

ВЛИЯНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ В БОЛЬШЕБЕРЦОВУЮ КОСТЬ ГИДРОКСИЛАПАТИТА И ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ НА ПРОЧНОСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛЕЧЕВЫХ КОСТЕЙ

Кочьян А.Л.¹, Лузин В.И.², Морозов В.Н.³, Морозова Е.Н.³

¹ ГБУЗ «Старицкая ЦРБ», Старица, e-mail: starcrb@rambler.ru;

² ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки», Луганск, e-mail: kancrgmu@mail.ru;

³ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: Info@bsu.edu.ru

Цель исследования – изучить влияние имплантации в большеберцовую кость гидроксилапатита и перорального введения препаратов кальция на прочностные характеристики плечевых костей крыс. Эксперимент поставлен на 210 самцах лабораторных крыс, имеющих исходную массу тела от 135 до 145 г: А-группа – контроль, в Б-группе перфорировали большеберцовые кости, в В-группе производили пластику дефекта материалом ОК-015. В Г-группе после перфорации и в Д-группе после имплантации применяли «Биомин МК» внутривентрикулярно через зонд из расчета 90 мг/кг/сутки. Прочность плечевых костей исследовали при изгибе с трехточечной моделью нагружения. Перфорация большеберцовых костей приводила к падению прочности плечевых костей с максимальными отклонениями к 30-м суткам после операции. Имплантирование материала ОК-015 в ранние сроки после операции сопровождалось усугублением выявленных отклонений, с 30-х суток восстановление прочности происходит быстрее. При внутривентрикулярном зондовом введении препарата «Биомин МК» после перфорации большеберцовых костей величина минимальной работы разрушения превышала показатели Б-группы с 15-х по 180-е сутки на 7,07%, 8,74%, 5,81%, 7,29% и 5,34%, а после пластики материалом ОК-015 – показатели В-группы через 15, 30, 90 и 180 суток – на 4,76%, 18,29%, 7,33% и 4,45%. Введение препарата «Биомин МК» как при перфорации большеберцовых костей, так и при имплантировании материала ОК-015 сопровождается восстановлением прочности плечевых костей.

Ключевые слова: крысы, костный дефект, костная пластика, гидроксилапатит, прочность, препараты кальция.

EFFECT OF HYDROXYLAPATITE IMPLANTATION INTO THE TIBIA AND ORAL ADMINISTRATION OF CALCIUM DRUGS ON THE STRENGTH CHARACTERISTICS OF THE HUMERAL BONES

Kochyan A.L.¹, Luziv V.I.², Morozov V.N.³, Morozova E.N.³

¹ SBHI Staritskaya CDH, Staritsa, e-mail: starcrb@rambler.ru;

² SE LPR Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, e-mail: kancrgmu@mail.ru;

³ FSAEI HI «Belgorod National Research University», Belgorod, e-mail: Info@bsu.edu.ru

The aim of the study was to investigate the effect of implantation of hydroxylapatite into the tibia and oral administration of calcium drugs on strength characteristics of the rats' humeral bones. The experiment involved 210 male laboratory rats with an initial body weight of 135 to 145 g: group A – control, in group B, the tibia was perforated, in group B, the defect was filled with OK-015 material. In the group Г after perforation and in the group Д after implantation the «Biomim MK» was used intragastrically at the dose of 90 mg/kg/day. The strength of the humeral bone was studied in flexion with a three-point loading model. Perforation of the tibia led to a decrease in the strength of the humeral bone with maximum deviations by 30th days after surgery. The implantation of the OK-015 material in the early stages after the surgery was accompanied by the aggravation of the identified alterations; from the 30th day, the restoration of strength was faster. Intragastric administration of "Biomim MK" after perforation of the tibia, the value of the minimum work of destruction was higher than parameters of group Б from 15th to 180th days by 7,07%, 8,74%, 5,81%, 7,29% and 5,34 %, and after plastics with OK-015 material - the group В parameters – by 4,76%, 18,29%, 7,33% and 4,45% by 15th, 30th, 90th and 180th days. The administration of «Biomim MK» both with perforation of the tibia, and with the implantation of the material ОК-015 is accompanied by the restoration of the strength of the humeral bones.

Keywords: rats, bone defect, bone grafting, hydroxylapatite, strength, calcium drugs.

Остеопения и остеопороз представляют собой сложные метаболические заболевания скелета. Они приводят к снижению плотности костной ткани и нарушениям строения костей

скелета на различных уровнях организации, что в свою очередь способствует снижению прочности костей и возникновению патологических переломов [1]. Проблема остеопоротических переломов является чрезвычайно масштабной и важной. Например, в Российской Федерации в группе риска остеопоротических переломов находятся 24% (34 млн) жителей. По прогнозам к 2050 г. эта цифра может увеличиться на 35% [2, 3].

Развитие остеопении и остеопороза обусловлено различными факторами, прямо или опосредованно влияющими на кости скелета [4]. К таковым факторам можно отнести: препубертатный скачок роста, старение, гиподинамию, применение различных лекарственных средств, в частности противоэпилептических средств и глюкокортикоидных гормонов. Остеопения и остеопороз также могут развиваться при заболеваниях пищеварительной, мочеполовой, эндокринной и иммунной систем. К факторам, вызывающим системное снижение плотности костной ткани, относятся также переломы, при которых возникает ряд адаптивных реакций на уровне целостного организма [5]. Сердечно-сосудистые реакции наблюдаются непосредственно после травматического повреждения, неспецифические иммуновоспалительные реакции развиваются через несколько часов или дней после повреждения, после чего наступает черед метаболических изменений, направленных на заживление перелома.

Изменения обменных процессов костной ткани при переломах приводят к значительному высвобождению солей кальция и фосфора из неповрежденных костей скелета, что необходимо для обеспечения процессов репаративной регенерации кости, а следовательно, и заживления перелома [6]. Многочисленные исследования доказывают, что при любом переломе потеря костной массы может составлять 2–15% по сравнению с аналогичными показателями у лиц того же возраста, не имеющих переломов костей [7]. Следовательно, возникает высокий риск развития вторичных переломов в месте возникновения первичной костной мозоли. Заживление вторичных переломов значительно осложняется ввиду недостаточного количества солей кальция, фосфора, необходимых для заживления вторичного перелома, что приводит к необходимости оперативного вмешательства для лечения такого перелома [8]. Все вышеперечисленное говорит о необходимости коррекции фосфорно-кальциевого обмена при лечении переломов костей, особенно в случае развития остеопороза.

Лекарственные средства, содержащие витамин D₃ и различные соли кальция, с целью профилактики и лечения остеопении и остеопороза в ортопедии и травматологии применяются достаточно широко, основное внимание при этом направлено на оценку риска развития переломов [9, 10]. Лишь в единичных исследованиях на лабораторных животных показано положительное воздействие применения кальцийсодержащих средств на состояние

зубочелюстной системы после повреждения большеберцовых костей. При аналогичных условиях эксперимента доказано корригирующее влияние кальцийсодержащих препаратов на состояние прочности плечевых костей [11, 12]. Однако всестороннего исследования морфогенеза системы скелета после имплантирования гидроксилapatитных материалов в поврежденную кость при введении кальцийсодержащих препаратов не производилось.

Цель исследования – изучить влияние имплантации в большеберцовую кость гидроксилapatита и перорального введения препаратов кальция на прочностные характеристики плечевых костей крыс.

Материал и методы исследования. Эксперимент поставлен на 210 самцах лабораторных крыс, имеющих исходную массу тела от 135 до 145 г, с использованием 5 групп: А-группа – контроль, в Б-группе крысам перфорировали обе большеберцовые кости в проксимальном метадиафизарном отделе (размер наносимого дефекта составлял 2,0 мм, что в отношении к ширине метадиафизарного отдела большеберцовой кости равнялось 1:2,5, а к длине всей кости – 1:19), пластику дефекта гидроксилapatитом биологического происхождения «Остеоapatит керамический» в виде блоков диаметром 2,0 мм (материал ОК-015) проводили в В-группе (производитель – ООО «ТЕРЕН», Украина, г. Киев, патент Украины № 43042, приоритет от 27.07.2009 г.). В Г-группе животные после перфорации большеберцовых костей получали «Биомин МК» (разработчик – ООО НПП «КЕРГАП», Украина, г. Киев, патент Украины № 47362 от 17.06.2002 г.) из расчета 90 мг/кг/сутки; в Д-группе животным после пластики дефекта также вводили корректор. Одна капсула «Биомин МК» содержала 200 мг кальция и 92 мг фосфора, что соответствует 500 мг гидроксилapatита, 10 мкг (400 МЕ) холекальциферола, а также 10 мг аскорбиновой кислоты.

Содержание и манипуляции с лабораторными животными осуществляли, руководствуясь правилами, принятыми European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose (Strasbourg, 1986 г.). Под эфирным наркозом проводили эвтаназию спустя 7, 15, 30, 60, 90 и 180 суток после операции. Плечевые кости тестировали на универсальной нагрузочной машине Р-0,5 при изгибе со скоростью нагрузки 0,25 мм/мин до обратимого разрушения. По деформационной кривой производили расчет значений разрушающего момента, предела прочности, модуля упругости и минимальной работы разрушения кости [13].

Все полученные цифровые данные оценивались с использованием статистического раздела Microsoft Office Excel и программы Biostat. Рассчитывали среднюю арифметическую (М), среднюю ошибку средней арифметической (m) и t-критерий Стьюдента. Статистически значимой принималась вероятность различия $p > 95,0\%$ ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. Перфорация большеберцовой кости (Б-

группа) сопровождалась нарушением прочности плечевых костей: величина минимальной работы разрушения от 7 до 180 суток после перфорации отставала от значений А-группы на 5,38%, 9,65%, 12,72%, 9,78%, 9,23% и 6,70%, величина разрушающего момента от 7 до 90 суток – на 8,54%, 4,95%, 17,11%, 12,40% и 8,09%, а величина предела прочности через 30 суток – на 19,18% (все цифровые отличия, приведенные в тексте, являются статистически значимыми, $p \leq 0,05$). Значение модуля упругости, напротив, превышало данные А-группы через 7, 15, 60 и 90 суток на 9,59%, 14,30%, 18,57% и 13,65% соответственно.

Из этого следует, что перфорация большеберцовых костей сопровождалась нарушением прочности плечевых костей в ходе всего эксперимента. Максимальные проявления регистрировались через 30 суток после перфорации. Это происходит потому, что при переломе одной из костей ионы кальция накапливаются в области формирования регенерата, и развивается гипокальциемия [14]. Инактивация кальциевых рецепторов в паращитовидных железах в результате падения уровня кальция в крови стимулирует высвобождение паратиреоидного гормона. В результате в почках усиливаются реабсорбция кальция, экскреция фосфатов и синтез 1,25-дигидроксивитамина D₃ [8]. Паратиреоидный гормон и 1,25-дигидроксивитамин D₃, связывая собственные рецепторы на остеобластах, увеличивают экспрессию RANKL (лиганд рецептора активатора NF-κB (ядерного фактора-κB)), что стимулирует остеокластическую резорбцию на системном уровне и, как следствие, выделение ионов фосфатов и кальция [6].

Концентрация кальция в крови возрастает, и это приводит к секреции кальцитонина в щитовидной железе, что понижает реабсорбцию кальция в кишечнике и почках, при этом угнетается активность остеокластов, уровень кальция в крови поддерживается в пределах физиологического диапазона [9].

После имплантирования в дефект большеберцовых костей материала ОК-015 (В-группа) минимальная работа разрушения через 7 и 30 суток отставала от результатов тестирования в В-группе на 8,35% и 5,54%. Величина разрушающего момента через 7 и 60 суток отставала от В-группы на 12,03% и 6,46%, а через 90 и 180 суток уже превышала эти значения на 8,57% и 5,97%. Аналогично величина предела прочности через 7 суток после имплантации была меньше, чем в В-группе, на 9,00%, а через 30 и 180 суток превышала эти значения на 5,75% и 6,57% (таб.).

Прочность плечевых костей белых крыс при изгибающей деформации после имплантирования в большеберцовые кости ОК-015 и применения препарата «Биомин МК»

(M±m)

Группа	Сроки в сутках	Разрушающий момент, НмМ	Предел прочности, гПа	Модуль упругости, гПа	Работа разрушения, мДж
А	7	78,25±1,19	116,41±1,71	4,47±0,06	48,41±0,80
	15	80,92±1,13	118,97±1,53	4,75±0,07	49,51±0,82
	30	85,58±1,18	123,48±1,90	4,92±0,07	53,08±0,79
	60	94,23±1,40	134,17±2,13	5,18±0,09	59,62±0,88
	90	99,72±1,66	141,53±2,54	5,33±0,07	65,65±1,08
	180	105,30±1,39	146,87±2,17	5,51±0,09	78,93±0,92
Б	7	77,97±1,07	112,40±1,66	4,90±0,08*	45,81±0,60*
	15	74,01±1,03*	122,36±1,75	5,43±0,10*	44,73±0,68*
	30	81,34±1,09*	99,80±1,47*	4,89±0,06	46,33±0,61*
	60	78,11±1,14*	138,13±1,68	6,14±0,09*	53,79±1,06*
	90	87,16±1,25*	142,83±2,07	6,06±0,08	59,59±0,87
	180	96,78±1,12*	141,27±1,93	5,28±0,08	73,64±1,00*
В	7	65,46±1,11*^	102,29±1,35*^	4,27±0,07^	41,98±0,63*^
	15	75,89±1,10*	122,98±1,67	5,60±0,07*	43,49±0,67*
	30	82,69±1,10	105,53±1,67*^	5,37±0,08*^	43,76±0,60*^
	60	73,06±1,12*^	141,19±1,65*	5,78±0,07*^	52,77±0,77*
	90	94,63±1,50*^	183,13±1,92	5,83±0,07*	61,58±0,75*
	180	102,55±1,57^	150,54±1,81^	5,35±0,08	76,03±0,98
Г	7	79,35±1,25	117,75±1,73^	4,19±0,05*^	47,62±0,70^
	15	80,64±1,14^	119,57±1,86	4,68±0,07^	47,89±0,67^
	30	84,55±1,31	109,63±1,60*^	5,03±0,07	50,38±0,70*^
	60	82,83±0,99*^	126,31±1,78*#	5,45±0,08^	56,92±0,70*^
	90	91,84±1,16*^	142,12±1,53	5,63±0,08*^	63,93±0,93^
	180	102,75±1,45^	145,95±2,06	5,43±0,07	77,58±1,23^
Д	7	70,45±1,02*#	93,89±1,40*#	3,86±0,06*#	42,79±0,63*
	15	79,77±1,19#	116,56±1,76#	5,07±0,07*#	45,57±0,63*#
	30	89,71±1,15*#	113,34±1,74*#	4,88±0,07#	51,77±0,67#
	60	78,33±0,10*#	142,90±1,99*	5,30±0,07#	54,81±0,84*
	90	101,59±1,68#	143,42±1,94	5,44±0,07#	66,0,9±0,84#
	180	196,28±1,74	146,35±1,96	5,53±0,09	79,42±1,16#

Примечание: * – означает достоверное отличие ($p < 0,05$) от А-группы; ^ – означает достоверное отличие ($p < 0,05$) от Б-группы; # – означает достоверное отличие ($p < 0,05$) от В-группы.

Несколько иначе изменялись показатели, характеризующие состояние органического компонента плечевой кости. Модуль упругости к 7-м суткам эксперимента отставал от показателей Б-группы на 12,89%, к 30-м суткам увеличивался на 9,94%, а к 60-м суткам вновь понижался на 5,79%.

Следовательно, нарушение прочности плечевых костей также наблюдается и при имплантировании в дефект большеберцовых костей гидроксилапатитного материала ОК-015. Амплитуда отклонений от 7-х до 15-х суток превосходит показатели Б-группы, после 30-х суток от момента оперативного вмешательства процессы адаптации проходят интенсивнее.

Следует полагать, что при имплантировании в большеберцовую кость гидроксилапатита возникает необходимость в его биологической резорбции, и уровень резорбтивных процессов в ранние сроки после костной пластики нарастает [15]. Однако при биорезорбции костно-пластического материала выделяются ионы кальция и фосфатов, поэтому их уровень в крови восстанавливается раньше, и восстановление структуры диафиза плечевых костей также происходит быстрее.

Интрагастральное зондовое введение препарата «Биомин МК» после перфорации (Г-группа) сопровождалось более быстрым восстановлением прочности плечевых костей: величина минимальной работы разрушения превышала значения Б-группы с 15-х по 180-е сутки на 7,07%, 8,74%, 5,81%, 7,29% и 5,34% (рис. 1), а величина разрушающего момента через 15, 60, 90 и 180 суток – на 8,96%, 6,04%, 5,37% и 6,17% соответственно.

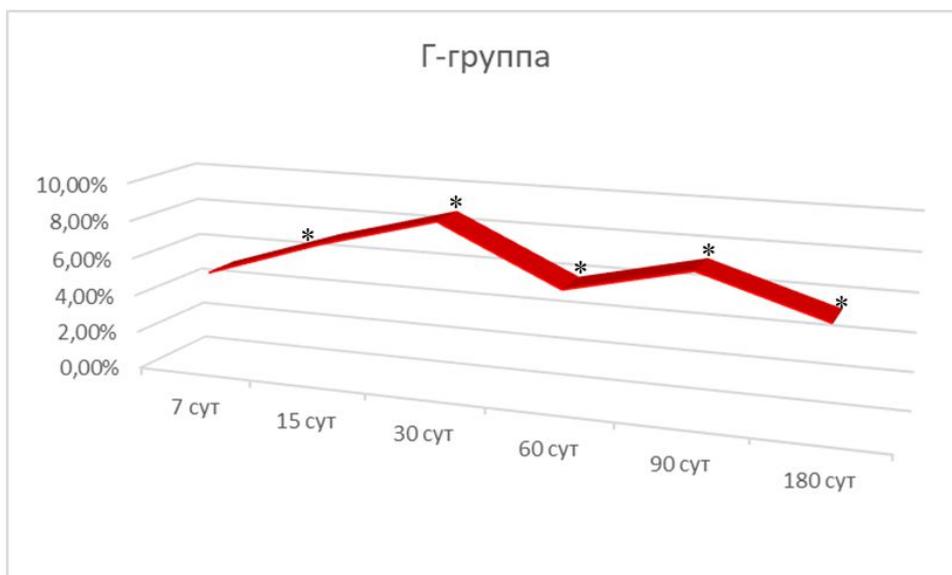


Рис. 1. Динамика изменений значений минимальной работы разрушения плечевых костей у белых крыс после интрагастрального зондового введения препарата «Биомин МК» и перфорации большеберцовой кости (Г-группа) (в % по отношению к параметрам Б-группы);

* – достоверные отличия от аналогичного параметра Б-группы при $p < 0,05$

Также и значение предела прочности через 7 и 30 суток превышало значения Б-группы на 4,76% и 9,86%. На этом фоне величина модуля упругости через 7, 15, 60 и 90 суток после перфорирования отставала от значений Б-группы на 14,49%, 13,93%, 11,26% и 7,01% соответственно.

Исходя из этого введение препарата «Биомин МК» интрагастрально после перфорирования большеберцовых костей сопровождается увеличением прочности и пластичности плечевой кости в сравнении с результатами в Б-группе.

После пластики большеберцовых костей материалом ОК-015 и применения препарата «Биомин МК» величина разрушающего момента с 7-е по 90-е сутки превышала значения этого показателя в В-группе на 7,62%, 5,12%, 8,49%, 7,21% и 7,36% (рис. 2), а величина минимальной работы разрушения через 15, 30, 90 и 180 суток – на 4,76%, 18,29%, 7,33% и 4,45% соответственно. Также значение модуля упругости с 7-е по 90-е сутки эксперимента отставало от значений В-группы на 9,64%, 9,47%, 9,10%, 8,35% и 6,62%. Наконец, значение предела прочности через 7 и 15 суток отставало от показателей В-группы на 8,21% и 5,22%, а к 30-м суткам уже возрастало на 7,40%. Это свидетельствует о том, что с 30-х суток после имплантирования прочность и пластичность плечевой кости являются более оптимальными, нежели в В-группе.

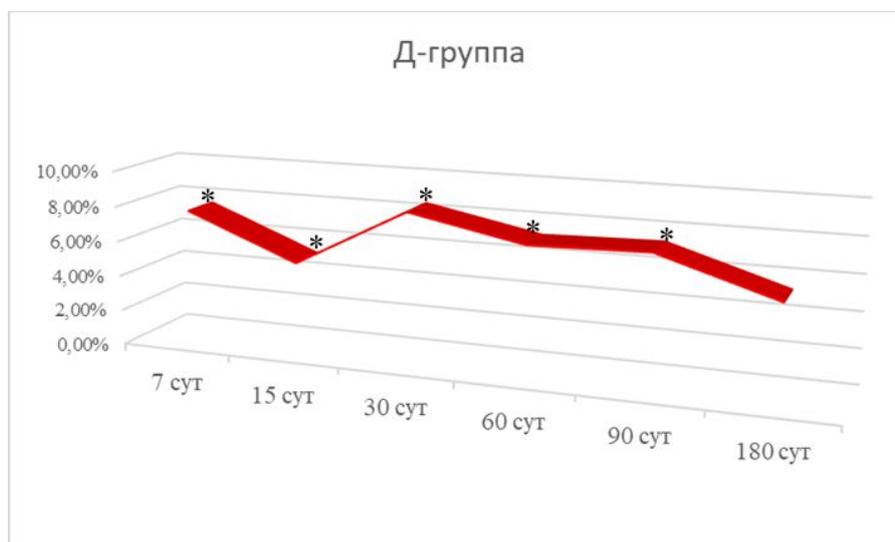


Рис. 2. Динамика изменений значений разрушающего момента плечевых костей у белых крыс после интрагастрального зондового введения препарата «Биомин МК» и пластики большеберцовых костей материалом ОК-015 (Д-группа) (в % по отношению к параметрам В-группы); * – достоверные отличия от аналогичного параметра В-группы при $p < 0,05$

В данном случае интрагастральное введение препарата «Биомин МК», как после перфорации большеберцовых костей, так и после оперативного вмешательства (при

всасывании его в кишечнике) также сопровождается восстановлением уровня ионов кальция и фосфатов в крови, что приводит к активизации восстановительных процессов в скелете как при перфорации, так и при имплантировании в костный дефект гидроксилатапата.

Заключение. Сквозная перфорация большеберцовых костей между проксимальным метафизом и диафизом у половозрелых белых крыс сочеталась со снижением прочности плечевых костей в ходе всего эксперимента; максимальные проявления регистрировались через 30 суток после перфорации. Имплантирование в дефект большеберцовой кости костно-пластического гидроксилатапата ОК-015 также сопровождается явлениями снижения прочности плечевых костей; амплитуда отклонений от 7 до 15 суток превосходит показатели Б-группы, а после 30 суток с момента имплантирования компенсаторные процессы ускоряются. Интрагастральное применение препарата «Биомин МК», как при перфорации большеберцовых костей, так и при костной пластике дефекта материалом ОК-015, сопровождается восстановлением прочности плечевых костей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных со статьей.

Список литературы

1. Court-Brown C.M., Biant L., Bugler K.E., McQueen M.M. Changing epidemiology of adult fractures in Scotland. *Scott. Med. J.* 2014. vol. 59. no. 1. P. 30-34. DOI: 10.1177/0036933013518148.
2. Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп // *Научно-практическая ревматология.* 2014. Т. 52. №6. С. 643–649. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-643-649.
3. Lesnyak O., Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitsina O., Ganert O., Romanova M., Khodirev V., Johansson H., McCloskey E., Kanis J.A. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of FRAX model. *Arch. Osteoporosis.* 2012. vol. 7. P. 67-73. DOI: 10.1007/s11657-012-0082-3.
4. Yao P., Bennett D., Mafham M., Lin X., Chen Z., Armitage J., Clarke R. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw. Open.* 2019. vol. 2. no. 12. e1917789. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.
5. Poursmaeili F., Kamalidehghan B., Kamarehei M., Goh Y.M. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2018. vol. 14. P. 2029–2049. DOI: 10.2147/TCRM.S138000.
6. Новиков П.И., Моисеев С.В. Кальций и витамин D в профилактике и лечении

остеопороза // Клиническая фармакология и терапия. 2019. Т. 28. № 2. С. 70-76. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-70-76.

7. Лунева С.Н., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Бойчук С.П., Сазонова Н.В. Роль кальция и витамина D₃ в восстановлении целостности костей после переломов // Доктор.Ру. 2019. Т. 2. № 157. С. 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60.

8. Fischer V., Haffner-Luntzer M., Amling M., Ignatius A. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur. Cell Mater.* 2018. vol. 35. P. 365-385. DOI: 10.22203/eCM.v035a25.

9. Hu Z.-C., Tang Q., Sang C.-M., Li X., Zheng G., Feng Z.-H., Xuan J.-W., Shen Z.-H., Shen L.-Y., Ni W.-F., Wu A.-M. Comparison of fracture risk using different supplemental doses of vitamin D, calcium or their combination: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2019. vol. 9. no. 10. e024595. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024595.

10. Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J., Dawson-Hughes B., Lappe J.M., LeBoff M.S., Liu S., Looker A.C., Wallace T.C., Wang D.D. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos. Int.* 2016. vol. 27. P. 367–376. DOI: 10.1007/s00198-015-3386-5.

11. Лузин В.И., Ивченко В.К., Ивченко Д.В. Прочность плечевой кости при имплантации в большеберцовую кость гидроксиапатитного материала ОК-015 // Травма. 2007. Т. 8. № 4. С. 387-389.

12. Северина-Смирнова А.С., Пляскова Ю.С. Особенности гистоморфометрии резца нижней челюсти белых крыс, подвергавшихся имплантации блока ОК-015 и применению "Биомин МК" // Український морфологічний альманах. 2014. Т. 12. № 2. С. 82-85.

13. Лузин В.И., Исмаилова К.Р. Особенности прочности нижней челюсти у белых крыс различного возраста при избыточном потреблении пальмового масла // Украинский морфологический альманах имени профессора В.Г. Ковешникова. 2017. Т. 15. № 3. С. 63-68.

14. Fischer V., Haffner-Luntzer M., Prystaz K., vom Scheidt A., Busse B., Schinke T., Amling M., Ignatius A. Calcium and vitamin-D deficiency marginally impairs fracture healing but aggravates posttraumatic bone loss in osteoporotic mice. *Sci. Rep.* 2017. vol. 7. Art. 7223. DOI: 10.1038/s41598-017-07511-2.

15. Бонарцев А.П., Мураев А.А., Деев Р.В., Волков А.В. Материал-ассоциированная костная резорбция // СТМ. 2018. Т. 10. №4. С. 26-33. DOI: 10.17691/stm2018.10.4.03.