

References

1. Anisena I. I., Ryabova L. M., Zheravin A. A. Ekonomnye rezekcii kosti s autoplastikoj v lechenii dobrokachestvennyh osteoblastoklastom. Moskva: «1-j s'ezd onkologov stran SNG»; 1996.
2. Barabash A. P. Zameshchenie defektov dlinnyh trubchatykh kostej po Ilizarovu: ehksperim. issledovanie. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moskva; 1985.
3. Bodulin V. V., Heralov A. K., Vorotnikov A. A. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. – *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 1985;6:43.
4. Goryachev A. N., Gejko A. I., Gartman E. G. Zameshchenie defektov bedrennoj i bol'shebercovoj kostej po Ilizarovu. Kurgan: «Ehksperim.-teoret. i klin. aspekty chreskostnogo osteosinteza, razrabot. v KNIIEHKOT»; 1986. P. 90-92.
5. Ilizarov G. A. Klinicheskie vozmozhnosti nashego metoda. Kurgan: «Ehksperim.-teoret. i klin. aspekty razrabot. KNIIEHKOT metoda chreskost. osteosinteza»; 1983. P. 16-24.
6. Kochnev V. L. *Genij ortopedii*. – *Genius of orthopedics*. 2016;2:12.
7. Kufyrev L. M., Kamerin V. K. *Voprosy travmatologii, ortopedii i vosstanovitel'noj hirurgii*. – *Questions of traumatology, orthopedics and reconstructive surgery*. 1993;100-102.
8. Makushin V. D. Lechenie po Ilizarovu bol'nyh s defektami kostej goleni. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Perm; 1987.
9. Tkachenko S. S., Iskrovskij S. V. *Ortoped. travmatol. – Orthopedics traumatology*. 1995;3:25-29.
10. Agarwal M., Puri A., Gulia A., Reddy K. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2010;468:2924-2932.
11. Baena-Ocampo-Ldel C., Ramirez-Perez E., Linares-Gonzalez L. M., Delgado-Chavez R. *Ann. Diagn. Pathol.* 2009;13:16-21.
12. Brunet O., Anract P., Bouabid S., Babinet A., Dumaine V., Toméno B. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2011;97:512-519.
13. Gubin A. V., Borzunov D. Yu., Malkova T. A. *Int. Orthop.* 2013;37:1533-1539.
14. Maheshwari A. V., Jelinek J. S., Song A. J., Nelson K. J., Murphey K. J., Henshaw R. M. *Skeletal Radiol.* 2011;40:1563-1573.
15. Solooki S., Vosoughi A. R., Masoomi V. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* 2011;32:187-191.
16. Watanabe K., Tsuchiya H., Yamamoto N., Shirai T., Nishida H., Hayashi K. *J. Orthop. Sci.* 2013;18:101-109.

Сведения об авторах:

Балаев Павел Иванович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник;
тел.: (3522)430688, 89828068690; e-mail: balaev_p@mail.ru

Борзунув Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе;
тел.: (3522)234243; e-mail: borzunov@bk.ru

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.72-018.3-003.93

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12043>

ISSN – 2073-8137

ЛЕЧЕНИЕ ПОЛОСТНОГО ДЕФЕКТА КОСТИ В УСЛОВИЯХ ИМПЛАНТАЦИИ СЕТЧАТЫХ КОНСТРУКЦИЙ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА

Ю. М. Ирьянов¹, Н. С. Стрелков², Н. А. Кирьянов², О. В. Дюрягина¹

¹ Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия имени академика Г. А. Илизарова», Курган

² Ижевская государственная медицинская академия, Россия

TREATMENT OF CAVITARY BONE DEFECTS UNDER IMPLANTATION OF THE MESH STRUCTURES MADE OF TITANIUM NICKELIDE

Iryanov Yu. M.¹, Strelkov N. S.², Kiryanov N. A.², Dyuryagina O. V.¹

¹ Russian Scientific Center Restorative Traumatology and Orthopaedics named after G. A. Ilizarov, Kurgan

² Izhevsk State Medical Academy, Russia

Изучены морфологические особенности репаративного остеогенеза при имплантации в полостной дефект метафиза бедренной кости сетчатых конструкций из никелида титана. У взрослых крыс-самцов линии Вистар в экспериментальной и контрольной группах моделировали полостные дефекты метафиза бедренной кости. Животным экспериментальной группы в дефект помещали имплантат. Использовали методы рентгенографии, гистологии, сканирующей электронной микроскопии и рентгеновский электронно-зондовый микроанализ. Установлено, что микропористая поверхность имплантата обеспечивала адгезию остеобластов, остеоинтеграцию и адсорбцию эндогенных костных морфогенетических белков. Имплантат обладал остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, купировал воспалительный процесс. В периостальной зоне дефекта вокруг имплантата формировался биологический мембранный защитный барьер, препятствующий прорастанию соединительной ткани. Возмещение дефекта осуществлялось по интрамембранозному типу губчатой костью, объемная плотность которой более чем в полтора раза превышала контрольные показатели. Исследованный имплантат обладал выраженными остеопластическими свойствами и может с успехом применяться в ортопедической хирургии.

Ключевые слова: имплантат, сетчатые конструкции, никелид титана, дефект кости, репаративный остеогенез

The aim was to study the morphological features of reparative osteogenesis during implantation of the mesh structures made of titanium nickelide in the femoral metaphyseal defect. Cavitary defects of the femur metaphysis were modeled in the experimental and control group in adult male rats of the Wistar line. In animals of the experimental group, an implant was placed in the defect. X-ray, histology, scanning electron microscopy and X-ray electron probe microanalysis were used. It was found that the microporous surface of the implant provided osteoblast adhesion, osseointegration and adsorption of endogenous bone morphogenetic proteins. The implant possessed osteoconductive and osteoinductive properties, which stopped the inflammatory process. Biological membrane protective barrier in the periosteal zone of the defect around the implant prevents the germination of the connective tissue. Defect refilled cancellous bone, the bulk density of which was more than one and a half times higher than the benchmarks. The implant demonstrated expressed osteoplastic properties and can be successfully applied in orthopedic surgery.

Keywords: implant, mesh constructions, titanium nickelide, bone defect, reparative osteogenesis

Главным препятствием реституции больших по объему дефектов кости является врастание с периостальной поверхности соединительной ткани, что обусловлено более высокой скоростью миграции фибробластов по сравнению с остеогенными клетками [7, 8, 10]. Это может полностью или частично ингибировать процесс репаративного костеобразования и явиться причиной замещения дефекта плотной соединительной тканью по типу рубцовой. Для обеспечения оптимальных условий для формирования органо-типического регенерата была разработана методика направленного репаративного остеогенеза с использованием мембранной технологии, препятствующей прорастанию соединительной ткани [4, 9]. Для этой цели применяют мембраны из синтетических и природных материалов, которые однако не остеointегируются, могут вызвать воспалительную реакцию и отек тканей, при их использовании необходимо повторное оперативное вмешательство [11, 13]. Новые возможности возникли благодаря внедрению медицинских технологий, связанных с применением имплантатов на основе никеля и титана, которые по механическим характеристикам приближаются к костной ткани и являются биосовместимыми [1, 3, 5, 6].

Цель работы – изучить морфологические особенности репаративного остеогенеза при имплантации в полостной дефект метафиза бедренной кости сетчатых конструкций из никелида титана.

Материал и методы. У взрослых крыс-самцов линии Вистар в экспериментальной (n=20) и контрольной (n=20) группах моделировали полостные дефекты метафиза бедренной кости объемом 0,02 см³, что составляло около 40 % общего объема метафиза. Все манипуляции проводили в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики». Животным экспериментальной группы в дефект помещали имплантат, в контрольной группе дополнительных манипуляций не проводили. Имплантат представлял собой сетчатый каркас, выполненный из никелид-титановой нити марки ТН-10 калибром 90 мкм, сформированный по типу трикотажной вязки с ячейками – сквозными открытыми макропорами 100–300 мкм в диаметре [2]. Нить была изготовлена из композиционного материала, включающего сердцевину из наноструктурного монолитного никелида титана и микропористый поверхностный слой толщиной 5–7 мкм оксида титана (НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы ООО Научно-производственное предприятие «МИЦ», г. Томск, Россия; сертификат № РООСРУ.АЯ79Н18304). Через 7, 14, 30 и 60 суток животных выводили из эксперимента (использовали по 5 животных на каждую временную точку).

Использовали методы рентгенографии, гистологии, сканирующую электронную микроскопию и рентгеновский электронно-зондовый микроанализ. Рентгенографию осуществляли сразу после операции и на различных этапах эксперимента. Исследование проводили на рентгенологическом аппарате TOSHIBA (Rotanode) Model E7239. N: 10G749 (Япония). Выполняли рентгенографию зоны оперативного воздействия в прямой и боковой проекции. Сила тока составляла 3,2–2,5 мА, напряжение 42–43 кV, фокусное расстояние 97 см, выдержка выставлялась автоматически.

Для гистологических исследований мета-эпифизарную зону костей выпиливали, фиксировали в 2 % растворе параформальдегида и глутаральдегида на 0,1 М фосфатном буфере при pH 7,4, дегидратировали и заливали в аралдит и парафин (после декальцинации в 7 % азотной кислоте). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону и изучали в световом микроскопе Stemi 2000-C (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия).

Аралдитовые блоки в области дефекта кости полировали и исследовали при помощи рентгеновского электронно-зондового микроанализатора INCA-200 Energy (Oxford Instruments, Великобритания): определяли в регенерате объемную плотность костной ткани, индекс компактности и содержание (в массовых процентах) кальция, фосфора, магния, натрия и серы, а также получали изображения оперированного метафиза в характеристическом рентгеновском излучении атомов кальция. Тканевые структуры регенерата в аралдитовых блоках выявляли после дозированной обработки в 2 % растворе этиолята натрия (насыщенный раствор NaOH в абсолютном этаноле) для удаления аралдита. Препараты 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 кV [5, 6].

Статистический анализ проводили с использованием программы «Microsoft Excel–2010» (Certain templates developed for Microsoft Corporation by Impressa Systems, Santa Rosa, California). Данные представляли в виде средней величины (M), ошибки репрезентативности (m) и уровня значимости различий (p). Значимость межгрупповых различий сравниваемых параметров, учитывая нормальность распределения, рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Замещение дефекта кости через 7, 14 суток после операции. В контрольной и экспериментальной группе животных отмечали признаки костеобразовательного процесса, который осуществлялся со стороны периоста, эндоста, костного мозга и поврежденных костных структур краев дефекта.

В контрольной группе животных в периостальной зоне формировался соединительнотканый регенерат, коллагеновые волокна которого лентовидными пучками врастали из надкостницы в центральную зону дефекта. Центральная зона дефекта была замещена рыхлой соединительной и грануляционной тканью, в которой располагались очаги лимфоцитарной и плазмацитарной инфильтрации, выявлялся экссудат, клеточный детрит и сгустки фибрина. У наружных краев дефекта в области надкостницы, а также со стороны эндоста формировались островки ретикулофиброзной костной ткани, представленные мелкоячеистой сетью переплетенных костно-остеоидных трабекул различной степени зрелости. У внутренних краев дефекта располагались хаотично расположенные фрагменты поврежденных костных структур, образовавшихся при формировании дефекта, и отдельные не связанные между собой очаги новообразованной костной ткани в виде коротких костно-остеоидных трабекул, выступающих внутреннюю поверхность дефекта. Объемная плотность костной ткани в дефекте и индекс компактности регенерата через 14 суток после операции в группе контрольных животных составляли около 30 % ($p < 0,001$) показателей неповрежденного метафиза (табл.).

Таблица

Объемная плотность костной ткани в дефекте метафиза в контрольной (К) и экспериментальной (Эксп) группах животных и в неповрежденном метафизе контралатеральной конечности ($M \pm m$)

Показатель	Срок эксперимента, сут						Метафиз
	14		30		60		
	К	Эксп	К	Эксп	К	Эксп	
Костная ткань, %	8,44±0,38	12,17±0,61 ¹	13,54±0,68	19,76±0,96 ¹	15,02±0,74	22,98±1,09 ¹	25,07±1,21
Индекс компактности	0,09±0,005	0,14±0,01 ³	0,16±0,01	0,25±0,02 ²	0,18±0,01	0,30±0,02 ²	0,33±0,02

Примечание. ^{1, 2, 3} – межгрупповые различия (¹ $p < 0,001$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,05$).

В экспериментальной группе животных через 7, 14 суток после операции в периостальной зоне дефекта вокруг нитей и ячеек имплантата формировалась тонкая мембраноподобная оболочка из неоформленной соединительной ткани, образованной волнообразно извитыми плоскими пучками плотно переплетенных коллагеновых волокон, ориентированных в различных направлениях. Формирование оболочки начиналось на поверхности нити в местах ее переплетений и распространялось от периферии ячеек к их центру. Оболочка имела слоистое строение. Внутренний слой состоял из плотной оформленной соединительной ткани. Коллагеновые волокна и новообразованные капиллярные терминалы были собраны в плотные, циркулярно ориентированные шнуровидные пучки и в форме муфты оплетали нити имплантата, были жестко фиксированы к их микропористой поверхности, врастали в просветы между ними и обеспечивали фиксацию нитей имплантата между собой и в дефекте кости. Наружный слой оболочки был образован плотной неоформленной соединительной тканью, тонкие плоские пучки коллагеновых волокон которой располагались мелкоячеистой сетью в различных направлениях между шнуровидными пучками каркаса внутреннего слоя и были связаны с окружающими костными и мягкоткаными структурами. Под соединительнотканной оболочкой в эндостальной и центральной зоне дефекта и по его краям вокруг структур имплантата и на их поверхности определялись области активного аппозиционного костеобразования.

Непосредственно на поверхности нитей имплантата формировался слой ретикулофиброзной костной ткани толщиной 300–400 мкм, образуя плотное остеоинтегративное соединение (рис. 1, а). Нити имплантата покрывались минерализующимся костным матриксом в участках остеоинтеграции. Новообразованные трабекулы врастали в мелкоячеистую структуру имплантата (рис. 1, б, в). Результаты количественных исследований (табл.) свидетельствовали о значительной активизации репаративного костеобразования и увеличении степени зрелости новообразованной костной ткани в регенератах животных экспериментальной группы по сравнению с контрольной. Так, объемная плотность костной ткани в дефекте составляла 144,19 %, а индекс компактности – 155,56 % по сравнению с показателями в контрольной группе животных ($p < 0,001$).

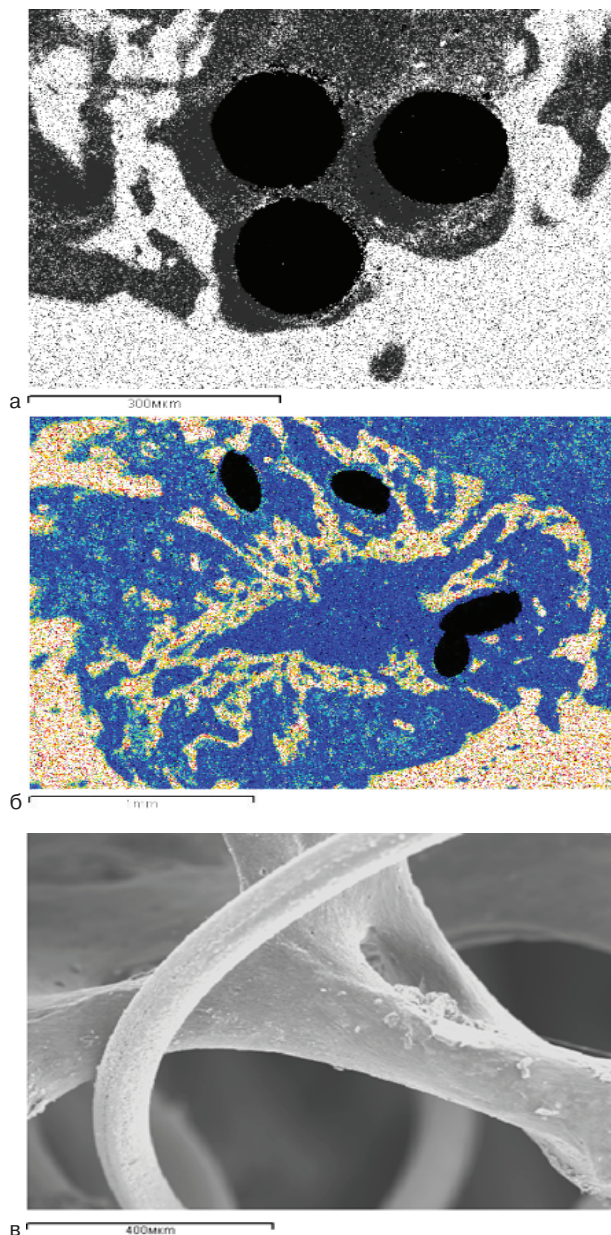
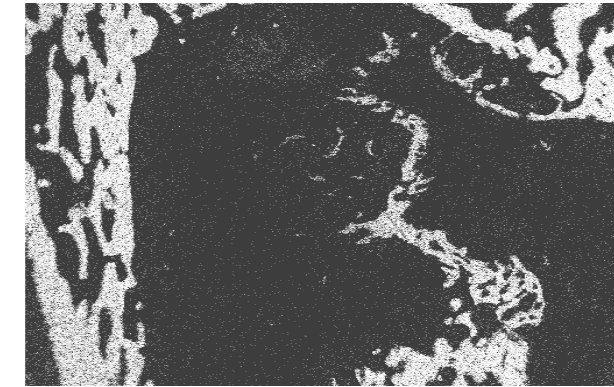
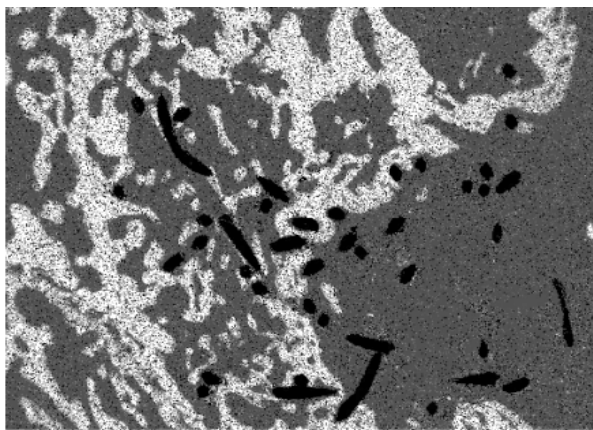


Рис. 1. Репаративный остеогенез в дефекте метафиза через 7 (а) и 14 (б, в) суток после операции: а, б – карты рентгеновского электронно-зондового микроанализа, изображения в характеристическом рентгеновском излучении атомов кальция; в – сканирующая электронная микроскопия (органические компоненты удалены), увеличение: а – $\times 100$, б – $\times 25$, в – $\times 70$

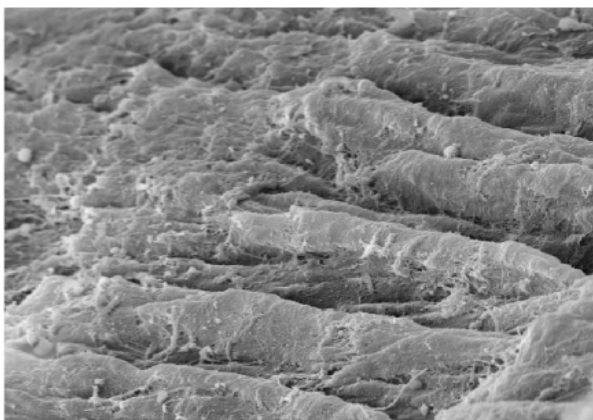
Замещение дефекта кости через 30–60 суток после операции. В контрольной группе животных дефект был замещен регенератом с преобладанием слабо минерализованной плотной неоформленной соединительной ткани, врастающей с периостальной поверхности (рис. 2, а).



а 2mm



б 2mm



в 100micm

Рис. 2. Замещение дефекта метафиза через 30 суток после операции в контрольной (а) и экспериментальной (б, в) группах животных:
а, б – карты рентгеновского электронно-зондового микроанализа, изображения в характеристическом рентгеновском излучении атомов кальция, увеличение $\times 20$;
в – сканирующая электронная микроскопия, увеличение $\times 500$

Выявлялись начальные этапы периостально-интермедиарного сращения и формирования кортикального слоя, напоминающего по строению губчатую кость. Оперированная зона метафиза приобрела ярко выраженную конусовидную форму.

В периостальной зоне регенерата преобладала слабо кальцифицированная плотная соединительная ткань. Мелкоячеистые костные структуры периостального регенерата сливались с новообразованными трабекулами эндоста, дугообразно врастали в центральную зону дефекта и формировали тонкий серповидный слой новообразованной кортикальной кости. Очаги остеогенеза наблюдали в центральных и краевых зонах дефекта, где выявлялись участки остеоида и фрагменты новообразованных слабо минерализованных ретикулофиброзных костных трабекул, изолированных друг от друга широкими прослойками рыхлой соединительной ткани с полостями, заполненными лимфоцитарными и макрофагальными элементами. Объемная плотность костной ткани в дефекте, индекс компактности регенерата, содержание кальция и фосфора составляли 50–60 % показателей неповрежденного метафиза ($p < 0,001$) (см. табл.).

В экспериментальной группе животных через 30–60 суток после операции область костного дефекта была замещена регенератом, в котором преобладала губчатая кость (рис. 2, б). Был сформирован новообразованный участок кортикального слоя, представленный компактной костью пластинчатого строения. На периостальной поверхности дефекта вокруг имплантата располагались пучки коллагеновых волокон плотной соединительной ткани защитной оболочки, формирующие сплетения по типу деревенской изгороди (рис. 2, в). Нити имплантата были окружены остеоидом или полностью обрастали новообразованной костной тканью, образуя композит – армированную никелид-титаном компактную кость. Объемная плотность костной ткани, индекс компактности и степень минерализации регенерата были несколько меньше по сравнению с показателями неповрежденного метафиза, но к концу эксперимента эти отличия не являлись статистически достоверными, вместе с тем они были более чем в полтора раза больше ($p < 0,001$) показателей в контрольной группе животных (рис. 2).

Результаты настоящего исследования показали, что в периостальной области дефекта на поверхности имплантата формировался слой плотной соединительной ткани, который выполнял функцию биологического защитного барьера и препятствовал прорастанию параоссальной соединительной ткани. При этом замещение дефекта осуществлялось губчатой костью, объемная плотность которой на всех этапах эксперимента более чем в полтора раза превышала контрольные показатели, а ее минеральный состав к концу эксперимента приближался к показателям губчатой кости неповрежденного метафиза. Репаративное костеобразование осуществлялось по типу прямого интрамембранного и аппозиционного остеогенеза. Ни в одном из случаев не наблюдалось признаков воспалительного процесса, что подтверждают полученные нами ранее данные [3, 5, 6]. Микропористая структура поверхностного слоя нитей имплантата обеспечивала адгезию остеобластов, остеоинтеграцию и остеокондуктивные свойства. Благодаря капиллярным свойствам имплантата происходила адсорбция эндогенных костных морфогенетических белков, функциональная активность которых обеспечивала остеоиндуктивность имплантата [12].

Закключение. Имплантат из сетчатых конструкций никелида титана является эффективным остеоиндуктором и остеоиндуктом, обеспечивающим пролонгированную активизацию репаративного ко-

стеобразования и пространственное развитие костной ткани в дефекте. Атравматичность оперативного вмешательства, отсутствие биологической реакции отторжения ставят исследованный имплантат в ряд наиболее оптимальных костнопластических мате-

риалов, а его применение представляется теоретически обоснованным и перспективным, особенно в условиях уменьшения индивидуального остеогенетического потенциала у пациентов зрелого и пожилого возраста, а также у детей.

Литература

1. Ирьянов, Ю. М. Замещение дефекта кости в условиях чрескостного остеосинтеза и применения имплантата из никелида титана / Ю. М. Ирьянов, Т. Ю. Ирьянова // Морфология. – 2012. – Т. 142, № 4. – С. 83–86.
2. Ирьянов, Ю. М. Патент на полезную модель РФ № 111759. Имплантат для замещения дефекта кости / Ю. М. Ирьянов, Т. Ю. Ирьянова // Изобретения. Полезные модели. № 36. – 2011, 27.12.2011.
3. Чернов, В. Ф. Изучение имплантации сетчатых конструкций из никелида титана / В. Ф. Чернов, А. Н. Бевзюк, А. В. Чернов, Ю. М. Ирьянов // Мед. наука и образ. Урала. – 2008. – № 2. – С. 98–100.
4. Hämmerle, C. H. Bone augmentation by means of barrier membranes / C. H. Hämmerle, R. E. Jung // Periodontol. 2000. – 2003. – Vol. 33, № 1. – P. 36–53. doi: 10.1046/j.0906-6713.2003.03304.x
5. Iriyanov, Yu. M. Plastic efficiency of different implants used for repair of soft and bone tissue defects / Yu. M. Iriyanov, V. F. Chernov, S. A. Radchenko, A. V. Chernov // Bull. Exp. Biol. Med. – 2013. – Vol. 155, № 4. – P. 518–521. doi.org/10.1007/s10517-013-2191-4
6. Irianov, Y. M. The osteoplastic effectiveness of the implants made of mesh titanium nickelide constructs / Yu. M. Irianov, O. V. Diuriagina, T. Y. Karaseva, E. A. Karasev // Bosn. J. Basic Med. Sci. – 2014. – Vol. 14. – № 1. – P. 4–7.
7. Jung, R. E. Longterm outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12–14 years / R. E. Jung, N. Fenner, C. H. Hämmerle, N. U. Zitzmann // Clin. Oral. Implants Res. – 2013. – Vol. 24, № 10. – P. 1065–1073. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02522.x
8. Karring, T. Development of the biological concept of guided tissue regeneration-animal and human studies / T. Karring, S. Nyman, J. Gottlow, L. Laurell // Periodontol. 2000. – 1993. – Vol. 1, № 1. – P. 26–35. doi: 10.1111/j.1600-0757.1993.tb00204.x
9. Kim, J. Y. Comparable efficacy of silk fibroin with the collagen membranes for guided bone regeneration in rat calvarial defects / J. Y. Kim, B. E. Yang, J. H. Ahn [et al.] // J. Adv. Prosthodont. – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 539–546. doi: 10.4047/jap.2014.6.6.539. Epub. 2014 Dec. 17.
10. Liu, J. Mechanisms of Guided Bone Regeneration: A Review / J. Liu, D. G. Kerns // Open. Dent. J. – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 56–65. doi: 10.2174/1874210601408010056
11. Schmidmaier, G. Biodegradable polylactide membranes for bone defect coverage: biocompatibility testing, radiological and histological evaluation in a sheep model / G. Schmidmaier, K. Baehr, S. Mohr [et al.] // Clin. Oral. Implants Res. – 2006. – Vol. 17, № 4. – P. 439–444. doi: 10.1111/j.1600-0501.2005.01242.x
12. Uebersax L. Effect of scaffold design on bone morphology in vitro / L. Uebersax, H. Hagenmüller, S. Hofmann [et al.] // Tissue Eng. – 2006. – Vol. 12, № 12. – P. 3417–3429. doi: 10.1089/ten.2006.12.3417
13. Van Leeuwen, A. C. Guided bone regeneration in rat mandibular defects using resorbable poly(trimethylene carbonate) barrier membranes / A. C. van Leeuwen, J. J. Huddleston Slater, P. F. Gielkens [et al.] // Acta Biomater. – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 1422–1429. doi: 10.1016/j.actbio.2011.12.004. Epub 2011 Dec 13.

References

1. Ir'janov Ju. M., Ir'janova T. Ju. *Morfologija. – Morphology*. 2012;142(4):83-86.
2. Ir'janov Ju. M., Ir'janova T. Ju. *Izobretenija. Poleznye modeli. – Gadgets. Useful model*. 2011;36: 27.12.2011.
3. Chernov V. F., Bevziuk A. N., Chernov A. V., Ir'janov Ju. M. *Med. nauka i obraz. Urala. – Medicine sciences and education of Ural*. 2008;2:98-100.
4. Hämmerle C. H., Jung R. E. *Periodontol* 2000. 2003;33(1):36-53. doi: 10.1046/j.0906-6713.2003.03304.x
5. Iriyanov Yu. M. Chernov V. F., Radchenko S. A., Chernov A. V. *Bull Exp Biol Med*. 2013;155(4):518-521. doi.org/10.1007/s10517-013-2191-4
6. Irianov Y. M., Diuriagina O. V., Karaseva T. Y., Karasev E. A. *Bosn. J. Basic Med. Sci*. 2014;14(1):4-7.
7. Jung R. E., Fenner N., Hämmerle C. H., Zitzmann N. U. *Clin. Oral. Implants Res*. 2013;24(10):1065-1073. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02522.x
8. Karring T., Nyman S., Gottlow J., Laurell L. *Periodontol*. 2000. 1993; 1(1):26-35. doi: 10.1111/j.1600-0757.1993.tb00204.x
9. Kim J. Y., Yang B. E., Ahn J. H., Park S. O., Shim H. W. *J. Adv. Prosthodont*. 2014;6(6):539-546. doi: 10.4047/jap.2014.6.6.539
10. Liu J., Kerns D. G. *Open Dent. J*. 2014;16(8):56-65. doi: 10.2174/1874210601408010056
11. Schmidmaier G., Baehr K., Mohr S., Kretschmar M., Beck S., Wildemann B. *Clin. Oral. Implants Res*. 2006;17(4): 439-444. doi: 10.1111/j.1600-0501.2005.01242.x
12. Uebersax L., Hagenmüller H., Hofmann S., Gruenblatt E., Müller R., Vunjak-Novakovic G., Kaplan D. L., Merkle H. P., Meinel L. *Tissue Eng*. 2006;12(12):3417-3429. doi: 10.1089/ten.2006.12.3417
13. van Leeuwen A. C., Huddleston Slater J. J., Gielkens P. F., de Jong J. R., Grijpma D. W., Bos R. R. *Acta Biomater*. 2012;8(4):1422-1429. doi: 10.1016/j.actbio.2011.12.004

Сведения об авторах:

Ирьянов Юрий Михайлович, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории морфологии; тел.: (3522)430883, 89195882406; e-mail: irianov@mail.ru

Стрелков Николай Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, ректор; тел.: (3412)526201; e-mail: rector@igma.udm.ru

Кирьянов Николай Александрович, доктор медицинских наук, профессор; тел.: 89128502589; e-mail: kirnik@list.ru

Дюрягина Ольга Владимировна, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник лаборатории гнойной остеологии и дефектов конечностей; тел.: (3522)430883, 89058529842; e-mail: Diuriagina@mail.ru