

© Ю. М. Ирьянов, Н. А. Кирьянов, 2016
УДК 616.718.5-001.5-003.9-085.849.19:599.323.4

Ю. М. Ирьянов¹, Н. А. Кирьянов²

РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ И АНГИОГЕНЕЗ В УСЛОВИЯХ ЧРЕСКСТОСНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА И ВОЗДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

¹ Лаборатория морфологии (зав. — канд. биол. наук Т. А. Силантьева), Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова, г. Курган; ² кафедра патологической анатомии (зав. — проф. Н. А. Кирьянов), Ижевская государственная медицинская академия

Целью исследования был морфологический анализ влияния воздействия низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения на репаративный остеогенез и ангиогенез в регенерате кости, формирующемся при лечении перелома в условиях чрескостного остеосинтеза. В эксперименте на крысах в контрольной (n=16) и подопытной (n=16) группах моделировали перелом большеберцовой кости, осуществляли репозицию и фиксацию отломков устройством для чрескостного остеосинтеза. У животных подопытной группы зону перелома подвергали воздействию импульсного инфракрасного лазерного излучения низкой интенсивности. В группе контрольных животных проводили имитацию воздействия. Оперированные кости исследовали при помощи методов рентгенографии, световой и электронной микроскопии, рентгеновского электронно-зондового микроанализа. Установлено, что сеансы воздействия лазерного излучения уменьшают выраженность воспалительного процесса, активизируют фибриллогенез и эндовазальный капиллярогенез, ускоряют компактизацию новообразованной костной ткани, увеличивают степень ее зрелости, при этом заживление перелома происходит по типу первичного. Лазеротерапия области перелома обеспечивает формирование костного регенерата и сращение отломков в более ранние сроки.

Ключевые слова: репаративный остеогенез, ангиогенез, лазерное излучение, чрескостный остеосинтез

Достижения в области чрескостного остеосинтеза общеизвестны [3, 5, 14]. Этот метод широко используется при лечении больных с костными дефектами и укорочениями конечностей, однако он остается весьма трудоемким и включает длительные многоэтапные лечебные мероприятия. Поэтому разработка и применение немедикаментозных средств коррекции процессов репаративной регенерации при различных патологических состояниях костной ткани является актуальной задачей современной медицины. В клинической практике, в том числе в травматологии и ортопедии при лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата, широко используются различные виды лазерной терапии, поскольку они оказывают обезболивающее, противоотечное, противовоспалительное и трофико-стимулирующее действие [1, 8, 10, 11]. При этом обеспечивается снижение медикаментозной нагрузки на организм пациента. Лечение, осуществляемое лучами лазера, комфортно, неинвазивно, асептично, безболезненно, безвредно и контролируемо [15, 17]. Известно, что низко-

энергетическое лазерное воздействие оказывает многофакторное влияние на организм [2, 13]. Повышается активность ферментных систем, увеличивается скорость потребления тканями кислорода, снижается уровень перекисного окисления липидов, активизируются окислительно-восстановительные процессы, увеличивается концентрация адаптивных гормонов [16, 18]. Вместе с тем, механизмы терапевтических эффектов воздействия лазера во многом неясны, и дозы подбираются эмпирически. Экспериментальные работы в этой области немногочисленны [1, 8, 9]. Сведения о влиянии низкоинтенсивного инфракрасного лазера на морфологические особенности регенерата кости, формирующегося при заживлении перелома в условиях чрескостного остеосинтеза, отсутствуют, что при актуальности проблемы свидетельствует о необходимости проведения данного исследования.

Цель настоящей работы — морфологический анализ влияния воздействия низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения на репаративный остеосинтез и ангиогенез в регенерате

Сведения об авторах:

Ирьянов Юрий Михайлович (е-mail: irianov@mail.ru), лаборатория морфологии, Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова, 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6

Кирьянов Николай Александрович (е-mail: kirnik@list.ru), кафедра патологической анатомии, Ижевская государственная медицинская академия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281

кости, формирующемся при заживлении перелома в условиях чрескостного остеосинтеза.

Материал и методы. Исследование проведено на 32 половозрелых крысах линии Вистар обоего пола с массой тела 340–390 г, которые были разделены на 2 группы: контрольную и подопытную (по 16 животных в каждой группе). Уход, оперативные вмешательства и эвтаназию животных осуществляли в соответствии с требованиями Минздрава России и «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей».

Под общим наркозом закрытым способом моделировали перелом в средней трети диафиза большеберцовой кости, осуществляли репозицию и фиксацию отломков разработанным нами устройством для чрескостного остеосинтеза [12]. В подопытной группе через 1 сут после операции животных подвергали воздействию низкоэнергетического импульсного инфракрасного лазерного излучения, используя лазерный терапевтический аппарат «УЗОР-А-2К» (ПКП БИНОМ, Россия), при длине волны в ближнем инфракрасном диапазоне — $0,89 \pm 0,02$ мкм, частоте импульсов 150 Гц, мощности — 4 Вт, продолжительности импульса — 110–160 нс. Воздействие проводили локально на зону перелома в течение 10 мин. Расстояние между излучателем и кожей было 1 мм. Сеансы воздействия излучения повторяли через 1 сут и проводили на протяжении 7 и 14 сут после операции. В группе контрольных животных проводили имитацию воздействия при выключенном лазерном терапевтическом аппарате. Сразу после операции и в процессе лечения проводили рентгенографию.

Эвтаназию животных осуществляли через 7 и 14 сут после операции. Использовали по 8 животных на каждую временную точку. Оперированные кости фиксировали в 2% растворе параформальдегида и глутаральдегида на фосфатном буфере (pH 7,4), кусочки регенерата для электронной микроскопии дополнительно фиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия. Образцы обезживали в этаноле возрастающей концентрации, в 100% ацетоне и заливали в парафин (после декальцинации) и аралдит (без декальцинации). Парафиновые гистотопографические продольные срезы окрашивали гематоксилином — эозином и микрофуксином по Ван-Гизону. Морфологический анализ и микрофото съемку гистологических препаратов проводили под световым микроскопом «Stemi 2000-C» в комплекте с цифровой камерой «AxioCam ERc 5s» и программным обеспечением «Zen blue» (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия). Кости, залитые в аралдит, исследовали при помощи рентгеновского электронно-зондового микроанализатора INCA-200 Energy (Oxford Instruments Analytical, Великобритания) в характеристическом рентгеновском излучении кальция. Активность костеобразовательного процесса определяли по содержанию в интермедиарной зоне регенерата структур костной ткани. С использованием данных рентгеновского электронно-зондового микроанализатора при помощи индекса компактности (отношение содержания костной ткани и неминерализованных структур) оценивали органоспецифичность и степень зрелости новообразованной костной ткани. Блоки в зоне регенерата распиливали на образцы для электронной микроскопии, готовили ультратонкие срезы толщиной 70–90 нм на ультрамикротоме LKB-8800 (LKB Bromma Ultratome Nova, Швеция), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и изучали при помощи трансмиссионного электронного микроскопа JEM-2010 (Jeol, Япония) при уско-

ряющем напряжении 80 кВ. Затем образцы обрабатывали 2% раствором этилата натрия (для удаления с поверхности аралдита), напыляли сплавом платины и палладия (в соотношении 1:3) в ионном вакуумном напылителе IB-6 (Eico, Япония) и изучали в сканирующем электронном микроскопе JSM-840 (Jeol, Япония) во вторичных электронах при ускоряющем напряжении 20 кВ. На сканирующих электронных микрофотографиях при инструментальном увеличении 1000 на единице площади среза $0,01 \text{ мм}^2$ определяли количество сосудов и диаметр их просвета. Результаты количественных исследований обрабатывали методами вариационной статистики. Значимость различий сравниваемых параметров рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $P < 0,05$.

Результаты исследования. Через 7 сут после перелома у контрольной группы животных в оперированной кости рентгенологически наблюдается хорошо выраженный диастаз, у концов отломков появляются едва заметные облаковидные тени регенерата. Отмечаются первые признаки образования слабоконтрастных периостальных наслоений незначительной протяженности. При микроскопическом исследовании в области костных отломков выявляются очаги альтеративно-деструктивных изменений и участки организующейся гематомы, инфильтрированной лимфоцитами, нейтрофилами, моноцитами, тучными клетками, макрофагами. В интермедиарной и эндостальной зонах регенерата выявляются костные осколки и сгустки фибрина, образуется малодифференцированная соединительная ткань с признаками отека. Интермедиарная зона регенерата замещена, преимущественно, небольшими островками слабо васкуляризированной малодифференцированной и рубцующейся грануляционной тканью и пучками коллагеновых волокон. Структуры новообразованной костной ткани в интермедиарной зоне не выявляются. В регенерате располагаются одиночные синусоидные капилляры с умеренной эктазией, пристеночные микротромбы, отмечается диапедез эритроцитов и лейкоцитов. Периваскулярные клетки единичны (рис. 1, а). Вдоль эндостальной поверхности отломков формируется тонкий слой новообразованных костных трабекул. Эндостальное и периостальное костное сращение отсутствует.

В подопытной группе животных через 7 сут после перелома рентгенологически выявляется костная мозоль, располагающаяся по всему поперечнику кости. Появляются контрастные периостальные наслоения. От концов отломков с периостальной и эндостальной поверхностей в диастаз направляются плотные тени регенерата. В регенерате выявляются многоядерные макрофагальные клетки, дегранулировавшие нейтрофилы и тучные клетки, сгустки фибрина кальцифицированы. Отмечается активный остеогенез, выражающийся

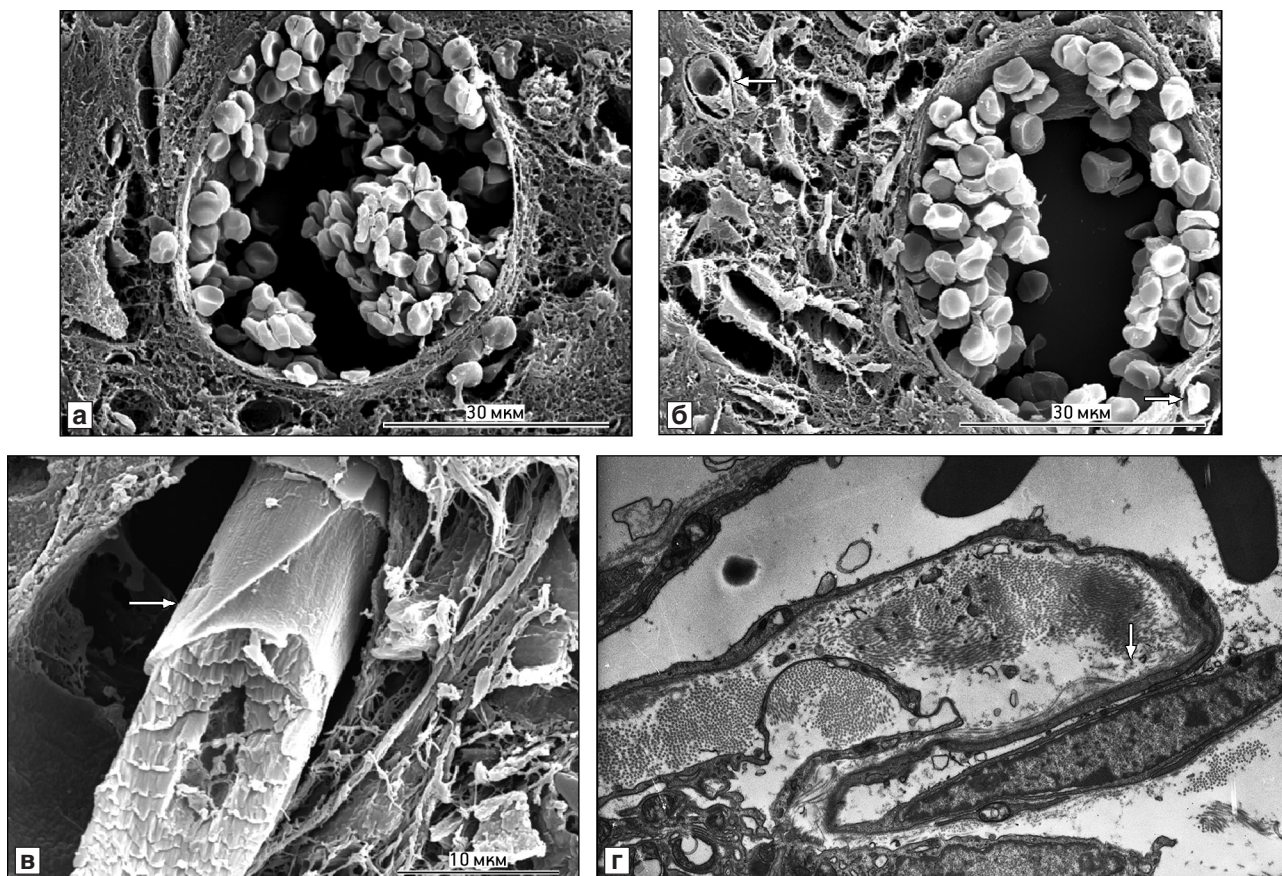


Рис. 1. Кровеносные сосуды в интермедиарной зоне регенерата через 7 сут после перелома диафиза большеберцовой кости у крыс контрольной (а) и подопытной (б–г) групп.

Стрелки — новообразующиеся капиллярные терминали. а–в — сканирующая электронная микроскопия; г — трансмиссионная электронная микроскопия. г — ув. 8000

в массовой пролиферации остеогенных клеток периоста и эндоста и образовании значительных по объему периостальных и эндостальных костных разрастаний, частично или полностью перекрывающих диастаз. В интермедиарной зоне регенерата располагаются новообразованные кровеносные сосуды и появляются многочисленные анастомозирующие трабекулы грубоволокнистой костной ткани, врастающие навстречу друг другу и образующие напластования на концах отломков с периостальной и эндостальной поверхностей. Грануляционная ткань, содержащая многочисленные капилляры, заполняет все пространство между новообразованными костными структурами и отломками. В сосудах микроциркуляторного русла имеются признаки повышенной проницаемости эндотелиального слоя: многочисленные микропиноцитозные пузырьки, разобщение контактов эндотелиоцитов и появление межэндотелиоцитарных пор и люков на люминальной поверхности. Одновременно с этим выявляются капиллярные почки в виде эндовазальных эндотелиальных выростов на различных этапах

канализации с характерным черепицеобразным микрорельефом поверхности, сформированным плоскими маргинальными участками соседних эндотелиоцитов (см. рис. 1, в), и растущие капиллярные терминали (см. рис. б, г), что свидетельствует об активных процессах репаративного ангиогенеза.

Результаты электронно-зондового микроанализа (таблица) свидетельствуют об активизации костеобразования и увеличении степени зрелости новообразованной костной ткани в регенератах у животных подопытной группы по сравнению с контрольной. Так, содержание костной ткани в регенератах на 177,09%, а индекс компактности — более чем вдвое превышают показатели в контрольной группе животных. В группе подопытных животных активизируется и ангиогенез, о чем свидетельствуют увеличение количества сосудов на 173,3% и уменьшение диаметра их просвета на 75,9% по сравнению с контролем.

Через 14 сут после операции в контрольной группе животных формируется первичный костный регенерат, появляются признаки началь-

**Характеристика костеобразования и ангиогенеза в интермедиарной зоне регенерата
в контрольной и подопытной группах животных ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)**

Показатели	Срок эксперимента, сутки			
	7-е		14-е	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Относительное содержание костной ткани, %	18,4±0,9	32,55±1,5*	28,7±1,5	58,2±2,1*
Индекс компактности	0,220±0,010	0,490±0,020*	0,40±0,020	1,39±0,07*
Количество сосудов, на единице площади среза 0,01 мм ²	1,65±0,07	2,86±0,15*	2,23±0,14	4,56±0,17*
Диаметр просвета сосудов, мкм	42,8±2,0	32,4±1,5*	49,6±2,0	30,2±1,1*

* Различия по сравнению с показателями в контрольной группе животных значимы при $P < 0,05$.

ной стадии периостального сращения (рис. 2, а) с преобладанием между отломками волокнистого хряща, а также плотной волокнистой соединительной ткани. Сращение перелома протекает по вторичному типу с образованием, преимущественно, периостальной мозоли, которая представлена сетью переплетающихся костных перекладин различной степени зрелости, формирующихся в результате эндохондрального остеогенеза. Определяются первичные остеоны.

В подопытной группе животных через 14 сут после операции отломки костей соединены периостально-эндостальными костными структурами, принимающими вид вертикальных скобок. Периостальные наслоения протяженностью 1,5–2 мм компактизируются и в виде веретеновидной «муфты» объединяют концы отломков. В интермедиарной зоне регенерат представлен губчатой костной тканью, плотно спаянной с концами отломков, перекрывающей диастаз (см. рис. 2, б–г). Отмечается формирование нового

кортикального слоя кости. Заживление перелома происходит по типу первичного. Концы отломков соединены пластинчатой костной тканью с вторичными остеонами различной степени зрелости с явлениями компактизации. В межтрабекулярных пространствах располагаются многочисленные кровеносные сосуды, в просвете которых выявляются эндотелиальные выросты. В периваскулярном пространстве располагаются тучные

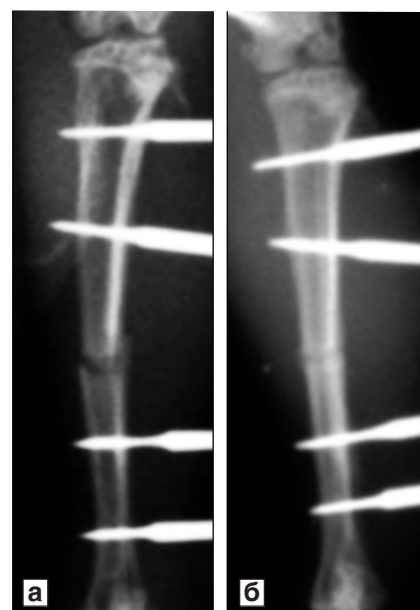
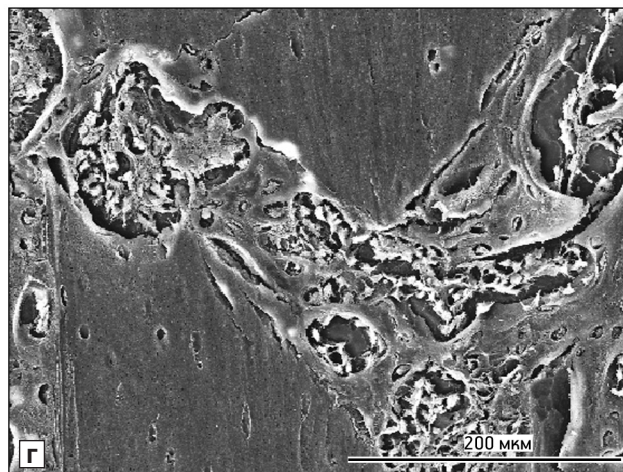
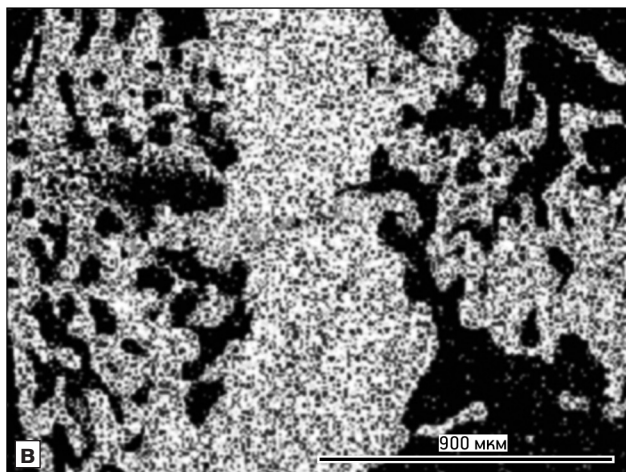


Рис. 2. Область перелома большеберцовых костей у крыс через 14 сут после операции у животных контрольной (а) и подопытной (б–г) групп.

а, б — рентгенограммы; в — карта рентгеновского электронно-зондового микроанализа в характеристическом рентгеновском излучении кальция; г — сканирующая электронная микроскопия



клетки веретеновидной и отростчатой формы на различных этапах процесса дегрануляции. На периостальной и эндостальной поверхностях отломков локализуются функционально активные остеокласты и отмечаются значительные напластования новообразованных костных trabекул, окруженных многочисленными крупными остеобластами. По данным электронно-зондового микроанализа, через 14 сут после перелома и 6 сеансов воздействия лазерного излучения в регенератах содержание костной ткани возрастает на 202,86%, индекс компактности — на 347,5%, количество сосудов — на 294,5% с уменьшением их диаметра на 60,8% по сравнению с показателями в группе контрольных животных (см. таблицу).

Обсуждение полученных данных. Клинические и экспериментально-морфологические исследования акад. Г.А.Илизарова и его учеников [3, 5, 14] не только доказали возможность быстрого процесса восстановления костной ткани в условиях чрескостного остеосинтеза, но и заложили основы для дальнейшего поиска путей коррекции репаративных процессов в регенерате кости. Как показали проведенные исследования, одним из подходов к оптимизации репаративного остеогенеза и ангиогенеза является метод воздействия низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения. По данным литературы, лазерное излучение обладает широким спектром терапевтического воздействия [13]. Положительный эффект применения этого метода при различных патологических процессах показан во многих работах [1, 2, 8–11], что явилось основанием использования лазерного излучения для оптимизации процессов формирования регенерата кости при заживлении перелома в условиях чрескостного остеосинтеза. Установлена эффективность воздействия излучения низкоинтенсивного инфракрасного лазера, которое, по данным литературы, хорошо проникает в поврежденные мягкие ткани (на глубину до 5–7 см), достигает области костного перелома и формирующегося регенерата, непосредственно воздействуя на него [10]. Стимулирующее влияние лазерного излучения на репаративный остеогенез и ангиогенез может иметь и не прямой, а опосредованный характер и реализоваться с участием сложных систем аутокринной, паракринной, нейроэндокринной и иммунной регуляции. При этом первичной клеточной мишенью в регенерате кости, как и в поврежденных мягких тканях, по-видимому, являются тучные клетки, стимуляция секреторной активности которых является важным усилительным механизмом в системном отклике организма на воздействие низкоинтенсивного лазерного

излучения, что подтверждается литературными и нашими данными [6]. Выполненные исследования свидетельствуют, что процесс репаративного остеогенеза при заживлении перелома кости в условиях чрескостного остеосинтеза при воздействии инфракрасным лазерным излучением протекает значительно активнее, чем в контрольной группе. Это проявляется уменьшением выраженности воспалительного процесса, усилением микроциркуляции и фибриллогенеза, более ранним формированием регенерата и образованием костного сращения, ускорением процессов перестройки и компактизации новообразованной костной ткани, увеличением степени ее зрелости. Уже через 7 сут после операции и воздействия сеансов лазертерапии формируется интермедиарный регенерат, а через 14 сут — определяется периостальное, интермедиарное и эндостальное костное сращение. Заживление перелома происходит по типу первичного. Подобный эффект наблюдали ряд исследователей при регенерации костной ткани [8, 11] и хряща [16–18]. После сеансов лазертерапии в регенерате кости, формирующемся при чрескостном остеосинтезе, отмечается пролонгированный интенсивный капиллярогенез. При этом стимулируется формирование в просвете сосудов эндотелиальных выростов, образующих ростки капилляров, распространяющихся по ходу «материнских» сосудов на значительные расстояния, не встречая сопротивления периваскулярных тканевых структур. Такой способ образования и роста капилляров непосредственно в просвете предсуществующих сосудов, обозначенный нами как эндовазальный капиллярогенез, впервые описан при заживлении костных ран [4, 6, 7] и является одним из типов начального этапа регенерационного ангиогенеза, обеспечивающих ускоренную регенерацию и ориентированный рост новообразованных сосудов. Полученные данные раскрывают возможный механизм воздействия низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения на уровне целого организма и доказывают эффективность его применения в клинической практике на ранних этапах реабилитации больных в условиях чрескостного остеосинтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байбеков И.М., Хананияев У.Х. Заживление переломов костей голени крыс и некоторые иммунологические показатели при магнитно-лазерной терапии и остеосинтезе по Илизарову // Бюл. экспер. биол. 2001. Т. 131, № 4. С. 472–475.
2. Бондаренко О.Г., Попов Г.К. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на эозинофилы, выделенные из периферической крови // Бюл. экспер. биол. 2004. Т. 138, № 11. С. 577–580.

3. Илизаров Г.А., Ирьянов Ю.М. Особенности остеогенеза в условиях напряжения растяжения // Бюл. exper. биол. 1991. Т. 111, № 2. С. 194–196.
4. Ирьянов Ю.М., Дюрягина О.В. Влияние локального очага грануляционной ткани, сформированного в костномозговой полости, на репаративное костеобразование // Бюл. exper. биол. 2014. Т. 157, № 1. С. 121–125.
5. Ирьянов Ю.М., Ирьянова Т.Ю. Репаративное костеобразование при удлинении конечности в условиях чрескостного дистракционного остеосинтеза // Морфология. 2003. Т. 123, вып. 3. С. 83–86.
6. Ирьянов Ю.М., Кирьянов Н.А. Репаративное костеобразование и ангиогенез в условиях воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты // Вестн. РАМН. 2015. Т. 70, № 3. С. 334–340.
7. Ирьянов Ю.М., Попков А.В., Антонов Н.И. Морфологические особенности репаративного костеобразования в условиях чрескостного остеосинтеза и интрамедуллярного введения спиц с покрытием из гидроксиапатита // Морфология. 2014. Т. 146, вып. 4. С. 53–55.
8. Ламницкий Н.Я., Бинешевский Э.В. Механизмы стимулирования репаративного остеогенеза лазерным излучением // Стоматология. 1993. № 5. С. 18–21.
9. Маврич В.В. Некоторые особенности роста и химического состава различных костей скелета белых крыс под воздействием рентгеновского и лазерного излучения // Морфология. 1999. Т. 116, вып. 4. С. 57–60.
10. Нузов Б.Г., Нузова О.Б. Структурно-функциональная оценка воздействия сочетанного применения милацила и лазерного излучения при лечении трофических язв // Морфология. 2003. Т. 124, вып. 5. С. 31–33.
11. Осипенко А.В., Жуков П.В. Возможности низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении переломов длинных костей методом чрескостного остеосинтеза // Гений ортопедии. 2007. № 1. С. 125–129.
12. Патент РФ № 113651. Устройство для остеосинтеза мелких костей / Ю.М. Ирьянов, Е.А. Наумов, Т.Ю. Ирьянова. Заявка № 2011124478/14 от 16.06.2011 г. Оpubл. в БИ. 2012. № 6. С. 1–2.
13. Соловьева Л.И., Козель А.И., Попов Г.К. К механизму действия низкоинтенсивного лазерного излучения на клетку // Бюл. exper. биол. 1999. Т. 128, № 10. С. 397–399.
14. Шевцов В.И., Ирьянов Ю.М. Остеогенез и ангиогенез при дистракционном остеосинтезе // Бюл. exper. биол. 1995. Т. 119, № 7. С. 95–99.
15. Bjordal J.M., Couppe C., Chow R.T., Ljunggren E.A. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders // Aust. J. Physiotherapy. 2003. Vol. 49, № 2. P. 107–122.
16. Foulad A., Ghasri P., Garg R., Wong B. Stabilization of costal cartilage graft warping using infrared laser irradiation in a porcine model // Arch. Facial. Plast. Surg. 2010. Vol. 12, № 6. P. 405–411.
17. Holden P.K., Li C., Da Costa V. et al. The effects of laser irradiation of cartilage on chondrocyte gene expression and the collagen matrix // Lasers Surg. Med. 2009. Vol. 41, № 7. P. 487–491.
18. Mordon S. Cartilage reshaping by laser in stomatology and maxillofacial Surgery // Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. 2009. Vol. 105. P. 42–49.

Поступила в редакцию 29.05.2015
Получена после доработки 16.01.2016

REPARATIVE OSTEOGENESIS AND ANGIOGENESIS UNDER THE CONDITIONS OF TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS AND THE EXPOSURE TO LOW-INTENSITY LASER RADIATION

Yu. M. Iryanov¹, N. A. Kiryanov²

The aim of the study was the morphological analysis of the effect of exposure to low-intensity infrared laser radiation on reparative osteogenesis and angiogenesis in bone regenerate formed during the treatment of fracture under the conditions of transosseous osteosynthesis. In the experiment on rats in control (n=16) and experimental (n=16) groups the fracture of the tibia was modeled, and the reposition and fixation of bone fragments with a device for transosseous osteosynthesis was carried out. In animals of the experimental group, the area of the fracture was exposed to pulsed infrared laser radiation of low intensity. In the group of control animals, similar exposure was imitated. The operated bones were studied using radiography, light and electron microscopy, x-ray electron probe microanalysis. It was found that the sessions of laser irradiation reduced the severity of the inflammatory process, stimulated fibrillogenesis and endovascular capillary growth, accelerated the compaction of the newly formed bone, increased the degree of its maturity, with the fracture healing occurring by primary-type mechanism. Laser therapy of the fracture area provides for the formation of bone regenerate and bone fragment unification at an earlier date.

Key words: *reparative osteogenesis, angiogenesis, laser radiation, transosseous osteosynthesis*

¹ Laboratory of Morphology, Russian G.A. Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics, Kurgan;

² Department of Pathological Anatomy, Izhevsk State Medical Academy