

Экспериментальное моделирование костного дефекта со склерозированной стенкой

Г.И. Нетылько, В.П. Румакин, В.А. Конев

Experimental modeling of bone defect with a sclerosal wall

G.I. Netyl'ko, V.P. Rumakin, V.A. Konev

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
(директор – д.м.н. профессор Р.М. Тихилов)

Цель. Разработать модель костного дефекта со склерозированной костной стенкой, пригодную для изучения различных патогенезов заболеваний, связанных со склерозированием кости, и их последствий. **Материалы и методы.** В эксперимент вошли 12 кроликов, которые были распределены на 2 группы. Опытную группу составили животные, которым выполняли создание модели костного дефекта со склерозированной стенкой (n=6). В контрольной группе животных создавали костный дефект без зоны склероза (n=6). Лучевые и морфологические исследования выполняли в обеих группах на 45-е сутки и 90-е сутки после проведенных операций. Эвтаназию для забора органов на морфологическое исследование выполняли на 45-е, 90-е сутки после операции, соответственно по трое животных на каждый срок. **Результаты.** В контрольной группе с неизменным костным дефектом процент фиброзной ткани был равен $3,33 \pm 0,8\%$, а в модели со склерозированной стенкой дефекта соотношение фиброзной ткани было существенно выше – $26,7 \pm 5,2\%$, что повлекло за собой резкое отставание в скорости регенерации в сравнении с контрольной группой. **Заключение.** Нами разработана экспериментальная модель костного дефекта со склерозированной костной стенкой с рентгенологическим и морфологическим подтверждением, позволяющая изучать процессы реорганизации биодеградируемых остеозамещающих материалов. Комбинированное воздействие в виде термического ожога и укладки цемента способствует формированию зоны склероза и фиброза вокруг сформированной костной полости.

Ключевые слова: эксперимент, дефект костной ткани со склерозированной стенкой, склероз, экспериментальная модель, животные.

Purpose. To develop a model of bone defect with a sclerosal bone wall, suitable for studying various pathogeneses of the diseases related to bone sclerosing, as well as for studying their consequences. **Materials and Methods.** 12 rabbits divided into two (2) groups were used in the experiment. The experimental group included the animals underwent modeling bone defect with a sclerosal wall (n=6). Bone defect without a sclerosis zone produced in the control group of animals (n=6). Radiological and morphological studies performed in the both groups by Day 45 and Day 90 after the surgeries made. Euthanasia in order to take organs for morphological investigation performed on Day 45, Day 90 after surgery, for three animals in each period, respectively. **Results.** The percentage of fibrous tissue in the control group with unchanged bone defect was $3.33 \pm 0.8\%$, and in the model with a sclerosal defect wall the ratio of fibrous tissue was substantially higher – $26.7 \pm 5.2\%$, resulting in sharp retardation of regeneration rate comparing with the control group. **Conclusion.** We have developed an experimental model of bone defect with a sclerosal wall confirmed radiologically and morphologically, which allows to study the processes of biodegradable bone-substituting material reorganization. The combined influence as a thermal burn and cement packing contributes to forming the zone of sclerosis and fibrosis around the bone cavity formed.

Keywords: experiment, bone tissue defect with a sclerosal wall, sclerosis, experimental model, animals.

ВВЕДЕНИЕ

Среди проблем здравоохранения одной из актуальных является проблема восстановления и замены поврежденных костных тканей. В хирургической практике необходимость замещения костных дефектов и полостей возникает при лечении целого ряда заболеваний, связанных с патологией костной ткани. Сюда можно отнести переломы, замедленную консолидацию, кистозную перестройку, опухоли, ложные суставы, инфекционные и постинфекционные изменения, дефекты после оперативных вмешательств. Восстановление подобных дефектов представляет собой существенную медицинскую, социальную и немалую экономическую проблему.

Актуальной задачей является разработка и апробация материалов, способных заполнять костные дефекты сложной геометрической формы и одновременно восстанавливать механические свойства пораженной костной ткани. Оптимальные для имплантации материалы должны выполнять не только заместительную опорную функцию, но и вместе с тем, постепенно интегрируясь в окружающую костную ткань, поддерживать физиологический уровень остеокластической и остеобластической активности, способствуя формированию и ремоделированию новообразованной костной

ткани [2]. Кроме того, материалы должны быть биосовместимыми, не обладать токсичностью и не вызывать реакции отторжения [6]. Этим характеристикам в той или иной степени соответствуют костные цементы на основе фосфатов кальция [1, 8, 10]. На сегодняшний день недостаточно изучены процессы реорганизации биодеградируемых костнопластических материалов в костных дефектах в неблагоприятных условиях с измененной трофикой периферии дефекта [4, 11]. Остается нерешенным вопрос о выборе биодеградируемого материала для заполнения такого рода костных дефектов [7, 12]. В связи с чем, актуальной задачей является разработка экспериментальной модели костного дефекта, имеющего склерозированную костную стенку, для изучения различных патогенезов заболеваний, связанных со склерозированием кости, а также и их последствий.

В проанализированной нами литературе описаны модели экспериментальных костных дефектов, которые были выполнены на кроликах в проксимальном метаэпифизе большеберцовой кости [3, 14]. Надо отметить, что представленные модели костных дефектов не позволили создать модель склерозирования стенки костного дефекта, а именно, отсутствие склерозирования костной стенки дефекта, годную для изучения различных патогенезов

незов заболеваний, связанных со склерозированием кости, а также и их последствий. Перечисленные важные и нерешенные вопросы современной ортопедии, травматологии и экспериментальной медицины обусловили выбор темы нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на 12 половозрелых кроликах весом 2500-2800 гр. из вивария «ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена» в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей [9], и требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» [5]. Все процедуры с животными были рассмотрены и утверждены институтским этическим комитетом по использованию животных на предмет соответствия этическим принципам.

Условия содержания животных соответствовали стандартам, указанным в руководстве "The Guide for Care and Use of Laboratory Animals" [13].

Распределение животных по группам и их исследование. В экспериментальные группы были отобраны животные без признаков отклонений внешнего вида, таким образом, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения в группе более чем на $\pm 10\%$. На каждое животное заводили отдельную историю болезни.

В эксперимент вошло 12 кроликов, которые были распределены на 2 группы. Опытную группу составили животные, которым выполняли создание модели костного дефекта со склерозированной стенкой ($n=6$). В контрольной группе животных создавали костный дефект без зоны склероза ($n=6$). Лучевые и морфологические исследования выполняли в обеих группах на 45-е сутки и 90-е сутки после проведенных операций. Для выполнения рентгенографии использовали аппарат Phillips Diagnost. Условия съемки: 42 kV, 5.00 mAs, 22,9 ms. Фокусное расстояние составляло 1 м. Рентгенологические исследования выполняли в двух стандартных проекциях. Для проведения морфологического исследования материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. После фиксации декальцинировали в 25 % растворе органической кислоты «трилон Б». Окраску микропрепаратов производили гематоксилином. Микроскопическое исследование выполняли с помощью светового микроскопа МИКМЕД-2 с увеличением в 40, 100, 200 и 400 раз. Оценивали состояние костной ткани губчатого строения, а также костнопластический материал. С целью количественной оценки изменений костной ткани большеберцовой кости производили гистоморфометрическое исследование. Визуализацию, оптическое изображение и гистоморфометрический анализ микрообъектов производили в ручном режиме. Относительную площадь костных балок вычисляли при помощи специальной морфометрической сетки. В каждом срезе измерения производили в трех полях зрения при увеличении $\times 100$. Для статистической обработки применяли методы прикладной статистики. Полученные данные обрабатывали с использованием статистического пакета Statistica 6.0.

Цель исследования: разработать модель костного дефекта со склерозированной костной стенкой, пригодную для изучения различных патогенезов заболеваний, связанных со склерозированием кости, и их последствий.

Эвтаназию для забора органов на морфологическое исследование выполняли на 45-е, 90-е сутки после операции, соответственно по трое животных на каждый срок. Все манипуляции над животными проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном обращении с животными.

Создание модели асептического костного дефекта

В условиях стерильной операционной экспериментальной лаборатории под внутривенным наркозом (Sol. Ketamini 3 % 4 ml + Sol. relanium 2 ml) животное укладывали на спину, привязывали к операционному столу за передние и задние конечности и ограничивали операционное поле стерильной простыней (рис. 1). Создание костной полости выполняли на обеих задних конечностях. После трехкратной обработки операционного поля раствором йода из кожного разреза длиной 2 см по передневнутренней поверхности проксимального отдела обеих голени кроликов производили доступ к большеберцовой кости. При помощи стоматологического бора под углом 45° относительно поверхности кости круговыми движениями формировали трепанационное отверстие диаметром 8 мм и глубиной 10 мм. Далее мы использовали дополнительный бор диаметром 8 мм. Бор нагревали на пламени горелки не менее 3-х минут до температуры не менее 100°C , после чего производили коагуляцию стенок ранее сформированного костного дефекта. После остывания бора в костном дефекте его извлекали. Следующим этапом выполняли замешивание костного цемента (DePuy CMW3) согласно общепринятым рекомендациям. До момента начала полимеризации костного цемента путем скатывания из него формировали шарик диаметром не менее 10 мм. Далее, не дожидаясь затвердевания цемента, костный дефект заполняли готовым пластичным цементным шариком до момента его полимеризации. В результате последующей полимеризации костного цемента происходило дополнительное температурное воздействие на стенку сформированного костного дефекта (рис. 2).



Рис. 1. Укладка животного и область операционного поля после обработки антисептиками



Рис. 2. Заготовленный цементный «шарик» (слева). Дефект, заполненный костным цементом (справа)

После окончательной полимеризации цемента рану промывали раствором хлоргексидина, после чего ушивали, затем повторно обрабатывали растворами антисептиков (йод, спирт). Всем животным в первые сутки после оперативного вмешательства выполняли контрольные рентгенограммы обеих конечностей в двух проекциях (рис. 3).



Рис. 3. Контрольные рентгенограммы области проксимального отдела голени в 1-е сутки после операции

В послеоперационном периоде кроликов помещали по трое в клетки габаритами 100×100×50 см. На 45-е сутки животным выполняли очередной рентгенологический контроль в стандартных укладках. В срок 90 суток от момента укладки цемента в область дефекта костной ткани, на наш взгляд, происходило достаточное созревание рубцовой ткани по периферии костного дефекта. В связи с чем, на 90-е сутки мы выполняли повторное оперативное вмешательство с целью удаления костного цемента.

Второй этап оперативного вмешательства был выполнен в условиях стерильной операционной экспериментальной лаборатории под внутривенным наркозом (Sol. Ketamini 3 % 4 ml + Sol. relanium 2 ml) описанным выше способом укладки животного на операционный стол (рис. 1). После трехкратной обработки операционного поля раствором йода из кожного разреза длиной 2 см по старому послеоперационному рубцу производили доступ к проксимальному метаэпифизу большеберцовой кости. При помощи стоматологического бора выполняли краевое экономное высверливание периферии костного цемента на уровне кортикальной

пластинки (рис. 4, а). После высверливания краев кортикальной пластинки костный цемент без технических трудностей и без повреждения подлежащей капсулы удаляли из сформированной ранее полости (рис. 4, б).

В зоне прилегания костного цемента к подлежащим тканям в результате ранее выполненных манипуляций к 90-м суткам образовывалась зона склероза.

В контрольной группе костный дефект без создания склерозированной стенки выполняли аналогичным способом, за исключением того, что коагуляцию костного дефекта и укладку в нее цемента не производили.

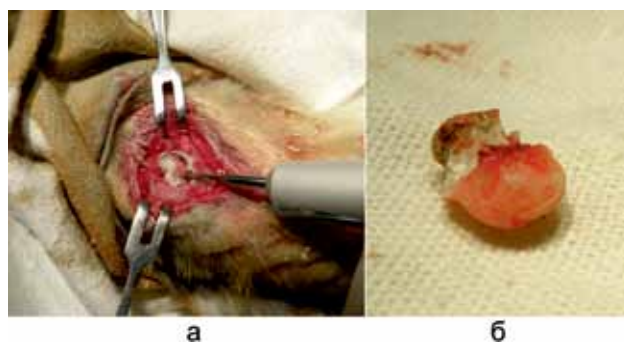


Рис. 4. Выполнение второго этапа операции: а – процесс высверливания костного цемента; б – костный цемент после извлечения из полости

Согласно задачам исследования, произведено выведение из эксперимента (эвтаназия) данной группы в намеченные сроки. Макропрепараты отправлены на гистологическое исследование.

Формирование групп и их исследование

В эксперимент вошло 12 кроликов, которые были поровну распределены по группам согласно таблице 1.

Таблица 1

Распределение животных по группам и срокам выполнения исследований

Группы животных	Сроки выполнения рентгенологических и морфологических исследований	
	45-е сутки	90-е сутки
Контрольная группа – неизменный дефект на обеих конечностях	3	3
Модель костного дефекта со склерозированной стенкой	3	3

Цифрами указано количество животных, вошедших в исследование на каждый срок.

Контрольные исследования проведены на 1-е (лучевые), 45-е сутки и 90-е сутки (лучевые, морфологические). Эвтаназию для забора органов на морфологическое исследование выполняли на 45-е, 90-е сутки после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам анализа группы с созданием модели дефекта костной ткани со склерозированной стенкой макроскопически по периферии костной полости видна равномерная зона уплотнения костной ткани, дно и стенки костной полости представлены плотной рубцовой тканью (рис. 5).

В контрольной группе животных, где не создавали

модель костного дефекта со склерозированной стенкой, к 45-м суткам после оперативного вмешательства соединительной капсулы не наблюдалось, площадь фиброза составила $1,66 \pm 0,3$ % от общего объема дефекта. Пространство дефекта на $63 \pm 24,3$ % было представлено незрелым костным мозгом с очагами дифференцировки в кроветворный костный мозг по периферии дефекта ($16,6 \pm 8,1$ %) (рис. 6, б).



Рис. 5. Макропрепарат экспериментальной модели костного дефекта со склерозированной стенкой

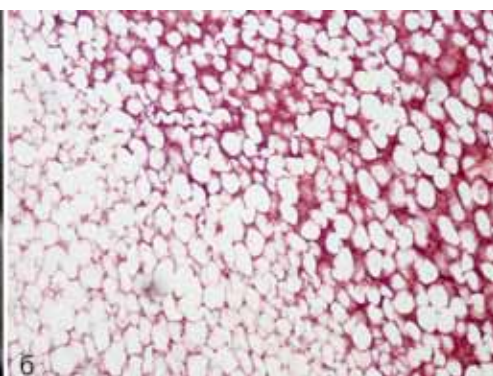


Рис. 6. Рентгенограмма и микропрепарат в контрольной группе на 45-е сутки без создания склероза стенки: а – рентгенограмма дефекта костной ткани; б – микропрепарат дефекта костной ткани (окраска гематоксилином, увеличение $\times 100$)

Соответственно в этот срок (45 суток) после удаления костного цемента в группе с созданием модели наблюдали формирование зоны склероза костных стенок, объем и очертания костной полости сохранялись. Размер костной полости составил $7,17 \pm 0,14$ мм, однако содержимое костного дефекта заполнено, по-видимому, слабоконтрастной соединительной тканью, зона этого просветления составила $7,25 \pm 0,17$ мм (рис. 7, а). При морфологическом исследовании гистологическая картина этой группы отличалась от контрольной группы. Процент фиброзной ткани составлял $35,5 \pm 2,5$ % от общей площади зоны дефекта, при этом площадь жирового костного мозга была незначительна и составила 3 ± 1 %. В свою очередь, площадь кроветворного костного мозга равнялась $6,5 \pm 1,5$ %. Центральная зона дефекта была представлена остаточными полостями, что говорит о выраженном торможении процессов репарации в зоне костного дефекта (рис. 7, б) и свидетельствует о соответствии созданной модели костному дефекту со склерозированной стенкой в ранние сроки ее формирования.

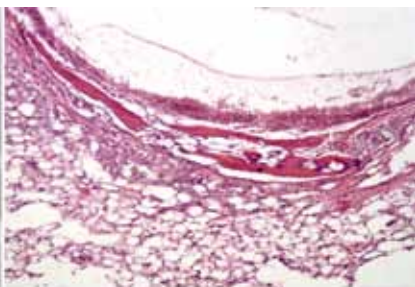


Рис. 7. Рентгенограмма и микропрепарат на 45-е сутки в группе с моделированием склероза стенки: а – рентгенограмма дефекта костной ткани; б – микропрепарат дефекта костной ткани (окраска гематоксилином, увеличение $\times 100$)

На 90-е сутки в контрольной группе границы дефекта костной ткани были меньше ($3,67 \pm 0,3$ мм), кортикальная пластинка над зоной дефекта восстановилась на $22,5 \pm 4,56$ %. Зона просветления в области дефекта составила $3,67 \pm 0,3$ мм. Остальное пространство костного дефекта занимала умеренно контрастная ткань ($40 \pm 4,26$ %). Происходил набор костной массы по периферии (рис. 8, а). Гистологическая картина подтверждала рентгенологическую: костная полость на $34,0 \pm 26,0$ % заполнена кроветворным костным мозгом. Костный мозг характеризуется неравномерной ячеистостью с повышенной васкуляризацией и небольшими серозными полостями. Площадь жирового костного мозга равнялась $60,3 \pm 25,1$ %. Площадь фиброзной ткани при этом составила $0,6 \pm 0,1$ %. Отмечалась слабая макрофагальная реакция в виде единичных скоплений макрофагов ($1,0 \pm 0,5$ %). Площадь костных балок составила $1,3 \pm 0,8$ %, что говорит об активной репарации в зоне дефекта костной ткани (рис. 8, б). Спустя 90 суток в группе с созданием модели склерозированной стенки дефекта костной ткани размер границ костного дефекта составил $5,67 \pm 0,33$ мм. Сохранялась зона просветления в области зоны дефекта, размер ее был равен $6,22 \pm 0,23$ мм. Костный дефект восстановился на $16,67 \pm 3,33$ %. Края дефекта все еще визуализировались, восстановление кортикальной пластинки происходило в виде начальных признаков регенерации ($10,0 \pm 2,87$ %) (рис. 8, в), что подтверждалось морфологически. Полость уменьшена, в стенках полости сохраняется разрастание фиброзной ткани ($34,6 \pm 2,0$ %) с единичными очагами оссификации, встречающимися не во всех макропрепаратах ($1,0 \pm 1,0$ %), и активная макрофагальная реакция ($27,33 \pm 0,3$ %). Остальное пространство было занято кроветворным костным мозгом ($13,3 \pm 8,5$ %), при этом площадь жирового костного мозга составляла $4,0 \pm 0,5$ % (рис. 8, г).

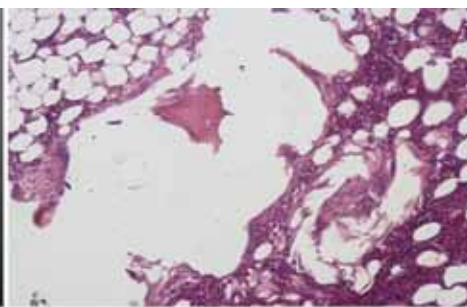
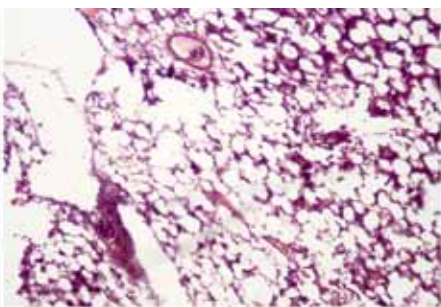


Рис. 8. Контрольные рентгенограммы и микропрепараты контрольной группы на 90-е сутки: а – рентгенограмма дефекта без склероза стенки; б – общий вид микропрепарата дефекта без склероза стенки (окраска гематоксилином, увеличение $\times 100$); в – рентгенограмма дефекта со склерозом стенки; г – общий вид микропрепарата дефекта со склерозом стенки (окраска гематоксилином, увеличение $\times 200$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соответственно рентгенологическим и морфологическим данным, комбинированное воздействие в виде термического ожога и укладки полиметилметакрилатного цемента способствует формированию зоны склероза и фиброза вокруг сформированной костной полости. В контрольной группе с неизмененным костным дефектом процент фиброзной ткани в центральной зоне равнялся $1,6 \pm 0,3$ %, а в модели со склерозированной стенкой дефекта доля фиброзной ткани была существенно выше – $35,5 \pm 2,5$ %, что, в свою очередь, повлекло за собой резкое отставание в скорости регенерации в сравнении с контрольной группой. Это выражалось в замедлении образования жирового костного мозга с последующей дифференцировкой в кроветворный костный мозг. Как известно, восстановление кроветворного костного мозга происходит посредством дифференцировки жирового костного мозга в кроветворный костный мозг. В результате морфологических исследований установлено, что при создании модели склероза восстановление костного мозга существенно запаздывало в сравнении с контрольной группой. В

ранние сроки в модели дефекта костной ткани со склерозированной костной стенкой в центральной зоне дефекта отсутствовал как кроветворный, так и жировой костный мозг, напротив, в контрольной группе зона дефекта в этот срок начала свою регенерацию. Лишь на 90-е сутки в модели костного дефекта со склерозированной стенкой были отмечены первые признаки начальной регенерации, а в контрольной группе дефект костной ткани на $39,67 \pm 0,32$ % был заполнен кроветворным костным мозгом. Это позволило нам считать данную модель пригодной для изучения репарации костной ткани в условиях хронического костного дефекта в неблагоприятных условиях для регенерации.

Таким образом, в условиях нарушения трофики, вследствие склерозирования либо фиброзного перерождения костной стенки дефекта наблюдается резкое замедление процессов регенерации кости в сравнении с контрольной группой. Данная модель может быть рекомендована для изучения эффективности различных остеозамещающих материалов при восполнении дефектов костной ткани в различных условиях регенерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов С.М., Комлев В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. М.: Наука, 2005. 204 с.
Barinov S.M., Komlev V.S. Biokeramika na osnove fosfatov kal'tsiia [Bioceramics on the basis of calcium phosphates]. M.: Nauka, 2005. 204 s.
2. Имплантационные материалы и остеогенез / Н.А. Корж, В.А. Радченко, Л.А. Кладченко, С.В. Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. 2005. № 4. С. 118-127.
Implantatsionnye materialy i osteogenez [Implantation materials and osteogenesis] / N.A. Korzh, V.A. Radchenko, L.A. Kladchenko, S.V. Malysheva // Ortopeniya, Travmatologiya i Protezirovaniye. 2005. N 4. S. 118-127.
3. Лунева С.Н. Влияние состава биоконпозиционных материалов, имплантированных в дырчатые дефекты метафиза, на репаративную регенерацию и минерализацию костной ткани // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2013. № 8. С. 255-259.
Luneva S.N. Vlianiye sostava biokompozitsionnykh materialov, implantirovannykh v dyrchatye defekty metafiza, na reparativnuyu regeneratsiyu i mineralizatsiyu kostnoy tkani [The effect of the compound of biocompositional materials implanted into perforated metaphyseal defects on bone tissue reparative regeneration and mineralization] // Biul. Eksperim. Biologii i Meditsiny. 2013. N 8. S. 255-259.
4. Исследование in vivo трехкомпонентного резорбируемого кальций фосфатного цемента на основе трикальцийфосфата / В.Е. Мамонов, А.Г. Чемис, Н.И. Дризе, И.В. Проскурина, И.И. Кряжков, В.С. Комлев // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2014. № 1. С. 72-77.
Issledovanie in vivo trekhkomponentnogo rezorbiruемого kal'tsiy fosfatnogo tsementa na osnove trikal'tsiyfosfata [In vivo study of three-component resorbed calcium phosphate cement based on tricalcium phosphate] / V.E. Mamonov, A.G. Chemis, N.I. Drize, I.V. Proskurina, I.I. Kriazhkov, V.S. Komlev // Vestn. Travmatologii i Ortopenii im. N.N. Priorova. 2014. N 1. S. 72-77.
5. О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием "экспериментальных животных" : приказ МЗ СССР от 12.08.1977 N 755 URL : <http://www.lawmix.ru/med/18609> (дата обращения : 05.04.2013).
O merakh po dal'neyshemu sovershenstvovaniyu form raboty s ispol'zovaniem "eksperimental'nykh zhivotnykh" : prikaz MZ SSSR ot 12.08.1977 N 755 [Measures for further improving the forms of working using "experimental animals" : Order of USSR Ministry of Healthcare of 12.08.1977 No 755]. URL: http://www.lawmix.ru/med/18609 (data obrashcheniya : 05.04.2013).
6. Путляев В.И., Сафронова Т.В. Новое поколение кальций-фосфатных биоматериалов: роль фазового и химического составов // Стекло и керамика. 2006. № 3. С. 30-33.
Putlyayev V.I., Safronova T.V. Novoe pokolenie kal'tsiy-fosfatnykh biomaterialov: rol' fazovogo i khimicheskogo sostavov [New generation of calcium phosphate biomaterials: the role of phase and chemical compositions] // Steklo i keramika. 2006. N 3. S. 30-33.
7. Сафина Н., Сафронова Т., Баринов С. Биокерамика в медицине // Стекло и керамика. 2007. № 2. С. 34-36.
Safina N., Safronova T., Barinov S. Biokeramika v meditsine [Bioceramics in medicine] // Steklo i keramika. 2007. N 2. S. 34-36.
8. Bohner M. Design of ceramic-based cements and putties for bone graft substitution // Eur. Cell Mater. 2010. Vol. 1. P 1-12.
9. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes // Official Journal L 358, 18/12/1986 P. 0001-0028.
10. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate cements and concretes // Materials. 2009. Vol. 2, No 1. P. 221-291.
11. Dorozhkin S.V. Self-setting calcium orthophosphate formulations // J. Funct. Biomater. 2013. Vol. 4, No 4. P. 209-311.
12. Biomedical Materials / Ed. R. Narayan. Springer, 2009. XXIV. 566 p.
13. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Eighth Edition. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
14. Beta-TCP bone graft substitutes in a bilateral rabbit tibial defect model / W.R. Walsh, F. Vizesi, D. Michael, J. Auld, A. Langdown, R. Oliver, Y. Yu, H. Irie, W. Bruce // Biomaterials. 2008. Vol. 29, No 3. P. 266-271.

Рукопись поступила 04.08.2014.

Сведения об авторах:

1. Нетылько Георгий Иванович – РНИИТО им. Р.Р. Вредена, заведующий экспериментальной лабораторией, д. м. н.; e-mail: doctornetylko@mail.ru.
2. Румакин Василий Петрович – РНИИТО им. Р.Р. Вредена, заведующий экспериментальным морфологическим отделением, к. м. н.; e-mail: v_rumakin@mail.ru.
3. Конев Владимир Александрович – РНИИТО им. Р.Р. Вредена, аспирант; e-mail: vladimirkonev24@mail.ru.