

Ю.М. Ирьянов<sup>1</sup>, Н.А. Кирьянов<sup>2</sup>, А.В. Попков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский научный центр восстановительной травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Курган, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ижевская государственная медицинская академия, Российская Федерация

## Заживление перелома в условиях интрамедуллярного введения спиц с покрытием из гидроксиапатита

**Цель исследования:** изучить морфологические особенности костеобразовательного процесса при консолидации переломов длинных трубчатых костей в условиях интрамедуллярного введения спиц с биоактивным кальций-фосфатным покрытием из гидроксиапатита. **Материалы и методы:** в эксперименте на собаках моделировали открытый оскольчатый перелом большеберцовой кости и осуществляли интрамедуллярное введение спиц с покрытием из гидроксиапатита. При помощи световой и электронной микроскопии, рентгеновского электронно-зондового микроанализа исследовали регенераты костей через 14–360 сут после операции. **Результаты:** установлено, что вокруг спиц образуется зона активного репаративного костеобразования и ангиогенеза, формируется костный футляр со свойствами кондуктора и индуктора остеогенеза. Консолидация перелома осуществляется в ранние сроки по первичному типу без образования хрящевой и соединительной ткани в костной спайке. **Выводы:** результаты исследования свидетельствуют, что интрамедуллярные спицы с покрытием из гидроксиапатита положительно влияют на течение и интенсивность репаративного костеобразования при заживлении перелома.

**Ключевые слова:** интрамедуллярные спицы, гидроксиапатитное покрытие, заживление перелома, репаративное костеобразование, ангиогенез.

(Вестник РАМН. 2014; 7–8: 127–132)

127

### Введение

Проблема совершенствования медицинской помощи больным с повреждениями опорно-двигательной системы с каждым годом приобретает все большее значение в связи с увеличением числа пострадавших, инвалидности и смертности от травм, не имеющими тенденции к снижению. Однако реальные сроки остеосинтеза продолжают оставаться значительными. С целью оптимизации условий формирования регенерата кости, сокращения сроков лечения и профилактики осложнений используют метод направленной стимуляции процесса регенерации костной ткани путем применения интрамедуллярных

спиц с кальций-фосфатным покрытием [1–4]. Исследование, проведенное нами ранее, свидетельствует о более активных процессах костеобразования, минерализации и органотипической перестройки в регенератах костей, формирующихся при удлинении конечности в условиях интрамедуллярного введения спиц с кальций-фосфатным покрытием [5]. Вместе с тем процесс репаративного остеогенеза с использованием тех или иных имплантатов, введенных в регенерат кости, еще недостаточно изучен; также отсутствуют характеристики эффективности и механизма их действия.

Цель исследования: изучить морфологические особенности костеобразовательного процесса при консоли-

Iu.M. Irianov<sup>1</sup>, N.A. Kirianov<sup>2</sup>, A.V. Popkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Ilizarov Scientific Centre Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation

<sup>2</sup> Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

## Fracture Healing under Intramedullary Insertion of Wires with Hydroxyapatite Coating

**Aim:** To study morphological features of the bone formation process in consolidation of fractures of long tubular bones in conditions of intramedullary wires insertion with bioactive calcium-phosphate coating of hydroxyapatite. **Materials and methods:** In experimental study in dogs was simulated open comminuted tibia fracture and performed intramedullary insertion of wires with hydroxyapatite coating. Using light and electron microscopy, using X-ray electron microprobe microanalyses were studied bone regenerates in 14–360 days after surgery. **Results:** It was found that around wires there is a formation of an area of active reparative bone formation and angiogenesis, bone shaped case with the properties of the conductor and inducer of osteogenesis. Fracture consolidation is carried out in the early stages of the primary type without formation of cartilage and connective tissue in the bone adhesion. **Conclusion:** Study results testify that intramedullary wires with hydroxyapatite coating positively influence on the process and intensity of reparative bone formation in fracture healing.

**Key words:** intramedullary wires, hydroxyapatite coating, fracture healing, reparative osteogenesis, angiogenesis.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 7–8: 127–132)

дации переломов длинных трубчатых костей в условиях интрамедуллярного введения спиц с биоактивным кальций-фосфатным покрытием из гидроксиапатита.

## Материалы и методы

### Материал для исследования

В экспериментах использованы 16 беспородных собак обоего пола в возрасте от 1 до 5 лет с массой тела  $20 \pm 2,9$  кг. Животные были разделены по срокам эксперимента на 4 группы: 14, 21; 28, 35; 42, 90; 180, 360 сут после операции; по 4 животных в каждой группе и по 2 — на каждую временную точку. Для сравнения исследовали также большеберцовые кости 3 интактных взрослых собак.

Оперативные вмешательства и эвтаназия животных были выполнены в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей».

### Методы исследования

Под общим наркозом в костномозговую полость правой большеберцовой кости вводили 2 спицы из титанового сплава с покрытием из гидроксиапатита толщиной 20–40 мкм и пористостью 2–8%, полученным методом анодного оксидирования в дуговом режиме [1]. Покрытие представляло собой многоуровневую ультрапористую систему, состоящую из макро- и микропор от 50–100 нм до 1–2 мкм в диаметре. Моделировали открытый оскольчатый перелом костей голени в средней трети диафиза и выполняли остеосинтез аппаратом Илизарова.

После эвтаназии животных участки диафизов оперированных костей распиливали вдоль, фиксировали в 2% растворе параформальдегида и глутаральдегида и заливали в целлоидин или в аралдит. Гистопографические срезы окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Аралдитовые блоки полировали и исследовали при помощи рентгеновского электронно-зондового микроанализатора INCA-200 Energy (Oxford Instruments, Великобритания). Получали изображение зоны перелома в характеристическом рентгеновском излучении кальция. Определяли содержа-

ние в регенерате костной ткани и неминерализованных структур и концентрацию кальция и фосфора, вычисляли отношение последних двух показателей, характеризующее степень зрелости костной ткани. Вычисляли индекс компактности регенерата (отношение содержания костной ткани и неминерализованных структур). Затем аралдитовые блоки в зоне регенерата распиливали на фрагменты, готовили ультратонкие срезы на ультрамикротоме LKB-8800 (Швеция), которые контрастировали растворами уранилацетата и цитрата свинца и изучали при помощи трансмиссионного электронного микроскопа JEM-2010 (Jeol, Япония). После изготовления срезов блоки обрабатывали в 2% растворе этиолята натрия (для удаления с поверхности аралдита), напыляли сплавом платины и палладия (1:3) в ионном вакуумном напылителе IB-6 (Eico, Япония) и изучали в сканирующем электронном микроскопе JSM-840 (Jeol, Япония).

### Статистическая обработка данных

Результаты количественных исследований обрабатывали с применением стандартных методов вариационной статистики. Достоверность различий между показателями оценивали с использованием непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

После операции у всех животных определялся поперечный перелом в средней трети диафиза большеберцовой кости (рис. 1, а). Высота диастаза между фрагментами составила 0,5–1 мм. С 8–10-х сут после операции в непосредственной близости от линии перелома появились признаки периостальной реакции в виде облаковидных теней. Формирование нового кортикального слоя кости в месте перелома рентгенологически определялось через 35 сут после операции (рис. 1, б).

Через 14–21 сут после операции вокруг интрамедуллярных спиц на протяжении всей их длины сформировался костный футляр, который сохранялся до конца эксперимента. Он состоял из циркулярно ориентированных костных трабекул, образующихся за счет аппозиционного костеобразования на поверхности спиц и примыкающих к ним трабекул, формирующихся вокруг сосудов (рис. 2, а). В межтрабекулярном пространстве располагались участки грануляционной ткани с многочисленными сосудами и периваскулярными клетками на различных этапах остеогенной дифференцировки (рис. 2, б). Особенностью сосудов была локализация в их просвете эндотелиальных выростов, имеющих характерный черепицеобразный микрорельеф поверхности, образованный плоскими маргинальными участками соседних эндотелиоцитов. Эндотелиальные выросты канализировались и формировали сосудистые почки, дифференцирующиеся в капилляры, растущие терминалы которых выявлялись в просвете «материнских» (предсуществующих) сосудов (рис. 2, в, г).

Вокруг спиц определялся грубоволокнистый остеоид, фиброзный каркас которого состоял из муфтообразных скоплений пучков коллагеновых волокон плоской лентовидной формы, прочно фиксированных к шероховатой, наноструктурированной поверхности покрытия спиц. В этот период (14–21-е сут после операции) отмечалось формирование первичного костного регенерата (рис. 3) и активный костеобразовательный процесс с вектором

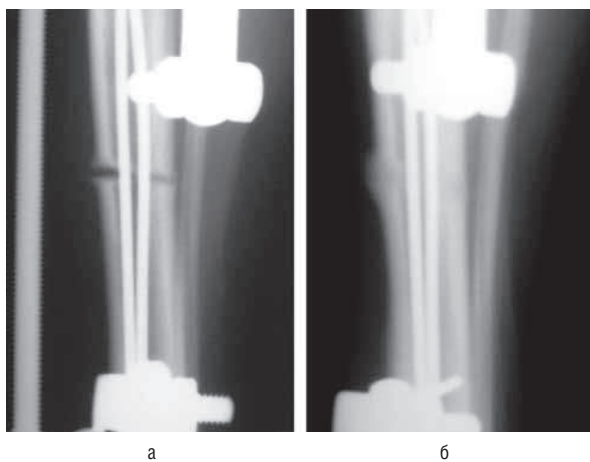
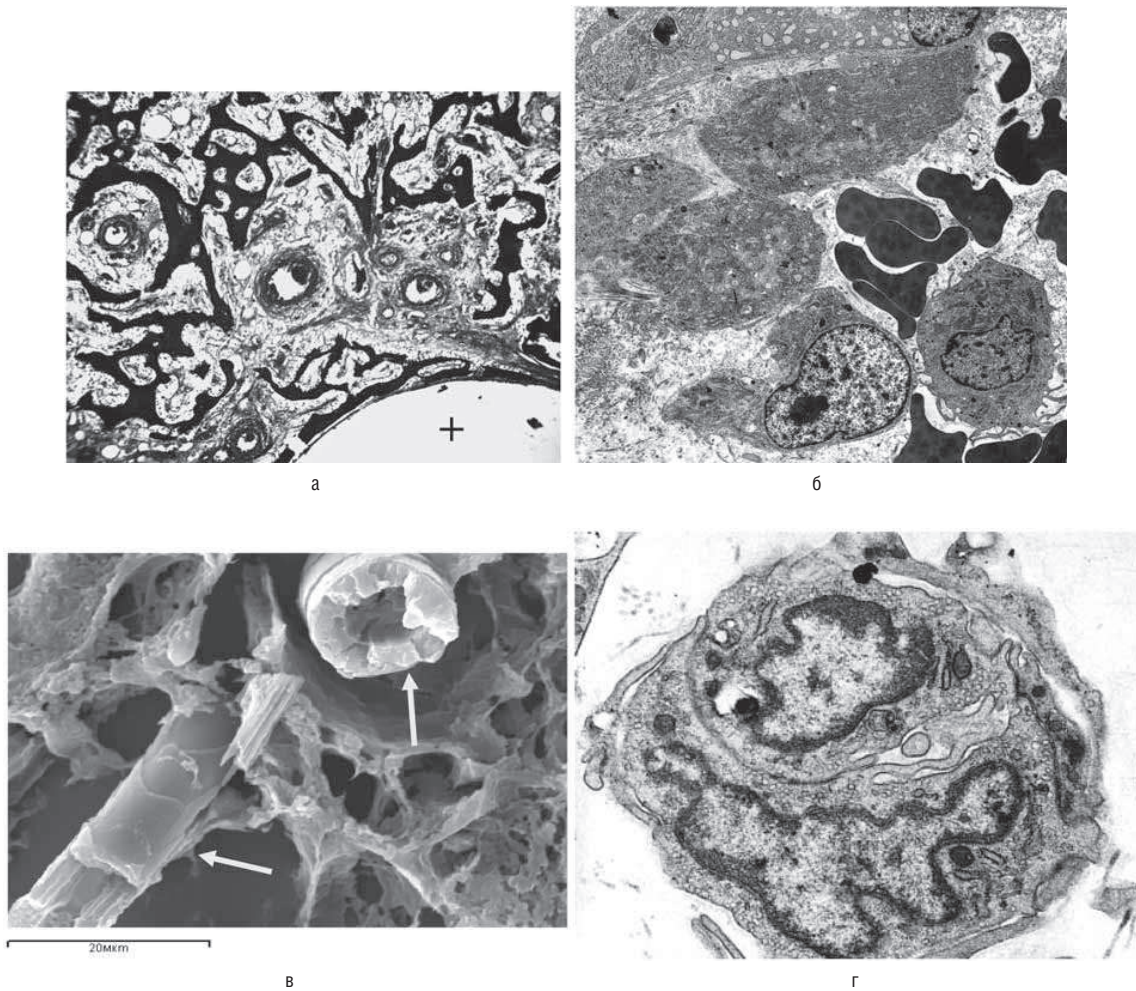


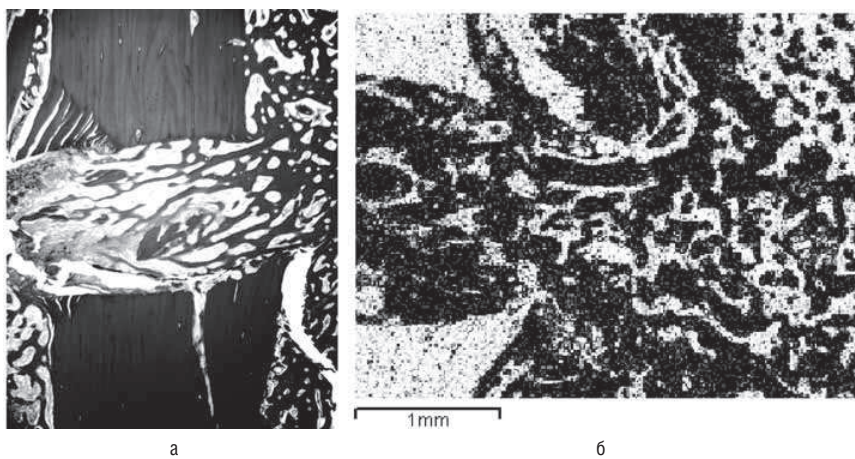
Рис. 1. Рентгенограммы большеберцовой кости собаки после моделирования перелома и интрамедуллярного остеосинтеза.

Примечание. а — перелом в средней трети диафиза, сразу после операции; б — новообразованный кортикальный слой в месте перелома через 35 сут после операции.



**Рис. 2.** Репаративное костеобразование и ангиогенез в интрамедуллярной зоне регенерата через 14 сут после операции.

*Примечание.* а — интрамембранный остеогенез вокруг интрамедуллярной спицы (+), целлоидиновый срез, окраска по Ван Гизону; объектив 5, окуляр 10; б — периваскулярные клетки на различных этапах остеогенной дифференцировки, ультратонкий срез, трансмиссионная электронная микроскопия, ув.  $\times 6000$ ; в — эндовазальные эндотелиальные выросты (стрелки), сканирующая электронная микроскопия, ув.  $\times 2300$ ; г — эндовазальный эндотелиальный вырост на раннем этапе канализации, ультратонкий срез, трансмиссионная электронная микроскопия, ув.  $\times 7000$ .



**Рис. 3.** Эндостально-интермедиарное сращение через 14 сут после операции.

*Примечание.* а — целлоидиновый срез, окраска по Ван Гизону, объектив 2,5, окуляр 10; б — карта электронно-зондового микроанализа, изображение в характеристическом рентгеновском излучении кальция, ув.  $\times 20$ .

**Таблица.** Содержание кальция, фосфора и костной ткани в интермедиарной зоне регенерата и кортикальном слое диафиза интактных животных ( $M \pm m$ , %)

Показатели	Срок эксперимента, сут				Кортикальный слой
	14, 21	28, 35	42, 90	180, 360	
Кальций(Ca)	4,96±0,31 <sup>1</sup>	11,02±0,65 <sup>1</sup>	17,27±1,08 <sup>1</sup>	23,30±1,31	25,82±1,10
Фосфор (P)	2,95±0,18 <sup>1</sup>	6,44±0,36 <sup>1</sup>	9,06±0,56 <sup>1</sup>	11,07±0,69	11,75±0,53
Костная ткань	5,74±1,53 <sup>1</sup>	53,43±2,89 <sup>1</sup>	80,07±4,90 <sup>1</sup>	94,13±5,49	96,15±4,44
Ca / P	1,68±0,13 <sup>1</sup>	1,72±0,14 <sup>1</sup>	1,91±0,18	2,10±0,14	2,20±0,13
Индекс компактности	0,35±0,02 <sup>1</sup>	1,15±0,07 <sup>1</sup>	4,02±0,26 <sup>1</sup>	16,04±0,67 <sup>1</sup>	24,97±1,28

*Примечание.* <sup>1</sup> — значимые изменения по сравнению с показателями кортикального слоя диафиза интактных животных.

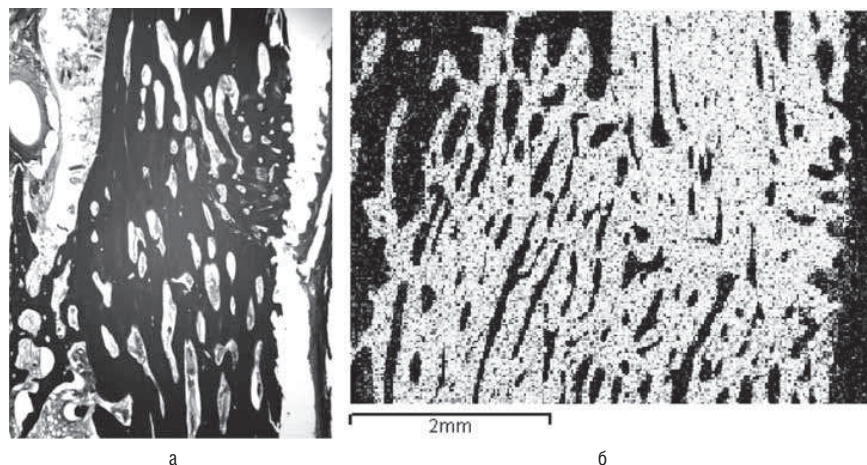
130

роста трабекул, направленным в сторону диастаза, выражающийся в массовой пролиферации остеогенных клеток периоста, эндоста и костного футляра и образовании значительных по объему периостальных и эндостальных костно-остеоидных разрастаний, перекрывающих диастаз. Регенерат располагался по всему поперечнику кости. В интермедиарной зоне многочисленные анастомозирующие трабекулы ретикулофиброзной костной ткани врастали навстречу друг другу с периостальной и эндостальной поверхностей и образовывали напластования на концы отломков. Формировалось первичное эндостально-периостальное и интермедиарное сращение. Содержание кальция и фосфора в интермедиарной зоне регенерата составило 19 и 20%, соответственно, а содержание костной ткани — 26% от показателей кортикального слоя диафиза интактных здоровых собак (табл.).

Через 28–35 сут после операции концы отломков теряли четкие границы из-за массивных отложений в интермедиарном пространстве зрелой пластинчатой костной ткани. Периостальные наслоения высотой 2,5–3 мм компактизировались и уплощенной веретеновидной «муфтой» объединяли концы отломков в зоне перелома. В области периоста у концов отломков формировались лентовидные разрастания, образованные мелкопетлистой сетью костных трабекул пластинчатого строения, перекрывающих линию перелома. Регенерат в интермедиарной зоне был представлен губчатой и компактной костной тканью, плотно спаянной с кортикальным слоем костных фрагментов. Наблюдалась фаза органогенеза и ремоделирования, о чем свидетельствует перестройка первичных трабекул в органотипические остеонные структуры, формирующие кортикальный слой (рис. 4). В костном футляре вокруг спиц также имело место по-

степенное преобразование балочных структур грубоволокнистой костной ткани в более минерализованные и зрелые пластинчатые. Содержание кальция и фосфора в интермедиарной зоне регенерата в этот период увеличилось до 43–55%, а костной ткани — до 56–57% показателей кортикального слоя диафиза интактных здоровых собак (см. табл.).

Через 42–90 сут после операции концы отломков были соединены в интермедиарном пространстве узкопетлистой сетью костных трабекул и остеонами различной степени зрелости с явлениями компактизации по всей ширине кортикального слоя; определялось практически полное периостальное, интермедиарное и эндостальное костное сращение. Заживление перелома происходило по типу первичного за счет врастания в диастаз от концов отломков по ходу кровеносных сосудов остеогенных клеток гаверсовых каналов, формирующих костные трабекулы и остеоны, располагающиеся поперек линии излома. Костный футляр вокруг спиц был образован компактной костью пластинчатого строения с формирующимися остеонами и губчатой костной тканью, которая распространялась не только в диастаз, но и заполняла костномозговую полость отломков, скрепляя их подобно штифту. Интенсивный костеобразовательный процесс и ремоделирование костной ткани отмечались и в периостальных участках регенерата, где располагаются многочисленные остеобласты и функционально активные остеокласты, наблюдалась перестройка кортикального слоя концов отломков с расширением сосудистых каналов и обширным напластованием на концы фрагментов костных трабекул, окруженных несколькими слоями крупных остеобластов. В новообразованном кортикальном слое в зоне перелома формировались вторичные остеоны пла-



**Рис. 4.** Новообразованный кортикальный слой в месте перелома через 35 сут после операции.

*Примечание.* а — окраска по Ван Гизону, объектив 2,5, окуляр 10; б — карта электронно-зондового микроанализа, изображение в характеристическом рентгеновском излучении кальция, ув.  $\times 15$ .

стинчатой костной ткани, однако интермедиарная зона регенерата по степени минерализации и органоспецифичности еще значительно отличалась от кортикального слоя неповрежденного диафиза интактных животных (см. табл.). Содержание кальция в интермедиарной зоне регенерата в этот период составляло 66–67%, фосфора — 76–77%, костной ткани — 83–84% относительно показателей кортикального слоя неповрежденного диафиза.

Через 180–360 сут после операции эндостальная часть регенерата весьма незначительна и представлена паутиноподобной сетью тонких костных трабекул пластинчатого строения, в расширенных межтрабекулярных пространствах которых располагаются сосудистые каналы с широким просветом и кровеносно-жировой костный мозг. Костный футляр вокруг спиц резко истончен и фрагментируется, на его наружной поверхности расположены многочисленные функционально активные гипертрофированные остеокласты и резорбционные лакуны. Содержание кальция, фосфора и костной ткани в новообразованном кортикальном слое на этом этапе эксперимента приближалось к показателям кортикального слоя диафиза интактных животных (см. табл.).

Исследование содержания костной ткани и основных минеральных компонентов в интермедиарной зоне регенерата свидетельствовало о том, что с увеличением срока эксперимента в новообразованной кости неуклонно возрастало содержание кальция и фосфора, что отражает постепенную, пролонгированную минерализацию регенерата на протяжении всего эксперимента. Повышение с увеличением длительности эксперимента коэффициента Ca / P указывало на качественные изменения в составе минеральной фазы костной ткани регенерата, характеризующиеся постепенным уменьшением доли растворимого фосфата кальция и возрастанием доли гидроксиапатита и степени зрелости костной ткани, приближаясь по этим показателям к кортикальному слою диафиза интактных животных. Постепенно увеличивался и индекс компактности костной ткани новообразованного участка кортикального слоя регенерата, что отражало увеличение степени его органоспецифичности. Вместе с тем даже к концу эксперимента индекс компактности костной ткани в интермедиарной зоне регенерата составил лишь  $64,24 \pm 3,73\%$  от показателей кортикального слоя неповрежденного диафиза, что говорит о незавершенности процессов ремоделирования.

### Обсуждение

Известно, что интрамедуллярный остеосинтез обеспечивает малотравматичную фиксацию переломов, позволяет дать более раннюю нагрузку на оперированную конечность и является одним из основных стандартных методов лечения диафизарных переломов бедра и голени в большинстве стран [6, 7]. Основным недостатком интрамедуллярного остеосинтеза считается опасность повреждения сосудов и системы кровообращения медуллярного канала, что ослабляет остеогенные и остеиндуктивные потенциалы плюрипотентных клеток стромы костного мозга [8]. Экспериментальные исследования показали, что введение в костномозговую полость даже тонкого имплантата вызывает значительные наруше-

ния кровоснабжения медуллярного канала и внутренней части кортикального слоя [9]. Вместе с тем в настоящее время хорошо зарекомендовали себя в клинической практике и успешно применяются методики создания сквозных каналов в метафизах и диафизах длинных костей конечностей (туннелизация) или дырчатого дефекта (остеоперфорация) для активизации внутрикостного кровообращения, гемопоза и репаративного остеогенеза [10–12]. Возможный механизм стимулирующего эффекта введения интрамедуллярных спиц связан с пролонгированным формированием в костномозговой полости локальных очагов грануляционной ткани, что обеспечивает эндокринными и паракринными путями воздействия увеличение популяции остеопродуцирующих клеток в зоне перелома, стимулирует регенерационный ангиогенез и способствует тем самым активизации процесса остеорепарации. Характерной особенностью сосудов грануляционной ткани, как было показано нами ранее [13, 14], является экспрессия миграционного фенотипа эндотелиоцитов и, как следствие, активизация ангиогенеза, о чем свидетельствует интенсивное формирование многочисленных эндотелиальных выростов, образующих капиллярные почки и эндовазальные капиллярные терминалы, локализующиеся в просвете сосудов (рост сосудов внутри сосудов — эндовазальный ангиогенез). Дополнительное покрытие поверхности титановых имплантатов наноструктурированным высокопористым слоем гидроксиапатита обеспечивает высокую биосовместимость с тканевыми структурами регенерата, увеличивает скорость остеointegrации, уменьшает выход ионов металла и предотвращает образование фибриллярной соединительной ткани и хряща в регенерате [1, 9, 15]. Вокруг спиц образуется зона активного аппозиционного костеобразования и ангиогенеза, формируется костный футляр со свойствами кондуктора и индуктора остеогенеза, обеспечивающий направленный рост костной ткани, пролонгированную стимуляцию ангиогенеза и репаративного костеобразования. Консолидация перелома осуществляется в ранние сроки по первичному типу без образования хрящевой и соединительной ткани в костной спайке.

### Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии интрамедуллярных спиц с покрытием из гидроксиапатита на течение и интенсивность репаративного костеобразования при заживлении перелома. Полученные данные позволяют рекомендовать сравнительно малоинвазивный способ оптимизации остеорепарации для применения в комплексе с другими методами консервативного и оперативного лечения перелома кости, особенно при вялотекущих репаративных процессах у детей, пациентов пожилого и старческого возраста, а также у ослабленных больных.

### Конфликт интересов

Авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян В.В., Твердохлебов С.Н., Большасов Е.Н., Игнатов В.П., Шестериков Е.В. Остеоиндуктивные покрытия на

основе фосфатов кальция и перспективы их применения при лечении политравм. *Политравма*. 2011; 3: 5–13.

2. Попков Д.А. Применение интрамедуллярного армирования при удлинении конечности. *Вестн. травматол. и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2005; 2: 65–69.
3. Coles C.P., Gross M. Closed tibial shaft fractures: management and treatment complications. A review of the prospective literature. *Can. J. Surg.* 2000; 43: 256–262.
4. Griffith L.E., Cook D.J., Frulke J.P. Intramedullary reaming of long bones. Practice of intramedullary locked nails. *Springer Verlag*. 2006. P. 43–57.
5. Шевцов В.И., Ирьянов Ю.М., Петровская Н.В., Ирьянова Т.Ю. Влияние кальций-фосфатного покрытия спиц на процессы минерализации и активность остеогенеза при чрескостном distractionном остеосинтезе. *Морфол. ведомости*. 2008; 3-4: 231–234.
6. John V.Z., Alagappan M., Devadoss S., Devadoss A. A completely shattered tibia. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2005; 87 (11): 1556–1559.
7. Lin C.M., Yen S.K. Biomimetic growth of apatite on electrolytic TiO<sub>2</sub> coatings in simulated body fluid. *Materials Sci. & Engineering*. 2006; 26: 54–64.
8. Joseph B., Rebello G. The choice of intramedullary devices for the femur and the tibia in osteogenesis imperfecta. *J. Pediatr. Orthop.* 2005; 14 (5): 311–319.
9. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F. Cortical bone blood flow in reamed and unreamed locked intramedullary nailing: a fractured tibia model in sheep. *J. Orthop. Trauma*. 1994; 8: 373–382.
10. Крочек И.В., Привалов В.А., Крочек Г.В., Никитин С.В., Бахвалов Е.В. Оценка результатов лазерной остеоперфорации при лечении хронического остеомиелита. *Лазерная медицина*. 2005; 9 (3): 32–34.
11. Ларионов А.А., Речкин М.Ю., Асонова С.Н. Влияние остеотрепанации длинной трубчатой кости на остеорепарацию и регионарное кровообращение (экспериментальное исследование). *Гений ортопедии*. 1999; 2: 80–85.
12. Михайленков Р.В. Стимуляция гемопоэза при острой лучевой травме у животных. *Усп. совр. естествознания*. 2007; 5: 51–54.
13. Ирьянов Ю.М., Ирьянова Т.Ю. Морфологическая характеристика грануляционной ткани, формирующейся в костном мозге при чрескостном остеосинтезе. *Морфол. ведомости*. 2010; 3: 48–51.
14. Ирьянов Ю.М., Дюрягина О.В. Влияние локального очага грануляционной ткани, сформированного в костномозговой полости, на репаративное костеобразование. *Бюлл. эксп. биол.* 2014; 1: 121–125.
15. Liu X., Chu P.K., Ding C. Surface modification of titanium, titanium alloys and related materials for biomedical applications. *Materials Sci. & Engineering*. 2004; 47: 49–121.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Ирьянов Юрий Михайлович**, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией морфологии РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова

**Адрес:** 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6, **тел.:** +7 (3522) 43-08-83, **e-mail:** irianov@mail.ru

**Попков Арнольд Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории коррекции деформаций и удлинения конечностей РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова

**Адрес:** 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6, **тел.:** +7 (3522) 43-05-37, **e-mail:** aropkov.46@mail.ru

**Кирьянов Николай Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ИЖГМА

**Адрес:** 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, **e-mail:** kirnik@list.ru