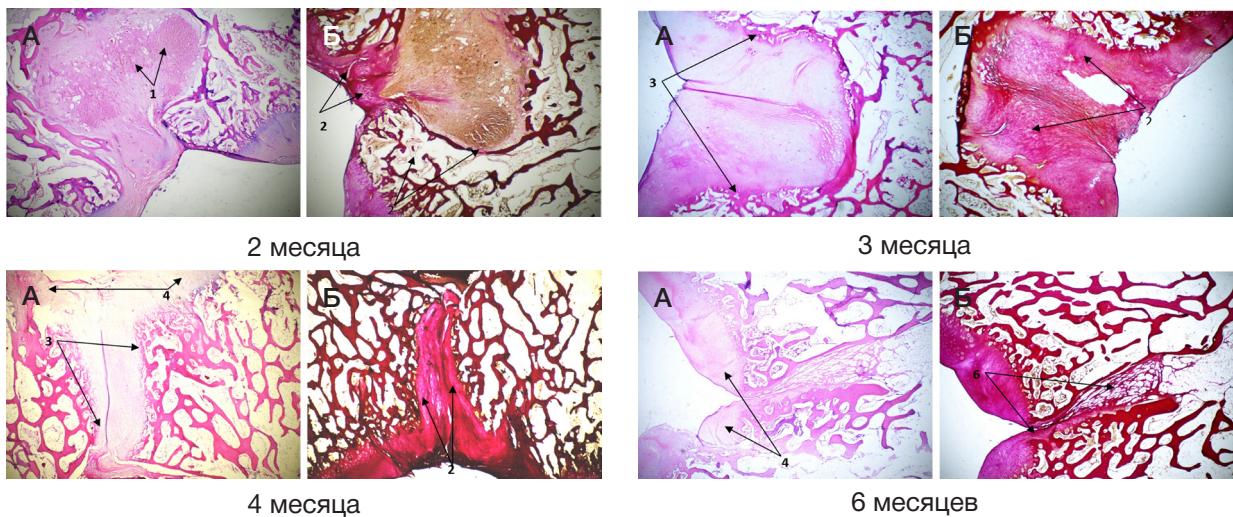


Рис. 4. Микроскопическое исследование дефекта № 1 после имплантации мембраны «Ortokeeper»; окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$ (А); окраска по методу Ван-Гизона, $\times 40$ (Б). 1 — фибрин; 2 — грубоволокнистая соединительная ткань; 3 — формирующийся дефект цилиндрической формы, по краям активный неоостеогенез; 4 — неохондрогенез; 5 — резко уменьшенный дефект с щелевидной полостью по центру

Для последующего гистологического исследования предоставляли крупные костно-хрящевые фрагменты с расположенными на них исследуемыми дефектами. Для последующего микроскопического исследования из центральной части каждого дефекта производили забор одного фрагмента-биоптата.

Проводили щадящую кислотную декальцинацию костных фрагментов с последующей стандартной гистологической обработкой. Гистологические срезы толщиной 7–8 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по методу Ван-Гизона. Используя микроскоп с цифровой фотонасадкой разрешением 12 мегапикселей (Sony; Япония), с каждого гистологического среза производили микросъемку препарата (не менее 5 полей зрения); исследовали ответную воспалительную реакцию, структуру тканей, процентное соотношение тканей в области дефекта, состояние микроциркуляторного русла.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием статистических пакетов Statistica v.10 (StatSoft; США). Для проверки нормальности распределения в данной работе был использован критерий Шапиро–Уилка. Все описанные в работе параметры имели

распределение, близкое к нормальному. Для каждого параметра рассчитывали среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m).

Достоверность различий между группами определяли с помощью параметрического критерия Фишера и непараметрического критерия Колмогорова–Смирнова. Различия считали достоверными при 95%-м пороге вероятности ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Макроскопическое исследование

При макроскопическом исследовании контрольной группы (дефект № 3, без имплантации мембран) было отмечено прогрессирующее увеличение его размеров без признаков регенерации хрящевой ткани на поверхности дефекта, вплоть до 6-месячного срока (рис. 2).

В то же время в экспериментальных группах (дефекты № 1 и 2) выраженное увеличение размеров дефекта не выявлено. Дно дефектов ровное, но не равномерное. При пальпации дно ткани на ощупь упруго-эластичное. Оба

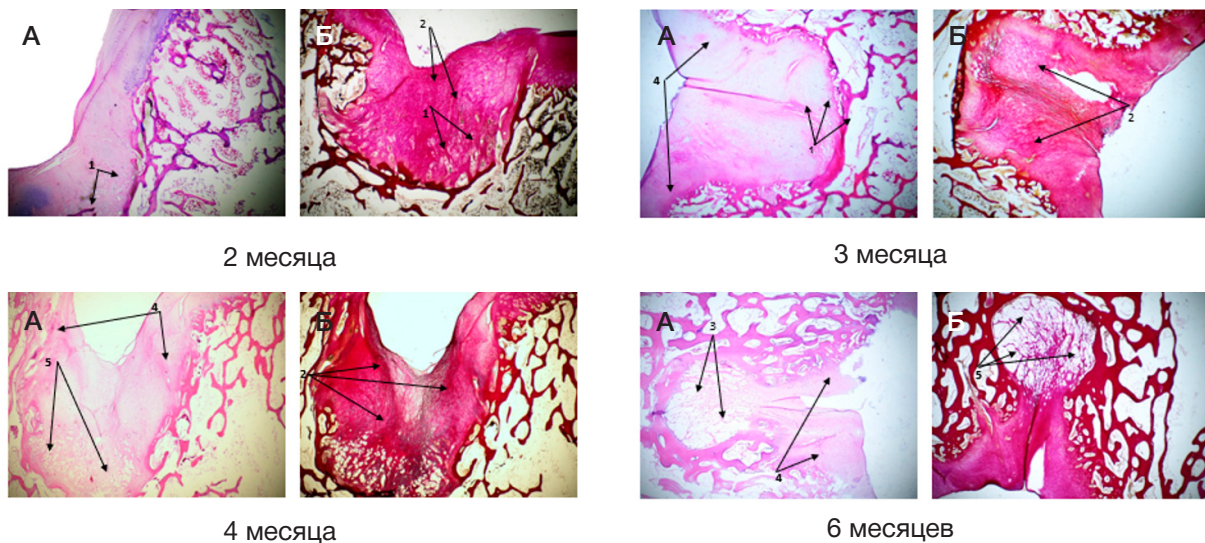


Рис. 5. Микроскопическое исследование дефекта № 2 после имплантации мембраны «Chondro-Gide»; окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$ (А); окраска по методу Ван-Гизона, $\times 40$ (Б). 1 — фибрин; 2 — грубоволокнистая соединительная ткань; 3 — формирующийся дефект колбообразной формы, по краям активный неоостеогенез; 4 — неохондрогенез; 5 — дно дефекта костной ткани, заполненное адипоцитами

дефекта покрыты жизнеспособной стабильной хрящевой тканью (см. рис. 2).

Микроскопическое исследование

Микроскопическое исследование в контрольной группе (дефект № 3) показало признаки прогрессирующей деструкции костной ткани и очень слабые признаки хондрогенеза, которые проявлялись только в непосредственной близости от интактного хряща (рис. 3).

При исследовании гистологических стекол после имплантации мембраны Ortokeep во всех сроках вывода воспалительный процесс и лейкоцитарная инфильтрация не выявлены. Четкая граница интактного хряща выявляется до срока 4 месяца, а на 6-м месяце она стирается. Отмечено, что подлежащая костная ткань подверглась значительной резорбции в непосредственной близости от дефекта. Но признаков остеодистрофии в окружающем губчатом веществе не выявлено (рис. 4).

На месте удаленного хряща и резорбированной костной ткани формировалась грубоволокнистая соединительная ткань. С первого срока вывода отмечены образование и созревание соединительной ткани и, как следствие, к 6-месячному сроку вывода — уменьшение ее объема (табл.). Параллельно по краям дефекта костной ткани происходили активные репаративные процессы костной ткани — неоостеогенез. Дефект первоначально имел колбообразную форму, но в дальнейшем приобретал

цилиндрическую форму и к 6 месяцам становился клиновидным. Со 2-го до 4-го месяца дефект в основном был заполнен грубой волокнистой тканью, а на 6-м месяце практически полностью закрылся костной тканью. Формирование хондроцитов (неохондрогенез) происходило активно и не только у края неповрежденного хряща, островки хондроцитов образовывались также по центру дефекта (см. рис. 4). В центре дефекта имелось глубокое щелевидное пространство, уходящее относительно глубоко в губчатое вещество.

При исследовании гистологических стекол после имплантации мембраны Chondro-Gide воспалительный процесс и лейкоцитарная инфильтрация не выявлены. Граница разрушенного хряща нечеткая. По центру на месте дефекта образовалась щелевидная полость, подлежащая костная ткань подверглась резорбции (глубина резорбции меньше по сравнению с контрольной группой), на месте резорбированной костной ткани сформировалась грубоволокнистая соединительная ткань с тенденцией к образованию костной ткани по краю дефекта и множественными островками хондроцитов в толще дефекта. Дефект имел колбообразную форму, и формирование неохондроцитов происходило активнее в направлении от периферии к центру. Имелись отдельные щелевидные полости в толще грубоволокнистой соединительной ткани. На дне дефекта между соединительной тканью и костной тканью сформировалась довольно выраженная прослойка, состоящая из жировых

Таблица. Размерные характеристики гистологического строения центра дефекта при различных видах вмешательств

	Группа	2 месяца (M ± m)	3 месяца (M ± m)	4 месяца (M ± m)	6 месяцев (M ± m)
Толщина интактного хряща, мкм	Контроль	734,0 ± 16,12	2247,5 ± 36,94	2359,8 ± 38,79	842,10 ± 21,23
	Chondro-Gide	1118,5 ± 21,81	1230,4 ± 23,99	1291,9 ± 25,19	838,67 ± 19,12
	Ortokeep	1519,0 ± 38,42	1670,5 ± 42,26	1341,3 ± 25,08	886,35 ± 10,44
Толщина хряща в центре вмешательства, мкм	Контроль	0	0	0	0
	Chondro-Gide	0	503,9 ± 22,74	571,4 ± 29,96	252,68 ± 12,19
	Ortokeep	0	534,0 ± 36,42	657,1 ± 34,46	335,94 ± 13,47
Толщина соединительной ткани в области имплантации, мкм	Контроль	1635,2 ± 187,33	1152,2 ± 124,80	1094,6 ± 118,56	2406,98 ± 178,05
	Chondro-Gide	1648,2 ± 137,34	1615,2 ± 134,60	1534,5 ± 127,87	900,58 ± 72,43
	Ortokeep	2072,0 ± 339,89	1968,6 ± 322,90	2905,7 ± 204,92	1688,66 ± 71,60
Толщина кортикальной пластинки в интактной области, мкм	Контроль	162,9 ± 6,33	121,9 ± 7,27	134,0 ± 8,00	53,22 ± 4,08
	Chondro-Gide	162,2 ± 8,37	181,6 ± 9,38	199,8 ± 10,32	102,18 ± 6,60
	Ortokeep	181,0 ± 9,92	198,6 ± 10,91	226,0 ± 12,03	84,53 ± 5,15
Толщина кортикальной пластинки в центре вмешательства, мкм	Контроль	121,6 ± 7,73	96,8 ± 5,53	106,5 ± 6,08	147,54 ± 18,67
	Chondro-Gide	140,4 ± 13,67	157,3 ± 15,31	173,0 ± 16,84	184,76 ± 5,48
	Ortokeep	149,0 ± 11,01	164,4 ± 12,11	163,9 ± 14,81	142,66 ± 19,93
Объем костной ткани, %	Контроль	18,9 ± 0,63	18,5 ± 0,62	20,4 ± 0,68	10,42 ± 0,67
	Chondro-Gide	16,3 ± 0,28	19,2 ± 0,33	21,1 ± 0,36	17,41 ± 0,36
	Ortokeep	27,0 ± 0,67	29,8 ± 0,73	27,1 ± 0,57	30,23 ± 0,34
Объем хрящевой ткани, %	Контроль	15,4 ± 0,51	22,4 ± 0,74	24,6 ± 0,82	10,64 ± 0,38
	Chondro-Gide	23,1 ± 0,29	25,8 ± 0,33	28,4 ± 0,36	15,04 ± 0,72
	Ortokeep	27,0 ± 0,57	29,4 ± 0,63	32,1 ± 1,88	19,99 ± 0,43
Объем соединительной ткани, %	Контроль	53,3 ± 0,70	52,3 ± 0,69	44,4 ± 0,58	13,31 ± 1,04
	Chondro-Gide	53,2 ± 0,50	40,4 ± 0,48	34,4 ± 0,41	17,03 ± 0,56
	Ortokeep	43,0 ± 0,47	33,7 ± 0,47	31,2 ± 0,46	18,19 ± 0,53
Объем кровеносных сосудов, %	Контроль	5,8 ± 0,16	7,1 ± 0,20	6,8 ± 0,19	8,39 ± 0,42
	Chondro-Gide	7,5 ± 0,45	8,9 ± 0,53	8,4 ± 0,50	11,91 ± 0,42
	Ortokeep	9,0 ± 0,36	9,5 ± 0,40	10,7 ± 0,83	12,79 ± 0,65

клеток. Процессы неангиогенеза выраженные. В толще соединительной ткани формировались также островки хондроцитов, но в отличие от дефекта № 1 островки хондроцитов отмечены ближе к формирующейся костной мозоли (рис. 5).

При анализе результатов измерений отмечено, что в центре области вмешательства у контрольной группы новообразованный хрящ так и не появлялся во всех сроках исследования (табл.). В группах 1 и 2 на 2-м месяце исследования хрящ также не выявлен. Но уже с 3-го месяца исследования хрящ выявлялся и отмечена тенденция к статистически достоверному ($p < 0,05$) увеличению его толщины вплоть до 4-го месяца (в группе 1 — на 18,7% ($657,1 \pm 34,46$ мкм), в группе 2 — на 12,8% ($571,4 \pm 29,96$ мкм)). Однако к 6 месяцам толщина статистически достоверно ($p < 0,05$) уменьшалась в группе 1 — на 51,1%, в группе 2 — на 44,2% ($335,94 \pm 13,47$ мкм и $252,68 \pm 12,19$ мкм соответственно), что связано скорее всего с «организацией» хрящевой ткани. Данный факт подчеркивает эффективность применения мембран.

Толщина соединительной ткани в контрольной группе к 6-месячному сроку увеличилась на 32,1% ($p < 0,05$), тогда как в группах 1 и 2 уменьшилась ($p < 0,05$) на 18,5% ($1688,66 \pm 71,60$ мкм) и 46,4% ($900,58 \pm 72,43$ мкм) соответственно. Уменьшение толщины соединительной ткани свидетельствует о репаративных процессах в области вмешательства. Столь бурная динамика уменьшения толщины соединительной ткани в группе 2 обусловлена замещением ее жировой тканью. Данный факт несколько ухудшает конечный процесс восполнения костной ткани.

Толщина кортикальной пластинки в области вмешательства в контрольной группе и группе 2 к 6-месячному сроку увеличивалась ($p < 0,05$) на 17,6 и 24,0% соответственно, тогда как в группе 1 толщина кортикальной пластинки с 2-месячного срока до 6-месячного срока наоборот уменьшилась ($p > 0,05$) на 4,3%. Увеличение толщины кортикальной пластинки происходило в основном за счет новообразованной ткани (остеоида). В последующем происходило ее созревание с формированием зрелой ткани, при этом «созревание» костной ткани начиналось быстрее в группе 1, что говорит о более благоприятных условиях в области вмешательства.

Вышеописанные изменения в зонах вмешательства подтверждаются данными процентного соотношения компонентов, представленных в таблице.

Стоит также отметить процессы неангиогенеза. Во всех группах был отмечен статистически достоверный ($p < 0,05$) прирост общей площади кровеносных сосудов. Но наиболее быстрый прирост выявлен в первой группе

(до $12,79 \pm 0,65$ %), что свидетельствует о лучшей трофике тканей, расположенных в области вмешательства. В группе 2 площадь соединительной ткани увеличилась до $11,91 \pm 0,42$ %.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Показанная низкая эффективность одной лишь туннелизации субхондральной кости ставит под сомнение целесообразность выполнения подобных операций в клинической практике, что подтверждают исследования других авторов [1]. Высокая эффективность коллагеновых мембран для регенерации хрящевой ткани, отмеченная в нашем исследовании, соответствует результатам, полученным другими авторами [1–4]. К сожалению, корректно сопоставить цифровые значения не представляется возможным, так как в приведенных работах использовали разные биомодели. Представляется также важным изучить данные с более отдаленными результатами и провести исследование с различными по составу мембранами.

ВЫВОДЫ

Оба исследуемых материала (коллагеновые мембраны Ortokeep и Chondro-Gide) показали отличные результаты в регенерации полнослойного дефекта хряща. В обеих группах были получены практически идентичные макро- и микроскопические результаты. Однако более детальный анализ данных гистологического исследования выявил следующие особенности: 1) в обеих группах зона имплантации коллагеновых мембран была представлена волокнистой соединительной тканью с включениями хондроцитов; 2) коллагеновые мембраны в месте дефекта создавали более благоприятные условия для репаративных процессов, что подтверждается самыми короткими сроками закрытия дефекта собственной соединительной тканью; 3) созревание соединительной ткани протекало в более короткие сроки; 4) в зоне имплантации мембран хондрогенез протекал по «рассыпному» типу — в сформированной грубоволокнистой соединительной ткани появлялись «островки» гиалинового хряща, которые выявлялись уже на 3 месяце эксперимента, первоначально располагались на удалении друг от друга, но имели тенденцию к слиянию между собой в последующие сроки вывода из эксперимента; процессы нехондрогенеза протекали не только на границе со здоровой тканью, но и в толще соединительно-тканной мозоли; 5) эффективность применения коллагеновых мембран подтверждают цифровые значения объема костной и хрящевой тканей.

Литература

1. Гаркави А. В., Блоков М. Ю. Артроскопическая хондропластика локальных хрящевых дефектов коленного сустава с использованием коллагеновой мембраны Chondro-Gide. Кафедра травматологии и ортопедии. 2015; 15 (3): 4–7.
2. Gao L, Orth P, Cucchiari M, Madry H. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Am J Sports Med.* 2019; 47 (1): 222–31.
3. Benthien JP, Behrens P. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) combining Microfracturing and a Collagen I/III Matrix for Articular Cartilage Resurfacing. *Cartilage.* 2010; 1 (1): 65–8.
4. Girolamo L, Schönhuber HI, Vigano M, et al. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) and AMIC Enhanced by Autologous Concentrated Bone Marrow Aspirate (BMAC) Allow for Stable Clinical and Functional Improvements at up to 9 Years Follow-Up: Results from a Randomized Controlled Study. *Journal of Clinical Medicine.* 2019; 8 (3): 392–405.
5. Kon E, Filardo G, Brittberg M, Busacca M, et al. Multilayer biomaterial for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy.* 2018; 26 (2): 2704–15.
6. Егиазарян К. А., Лазишвили Г. Д., Храменкова И. В., Шпак М. А.,

Бадриев Д. А. Алгоритм хирургического лечения больных с рассекающим остеохондритом коленного сустава. Вестник РГМУ. 2018; 2: 77–83.

7. Лазишвили Г. Д., Егиазарян К. А., Ратьев А. П., Гордиенко Д. И.,

Бут-Гусаим А. Б., Чуловская И. Г., и др. Гибридная костно-хрящевая трансплантация — инновационная технология для хирургического лечения обширных костно-хрящевых дефектов коленного сустава. Хирургическая практика. 2019; 40 (4): 10–18.

References

1. Garkavi AV, Blokov MYu. Artroskopicheskaja hondroplastika lokal'nyh hrjashhevyyh defektov kolennogo sustava s ispol'zovaniem kollagenovoj membrany Chondro-Gide. Kafedra travmatologii i ortopedii. 2015; 15 (3): 4–7. Russian.
2. Gao L, Orth P, Cucchiariini M, Madry H. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis: A Systematic Review of the Clinical Evidence. Am J Sports Med. 2019; 47 (1): 222–31.
3. Benthien JP, Behrens P. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) combining Microfracturing and a Collagen I/III Matrix for Articular Cartilage Resurfacing. Cartilage. 2010; 1 (1): 65–8.
4. Girolamo L, Schönhuber HI, Viganò M, et al. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) and AMIC Enhanced by Autologous Concentrated Bone Marrow Aspirate (BMAC) Allow for Stable Clinical and Functional Improvements at up to 9 Years Follow-Up: Results from a Randomized Controlled Study. Journal of Clinical Medicine. 2019; 8 (3): 392–405.
5. Kon E, Filardo G, Brittberg M, Busacca M, et al. Multilayer bio-material for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years. Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy. 2018; 26 (2): 2704–15.
6. Егиазарян КА, Лазишвили ГД, Храменкова ИВ, Шпак МА, Бадриев ДА. Knee osteochondritis desiccans: surgery algorithm. Bulletin of RSMU. 2018; 2: 73–80. Russian.
7. Lazishvili GD, Egiazarjan KA, Ratev AP, Gordienko DI, But-Gusaim AB, Chulovskaja IG, i dr. Gibridnaja kostno-hrjashhevaja transplantacija — innovacionnaja tehnologija dlja hirurgicheskogo lechenija obshirnyh kostno-hrjashhevyyh defektov kolennogo sustava. Hirurgicheskaja praktika. 2019; 40 (4): 10–18. Russian.