

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.718.4–002.1–091.8–092.9
doi:10.18499/2225-7357-2025-14-4-34-46
1.5.22 – клеточная биология



Морфологические изменения бедренной кости при экспериментальном остеомиелите у кроликов

Г. Г. Дзюба¹, В. А. Акулинин^{1✉}, С. А. Ерофеев¹, С. С. Степанов¹, Е. А. Горбач²,
М. В. Маркелова¹, Б. С. Гавриш¹, С. В. Лысенко³

¹Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

²Научно-медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

³Клинический медико-хирургический центр, Омск, Россия

Аннотация. Данная статья посвящена исследованию динамики гистологических изменений при экспериментальном остеомиелите бедренной кости у кроликов. **Цель исследования** – изучить динамику и характер морфологических изменений в костной ткани и костном мозге бедренной кости на различных стадиях экспериментально вызванного остеомиелита у кроликов. **Материал и методы.** Эксперимент проведен на 18 кроликах породы «Советская шиншилла». Моделирование остеомиелита выполнялось путем интраоссального введения суспензии золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) в концентрации 1×10^8 КОЕ/мл в область дистального метафиза бедренной кости. Контрольная группа животных получала инъекцию стерильного физиологического раствора. Животных выводили из эксперимента на 3-и, 7- и 14-е сут. Для морфологического исследования применяли световую микроскопию гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизону. **Результаты.** Установлено, что развитие остеомиелита носит стадийный характер. На 3-и сут наблюдалась картина острого серозно-гнойного воспаления костного мозга с массивной нейтрофильной инфильтрацией, явлениями тромбоза сосудов и начальными признаками некроза костных балок. К 7-е сут воспаление приобретало гнойно-деструктивный характер с формированием абсцессов, секвестров костной ткани и периостальной реакцией. Отмечалось резкое увеличение количества остеокластов. На 14-е сут процесс переходил в хроническую фазу: отмечалось формирование демаркационного вала из грубоволокнистой костной ткани, окружающей секвестры. Активный остеогенез сочетался с участками деструкции. **Заключение.** Проведенное исследование демонстрирует, что экспериментальная модель остеомиелита, индуцированного введением *Staphylococcus aureus* в бедренную кость кроликов, достоверно воспроизводит ключевые патоморфологические стадии заболевания, характерные для человека (острую, деструктивную и хроническую). Полученные данные позволяют использовать данную модель для дальнейшего изучения патогенеза остеомиелита и доклинической оценки эффективности новых методов терапии.

Ключевые слова: остеомиелит; морфология; бедренная кость; кролики; золотистый стафилококк; секвестрация; остеогенез

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации №056-00066-24-00 от 28.12.2023 г.

Для цитирования: Дзюба Г.Г., Акулинин В.А., Ерофеев С.А., Степанов С.С., Горбач Е.А., Маркелова М.В., Гавриш Б.С., Лысенко С.В. Морфологические изменения бедренной кости при экспериментальном остеомиелите у кроликов // Журнал анатомии и гистопатологии. 2025. Т. 14, №4. С. 34–46. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-4-34-46>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Morphological Changes in the Femur in Experimental Osteomyelitis in Rabbits

G. G. Dzyuba¹, V. A. Akulinin^{1✉}, S. A. Erofeev¹, S. S. Stepanov¹, E. A. Gorbach²,
M. V. Markelova¹, B. S. Gavrish¹, S. V. Lysenko³

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Ilizarov Scientific and Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia

³Clinical Medical and Surgical Center, Omsk, Russia

Abstract. This article is devoted to the study of the dynamics of histological changes in experimental osteomyelitis of the femur in rabbits. **The aim** of the study is to study the dynamics and nature of morphological changes in bone tissue and bone marrow of the femur at different stages of experimentally induced osteomyelitis in rabbits. **Material and methods.** The experiment was performed on 18 Soviet Chinchilla rabbits. Osteomyelitis was modeled by intraosseous administration of a suspension of *Staphylococcus aureus* at a concentration of

© Дзюба Г.Г., Акулинин В.А., Ерофеев С.А., Степанов С.С., Горбач Е.А., Маркелова М.В., Гавриш Б.С., Лысенко С.В., 2025

1×10^8 CFU/ml into the distal metaphysis of the femur. The control group of animals received an injection of sterile saline. Animals were withdrawn from the experiment on days 3, 7 and 14. Light microscopy of histological sections stained with hematoxylin and eosin, as well as according to van Gieson, was used for morphological examination. **Results.** It was established that osteomyelitis develops in stages. On the 3rd day, a picture of acute serous-purulent inflammation of the bone marrow with massive neutrophilic infiltration, vascular thrombosis and initial signs of necrosis of the bone trabeculae was observed. By the 7th day, the inflammation acquired a purulent-destructive character with the formation of abscesses, bone tissue sequestrs and periosteal reaction. A sharp increase in the number of osteoclasts was noted. On the 14th day, the process passed into the chronic phase: the formation of a demarcation ridge of coarse-fibrous bone tissue surrounding the sequestrs was noted. Active osteogenesis was combined with areas of destruction. **Conclusion.** The study demonstrates that the experimental model of osteomyelitis induced by the introduction of *Staphylococcus aureus* into the femur of rabbits reliably reproduces the key pathomorphological stages of the disease characteristic of humans (acute, destructive and chronic). The obtained data allow using this model for further study of osteomyelitis pathogenesis and preclinical evaluation of the effectiveness of new therapeutic methods.

Keywords: osteomyelitis; morphology; femur; rabbits; staphylococcus aureus; sequestration; osteogenesis

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

Funding: the study was conducted within State assignment of Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00066-24-00 dated December 28, 2023

For citation: Dzyuba G.G., Akulinin V.A., Erofeev S.A., Stepanov S.S., Gorbach E.A., Markelova M.V., Gavrish B.S., Lysenko S.V. Morphological changes in the femur in experimental osteomyelitis in rabbits. Journal of Anatomy and Histopathology. 2025. V. 14, №4. P. 34–46. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-4-34-46>

Введение

Остеомиелит продолжает оставаться одной из наиболее серьезных проблем в современной травматологии, ортопедии и челюстно-лицевой хирургии [1]. Это тяжелое гнойно-некротическое заболевание кости, вызываемое преимущественно пиогенными бактериями, такими как *Staphylococcus aureus*, характеризуется высокой склонностью к хронизации, развитием резистентности к антимикробной терапии и приводит к длительной нетрудоспособности и инвалидизации [3, 17]. Несмотря на совершенствование хирургических методов санации очага инфекции и появление новых антибиотиков, лечение хронических форм остеомиелита зачастую малоэффективно, что диктует необходимость углубленного изучения патогенеза данного заболевания и поиска новых терапевтических стратегий [1, 2, 5, 13, 14, 18, 24].

В этом контексте экспериментальное моделирование остеомиелита на лабораторных животных является незаменимым инструментом. Модели позволяют детально изучить динамику патологического процесса, провести доклинические испытания лекарственных препаратов и методов лечения в контролируемых условиях. Среди используемых животных кролики занимают особое место. Их преимущества включают достаточно крупный размер трубчатых костей, что облегчает хирургические манипуляции и последующее получение материала для гистологического анализа, а также хорошую воспроизводимость модели, сходные черты костного ремоделирования у кроликов и человека и адекватный иммунный ответ на инфекцию [5, 10].

Современные подходы к моделированию остеомиелита бедренной кости у кроликов, описанные в литературе за последнее десятилетие, обычно включают комбинацию

нескольких повреждающих факторов. Наиболее распространенным методом является интрамедуллярная инокуляция суспензии *Staphylococcus aureus* в сочетании с повреждением костного мозга трепанацией, введением инородного тела (например, металлического штифта, шурупа или кусочка рассасывающегося шовного материала) и/или наложением лигатуры для нарушения местного кровоснабжения [5, 11, 26]. Такая комплексная методика позволяет надежно воспроизвести все ключевые патофизиологические стадии заболевания: острую воспалительную реакцию, некроз, формирование секвестров и хронизацию процесса.

Патогенез остеомиелита представляет собой каскад взаимосвязанных событий. После внедрения инфекционного агента развивается острое воспаление, сопровождающееся массивной инфильтрацией нейтрофилами, тромбозом сосудов, нарушением микроциркуляции и ишемией костной ткани, что в конечном итоге приводит к коагуляционному некрозу и образованию секвестров – участков мертвой кости [8, 18]. Важнейшую роль в деструкции кости играет активация остеокластов, индуцированная провоспалительными цитокинами (IL-1 β , IL-6, TNF- α и RANKL), и одновременное угнетение функции остеобластов, что приводит к дисбалансу костного ремоделирования с преимуществом резорбции [21]. Способность бактерий, особенно *Staphylococcus aureus*, формировать биопленки на поверхности костной ткани и имплантатов является ключевым фактором персистенции инфекции и устойчивости к антибиотикам [4, 8].

Морфологическая картина экспериментального остеомиелита бедренной кости у кроликов эволюционирует с течением времени. В острую фазу (7–14-е сут) наблюдается гнойное расплавление костного мозга, некроз

костных балок, выраженная периостальная реакция с формированием периостальных муфт и воспалительная инфильтрация окружающих мягких тканей [11]. В подострую стадию (3–4-я нед) на первый план выходят процессы остеокластической резорбции, формирования грануляционной ткани и начало секвестрации. Для хронического остеомиелита (с 4–5-й нед) характерно наличие сформированных секвестров, окруженных пиогенной мембраной и склерозированной костной тканью, образование свищевых ходов и продолжающаяся деструкция при попытках репаративной регенерации, которая носит несовершенный характер [25].

Таким образом, детальное изучение динамики морфологических изменений в бедренной кости на надежной и релевантной кроличьей модели экспериментального остеомиелита представляет значительный научный и практический интерес. Выявление закономерностей деструкции и репарации на структурном уровне является основой для разработки новых и оценки существующих методов терапии этого тяжелого заболевания.

Цель исследования – изучить динамику и характер морфологических изменений в костной ткани и костном мозге бедренной кости на различных стадиях экспериментально вызванного остеомиелита у кроликов.

Материал и методы исследования

Место и время проведения исследования. Исследование выполнено в Омском государственном медицинском университете на базе ветеринарной лаборатории Омского государственного аграрного университета им. П.А. Столыпина, на основании договора о научном сотрудничестве от 1.11.2021 г. Экспериментальная часть работы проводилась в период с 1 ноября 2023 г. по 1 марта 2024 г.

Характеристика объектов исследования. В исследовании использовали половозрелых кроликов-самцов породы «Советская шиншилла» ($n=18$) в возрасте 4 мес, полученных из вивария учреждения. Средняя масса животных составляла 3,5–4,0 кг. Критерии включения: клинически здоровые самцы указанной породы и возраста. Критерии исключения: признаки системного или локального заболевания, отклонения в массе тела, травмы, а также технические ошибки при проведении хирургического вмешательства или последующей гистологической обработки.

Способ формирования выборки. Выборка была сформирована произвольным (нерандомизированным) способом из доступной популяции животных вивария, соответствующих критериям включения. Животные были распределены в экспериментальные группы в зависимости от срока наблюдения.

Дизайн исследования. Проводилось экспериментальное контролируемое исследование на лабораторных животных. Всем животным ($n=18$) в условиях асептики и под общей анестезией воспроизводили модель остеомиелита бедренной кости. Для этого в костномозговой канал через перфорационное отверстие в дистальном метафизе бедренной кости предварительно устанавливали катетер. Через катетер вводили 0,7 мл стандартизированной суспензии *Staphylococcus aureus* в концентрации 1×10^8 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Животные были выведены из эксперимента на 3-и, 7- и 14-е сут (по 6 животных в каждой временной точке) с последующим взятием материала для морфологического анализа.

Методы. *Гистологическое исследование.* образцы костной и окружающей мягких тканей из зоны инфицирования фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (BioVitrum, Россия; pH 7,2–7,4) в течение 24–48 ч. Проводили декальцинацию в 10% растворе трилона Б (ЭДТА, Sigma-Aldrich, США) с последующей стандартной проводкой и заливкой в парафин (Histomix, BioVitrum, Россия). Серийные срезы толщиной 7–10 мкм получали на ротационном микротоме HM 450 (Thermo Fisher Scientific, США). С каждого парафинового блока отбирали по 5 срезов, которые окрашивали гематоксилином и эозином (H&E, BioVitrum, Россия) и по методу Ван Гизона (для визуализации коллагеновых волокон).

Микроскопия и цифровая визуализация. Гистологические препараты исследовали под световым микроскопом Leica DM 1000 (Leica Microsystems, Германия). Цифровые микрофотографии высокого разрешения получали с помощью камеры GXCAM-DM800 (GX Optical, Китай) в формате TIFF (разрешение 2592×1944 пикселей, размер пикселя $1,4 \times 1,4$ мкм).

Морфометрический анализ. Количественный анализ клеточных элементов и коллагеновых волокон на цифровых изображениях проводили с использованием программного обеспечения Fiji (ImageJ, NIH, США). Для автоматической сегментации и подсчета ядер клеток применяли плагин StarDist с предобученной моделью Versatile (H&E nuclei). Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами (окраска по Ван Гизону), оценивалась методом цветовой сегментации и измерения процентного соотношения площади.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили в среде R version 4.3.2 (2023) (R Foundation for Statistical Computing). Данные представлены в виде медианы (Q2) и интерквартильного размаха (Q1–Q3), так как распределение количественных признаков отличалось от нормального (оценка проводилась визуально и с

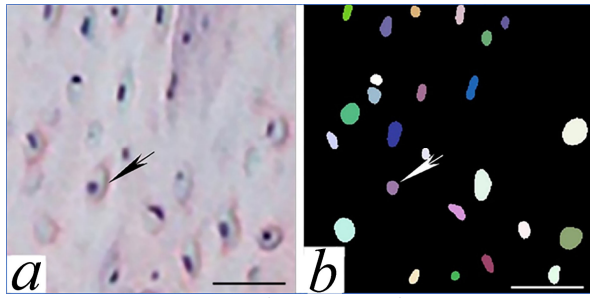


Рис. 1. Зона интереса (а – 3-й сут) в расположении неповрежденной трубчатой костной ткани и ее сегментация с помощью StarDist (b) для подсчета общей численной плотности клеток. На маске изображения показатель $Q2 [Q1-Q3]$ равен 531 [405–540]/мм². Окраска гематоксилином и эозином, шкала – 25 мкм.

Fig. 1. Zone of interest (a – 3 days) in the location of intact tubular bone tissue and its segmentation using StarDist (b) to calculate the total numerical density of cells. On the image mask, the $Q2 [Q1-Q3]$ index is 531 [405–540]/mm². Hematoxylin and eosin staining, scale – 25 μ m.

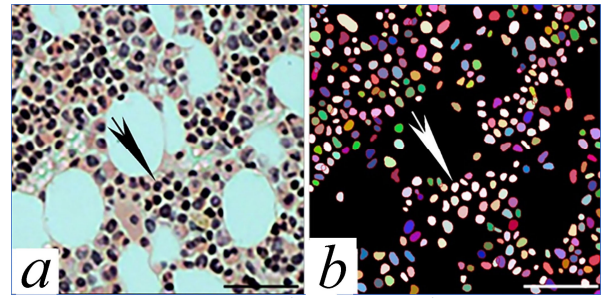


Рис. 2. Зона интереса (а – 3-й сут) в расположении красного костного мозга и ее сегментация с помощью StarDist (b) для подсчета общей численной плотности клеток. На маске изображения показатель $Q2 [Q1-Q3]$ равен 8200 [7600–8450]/мм². Окраска гематоксилином и эозином, шкала – 50 мкм.

Fig. 2. The zone of interest (a – 3 days) in the location of the red bone marrow and its segmentation using StarDist (b) to calculate the total numerical density of cells. On the image mask, the index $Q2 [Q1-Q3]$ is 8200 [7600–8450]/mm². Hematoxylin and eosin staining, scale – 50 μ m.

помощью критерия Шапиро-Уилка). Для сравнения показателей между двумя независимыми временными точками использовали U-критерий Манна-Уитни. Сравнение более чем двух групп проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса с последующим пост-хок тестированием. Для коррекции уровня значимости при множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Скорректированный пороговый уровень статистической значимости был установлен на уровне $p=0,013$.

Этическая экспертиза. План экспериментального исследования был одобрен Локальным этическим комитетом при Омском государственном медицинском университете (протокол № 128 от 03.02.2021). Все процедуры с животными выполнялись в соответствии с международными принципами обращения с лабораторными животными (Директива 2010/63/EU Европейского парламента) и приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», с соблюдением принципов гуманности, которые изложены в директивах.

Результаты и их обсуждение

В норме костный мозг бедренной кости имел регулярную структуру без признаков воспаления, присутствовали все ростковые ряды клеток крови (эритроцитарный, гранулоцитарный и лимфоидный). Нейтрофилы в поле зрения встречались редко (0–5). Детрит, фибрин и признаки некроза клеток отсутствовали. Трабекулы костной ткани характеризовались равномерной минерализацией, четко окрашенными ядрами остеоцитов, расположенными в лакунах, без дегенеративных из-

менений и эозинофильной дезорганизации матрикса, с единичными неактивными остеокластами на поверхности трабекул. Сосуды микроциркуляторного русла не были расширены, без плазматического пропитывания и тромбоза, с неизмененными стенками и периваскулярным пространством.

Через трое суток моделирования остеомиелита появлялись зоны коагуляционного некроза клеток костного мозга с инфильтрацией нейтрофилами. Отмечались гиперемия, имbibция эритроцитами внутрикостных структур. Были выявлены признаки дистрофического повреждения остеоцитов, но их общая численная плотность в интактных зонах оставалась на контрольном уровне (рис. 1). Сосуды микроциркуляторного русла были расширены, встречались признаки плазматического пропитывания и начального склероза. Увеличивалось количество мегакариоцитов и других клеток костного мозга (рис. 2). Общая численная плотность всех клеток костного мозга (включая и клетки инфильтрата) превышала контрольный уровень в 1,55 раза (Mann-Whitney test, $p=0,001$). Увеличение плотности клеток, вероятно, связано с реакцией костного мозга на инфекцию и инфильтрацией лейкоцитами.

Через 7 сут эксперимента нарастала инфильтрация костного мозга воспалительными клетками, которые заполняли полости в межатрабекулярном пространстве (рис. 3). Среди клеточных элементов преобладали нейтрофилы, находящиеся на разных стадиях дегенерации. Пул нейтрофилов был представлен интактными клетками с сегментированными ядрами, клетками с пикнотическими ядрами и клеточным детритом. Отмечался выраженный отек интерстициального пространства, что проявлялось расширением просвета

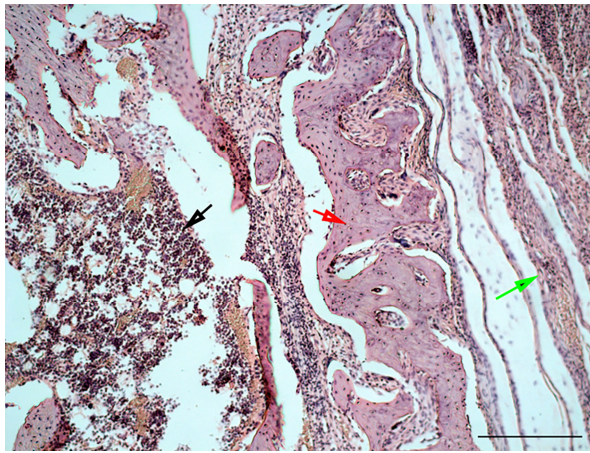


Рис. 3. Фрагмент кости (красная стрелка), костный мозг (черная стрелка) и периост (зеленая стрелка) кости кролика через 7 сут после начала моделирования гнойного остеомиелита. Окраска гематоксилином и эозином, шкала – 400 мкм.

Fig. 3. Bone fragment (red arrow), bone marrow (black arrow) and periosteum (green arrow) of a rabbit bone 7 days after the start of purulent osteomyelitis modeling. Hematoxylin and eosin staining, scale – 400 μ m.

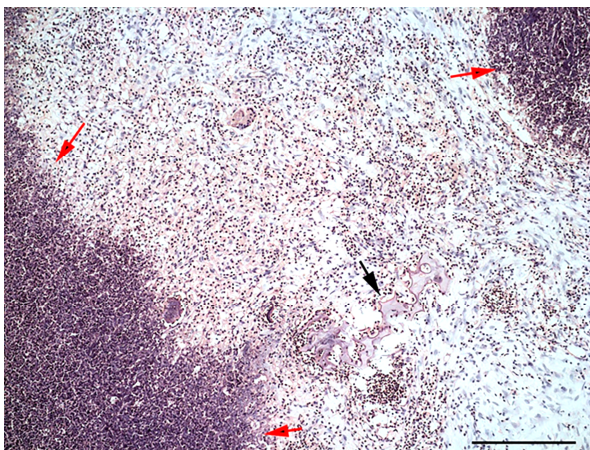


Рис. 5. Зона некроза (черные стрелки) и инфильтрата (красные стрелки) (гнойный очаг) фрагмента кости кролика через 7 сут после начала моделирования гнойного остеомиелита. Окраска гематоксилином и эозином, шкала – 400 мкм.

Fig. 5. Necrosis zone (black arrows) and infiltrate (red arrows) (purulent focus) of a rabbit bone fragment 7 days after the start of purulent osteomyelitis modeling. Hematoxylin and eosin staining, scale – 400 μ m.

между клетками и сосудами. В участках выраженного воспаления сохранялись признаки коагуляционного некроза клеток костного мозга, при этом некротические массы окрашивались гомогенно.

Трабекулы костной ткани сохраняли свою структуру, но уже наблюдались признаки их повреждения в виде разрежения межтрабекулярного пространства. Воспалительная реакция периоста характеризовалась выраженным отеком, разволокнением коллагеновых и эластических волокон. Наружная поверхность кортикальной кости становилась неровной. На трабекулах кости практически

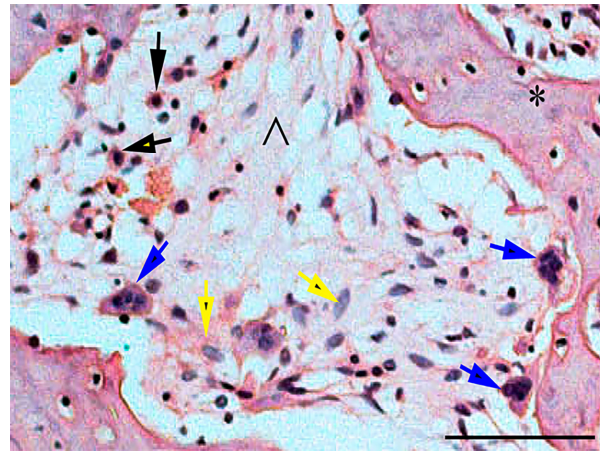


Рис. 4. Участок, содержащий остеокласты (синие стрелки), фибробласты (желтые стрелки), макрофаги (черные стрелки) на большом увеличении. Обозначения: * – трабекулы, ^ – отечное пространство между трабекулами. Окраска гематоксилином и эозином, шкала – 100 мкм.

Fig. 4. Area containing osteoclasts (blue arrows), fibroblasts (yellow arrows), macrophages (black arrows) at high magnification. Legend: * – trabeculae, ^ – edematous space between trabeculae. Hematoxylin and eosin staining, scale – 100 μ m.

не наблюдались остеобласты, но обнаруживались единичные многоядерные гигантские клетки – остеокласты, которые, вероятно, активно резорбировали минерализованную кость. Эти клетки имели крупные размеры (до 30–40 мкм в диаметре), многоядерную структуру (до 5 ядер) и эозинофильную цитоплазму. Сосудистая сеть характеризовалась появлением сосудов с признаками острого тромбирования (рис. 4). Становилась заметной гофрированная кайма, что указывало на начало секреции кислот и протеолитических ферментов. Процесс бактериального некроза костной ткани продолжался, трабекулы становились более эозинофильными, ядра остеоцитов – пикнотичными или полностью отсутствовали.

В очагах гнойного воспаления наблюдались мелкие зоны, представленные фрагментами разрушенных клеток, фибрином и детритом (рис. 5). Структура ткани в этих областях была полностью утрачена. Красный костный мозг инфильтрировался воспалительными клетками, которые заполняли полости между трабекулами костной ткани. Клеточные элементы в очагах воспалительной инфильтрации становились более разнородными. Наряду с нейтрофилами, находящимися на разных стадиях дегенерации, выявлялись единичные макрофаги амёбовидной формы, которые фагоцитировали разрушенные клетки и детрит. Появлялись лимфоциты и плазматические клетки, что указывало на начало перехода от острой фазы к подострой. Сохранялся отек интерстициального пространства и зоны коагуляционного некроза клеток костного мозга и костной ткани (рис. 6). Таким образом, микроскопическая картина,

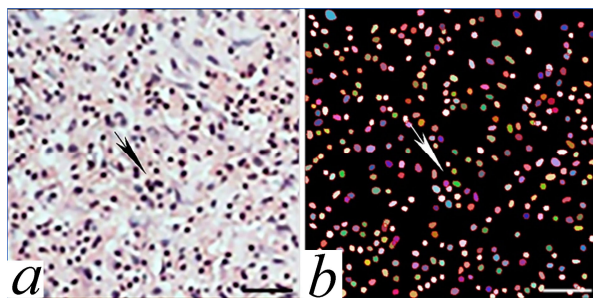


Рис. 6. Зона интереса (a) в расположении инфильтрата и ее сегментация с помощью StarDist (b) для подсчета численной плотности клеток. На маске изображения показатель Q2 [Q1–Q3] равен 2175 [1805–2280]/мм². Окраска гематоксилином и эозином, шкала – 50 мкм.

Fig. 6. Zone of interest (a) in the location of the infiltrate and its segmentation using StarDist (b) to calculate the numerical density of cells. On the image mask, the index Q2 [Q1–Q3] is 2175 [1805–2280]/mm². Hematoxylin and eosin staining, scale – 50 μm.

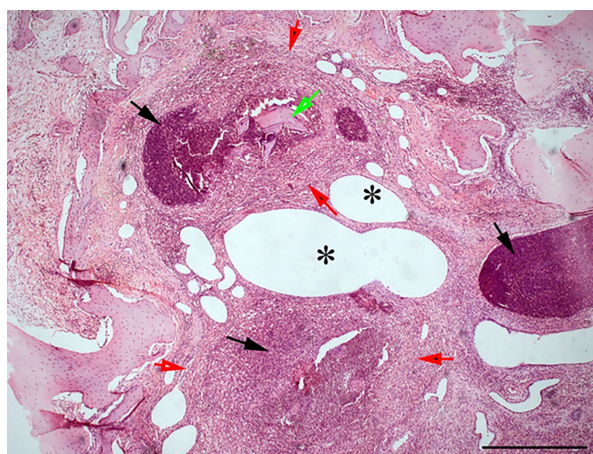


Рис. 7. Многочисленными зоны инфильтрата между трабекулами через 14 сут моделирования гнойного остеомиелита. Красные стрелки – демаркационные зоны, зеленая стрелка – зона некроза кости и нейтрофильный инфильтрат, * – зоны отека. Окраска гематоксилином и эозином, шкала – 400 мкм.

Fig. 7. Numerous zones of infiltration between trabeculae after 14 days of modeling purulent osteomyelitis. Red arrows are demarcation zones, light green arrow is the zone of bone necrosis and neutrophilic infiltrate, * – is the zone of edema. Hematoxylin and eosin staining, scale – 400 μm.

характерная для седьмого дня развития острого гнойного остеомиелита у кролика, сводилась к инфильтрации костного мозга, признакам некроза ткани, активации остеокластов и началу деструкции трабекулярных структур. Изменения сопровождались гиперемией, отеком и формированием начальной демаркационной зоны.

Таким образом, микроскопическая картина, характерная для седьмого дня развития острого гнойного остеомиелита у кролика, сводилась к инфильтрации костного мозга, признакам некроза ткани, активации остеокластов и началу деструкции трабекулярных структур. Изменения сопровождались гиперемией, отеком и формированием начальной демаркационной зоны.

Через 14 сут после начала остеомиелитического процесса отмечали многочисленные зоны инфильтрации в межтрабекулярном пространстве (рис. 7). Костный мозг в патологически измененных отделах был полностью пропитан воспалительными клетками, которые заполняли полости между резорбированными трабекулами костной ткани. Отек интерстициального пространства и обширные зоны коагуляционного некроза клеток костного мозга сохранялись. Преобладающими клеточными элементами были нейтрофилы, но их количество, в сравнении с предыдущими сроками, уменьшалось, вероятно, за счет разрушения клеток и формирования гнойного детрита с четкой границей. Гиперемия оставалась выраженной, сосуды микроциркуляторного русла были резко расширены, с признаками тромбоза и склероза.

Трабекулы костной ткани частично были разрушены, особенно в зонах, прилегающих к воспалительному очагу (рис. 8a). Выявлялись фрагменты деструктивно измененных, но еще сохраняющих архитектуру, костных трабекул. В результате краевой деминерализации в этой зоне происходило вымывание минерального компонента (просветление) и расщепление коллагенового матрикса в виде бахромы по краю костных фрагментов. Между волокнами были видны клетки воспалительного инфильтрата. Некоторые трабекулы подвергались полному лизированию, также встречались очаги аваскулярного некроза кости (рис. 8b).

Между интактной и некротизированной тканями выявлялась демаркационная зона, состоящая из очагов плотной воспалительной инфильтрации, представленной макрофагами и нейтрофильными лейкоцитами (рис. 9). Гиперемия оставалась выраженной.

Необходимо отметить, что в этот период в зонах снижения воспалительной инфильтрации были обнаружены признаки формирования молодой костной ткани: появлялись скопления коллагеновых волокон по типу грубоволокнистой провизорной костной ткани или даже остеонидные трабекулы, окруженные активными остеобластами (рис. 10).

Через 14 сут в зоне остеомиелитического процесса костный мозг был частично замещен грануляционной тканью, которая формировалась на месте детрита. При этом воспалительная инфильтрация становилась менее выраженной по сравнению с 3-ми и 7-ми сут эксперимента (табл. 1). Нейтрофилы встречались реже и локализовались преимущественно в зонах, окружающих некротические массы. В более отдаленных от сохраняющихся участков некроза областях обнаруживались преимущественно лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги, что указывало на переход воспаления в подострую и хроническую фазу. Отек интерстициального пространства снижался и был выражен

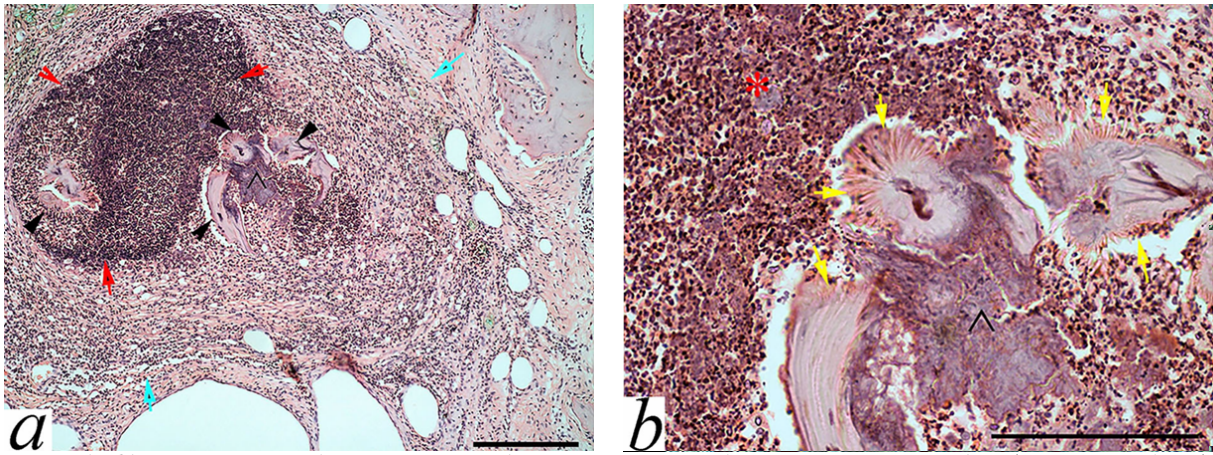


Рис. 8 (а, б). Зона некроза (черные стрелки) и инфильтрата (красные стрелки и *) нейтрофилов (гнойный очаг) фрагмента кости кролика через 14 сут после начала моделирования гнойного остеомиелита. Зеленые стрелки – демаркационная зона с признаками грануляционной ткани вокруг гнойника, ^ – остеокласты, желтые стрелки – результат взаимодействия гофрированного края остеокласта и подлежащей кости (виде частоккола). Окраска гематоксилином и эозином, шкала (а) – 400 мкм, (б) – 200 мкм.

Fig. 8 (a, b). Necrosis zone (black arrows) and infiltrate (red arrows and *) of neutrophils (purulent focus) of a rabbit bone fragment 14 days after the start of purulent osteomyelitis modeling. Light green arrows – demarcation zone with signs of granulation tissue around the abscess, ^ – osteoclasts, yellow arrows – the result of interaction of the corrugated edge of the osteoclast and the underlying bone (in the form of a picket fence). Hematoxylin and eosin staining, scale (a) – 400 μ m, (b) – 200 μ m.

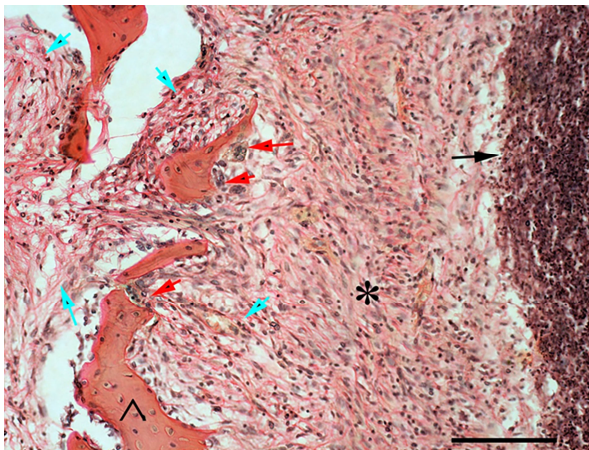


Рис. 9. Фрагмент демаркационной зоны (*) с признаками активации ремоделирования кости (^) – ее разрушение остеокластами (красные стрелки) и образованием большого количества новой коллагеновой ткани (зеленые стрелки). Черная стрелка – инфильтрат и детрит через 5 сут после начала моделирования гнойного остеомиелита. Окраска гематоксилином и эозином, шкала – 200 мкм.

Fig. 9. Fragment of the demarcation zone (*) with signs of bone remodeling activation (^) – its destruction by osteoclasts (red arrows) and formation of a large amount of new collagen tissue (light green arrows). Black arrow – infiltrate and detritus 5 days after the start of purulent osteomyelitis modeling. Hematoxylin and eosin staining, scale – 200 μ m.

умеренно (табл. 1). Трабекулы костной ткани были частично разрушены, лишены кровоснабжения, что становилось морфологическим субстратом образования секвестров. В других отделах на поверхности трабекул между демаркационной зоной и костью обнаруживались многоядерные гигантские клетки

(остеокласты), которые участвовали в ее начинающемся ремоделировании.

Таким образом, гистологическая качественная микроскопическая картина на 14-е сут эксперимента подтверждала характерные для начинающейся хронизации остеомиелита процессы: формирование грануляционной ткани, снижение выраженности гнойного воспаления, активацию остеокластов и начало репаративных процессов (формирование остеоида). При этом сохранялись зоны некроза и склероза костной ткани, а также демаркационные зоны вокруг секвестров.

Степень минерализации костной ткани при окраске гематоксилином и эозином визуально оценивали по интенсивности окрашивания трабекул (табл. 1) и с помощью программы ImageJ 1.53 по яркости пикселей (табл. 3). Полуколичественный метод позволил выявить начальные признаки деминерализации, наличия остеокластов, резорбцию кости, появление зон остеоида (новообразованной, но еще не минерализованной кости).

Зона отека также определялась визуально на микроскопических срезах по ряду морфологических признаков (табл. 2) и морфометрически (табл. 3).

Уже на этапе качественной оценки препаратов удалось выявить признаки, указывающие на наличие интерстициального отека, который чаще всего локализовался в красном костном мозге, в периостальной области, в прилежащих мягких тканях.

По данным морфометрии, уровень минерализации трабекул прогрессивно снижался с 1235 [1180–1240] НУ в контроле до 835 [750–850] на 14-е сут (табл. 3 и 4). Использовалась шкала градаций серого цвета (0–255)

Таблица 1 / Table 1

Полуколичественная оценка степени минерализации бедренной кости
Semi-quantitative assessment of femoral bone mineralization degree

Степень минерализации	Описание препарата
Высокая (нормальная)	Трабекулы окрашиваются в розово-красный цвет (эозинофильно), имеют плотную структуру и чёткие границы
Сниженная / не полностью минерализованная	Трабекулы становятся более бледными или приобретают базофильный оттенок (синеватый) – говорит о преобладании остеоида (ещё не минерализованного матрикса)
Некротизированная кость	Гомогенная эозинофилия без ядер остеоцитов – признак девитализации ткани

Таблица 2 / Table 2

Полуколичественная оценка проявлений отека-набухания в зоне остеомиелита бедренной кости
Semi-quantitative assessment of edematous-swelling manifestations in the zone of femoral osteomyelitis

Признак	Описание
Расширение интерстициального пространства	Просвет между клетками увеличен за счет накопления жидкости
Базофильное окрашивание внеклеточного матрикса	Отек вызывает «размытие» тканей – межклеточное вещество становится более интенсивно базофильным (синеватым) из-за скопления жидкости и белков
Смещение клеточных элементов	Клетки (например, остеобласты, фибробласты) становятся менее плотно упакованными, их ядра удалены друг от друга
Нарушение архитектоники ткани	Структура мягких тканей и костного мозга теряет четкость

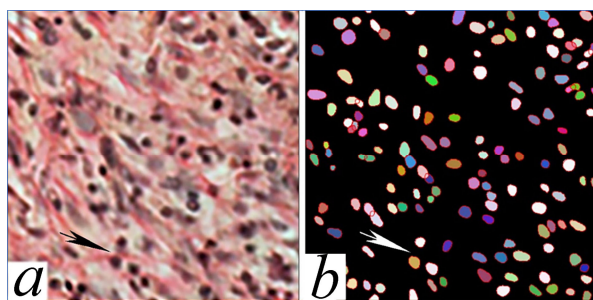


Рис. 10. Зона интереса (а) в расположении формирования регенерата и ее сегментация с помощью StarDist (b) для подсчета численной плотности клеток (3025/мм²). Окраска гематоксилином и эозином, шкала – 50 мкм.

Fig. 10. Zone of interest (a) at the location of regenerate formation and its segmentation using StarDist (b) for cell density counting (3025/mm²). Hematoxylin and eosin staining, scale – 50 µm.

при сканировании срезов (ImageJ) с последующим переводом в показатели денситометрии (HU).

Отек, выраженный в первые дни, снижался к 14-м сут (табл. 3). Его максимальное значение было отмечено на 3-и сут, что свидетельствовало о нелинейной динамике и спаде острой фазы воспаления в конце наблюдения. Измеряли также площадь просвета между клетками, для этого использовали программы визуализации (ImageJ, Fiji) и модель StarDist. Выделяли область интереса (ROI) и рассчитывали площадь расширенных просветов (мкм²).

Таким образом, гистологические изменения при остеомиелите у кролика включали нейтрофильную инфильтрацию, массивное некротизирование, формирование грануляционной ткани и начало фиброза. Эти изме-

нения являлись результатом воспалительного ответа организма на бактериальную инфекцию и деструктивных процессов. Начальный воспалительный ответ (3-и сут) характеризовался большим количеством нейтрофилов, гиперемией и отеком тканей. В костном мозге выявлялись признаки активации гемопоэза, небольшие участки некроза. Через 7 сут отмечали усиление воспаления и некроза. Нейтрофилы заполняли костный мозг, образуя очаги, формирующие гнойные массы. Появлялись участки омертвления костной ткани. Начиналось формирование грануляционной ткани вокруг очага воспаления. Через 14 сут увеличивались проявления некроза. Деструктивно измененные клетки и ткани замещались фиброзной тканью. Грануляционная ткань становилась более выраженной, с большим содержанием сосудов и фибробластов. Вокруг некротизированных участков наблюдали остеобласты, которые формировали новую костную ткань.

Клеточный состав инфильтратов при остеомиелите зависел от стадии процесса (острая, хроническая) и локализации относительно гнойного очага. Основные клеточные популяции представлены в табл. 5.

Из таблицы видно, что на фоне развития экспериментального остеомиелита наблюдалась характерная динамика клеточной популяции, отражающая смену фаз острого и хронического воспаления с активацией процессов деструкции и репарации. В острую фазу (3–7-е сут) отмечался массивный, на порядки выше контрольных значений приток нейтрофилов в костный мозг с пиком на 7-е сут, что свидетельствовало о разгаре гнойного

Таблица 3 / Table 3

Морфометрические параметры макроскопической оценки бедренной кости в зоне экспериментального остеомиелита, Q2 [Q1–Q3]
Morphometric parameters of macroscopic assessment of the femur in the zone of experimental osteomyelitis, Q2 [Q1–Q3]

Параметр	Контроль	3 сут	7 сут	14 сут
Относительная площадь некротической ткани (%)	0 [0–0]	15 [12–18]; p=0,001*	25 [21–28] p=0,001*; p=0,01^	35 [30–40] p=0,001*; p=0,01^
Ширина демаркационной зоны (мкм)	0 [0–0]	520 [350–615]; p=0,001*	1025 [815–1230]; p=0,001*; p=0,001^	1540 [1105–1810]; p=0,001*; p=0,01^
Плотность костной ткани (минерализация трабекул, Хаунсфилда), HU	1235 [1180–1240]	1120 [970–1030]; p=0,04*	920 [860–940]; p=0,01*; p=0,01^	835 [750–850]; p=0,001*; p=0,02^
Площадь зоны отека (мкм ²) на 1 мм ² поля зрения	1950 [1100–4500]	150600 [130020–171205]; p=0,001*	100650 [85405–115060]; p=0,001*; p=0,02^	50240 [31020–69530]; p=0,001*; p=0,001^

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контролем, ^ – статистически значимые различия по сравнению с предыдущим сроком (Mann-Whitney test).

Таблица 4 / Table 4

Результаты множественного сравнения изученных независимых переменных в контроле и через 3, 7 и 14 сут после начала эксперимента
Results of multiple comparisons for the studied independent variables among the control group and at 3, 7, and 14 days post-experiment initiation

Параметр	Тест	df	Критерий H	P
Относительная площадь некротической ткани	Kruskal-Wallis	3	H = 22,3	0,01
Ширина демаркационной зоны	Kruskal-Wallis	3	H = 34,9	0,001
Минерализация трабекул	Kruskal-Wallis	3	H = 41,5	0,001
Площадь зоны отека в поле зрения	Kruskal-Wallis	3	H = 41,5	0,001

Таблица 5 / Table 5

Динамика клеточной инфильтрации и костного ремоделинга при экспериментальном остеомиелите, Q2 [Q1–Q3]
Dynamics of Cellular Infiltration and Bone Remodeling in Experimental Osteomyelitis, Q2 [Q1–Q3]

Параметр, на 1 мм ²	Контроль	3 сут	7 сут	14 сут	p*
Нейтрофилы	4,5 (2,0–7,0)	345 (278–425) ^a	755 (610–890) ^{ab}	115 (85–165) ^{abc}	<0,001
Остеоциты	350 (288–450)	195 (150–250) ^a	35 (15–65) ^{ab}	110 (75–160) ^{abc}	<0,001
Остеобласты	20 (14–26)	12 (8–15)	3 (1–4) ^b	38 (25–48) ^{bc}	<0,001
Остеокласты	3 (2–4)	11 (8–14) ^a	16 (13–19) ^{ab}	22 (18–27) ^{abc}	<0,001
Макрофаги	12 (8–17)	65 (45–85) ^a	210 (150–275) ^{ab}	350 (260–450) ^{abc}	<0,001
Плазмоциты	1 (0–1)	7 (5–9) ^a	20 (15–26) ^{ab}	65 (45–85) ^{abc}	<0,001

Примечание: * – p-уровень рассчитан с помощью Kruskal-Wallis test; n=20. Надстрочные индексы обозначают группы, с которыми есть статистически значимые различия (p < 0.05, Mann-Whitney test с поправкой Бонферрони): ^a – с контрольной группой; ^b – с 3-ми сут; ^c – с 7-ми сут.

воспаления. При этом общая численная плотность клеток в очагах (гнойниках) была на уровне 5270 [4950–6470]/мм², между гнойниками – 2175 [1805–2280]/мм². Параллельно прогрессировал некроз костной ткани, о чем свидетельствовало снижение плотности остеоцитов на 90% к 7-м сут. Костно-репаративный потенциал был резко угнетен, что проявлялось снижением количества остеобластов. В этот же период наблюдалась активация остеокластической резорбции и интенсивная инфильтрация макрофагами и плазмócитами.

К 14-м сут микроскопическая картина трансформировалась в хроническую фазу. Инфильтрация нейтрофилами, хотя и оставалась значительной, существенно снизилась по сравнению с пиком (7-е сут), уступая доминирующую роль клеткам хронического воспаления: плотность макрофагов и плазмócитов достигла максимума. Деструктивный процесс оставался активным, о чем свидетельствовало наибольшее увеличение количества остеокластов. Ключевым признаком начала репарации стало не только восстановление популяции остеоцитов, но и прирост численной плотности остеобластов, свидетельствующих, вероятно, о запуске восстановления костной ткани на фоне хронического воспаления.

Все изученные параметры показали достаточную или высокую мощность (>70%) при объеме выборки в 10 полей зрения на группу. Наибольшая мощность была достигнута для параметров «нейтрофилы», «минерализация» и «отек» (>95%), что связано с выраженным эффектом и относительно низкой вариабельностью данных.

В литературе описаны десятки моделей остеомиелита [6, 15, 19, 22, 23]. Используемая в данном исследовании интрамедуллярная модель на кроликах, индуцированная инородным телом (катетером) и *Staphylococcus aureus*, является классической и хорошо воспроизводит посттравматический/послеоперационный остеомиелит человека [6]. Прямое введение стандартизированной дозы (1×10^8 КОЕ/мл) обеспечивает высокий процент выживания бактерий и контролируемую тяжесть процесса. В отличие от модели C.W. Norden, отсутствие химического склерозанта делает модель менее агрессивной и более соответствующей реальному патогенезу инфекции на инородном теле [6].

Проведенное исследование выявило типичную динамику, последовательно проходящую стадии острого гнойного воспаления, некроза, демаркации и начала репарации, что демонстрирует сложное взаимодействие деструктивных и компенсаторных механизмов [1, 14]. На 3-и сут наблюдалась картина острого серозно-гнойного воспаления с массивной нейтрофильной инфильтрацией, что инициирует каскад воспалительных реакций [13, 24]. Важным ранним событием было появление

очагов некроза и начало формирования демаркационной зоны [7], а также активация остеокластов, свидетельствующая о старте костной резорбции [18, 20].

К 7-м сут воспаление достигло пика, однако начались репаративные процессы с формированием грануляционной ткани по периферии некроза [10, 11]. Появление плазмócитов указало на переход к адаптивному иммунному ответу [25]. К 14-м сут появились признаки хронизации: в инфильтрате стали доминировать макрофаги и лимфоидные клетки [1, 26], сформировались секвестры [9, 12, 16], но параллельно началась попытка репарации, о чем свидетельствовало увеличение плотности остеобластов, хотя в условиях воспаления этот процесс часто неэффективен [8, 21].

Таким образом, модель достоверно воспроизводит ключевые этапы патогенеза остеомиелита человека [1, 14, 26]. Полученные количественные морфометрические параметры могут служить объективными биомаркерами для определения стадии процесса и доклинической оценки новых методов терапии.

В литературе описаны десятки моделей остеомиелита [6, 15, 19, 22, 23]. Представленная в исследовании модель является классической интрамедуллярной моделью остеомиелита, индуцированного инородным телом (катетером) и инфекционным агентом. Метод введения инфекционного агента через заранее установленный катетер напрямую в костномозговой канал обеспечивает стандартизацию и высокий процент развития остеомиелита. Модель точно имитирует посттравматический или послеоперационный остеомиелит, который часто связан с наличием инородных материалов и контаминацией *Staphylococcus aureus* – наиболее частым возбудителем (до 80%). Использование определенной концентрации (1×10^8 КОЕ/мл) и объема позволяет контролировать тяжесть процесса и сравнивать результаты между группами. Кролики – общепринятая модель в подобных исследованиях. Размер их кости позволяет проводить хирургические манипуляции, рентгенологический и гистологический анализ, что затруднительно на мелких грызунах (мышах, крысах). Такая модель лучше всего подходит для изучения острой и подострой фаз заболевания. В отличие от классической модели C.W. Norden [6], в ней нет химического склерозанта, что делает эту модель менее агрессивной и более соответствующей реальному патогенезу инфекции на инородном теле.

Проведенное гистологическое исследование выявило типичную и хорошо воспроизводимую динамику развития экспериментального остеомиелита в бедренной кости кроликов, последовательно проходящую стадии острого гнойного воспаления, некроза, демаркации и начала репарации. Наши данные убедительно демонстрируют сложную динамичную взаимосвязь между деструктив-

ными процессами, обусловленными бактериальной инфекцией и воспалительным ответом, и компенсаторно-репаративными механизмами организма [1, 14].

На ранней стадии (3-и сут) наблюдалась картина острого серозно-гнойного остеомиелита, характеризующаяся массивной нейтрофильной инфильтрацией костного мозга, гиперемией и выраженным отеком. Нейтрофилы, являющиеся первыми эффекторами врожденного иммунитета, активно мигрируют в очаг инфекции для фагоцитоза патогенов и секреции антимикробных пептидов и провоспалительных цитокинов, что инициирует каскад воспалительных реакций [13, 24]. Важным ранним признаком, отмеченным в нашем исследовании, было появление очагов коагуляционного некроза и начало формирования демаркационной зоны. Это соответствует классическим представлениям о том, что организм уже на начальных этапах пытается отграничить инфекционный очаг [7]. Одновременно с этим была зарегистрирована активация остеокластов, свидетельствующая о начале резорбции костной ткани. Увеличение количества и размеров остеокластов, появление у них гофрированной (щеточной) каймы является морфологическим свидетельством их функциональной активности для деминерализации и деградации органического матрикса кости [18, 20].

К 7-м сут воспалительный процесс достигал своего пика, что проявлялось максимальной плотностью нейтрофильной инфильтрации и прогрессированием некроза костного мозга с формированием абсцессов. Однако именно на этой стадии начинались и первые организованные репаративные процессы. Ключевым наблюдением стало появление грануляционной ткани по периферии некротических очагов. Формирование грануляционной ткани, состоящей из новообразованных капилляров, фибробластов и клеток воспаления (включая макрофаги и плазмодциты), является универсальным механизмом отграничения зоны некроза и создания основы для последующей регенерации или фиброза [10, 11]. Появление значительного количества плазматических клеток, как отмечено в наших результатах, указывает на переход от врожденного иммунитета к адаптивному и начало гуморального иммунного ответа [25].

На 14-е сут модель демонстрировала признаки хронизации процесса. Хотя нейтрофильная инфильтрация оставалась значительной, ее интенсивность снижалась, а в клеточном инфилtrate начинали доминировать макрофаги и лимфоидные клетки, что является патогномоничным признаком хронического остеомиелита [1, 26]. Деструктивный процесс оставался активным, о чем свидетельствовало увеличение количества остеокластов и формирование четко очерченных секвестров – фрагментов некротизированной кортикаль-

ной кости, лишенных кровоснабжения и окруженных пиогенной мембраной. Секвестрация является ключевым диагностическим признаком хронического остеомиелита, поддерживающим персистенцию инфекции и невозможности проникновения в эту зону иммунокомпетентных клеток и антибиотиков [9, 12, 16].

Парадоксальным, но закономерным явлением на этой стадии стало начало репарации. Несмотря на активную резорбцию, мы наблюдали статистически значимое увеличение плотности остеобластов. Это указывает на попытку организма запустить костеобразование, однако в условиях персистирующего воспаления этот процесс зачастую неэффективен и ведет к формированию патологической, незрелой кости или фиброзной ткани [8, 21]. Данные количественного анализа клеточной популяции (табл. 5) убедительно подтверждают эту динамику: пик нейтрофилов на 7-е сут с последующим спадом к 14-м сут и одновременный монотонный рост числа макрофагов и плазмодцитов, отражающий хронизацию.

Следовательно, динамика патоморфологических изменений при использованной модели экспериментального остеомиелита у кроликов имеет четкую временную зависимость и полностью соответствует современным представлениям о патогенезе этого заболевания [1, 14, 26]. Выявленные гистологические и цитологические маркеры (соотношение нейтрофилы/макрофаги, активность остеокластов, появление остеобластов на фоне воспаления) могут служить надежными биомаркерами для определения стадии патологического процесса при доклинической оценке эффективности новых методов терапии остеомиелита.

Морфометрический анализ данного исследования демонстрирует патоморфологические изменения при остеомиелите и позволяет: выделить четкие стадии воспаления: острая, подострая, организация; использовать морфометрические параметры как объективные показатели тяжести и стадии заболевания; продемонстрировать значимость демаркационной зоны как фактора локализации воспаления; подчеркнуть роль остеокластов в деструкции кости и remodelировании при остеомиелите. Сравнение с литературой показывает, что данная модель остеомиелита у кроликов хорошо воспроизводит человеческую патологию по морфологическим и временным характеристикам, что делает её подходящей для изучения новых методов лечения и профилактики остеомиелита.

Полученные результаты подтверждают развитие острого гнояного остеомиелита у кроликов с характерными гистологическими признаками: инфильтрацией костного мозга нейтрофилами, некрозом ткани, активацией остеокластов и формированием демаркационной зоны. Статистически значимые разли-

чия между контрольной и экспериментальными группами позволяют использовать представленные параметры как количественные морфометрические маркеры воспалительной активности и деструкции кости. Полученные данные могут лечь в основу дальнейших исследований по оценке эффективности антибактериальных, противовоспалительных и остеопротективных препаратов.

Заключение

В настоящем исследовании в остром эксперименте у кроликов была успешно воспроизведена классическая динамика развития острой и подострой костной инфекции, соответствующая стадийности течения остеомиелитического процесса у человека. Модель продемонстрировала четкую последовательность стадий.

Полученные количественные морфометрические данные объективно отражают ключевые патогенетические процессы – клеточную инфильтрацию, костную резорбцию и начало ремоделинга. Выявленные параметры, такие как соотношение нейтрофилов и макрофагов, активность остеокластов и появление остеобластов на фоне воспаления, могут служить надежными биомаркерами для оценки стадии и тяжести остеомиелита в доклинических исследованиях новых терапевтических стратегий.

Список источников / References

1. Миронов С.П., Цискарашвили А.В., Горбатюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2019;25(4):610–621. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621. Mironov SP, Tsiskarashvili AV, Gorbatiuk DS. Khronicheskii posttravmaticheskii osteomielit kak problema sovremennoi travmatologii i ortopedii (obzor literatury). *Genii ortopedii*. 2019;25(4):610–621. (In Russ.).
2. Римащевский Д.В., Ахтямов И.Ф., Федулчев П.Н., Устазов К.А., Abdul B., Молдакулов Ж.М., Зиновьев М.П. Патогенетические особенности лечения хронического остеомиелита (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2021;27(5):628–635. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-5-628-635. Rimashevskii DV, Akhtiamov IF, Fedulichev PN, Wessam Z, Ustazov KA, Abdul B, Moldakulov ZHM, Zinovev MP. Patogeneticheskie osobennosti lecheniia khronicheskogo osteomielita (obzor literatury). *Genii ortopedii*. 2021;27(5):628–635. (In Russ.).
3. Розова Л.В., Годовых Н.В. Антибиотикорезистентность возбудителей хронического посттравматического остеомиелита. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(1):63–67. Rozova LV, Godovykh NV. Antibiotikorezistentnost' возбуdivitelei khronicheskogo posttravmaticheskogo osteomielita. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2016;18(1):63–67. (In Russ.).
4. Скурихина Ю.Е., Папынов Е.К., Зайцева Е.А., Шичалин О.О. Особенности формирования бактериальных биопленок на керамике различного состава, используемой для ортопедического эндопротезирования. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;1:50–54. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-50-54. Skurikhina YuE, Papynov EK, Zaitseva EA, Shichalin OO. Osobennosti formirovaniya bakterial'nykh bioplenok na keramike razlichnogo sostava, ispol'zuemoi dlya ortopedicheskogo endoprotezirovaniya. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2023;1:50–54. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-50-54. (in Russ.).
5. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423(6937):337–342. doi: 10.1038/nature01658.
6. Brady RA, Leid JG, Calhoun JH, Costerton JW, Shirliff ME. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006;52(1):13–22. doi: 10.1111/j.1574-695X.2007.00357.x.
7. Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nature Rev Rheumatol*. 2012;8(3):133–143. doi: 10.1038/nrrheum.2012.1.
8. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *International J Artificial Organs*. 2005;28(11):1067–1074. doi: 10.1177/039139880502801103.
9. Fritz JM, McDonald JR. Osteomyelitis: approach to diagnosis and treatment. *Physic Sportsmedicine*. 2008;36(1):50–54. doi: 10.3810/psm.2008.12.11.
10. Graves DT, Alshabab A, Albiero ML, Mattos M, Corrêa JD, Chen S, Yang Y. Osteocytes play an important role in experimental periodontitis in healthy and diabetic mice through expression of RANKL. *J Clin Periodontol*. 2018 Mar;45(3):285–292. doi: 10.1111/jcpe.12851.
11. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314–321. doi: 10.1038/nature07039.
12. Hajdu KS, Baker CE, Moore-Lotridge S.N., Schoenecker J.G. Sequestration and involucrum: understanding bone necrosis and revascularization in pediatric orthopedics. *Orthoped Clin North America*. 2024;55(2):233–246. doi: 10.1016/j.ocl.2023.09.005.
13. Kobayashi SD, Malachowa N, DeLeo F.R. Neutrophils and bacterial immune evasion. *J Innate Immunity*. 2018;10(5-6):432–441. doi: 10.1159/000487756.
14. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. 2004;364(9431):369–379. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16727-5.
15. Lucke M, Schmidmaier G, Sadoni S, Wildemann B, Schiller R, Stemberger A, Haas NP, Raschke M. A new model of implant-related osteomyelitis in rats. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2003 Oct 15;67(1):593–602. doi: 10.1002/jbm.b.10051.
16. Masters EA, Trombetta RP, de Mesy Bentley KL, Boyce BF, Gill AL, Gill SR, et. al. Evolving concepts in bone infection: redefining "biofilm", "acute vs. chronic osteomyelitis", "the immune proteome" and "local antibiotic therapy". *Bone*

- Res. 2019 Jul 15;7:20. doi: 10.1038/s41413-019-0061-z.
17. Masters EA, Ricciardi BF, Bentley KLM, Moriarty TF, Schwarz EM, Muthukrishnan G. Skeletal infections: microbial pathogenesis, immunity and clinical management. *Nat Rev Microbiol.* 2022 Jul;20(7):385-400. doi: 10.1038/s41579-022-00686-0
 18. Nauseef WM, Borregaard N. Neutrophils at work. *Nat Immunol.* 2014 Jul;15(7):602-11. doi: 10.1038/ni.2921.
 19. Norden CW. Experimental osteomyelitis. I. A description of the model. *J Infect Dis.* 1970 Nov;122(5):410-8. doi: 10.1093/infdis/122.5.410.
 20. Novack DV, Teitelbaum SL. The osteoclast: friend or foe? *Annu Rev Pathol.* 2008;3:457-84. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151431.
 21. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol.* 2008 Oct;19(5):459-66. doi: 10.1016/j.semcdb.2008.07.004.
 22. Huang S, Wen J, Zhang Y, Bai X, Cui ZK. Choosing the right animal model for osteomyelitis research: Considerations and challenges. *J Orthop Translat.* 2023 Nov 29;43:47-65. doi: 10.1016/j.jot.2023.10.001.
 23. Smeltzer MS, Thomas JR, Hickmon SG, Skinner RA, Nelson CL, Griffith D, Parr TR Jr, Evans RP. Characterization of a rabbit model of staphylococcal osteomyelitis. *J Orthop Res.* 1997 May;15(3):414-21. doi: 10.1002/jor.1100150314.
 24. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury.* 2006 May;37 Suppl 2:S59-66. doi: 10.1016/j.injury.2006.04.010.
 25. Zheng Y, Rudensky AY. Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nat Immunol.* 2007 May;8(5):457-62. doi: 10.1038/ni1455

Информация об авторах

Дзюба Герман Григорьевич – д-р. мед. наук, доцент, зав. кафедрой травматологии и ортопедии; Омский государственный медицинский университет; germanort@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4292-213X>

Акулинин Виктор Александрович – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии; Омский государственный медицинский университет; ул. Ленина, 12, Омск, 644099, Россия; v_akulinin@outlook.com
<https://orcid.org/0000-0001-6097-7970>
 SPIN 3806-2878

Ерофеев Сергей Александрович – д-р. мед. наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии; Омский государственный медицинский университет; esa_rncvto@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4499-0598>

Степанов Сергей Степанович – д-р мед. наук, старший научный сотрудник кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии; Омский государственный медицинский университет; serg_stepanov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0741-3337>
 SPIN 3241-2441

Горбач Елена Николаевна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории морфологии; НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова; gorbach.e@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>

Маркелова Марина Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии; Омский государственный медицинский университет; <https://orcid.org/0000-0002-5356-9669>

Гавриш Богдан Сергеевич – студент; Омский государственный медицинский университет; pahizefaloazavr@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0004-5282-5132>

Лысенко Сергей Владимирович – врач-хирург, заведующий отделением хирургии №3; Клинический медико-хирургический центр; <https://orcid.org/0009-0001-6261-1902>

Information about the authors

German G. Dzyuba – Doct. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Traumatology and Orthopedics Department; Omsk State Medical University; germanort@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4292-213X>

Viktor A. Akulinin – Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of Histology, Cytology and Embryology Department; Omsk State Medical University; v_akulinin@outlook.com
<https://orcid.org/0000-0001-6097-7970>
 SPIN 3806-2878

Sergei A. Erofeev – Doct. Sci. (Med.), Professor at the Traumatology and Orthopedics Department; Omsk State Medical University; esa_rncvto@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4499-0598>

Sergei S. Stepanov – Doct. Sci. (Med.), Senior Researcher of Histology, Cytology and Embryology Department; Omsk State Medical University; serg_stepanov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0741-3337>
 SPIN 3241-2441

Elena N. Gorbach – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of Laboratory of Morphology; Ilizarov Scientific and Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; gorbach.e@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>

Marina V. Markelova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at Department of Pathological Anatomy; Omsk State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-5356-9669>

Bogdan S. Gavrish – student; Omsk State Medical University; pahizefaloazavr@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0004-5282-5132>

Sergei V. Lysenko – surgeon, head of the surgery department No. 3; Clinical medical and surgical center; <https://orcid.org/0009-0001-6261-1902>

Статья поступила в редакцию 25.03.2025; одобрена после рецензирования 20.05.2025; принята к публикации 25.12.2025.
 Submitted 25.03.2025; Revised 20.05.2025; Accepted 25.12.2025.