

МНОГОФАКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПРОЦЕСС РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

Силантьева Т.А.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, e-mail: tsyl@mail.ru

В обзоре представлен анализ современных представлений о биологических функциях аскорбиновой кислоты, определяющих ее роль в процессе репаративного остеогенеза. Показано, что ее антиоксидантная, антигипоксанта, противовоспалительная, цитопротективная активность способствует снижению тяжести острого посттравматического периода. Участие в регуляции неоангиогенеза, гемостаза и гемодинамических параметров кровообращения имеет значение для адекватного кровоснабжения кости в области повреждения. Ее влияние на пролиферативную и биосинтетическую активность клеток кости подтверждено на всех стадиях клеточной и тканевой дифференциации. Все перечисленное характеризует аскорбиновую кислоту как мультифункциональное соединение, необходимое для репарации кости после ее повреждения. Есть основания рассматривать аскорбиновую кислоту в качестве многофункционального соединения для коррекции нарушений репаративного остеогенеза. Присутствие достаточного количества аскорбиновой кислоты необходимо для предотвращения развития вторичного посттравматического повреждения тканей, восстановления кровоснабжения, компенсации нарушений гемодинамики, регуляции костеобразования при заживлении переломов. Нужны дополнительные, хорошо спланированные доклинические и клинические исследования, поскольку на сегодняшний день невозможно рекомендовать конкретную дозу или способ введения витамина С из-за большой неоднородности имеющихся данных. Безопасность и низкая себестоимость официальных препаратов аскорбиновой кислоты делают ее привлекательной для применения в комплексной коррекции метаболизма костной ткани в посттравматическом периоде.

Ключевые слова: аскорбиновая кислота, перелом кости, остеогенез.

MULTIFACTORIAL EFFECT OF ASCORBIC ACID ON THE PROCESS OF REPARATIVE OSTEOGENESIS

Silanteva T.A.¹

FSBI «National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics» Ministry Healthcare, Kurgan, e-mail: tsyl@mail.ru

The author presents the analysis of modern concepts about the biological functions of ascorbic acid that allow to consider this acid as a stimulator of reparative osteogenesis process. The antioxidant, antihypoxant, anti-inflammatory, cytoprotective activity of ascorbic acid contributes to reducing the severity of the acute posttraumatic period. The participation of ascorbic acid in the processes of neoangiogenesis, hemostasis and regulation of circulation hemodynamic parameters is important for adequate bone blood supply in the zone of injury. Its stimulating effect on the proliferative and biosynthetic activity of bone cells manifests itself at all stages of cell and tissue differentiation. All the above mentioned characterizes ascorbic acid as a multifunctional compound for complex correction of bone repair disorders after injury. There are reasons to consider ascorbic acid as a multifunctional compound for the correction of bone repair disorders. The presence of a sufficient amount of ascorbic acid is necessary to prevent the development of secondary post-traumatic tissue damage, restore blood supply, compensate for hemodynamic disorders, and regulate bone formation during fracture healing. Additional, well-designed preclinical and clinical studies are needed, as it is currently not possible to recommend a specific dose or route of administration of vitamin C due to the large heterogeneity of available data. The safety and low cost of official ascorbic acid preparations make it attractive for use in the complex correction of bone tissue metabolism in the post-traumatic period.

Keywords: ascorbic acid, bone fracture, osteogenesis.

Согласно данным статистических исследований, переломы костей являются одними из наиболее часто встречающихся повреждений опорно-двигательной системы. Общее количество пострадавших с переломами в Российской Федерации стабильно составляет свыше 20% в общей структуре травматизма [1, с. 48; 2]. Около 90% пациентов получают адекватное

ортопедическое и остеотропное лечение, однако в 0,5–27% случаев наблюдаются осложнения в виде задержанного сращения и несращения костных отломков [3]. Актуальная задача сегодняшнего дня заключается в поиске путей компенсации нарушений костеобразования, способствующих снижению социальных затрат на медицинское обслуживание населения [4].

Наряду с хирургическими мероприятиями одним из перспективных направлений оптимизации репаративного остеогенеза является коррекция метаболизма костной ткани в посттравматическом периоде. Однако в российских клинических рекомендациях фармакологическая коррекция метаболизма костной ткани признана необходимой лишь при лечении патологических переломов, осложняющих остеопороз (Клинические рекомендации МЗ РФ «Патологические переломы, осложняющие остеопороз», 2022 г.). Рекомендовано применение препаратов, содержащих кальций (остеогенон, кальция карбонат) и лекарственные формы витамина D – колекальциферол, альфакальцидол (уровень убедительности рекомендации А, уровень достоверности доказательств 2); при удлинении срока консолидации переломов – препарат Терипаратид (уровень убедительности рекомендации С, уровень достоверности доказательств 4).

Однако в систематическом обзоре К. Barrios-Garay с соавт., посвященном исследованию клинического эффекта добавок аскорбиновой кислоты (витамина С) на регенерацию костей, показано, что данный препарат также ускоряет репаративный процесс. Выраженный стимулирующий эффект доказан при дефиците аскорбиновой кислоты (АК) в рационе и повышенной потребности для курящих и пациентов с гиперхолестеринемией [5].

На сегодняшний день употребление препаратов аскорбиновой кислоты рекомендовано лишь при лечении железодефицитной анемии (Клинические рекомендации МЗ РФ «Железодефицитная анемия», 2021 г.). Вместе с тем, АК оказывает комплексный мембраностабилизирующий, капилляроукрепляющий эффект, критически влияет на формирование коллагеновых волокон, способствует усвоению железа и нормализует процессы кроветворения, участвует в окислительно-восстановительных реакциях, функционировании иммунной системы (методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»). Ее физиологическая потребность для взрослых составляет 100 мг/сутки, а для детей – от 30 до 90 мг/сутки, однако, несмотря на многолетнюю положительную динамику обеспеченности витамином С, его дефицит в рационе жителей регионов России составляет от 1–2 до 16,2% [6, 7].

В связи с актуальностью проблемы в базах РИНЦ и MEDLINE был проведен библиографический поиск без ограничения глубины по ключевым словам: «аскорбиновая кислота», «перелом», «остеогенез», «ascorbic acid», «fracture», «osteogenesis».

Цель исследования – обоснование использования аскорбиновой кислоты в качестве доступного препарата для стимуляции заживления переломов на основании данных о механизмах ее участия в регуляции репаративного остеогенеза.

Антигипоксическая, антиоксидантная и противовоспалительная активность АК

Первая фаза репаративного процесса характеризуется выраженными нарушениями микроциркуляции в отломках кости, а также полным прекращением кровообращения непосредственно в зоне повреждения [8]. Ишемия является промоутером гипоксии, приводящей к недостаточности окислительно-восстановительных процессов и энергообеспечения тканей [8, 9]. Кратковременное влияние гипоксии на мезенхимальные стволовые клетки (МСК) – предшественники остеогенных клеток – не вызывает их гибели и активизирует экспрессию пептида антигипоксического пептида HIF-1 α . Однако длительная гипоксия в области повреждения вызывает угнетение функциональной активности и гибель МСК [10, 11]. Аскорбиновая кислота обеспечивает пролиферативную и биосинтетическую активность МСК в условиях долгосрочной гипоксии, регулируя деградацию и ингибирование HIF [12].

Внутриклеточная аскорбиновая кислота выполняет функцию резервного компонента дыхательной цепи, транспортируя электроны к молекулам плазматической мембраны (мембранным оксидоредуктазам, убихинону-10 и гидрофобному антиоксиданту альфа-токоферолу), снижая этим выраженность гипоксического поражения клеток [13]. Действие АК в качестве истинного антигипоксанта, снижающего уровень обменных процессов и потребление кислорода, подтверждено на экспериментальной модели гипоксии у мышей при превентивном внутрибрюшинном введении в дозе 100 мг/кг. Ее антигипоксическая активность сопоставима с таковой мексидола и комплексного соединения π Q1968 [14].

Аскорбиновая кислота является наиболее эффективным водорастворимым антиоксидантом в организме человека, нейтрализующим повреждающее действие свободных радикалов. Она играет роль первой и основной линии защиты в системе антиоксидантов плазмы крови, как непосредственно участвуя в связывании свободных радикалов и разрушении перекисей, так и взаимодействуя с SH-глутатионом и липидными антиоксидантами [14, 15].

Клинические исследования показывают, что витамин С необходим для хемотаксиса нейтрофилов в зону повреждения, фагоцитоза, окислительного взрыва, образования NO, апоптоза и NETоза. NETоз активизируется при супрафизиологических плазменных концентрациях 5 мг/мл и выше в плазме крови, которые достигаются исключительно при внутривенном введении АК от 10 г и более. Внутриклеточный аскорбат может действовать как антиоксидант, в то время как окисленная форма дегидроаскорбат (ДГК) может

восстанавливать продукцию активных форм кислорода (АФК) и оксида азота (NO) для микробицидной активности. Активированные нейтрофилы накапливают витамин С в 10 раз больше, чем в норме, при этом из-за его активного использования в посттравматическом периоде его концентрация в плазме и нейтрофилах быстро снижается. АК необходима для естественного апоптоза нейтрофилов через 12–24 часа после их высвобождения в кровотоки. В условиях дефицита витамина С нейтрофилы превращаются в некротические клетки, усиливающие системное воспаление [16]. В этом случае нейтрофилы негативно влияют на процесс заживления перелома, поскольку высвобождаемые ими свободные радикалы индуцируют гибель клеточного пула в зоне сращения [17]. Данное негативное влияние может быть компенсировано профилактическим приемом аскорбата не менее 100–200 мг/день [18]. АК в концентрации 750–3000 мкМ способна почти полностью подавлять продукцию тромбоцитами активных форм кислорода *in vitro*, при этом содержание супероксид-аниона снижается на 60% [19]. На экспериментальной модели сочетанной боевой травмы, включающей перелом бедренной кости свиньи с контролируемым кровоизлиянием, продемонстрировано подавление дисфункционального воспаления и повреждения ДНК после переливания лиофилизированной аутологичной плазмы крови, восстановленной до 50% исходного объема забуференным раствором аскорбиновой кислоты в концентрации от 7,5 мМ до 20 мМ [20].

Следовательно, присутствие достаточного количества аскорбиновой кислоты необходимо для предотвращения вторичного посттравматического повреждения тканей.

Ангиотропная активность АК

Возобновление кровоснабжения в области перелома является необходимым условием инициирования пролиферации, клеточно-тканевой дифференциации, смены катаболической фазы репаративного процесса на анаболическую [21]. АК играет важную роль в обеспечении функционирования сосудистого русла. Она необходима для стимуляции пролиферации и подавления апоптоза эндотелиоцитов, синтеза коллагена IV типа в базальной мембране сосудов. Аскорбат обеспечивает оптимальное функционирование ферментов, участвующих в транскрипции фактора гипоксии HIF-1 α – индуктора экспрессии ангиогенных факторов роста VEGF, PDGF, FGFs, PDGF, TGF- β [11, 22].

Участие витамина С в коррекции дисфункций эндотелия подтверждено *in vitro* в присутствии активатора внутриклеточного окислительного метаболизма – тиазинового красителя метиленового синего; присутствие 0,5 мМ АК и 5 мМ D-глюкозы оказывает синергичное цитопротективное влияние, снижая степень окислительного стресса в культуре эндотелиоцитов [23]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) увеличивает проницаемость эндотелиальной выстилки сосудов микроциркуляторного русла, что вызывает отек тканей. АК

в концентрации от 13 до 100 мкМ восстанавливает проницаемость эндотелиального барьера [24] и, следовательно, снижает выраженность отека тканей в посттравматическом периоде. Ранняя цинга вызывает нарушение эндотелия сосудов, которое напоминает атеросклероз и полностью обратимо при ежедневном потреблении около 200 мг аскорбиновой кислоты. Вопрос об оптимальных клеточных и внеклеточных концентрациях аскорбата еще не решен, однако известно, что патологические состояния и заболевания (атеросклероз, диабет с низким гликогемическим контролем, воспалительные нейродегенеративные заболевания, сепсис, гемодиализ, курение, плохое питание) сопровождаются его системным или локальным дефицитом [22].

Таким образом, аскорбиновая кислота является необходимым фактором для устранения дисфункциональных нарушений и восстановления кровоснабжения в области костной травмы.

Модуляция АК параметров кровообращения и гемостаза

Переломы костей скелета и связанные с ними повреждения кровеносных сосудов вызывают нарушения гемодинамики в травмированной области. Ранний посттравматический период является чрезвычайно сложным вследствие наиболее выраженного снижения кровотока, значительного отека тканей в области повреждения, что обуславливает наибольшее количество послеоперационных осложнений [24]. В течение первых 5 суток развиваются нарушения эластико-тонических свойств всех звеньев артериального русла и затруднение венозного оттока. На уровне микроциркуляции отмечена вазоконстрикция артериальных сосудов малого калибра, что значительно снижает перфузию тканей и уменьшает индекс доставки кислорода. Положительная динамика репаративных процессов тесно связана с восстановлением кровоснабжения пароссальных тканей травмированного сегмента [25, 26].

Аскорбиновая кислота необходима для генерации оксида азота, участвующего в модуляции кровотока. Установлено, что ее однократный пероральный прием в дозе 2 г и инфузия 50 мг/мл в течение 10 мин улучшают кровоснабжение мышц и повышают их работоспособность. Механизм этого явления заключается в активизации эндотелиальной синтазы оксида азота, не связанной с антиоксидантной активностью аскорбата и обуславливающей вазодилатацию артериальных сосудов малого калибра [27, 28].

Коррекция нарушений гемодинамики области перелома может быть достигнута улучшением реологических свойств крови. Установлено, что аскорбиновая кислота в концентрации 3 мг/мл и выше *in vitro* и при внутривенном введении здоровым курящим и не курящим испытуемым тормозит агрегацию тромбоцитов. Механизм антитромботического эффекта АК заключается в усилении высвобождения оксида азота полиморфноядерными

лейкоцитами, который активирует растворимую гуанилатциклазу, являющуюся известным негативным регулятором активации тромбоцитов [29].

Поскольку активность остеогенеза при лечении переломов в значительной степени зависит от кровоснабжения костной и окружающих мягких тканей [21], данные эффекты действия АК могут быть использованы в посттравматическом периоде.

Влияние АК на процесс репаративного остеогенеза

Согласно современным научным данным, аскорбиновая кислота эпигенетически управляет остеогенной дифференциацией и функционированием костных клеток, модулируя доступность хроматина и регулируя транскрипционную активность. АК регулирует деметилирование гистонов (H3K9me3 и H3K27me3) и способствует ТЕТ-опосредованному гидроксиметилированию ДНК 5hmC в промоторах, энхансерах и суперэнхансерах рядом с костно-специфическими генами. Эта эпигенетическая цепь запускает остеобластогенез, обеспечивая экспрессию всех основных про-osteогенных генов. Дифференцировка остеогенных клеток строго и постоянно зависит от витамина С [30]. В культуре эмбриональных стволовых клеток продемонстрирована индукция остеогенеза в присутствии 50–250 мкг/мл, остеокластогенеза – 50 мкг/мл АК [12]. Присутствие 50 мкМ аскорбиновой кислоты в инкубационной среде предупреждает индуцированное преламином А преждевременное старение мезенхимальных стволовых клеток субхондральной кости [31].

Витамин С влияет на гомеостаз экстрацеллюлярного клеточного матрикса, регулируя синтез и созревание коллагена, составляющего 90% фибриллярных белков костной ткани. АК в концентрации 50–100 мкМ положительно регулирует синтез неколлагеновых белков костного матрикса – остеоонектина и остеокальцина, а также фермента щелочной фосфатазы [5].

L-аскорбиновая кислота (витамин С) относится к незаменимым водорастворимым витаминам; приматы, морские свинки и крыланы утратили способность синтезировать АК из-за мутации в гене L-гулонолактонооксидазы (Gulo). Концентрация АК в организме человека при пероральном поступлении строго регулируется сразу несколькими механизмами, обеспечивающими ее содержание в плазме не более 80 мкМ. При этом в большинстве клеток млекопитающих поддерживаются высокие концентрации внутриклеточной АК, которые могут достигать 1–10 мМ [32].

Согласно данным экспериментальных исследований, содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови значительно снижается в течение первых 3 суток после перелома, а через 3 недели посттравматического периода постепенно возрастает до пиковых значений. Этот срок соответствует максимальной функциональной активности клеток костной мозоли [33]. Недостаток потребления аскорбиновой кислоты приводит к уменьшению объема

периостального регенерата [34] вследствие угнетения активности интрамембранозного и эндохондрального остеогенеза, а также ингибирования кальцификации периостально образованного хрящевого матрикса [35]. Наблюдаемые явления обусловлены необходимостью участия аскорбиновой кислоты в пролиферативной и биосинтетической активности регенерирующих скелетных тканей. Ухудшение синтеза коллагена, связанное с дефицитом аскорбата, коррелирует со снижением числа клеток, экспрессирующих мРНК остеобластов, – остеонектина, остеопонтина и матриксного GLA-протеина [35].

Установлено, что внутрибрюшинное введение аскорбата (200 мг/кг в сутки) в течение 3 суток до и трижды в неделю в течение 21 суток после моделирования перелома трубчатой кости у крыс ускоряет заживление; однако его сочетанное применение с витамином Е в те же сроки снижает стимулирующий эффект [36]. Внутрибрюшинные инъекции тех же доз аскорбата только лишь в послеоперационном периоде не оказывают заметного влияния на сращение костных отломков [37]. Тем не менее, внутрибрюшинное введение 500 мг/кг витамина С в послеоперационном периоде предотвращает негативное влияние свободнорадикального окисления, индуцированного стимуляцией нейтрофилов инъекциями зимозана, на заживление переломов плечевой кости [38].

Однократное внутримышечное введение 0,5 мг/кг аскорбиновой кислоты при расширении верхней челюсти крыс через 24 ч после травмы стимулирует ее оссификацию [39] и ускоряет заживление экспериментального перелома большеберцовой кости крыс [5]. Совместное инъекционное внутримышечное применение 500 мг/кг аскорбиновой кислоты и аскорбата кальция в сочетании с анаболическим гормоном метандростенолоном в течение 4 недель посттравматического периода ускоряет заживление перелома плечевой кости крыс на 50% [40].

Локальное очаговое введение 1 мл/сутки остеоиндуцирующей композиции, состоящей из аутологичной плазмы крови, официальных растворов 5% аскорбиновой кислоты и 40% глюкозы, взятых в объемном соотношении 7:2:1, в зону сращения отломков костей таза собак в течение 5 суток после травмы сокращает время консолидации более чем на 50% [41]. Однако аналогичное введение равных объемов официальных 5%-ных растворов АК и глюкозы либо 5%-ного раствора АК в том же периоде индуцирует формирование фиброзного сращения сопоставленных отломков вертлужной впадины [41, 42]. Очаговое введение раствора аскорбиновой кислоты (0,5 мг/кг) непосредственно в область нарушенного соединения верхнечелюстных костей крыс через 24 ч после травмы также предотвращает ее оссификацию [5].

При пероральном приеме АК прочность костной мозоли прямо пропорциональна ее содержанию в рационе экспериментальных животных с генетическим дефектом синтеза

аскорбиновой кислоты (оптимальная концентрация 1 мг/мл потребляемой жидкости) [43]. У пациентов с открытым переломом диафиза большеберцовой кости пероральный прием препарата, содержащего аскорбиновую кислоту, лизин, пролин и витамин В₆, на фоне стандартного хирургического лечения позволил сократить период консолидации отломков на 3 недели (в среднем до 10–14 недель) [44]. Ежесуточный пероральный прием витамина С в дозе 0,5–1 г ускорял консолидацию отломков и эффективно предотвращал развитие регионального болевого синдрома у пациентов с травмами костей запястья, стопы и голеностопного сустава [45, 46]. Использование пищевых добавок с витамином С в дозе 300 мг/день улучшало раннее послеоперационное заживление после имплантации зубов у пациентов с хроническим пародонтитом и у пациентов, пролеченных с использованием графтов GBR или Bio-Oss Collagen [47]. В то же время ежедневный прием АК в течение 50 дней после травмы не оказывал значимого влияния на результат лечения пациентов со смещенным или несмещенным переломом дистальной части лучевой кости в отдаленном периоде (52 недели) [48].

При выборе способа введения АК для коррекции ее дефицита в посттравматическом периоде следует учитывать, что максимальный ежесуточный прием до 300 мг в составе продуктов питания позволяет достигнуть пикового уровня в плазме крови от 70 до 85 мкмоль/л [18]. Пероральный прием максимально переносимой однократной дозы 3 г/сутки официального препарата повышает концентрацию АК в плазме до 200 мкмоль/л и выше. При внутривенном введении 3 г витамина С его концентрация в плазме увеличивается на порядок и может достигать 15000 мкмоль/л при увеличении дозы до 60 г и выше. Прекращение приема приводит к восстановлению физиологических концентраций АК в плазме крови через 24 часа [49]. Исходя из приведенных данных, можно предположить, что в остром посттравматическом периоде инъекционный способ ведения АК будет предпочтительным, поскольку ее супрафизиологические плазменные концентрации позволяют снизить интенсивность вторичного повреждения тканей благодаря описанным выше механизмам. Для успешного течения процесса репаративного остеогенеза в раннем и отдаленном периодах необходимы концентрации АК в пределах физиологических значений, которые могут быть достигнуты пероральным приемом витамина С.

Аскорбиновая кислота, как и любой лекарственный препарат, имеет ряд ограничений и противопоказаний к применению. Ограничениями по отношению к длительному приему высоких доз препарата являются нарушения обмена щавелевой кислоты, мочекаменная болезнь, почечная недостаточность, высокое содержание железа в организме, прогрессирующие онкологические заболевания, тромбоз, склонность к тромбозам, сахарный диабет и пр. [46, 50]. В то же время ни в одном доклиническом и клиническом

исследовании влияния АК на заживление переломов не сообщалось о побочных эффектах и серьезных неблагоприятных последствиях для здоровья человека [5].

Заключение

Аскорбиновая кислота играет важную роль в процессе репаративного остеогенеза. Ее функции заключаются в регуляции локального и системного воспаления, антигипоксанта и цитопротективного действия на клетки зоны травматического повреждения. Доказано участие АК в регуляции неоангиогенеза, модуляции реологических и гемодинамических параметров кровоснабжения костной ткани. Аскорбиновая кислота является незаменимым индуктором и регулятором остеогенеза. Все перечисленное характеризует аскорбиновую кислоту как метаболически активное вещество многофакторного действия, биологические эффекты которого направлены на обеспечение функционирования и репарации опорных тканей организма. Снижение плазменной концентрации АК в посттравматическом периоде, а также нормализация системных показателей костной ткани и стимуляция ее репарации после экзогенного введения в сочетании с безопасностью и низкой себестоимостью официальных препаратов убедительно свидетельствуют о целесообразности ее использования в комплексе мероприятий по оптимизации репаративного остеогенеза. Однако клинические и экспериментальные данные представляются противоречивыми, недостаточно изучена зависимость плазменных и внутриклеточных концентраций АК от дозы и способа ее введения. Поэтому необходимы дополнительные, хорошо спланированные доклинические и клинические исследования, так как из-за большой неоднородности имеющихся данных невозможно рекомендовать конкретные схемы применения витамина С для оптимизации сроков и качества заживления переломов различной локализации.

Список литературы

1. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. М., 2021. 171 с.
2. Миронов С.П., Еськин Н.А., Андреева Т.М., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А. Динамика травматизма среди взрослого населения Российской Федерации // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2019. № 3. С. 5-13. DOI: 10.17116/vto20190315.
3. Шаповалов В.М., Губочкин Н.Г., Микитюк С.И. Формирование кровоснабжаемых костных трансплантатов и их использование для лечения ложных суставов и дефектов костей // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2013. Т. 172. № 4. С. 063-067. DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-4-063-067.
4. Лекишвили М.В., Склянчук Е.Д., Акатов В.С., Очкуренко А.А., Гурьев В.В., Рагинов И.С., Бугров С.Н., Рябов А.Ю., Фадеева И.С., Юрасова Ю.Б., Чеканов А.С.

Костнопластические остеоиндуктивные материалы в травматологии и ортопедии // Гений ортопедии. 2015. № 4. С. 61-67. DOI: 10.18019/1028-4427-2015-4-61-67.

5. Barrios-Garay K., Toledano-Serrabona J., Gay-Escoda C., Sánchez-Garcés M.Á. Clinical effect of vitamin C supplementation on bone healing: A systematic review // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. 2022. Vol. 27. Is. 3. P. e205-e215. DOI: 10.4317/medoral.24944.

6. Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2018. Т. 21. № 4. С. 32-37. DOI: 10.17116/profmed201821432.

7. Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Юнацкая Т.А. Сохошко И.А. Оценка витаминной обеспеченности населения крупного административно-хозяйственного центра Западной Сибири // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96. № 3. С. 277-280. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-277-280.

8. Lu C., Saless N., Wang X., Sinha A., Decker S., Kazakia G., Hou H., Williams B., Swartz H.M., Hunt T.K., Miclau T., Marcucio R.S. The role of oxygen during fracture healing // Bone. 2013. Vol. 52. Is. 1. P. 220-229. DOI: 10.1016/j.bone.2012.09.037.

9. Miclau K.R., Brazina S.A., Bahney C.S., Hankenson K.D., Hunt T.K., Marcucio R.S., Miclau T. Stimulating Fracture Healing in Ischemic Environments: Does Oxygen Direct Stem Cell Fate during Fracture Healing? // Front Cell. Dev. Biol. 2017. Vol. 5. P. 45. DOI: 10.3389/fcell.2017.00045.

10. Yu X., Wan Q., Ye X., Cheng Y., Pathak J.L., Li Z. Cellular hypoxia promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and bone defect healing via STAT3 signaling // Cell. Mol. Biol. Lett. 2019. Vol. 24. P. 64. DOI: 10.1186/s11658-019-0191-8.

11. You J., Liu M., Li M., Zhai S., Quni S., Zhang L., Liu X., Jia K., Zhang Y., Zhou Y. The Role of HIF-1 α in Bone Regeneration: A New Direction and Challenge in Bone Tissue Engineering // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24. Is. 9. P. 8029. DOI: 10.3390/ijms24098029.

12. D'Aniello C., Cermola F., Patriarca E.J., Minchiotti G. Vitamin C in Stem Cell Biology: Impact on Extracellular Matrix Homeostasis and Epigenetics // Stem Cells. Int. 2017. Vol. 2017. P. 8936156. DOI: 10.1155/2017/8936156.

13. May J.M. Is ascorbic acid an antioxidant for the plasma membrane? // FASEB J. 1999. Vol. 13. Is. 9. P. 995-1006.

14. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантами и антиоксидантными свойствами // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2013. Т. 12. № 1. С. 27-32.

15. Frei B., England L., Ames B.N. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1989. Vol. 86. Is. 16. P. 6377-6381. DOI: 10.1073/pnas.86.16.6377.

16. Sae-Khow K., Charoensappakit A., Chiewchengchol D., Leelahavanichkul A. High-Dose Intravenous Ascorbate in Sepsis, a Pro-Oxidant Enhanced Microbicidal Activity and the Effect on Neutrophil Functions // *Biomedicines*. 2022. Vol. 25. Is. 11(1). P. 51. DOI: 10.3390/biomedicines11010051.
17. Kushioka J., Chow S.K., Toya M., Tsubosaka M., Shen H., Gao Q., Li X., Zhang N., Goodman S.B. Bone regeneration in inflammation with aging and cell-based immunomodulatory therapy // *Inflamm Regen*. 2023. Vol. 43. Is. 1. P. 29. DOI: 10.1186/s41232-023-00279-1.
18. Carr A.C., Maggini S. Vitamin C and Immune Function // *Nutrients*. 2017. Vol. 9. Is. 11. P. 1211. DOI: 10.3390/nu9111211.
19. Lopez E., del Carmen Ortega-Liébana M., Salido S., Salido G.M., Altarejos J., Rosado J.A., Redondo P.C. Evaluation of the antiaggregant activity of ascorbyl phenolic esters with antioxidant properties // *J Physiol Biochem*. 2015. Vol. 71. Is. 3. P. 415-434. DOI: 10.1007/s13105-015-0421-0.
20. Watson J.J., Pati S., Schreiber M.A. Plasma Transfusion: History, Current Realities, and Novel Improvements // *Shock*. 2016. Vol. 46. Is. 5. P. 468-479. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000663.
21. Ghiasi M.S., Chen J., Vaziri A., Rodriguez E.K., Nazarian A. Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods // *Bone Rep*. 2017. Vol. 6. P. 87-100. DOI: 10.1016/j.bonr.2017.03.002.
22. May J.M., Harrison F.E. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium // *Antioxid Redox Signal*. 2013. Vol. 19. Is. 17. P. 2068-2083. DOI: 10.1089/ars.2013.5205.
23. May J.M., Qu Z.C., Whitesell R.R. Generation of oxidant stress in cultured endothelial cells by methylene blue: protective effects of glucose and ascorbic acid // *Biochem Pharmacol*. 2003. Vol. 66. Is. 5. P. 777-784. DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00408-8.
24. Ulker E., Parker W.H., Raj A., Qu Z.C., May J.M. Ascorbic acid prevents VEGF-induced increases in endothelial barrier permeability // *Mol Cell Biochem*. 2016. Vol. 412. Is. 1-2. P. 73-79. DOI: 10.1007/s11010-015-2609-6.
25. Кононович Н.А., Косимов А.А., Ходжанов И.Ю. Гемодинамика и температура тканей в области сращения первичного и повторного переломов длинных костей: эксперимент *in vivo* // *Травматология и ортопедия России*. 2022. Т. 28. № 4. С. 159-169. DOI: 10.17816/2311-2905-1976.
26. Кононович Н.А., Попков А.В. Гемодинамика в разных группах мышц при лечении оскольчатых переломов костей голени (экспериментальное исследование) // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. №5-2. С. 246-250.
27. Richards J.C., Crecelius A.R., Larson D.G., Dinunno F.A. Acute ascorbic acid ingestion increases skeletal muscle blood flow and oxygen consumption via local vasodilation during graded

handgrip exercise in older adults // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015. Vol. 309. Is. 2. P. H360-H368. DOI: 10.1152/ajpheart.00209.2015.

28. Trinity J.D., Wray D.W., Witman M.A., Layec G., Barrett-O'Keefe Z., Ives S.J., Conklin J.D., Reese V., Zhao J., Richardson R.S. Ascorbic acid improves brachial artery vasodilation during progressive handgrip exercise in the elderly through a nitric oxide-mediated mechanism // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016. Vol. 310. Is. 6. P. H765-H774. DOI: 10.1152/ajpheart.00817.2015.

29. Raghavan S.A., Sharma P., Dikshit M. Role of ascorbic acid in the modulation of inhibition of platelet aggregation by polymorphonuclear leukocytes // *Thromb Res*. 2003. Vol. 110. Is. 2-3. P. 117-126. DOI: 10.1016/s0049-3848(03)00312-8.

30. Thaler .R, Khani F., Sturmlechner I., Dehghani S.S., Denbeigh J.M., Zhou X., Pichurin O., Dudakovic A., Jerez S.S., Zhong J., Lee J.H., Natarajan R., Kalajzic I., Jiang Y.H., Deyle D.R., Paschalis E.P., Misof B.M., Ordog T., van Wijnen A.J. Vitamin C epigenetically controls osteogenesis and bone mineralization // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13. Is. 1. P. 5883. DOI: 10.1038/s41467-022-32915-8.

31. Qu Y.N., Zhang L., Wang T., Zhang H.Y., Yang Z.J., Yuan F.F., Wang Y., Li S.W., Jiang X.X., Xie X.H. Vitamin C Treatment Rescues Prelamin A-Induced Premature Senescence of Subchondral Bone Mesenchymal Stem Cells // *Stem Cells Int*. 2020. Vol. 2020. P. 3150716. DOI: 10.1155/2020/3150716.

32. Ковина А.П., Петрова Н.В., Разин С.В., Кантидзе О.Л. Роль L-аскорбиновой кислоты в эпигенетической регуляции онкогенеза и репрограммирования стволовых клеток // *Acta Naturae*. 2020. Т. 12. №4. С. 5-14. DOI: 10.32607/actanaturae.11060.

33. Said A.H. Adrenal and plasma corticosteroids and ascorbic acid content during bone fracture healing // *Nature*. 1964. Vol. 204. P. 386-387. DOI: 10.1038/204386a0.

34. Murray P.D., Kodicek E. Some histological effects of partial deficiency of vitamin C on healing processes: the influence on bone repair // *Proc Nutr Soc*. 1946. Vol. 4. Is. 3-4. P. 200-203. DOI: 10.1079/pns19460040.

35. Sugimoto M., Hirota S., Sato M., Kawahata H., Tsukamoto I., Yasui N., Kitamura Y., Ochi T., Nomura S. Impaired expression of noncollagenous bone matrix protein mRNAs during fracture healing in ascorbic acid-deficient rats // *J Bone Miner Res*. 1998. Vol. 13. Is. 2. P. 271-278. DOI: 10.1359/jbmr.1998.13.2.271.

36. By Sarisözen B., Durak K., Dinçer G., Bilgen O.F. The effects of vitamins E and C on fracture healing in rats // *J Int Med Res*. 2002. Vol. 30. Is. 3. P. 309-313. DOI: 10.1177/147323000203000312.

37. Giordano V., Albuquerque R.P., do Amaral N.P., Chame C.C., de Souza F., Apfel M.Í. Supplementary vitamin C does not accelerate bone healing in a rat tibia fracture model // *Acta Ortop Bras*. 2012. Vol. 20. Is. 1. P. 10-12. DOI: 10.1590/S1413-78522012000100001.

38. DePhillipo N.N., Aman Z.S., Kennedy M.I., Begley J.P., Moatshe G., LaPrade R.F. Efficacy of Vitamin C Supplementation on Collagen Synthesis and Oxidative Stress After Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review // *Orthop J Sports Med.* 2018. Vol. 6. Is. 10. P. 2325967118804544. DOI: 10.1177/2325967118804544.
39. Uysal T., Amasyali M., Olmez H., Enhos S., Karslioglu Y., Gunhan O. Effect of vitamin C on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture. Early bone changes. // *J Orofac Orthop.* 2011. Vol. 72. Is. 4. P. 290-300. DOI: 10.1007/s00056-011-0034-3.
40. Gupta L.P., Udupa K.N. Studies on the effect of combined therapy of anabolic hormone and ascorbic acid in the treatment of fractures // *Indian J Med Res.* 1966. Vol. 54. Is. 6. P. 542-550.
41. Силантьева Т.А., Краснов В.В. Стимуляция заживления переломов таза путем локального введения аутологичной плазмы крови в сочетании с метаболически активными веществами антиоксидантного и антигипоксанта действия // *Вестник РАМН.* 2014. №7-8. С.137-143.
42. Силантьева Т.А., Краснов В.В. Способ дифференцированной стимуляции репаративной регенерации тканей при моделировании внутрисуставных переломов вертлужной впадины // Патент РФ № 2487735. Патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. 2013. Бюл. № 20.
43. Alcantara-Martos T., Delgado-Martinez A.D., Vega M.V., Carrascal M.T., Munuera-Martinez L. Effect of vitamin C on fracture healing in elderly Osteogenic Disorder Shionogi rats // *J Bone Joint Surg. Br.* 2007. Vol. 89. Is. 3. P. 402-407. DOI: 10.1302/0301-620X.89B3.18007.
44. Jamdar J., Rao B., Netke S., Roomi M.W., Ivanov V., Niedzwiecki A., Rath M. Reduction in tibial shaft fracture healing time with essential nutrient supplementation containing ascorbic acid, lysine, and proline // *J Altern Complement Med.* 2004. Vol. 10. Is. 6. P. 915-916.
45. Besse J.L., Gadeyne S., Galand-Desmé S., Lerat J.L., Moyen B. Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type I in foot and ankle surgery // *Foot Ankle Surg.* 2009. Vol. 15. Is. 4. P. 179-182. DOI: 10.1016/j.fas.2009.02.002.
46. Shah A.S., Verma M.K., Jebson P.J. Use of oral vitamin C after fractures of the distal radius // *J Hand Surg. Am.* 2009. Vol. 34. Is. 9. P. 1736-1738. DOI: 10.1016/j.jhsa.2009.08.013.
47. Li X., Tang L., Lin Y.F., Xie G.F. Role of vitamin C in wound healing after dental implant surgery in patients treated with bone grafts and patients with chronic periodontitis // *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018. Vol. 20. Is. 5. P. 793-798. DOI: 10.1111/cid.12647.

48. Ekrol I., Duckworth A.D., Ralston S.H., Court-Brown C.M., McQueen M.M. The influence of vitamin C on the outcome of distal radial fractures: a double-blind, randomized controlled trial // J Bone Joint Surg Am. 2014. Vol. 96. Is. 17. P. 1451-1459. DOI: 10.2106/JBJS.M.00268.
49. Padayatty S.J., Sun H., Wang Y., Riordan H.D., Hewitt SM, Katz A., Wesley R.A., Levine M. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use // Ann Intern Med. 2004. Vol. 140. Is. 7. P. 533-537. DOI: 10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00010.
50. Аскорбиновая кислота (Ascorbic acid). Описание // Лекарственные препараты в России: справочник Видаль. [Электронный ресурс]. URL: https://www.vidal.ru/drugs/ascorbic_acid__23978 (дата обращения: 09.08.2023).