

## ФОРМИРОВАНИЕ КОСТНОГО БЛОКА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ МЕЖТЕЛОВОГО СПОНДИЛОДЕЗА ОСТЕОТРАНСПЛАНТАТОМ И АУТОКОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ФИКСАЦИИ ПОЗВОНОЧНОГО СЕГМЕНТА КЕРАМИЧЕСКИМИ ИМПЛАНТАТАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Рерих В.В.<sup>1,2</sup>, Предеин Ю.А.<sup>3</sup>, Батаев В.А.<sup>4</sup>, Никулина А.А.<sup>4</sup>, Ластевский А.Д.<sup>1</sup>, Зайдман А.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: VRerih@niito.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск;

<sup>3</sup>АНО «Клиника НИИТО», Новосибирск, e-mail: predein.y.a@ya.ru;

<sup>4</sup>Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск, e-mail: bataev@corp.nstu.ru

Актуальными проблемами современной травматологии и ортопедии остаются вопрос восстановления и замещения дефектов или патологически измененной костной ткани, а также поиск и разработка новых биоинженерных конструкций, которые могли бы сохранять способность к стимуляции процессов остеогенеза при их применении с биоинертными, с минимальной токсичностью и достаточной механической прочностью имплантатами. Цель исследования: сравнить процесс остеогенеза при выполнении межтелового спондилодеза аллогенным остеотрансплантатом (АОТ) и аутоотрансплантатом (АТ) с фиксацией керамическими имплантами. Экспериментальное исследование (на 20 мини-пигах в возрасте 6 месяцев) проведено согласно существующим этическим нормам. В 1-й группе выполнен межтеловой ventральный спондилодез на поясничном отделе позвоночника животных керамическим имплантатами с использованием в качестве пластического материала аллогенного остеотрансплантата (АОТ), во 2-й группе – аутоотрансплантата (АТ). Через 90 дней на препаратах позвоночника изучались качество сформированного костного блока, рентгеноплотность костной ткани (РПКТ) единицы НУ, ее микротвердость (МТ) по Виккерсу (НV), минеральная насыщенность (МН) костной ткани по показателям «Кальций» (Са) и «Фосфор» (Р), характер остеогенеза. В 1-й группе РПКТ в 1,5 раза превышала общие показатели РПКТ 2-й группы ( $P < 0,00833$  с учетом поправки Бонферрони (ПБ)). В 1-й группе сформировался костный блок 1-го типа по Тап (2007), во 2-й группе этого не наблюдалось. МТ его была одинакова с МТ кости ложа, но превышала эти показатели во 2-й группе соответственно в 1,37 раза ( $P < 0,008333$ ; с учетом ПБ). Общие показатели МП также статистически значимо различались в пользу группы 1. При выполнении межтелового спондилодеза в условиях фиксации позвоночного сегмента керамическими имплантатами аллогенный остеотрансплантат имеет больший регенераторный потенциал, что способствует более раннему формированию органоспецифической костной ткани (высокой степени минерализации и прочности), чем костный аутоотрансплантат.

Ключевые слова: клеточный остеотрансплантат, костный блок, биологическая керамика, спондилодез, биоинженерные конструкции, хирургия позвоночника.

## FORMATION OF A BONE BLOCK DURING INTERBODY FUSION WITH AN OSTEOGRAFT AND AUTOBONE IN CONDITIONS OF FIXATION OF A SPINAL SEGMENT WITH CERAMIC IMPLANTS IN EXPERIMENT

Rerikh V.V.<sup>1,2</sup>, Predein Y.A.<sup>3</sup>, Bataev V.A.<sup>4</sup>, Nikulina A.A.<sup>4</sup>, Lastevskiy A.D.<sup>1</sup>, Zaydman A.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, e-mail: VRerih@niito.ru;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk;

<sup>3</sup>Autonomous non-profit organization Clinic NIITO, Novosibirsk, e-mail: predein.y.a@ya.ru;

<sup>4</sup>Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, e-mail: bataev@corp.nstu.ru

One of the urgent problems of modern traumatology and orthopedics is the issue of restoration and replacement of defects or pathologically altered bone tissue, the search and development of new bioengineering structures that could retain the ability to stimulate osteogenesis processes when used with bioinert, minimal toxicity and sufficient mechanical strength of implants. *Purpose of the study:* to compare qualitatively the process of osteogenesis during interbody fusion with allogenic bone graft (AOT) and autograft (AT) with fixation with ceramic implants. *Materials and methods.* The experimental study (20 mini-pigs at the age of 6 months) was carried out in accordance with existing ethical standards. Interbody ventral fusion was performed on the lumbar spine of animals with ceramic implants using an allogenic bone graft (AOT) as a plastic material, group 1,

autograft (AT), group 2. After 90 days, the quality of the formed bone block, the X-ray density of the bone tissue (RBCT) of the HU unit, its microhardness (MT) according to Vickers (HV), the mineral saturation (MH) of the bone tissue according to the parameters of calcium (Ca) and phosphorus (P) were studied on the spine preparations, the nature of osteogenesis. *Results.* In group 1, RPKT was 1.5 times higher than the general parameters of RPKT in group 2 ( $P < 0.00833$ , taking into account the Banferoni correction (PB)). In the first group, type 1 bone block according to Tan (2007) was formed, in the second this was not observed. MT it was the same as the bone of the bed, but exceeded these indicators in the second group, respectively, by 1.37 times ( $P < 0.008333$ ; taking into account the PB). The general indicators of MT also significantly differed in favor of group 1. *Conclusion.* When performing interbody fusion under conditions of fixation of the spinal segment with ceramic implants, the allogeneic bone graft has a greater regenerative potential, which contributes to the earlier formation of organ-specific bone tissue (degree of mineralization and strength) than a bone autograft.

Keywords: cellular bone graft, bone block, biological ceramics, spinal fusion, bioengineering constructions, spine surgery.

Одной из актуальных проблем современной травматологии и ортопедии остается вопрос восстановления и замещения дефектов или патологически измененной костной ткани [1–3]. Длительное изучение применения аутокости определило ее золотым стандартом в ряду пластических костных материалов. Однако малый объем трансплантата, повреждение донорского участка, различие в структуре и биомеханике частей скелета ограничивают использование указанного материала [4]. Поэтому при решении данных проблем современные тенденции диктуют новые направления в создании биоинженерных конструкций, которые могли бы сохранять способность к стимуляции процессов остеогенеза при их применении с биоинертными имплантатами с минимальной токсичностью и достаточной механической прочностью. Использование для этих целей клеточных технологий показывает определенные успехи. Однако увеличение объемов клеточного трансплантата при применении с носителями (скаффолдами и т.д.) увеличивает риски нарушения его питания в центральных отделах, что приводит к гибели клеток [5]. Наличие капилляров с эндотелиальной выстилкой у остеотрансплантата в условиях заполнения им костного дефекта обеспечивает созревание костной ткани равномерно, во всем объеме остеотрансплантата [6]. Однако недостаточно изучено формирование кости в случаях использования остеотрансплантата с биоинертными имплантатами, которые ограничивают его контакт с костным ложем при выполнении межтелового спондилодеза.

Цель исследования: сравнить качественно процесс остеогенеза при выполнении межтелового спондилодеза аллогенным остеотрансплантатом (АОТ) и аутоотрансплантатом (АТ) с фиксацией керамическими имплантатами.

Гипотеза. Формирование органоспецифической кости и костного сращения (костного блока) при выполнении межтелового спондилодеза АОТ в условиях фиксации позвоночного сегмента керамическими имплантатами происходит в те же сроки, что и при использовании АТ, при тех же условиях.

**Материалы и методы исследования.** Предварительно проведенные нами экспериментальные исследования в разные сроки процессов репаративной регенерации АОТ

по пластике дефектов и переломов тел позвонков позволили определить его преимущества по отношению к АТ, которые были выявлены к сроку 90 дней после проведения острого эксперимента [6]. Это послужило основанием определить этот же срок контрольным (90 дней) для оценки качества остеогенеза и сформированных регенератов при выполнении межтелового спондилодеза этими пластическими материалами в сочетании с керамическими имплантатами. Экспериментальное исследование (на 20 мини-пигах возрастом 6 месяцев) проведено согласно этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами («Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST № 123» от 18 марта 1986 г., Страсбург, 1986; приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики», ГОСТ 10993-2-2011). Основой для создания АОТ служили хондротрансплантаты, изготовленные из культивированных хондробластов, извлеченных в стерильных условиях из пластинки роста тела позвонка новорожденного мини-пига [7]. Размеры сформированных трансплантатов варьировали и в объеме составляли от 6 до 8 мм<sup>3</sup> (рис. 1).

АТ брался в ходе операции из кости центральной части вентральных отделов, расположенных на два позвоночных сегмента выше тел позвонков. Оперативное вмешательство на поясничном отделе мини-пигов проводилось под общим обезболиванием. Межтеловой спондилодез выполняли следующим образом: после выделения вентральных отделов позвоночника на уровне L3–L4 иссекался диск с замыкательными пластинками смежных позвонков до появления кровяной росы. Придавалось положение экстензии, при котором высота межтелового промежутка увеличивалась. Затем в сформированный дефект устанавливали керамический фиксатор с полостью внутри, заполненной АОТ (1-я серия – 10 животных) (рис. 2), АТ (2-я серия – 10 животных) (рис. 3).



*Рис. 1. АОТ в чашке Петри*

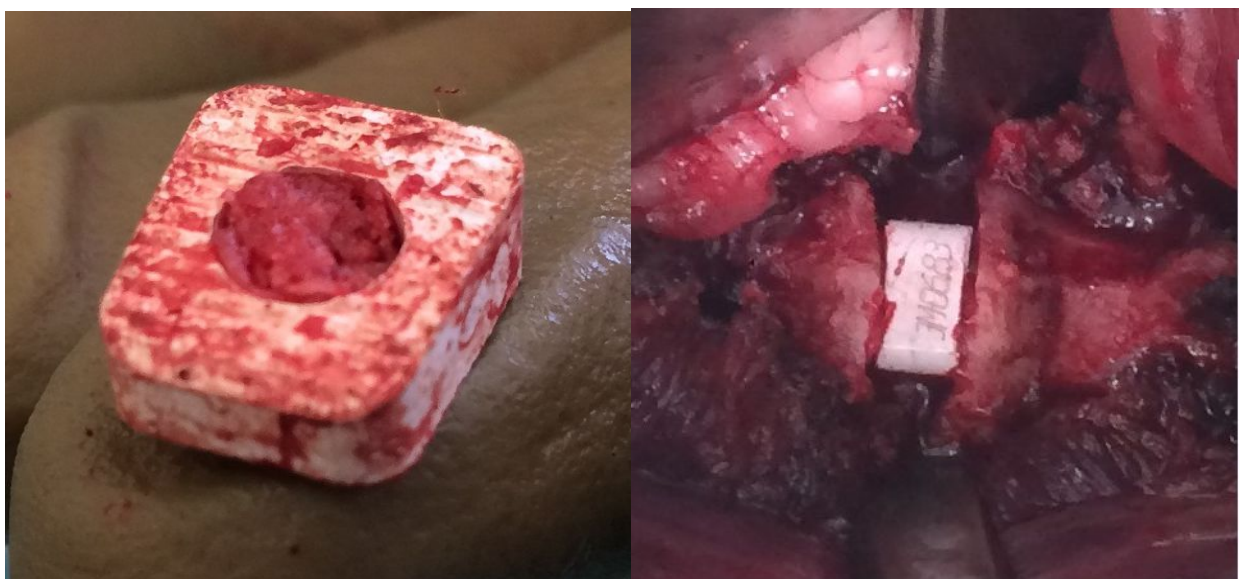


(a)

(б)

*Рис. 2. Имплантат заполнен АОР (а) и помещен в межтеловой промежуток (б)*

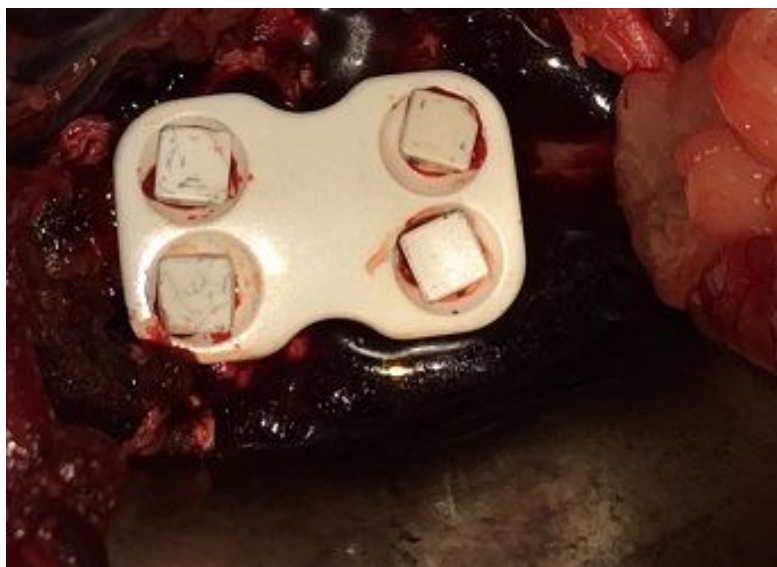
После устранения экстензии имплантат плотно заклинивался в дефекте. В каждом отдельном случае проводилась вентральная фиксация керамической пластиной с введением винтов в смежные дефекту тела позвонков (рис. 4). Эффективность проведенного оперативного вмешательства контролировалась сразу после выполненной операции путем проведения рентгенографического исследования поясничного отдела позвоночника. Животные содержались однотипно и наблюдались в течение 90 дней, затем выводились из эксперимента. Готовились макропрепараты области оперативного вмешательства. Они подвергались компьютерно-томографическому (КТ) исследованию. Проводилась оценка рентгенологической плотности костной ткани (ПКТ) в единицах НУ, остеоинтеграции трансплантатов с ложем с использованием классификации Tan G. H. et al. (2007) [8].



(a)

(б)

*Рис. 3. Имплантат заполнен костным АТ (а) и помещен в межтеловой промежуток (б)*



*Рис. 4. Пластина, установленная по вентральной поверхности тел позвонков*

Остеогенез оценивался по данным гистологического исследования препаратов после их подготовки и окраске по Ван Гизону. Расчеты микротвердости проводились на основе данных, полученных на приборе ПМТ-3, использовалась формула Виккерса [9]. Минеральная насыщенность (МН) костной ткани (кальцием и фосфором), состоящей в большинстве своем из кристаллов  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , определялась на сканирующем электронном микроскопе Carl Zeiss EVO50, дающем большую точность [1]. Для получения объективной характеристики остеогенеза изучаемые параметры определялись в выделенных зонах пластического материала и ложа, одинаково расположенных от оси, проходящей через центр отверстия керамического имплантата, находившегося в межтеловом промежутке (рис. 5).

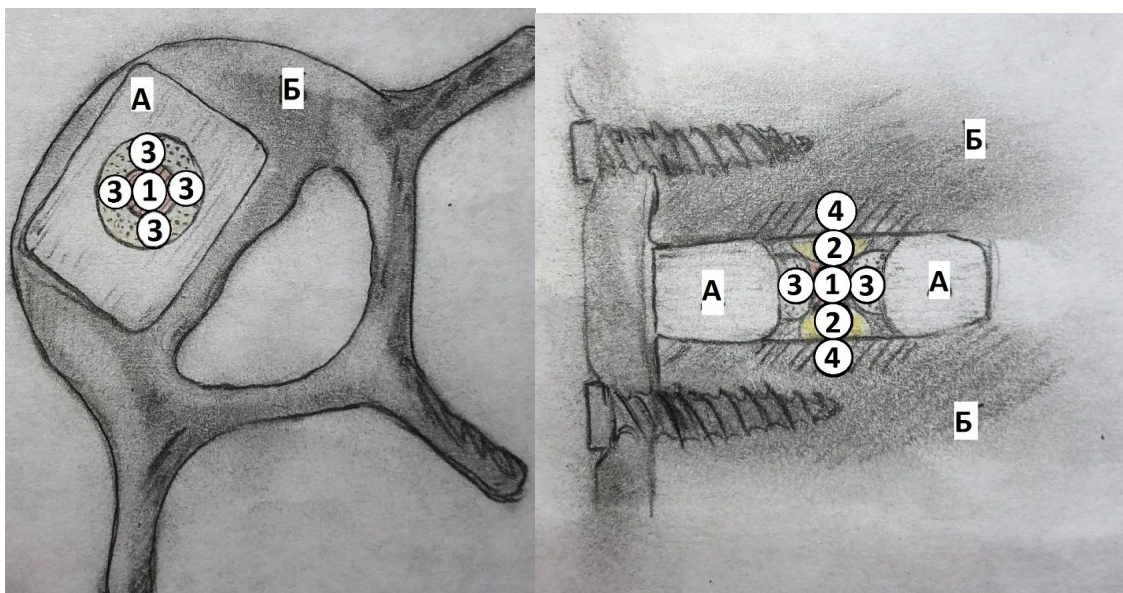


Рис. 5. Зоны проведения измерений при вентральном межтеловом спондилодезе в группах 1 и 2: А – имплантат, Б – тело позвонка; 1 – центр регенерата; 2 – край регенерата, прилегающий к телу позвонка; 3 – край регенерата, прилегающий к имплантату; 4 – край тела позвонка, прилегающий к регенерату

Сравнение групп по количественным показателям было проведено при помощи непарного рангового непараметрического критерия Манна–Уитни. В случае одной пары сравнений различия считали статистически значимыми при уровне значимости менее установленного значения 0,05. В случае множественных сравнений различия считали значимыми при учете поправки Бонферрони (УПБ): для пяти пар сравнения пороговый уровень альфа принимали равным  $0,05/5=0,01$ ; для шести пар сравнений пороговый уровень альфа принимали равным  $0,05/6=0,008333$ ; для семи пар сравнений альфа принимали равным  $0,05/7=0,00714$ . Статистический анализ был проведен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 21.0).

### Результаты исследования и их обсуждение

Межгрупповое сравнение выявило значимую различную РПКТ в зонах 1, 2, 3. Причем плотность была больше в 1,4 раза в группе 1 ( $P<0,008333$  с УПБ). Также в ней отмечено в 1,5 раза преимущество и общих показателях РПКТ ( $P<0,00833$  с УПБ) (табл. 1).

МТ регенерата в группе с АОТ в среднем оказалась в 1,32 раза (20,67 HV) выше, чем в группе применялся АТ для зон 1, 2 и 3 между группами соответственно), как и общих показателей МТ в группах в 1,37 раза ( $P<0,008333$ ; с учетом ПБ) (табл. 2).

Таблица 1

Показатели РПКТ в группах 1 и 2

Наименование показателя	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)
Зона 1, HV	1080 [1036; 1115]*	657 [581; 702]*

Зона 2, НУ	1096 [1025; 1138]*	890 [838; 943]*
Зона 3, НУ	1030 [984; 1106]*	686 [602; 783]*
Общий показатель, НУ	1078 [1012; 1115]*	711 [622; 864,5]*
Зона 4, НУ	1067 [1058; 1191]*	950 [904; 1015]*

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q25; Q75]. Результаты оценены с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни с ПБ как статистически значимые ( $P < 0,008333$ ): \* – результат является статистически значимым по отношению к соответствующим значениям другой группы

Таблица 2

Результаты сравнения микротвердости костной ткани в группах 1 и 2

Наименование показателя	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)
Зона 1, НУ	86,5 [85; 90,2]*	61,2 [56,1; 66,1]*
Зона 2, НУ	87,8 [85,9; 91,2]*	78,5 [74,8; 81,9]*
Зона 3, НУ	85,9 [84,8; 90,4]*	63,0 [58,9; 65,1]*
Общий показатель, НУ	87,9 [85,80; 90,25]*	63,5 [60,2; 76,2]*
Зона 4, НУ	89,9 [88,4; 93,2]*	81,8 [79,0; 86,1]*

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q25; Q75]. Результаты оценены с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни с ПБ как статистически значимые ( $P < 0,01$ ): \* – результат является статистически значимым по отношению к соответствующим значениям другой группы

Были определены и значимые различия между группами во всех выделенных зонах измерений по содержанию Са и Р. Эти показатели были выше в группе 1, соотношение составило 1,46/1,32 раза (324,33/20,67 %) для Са и Р ( $P < 0,008333/0,008333$ ; с учетом ПБ для зон 1, 2 и 3). Общие показатели МП общих показателей также статистически значимо различались в пользу группы 1 ( $P < 0,008333$  как для Са, так и для Р) (табл. 3).

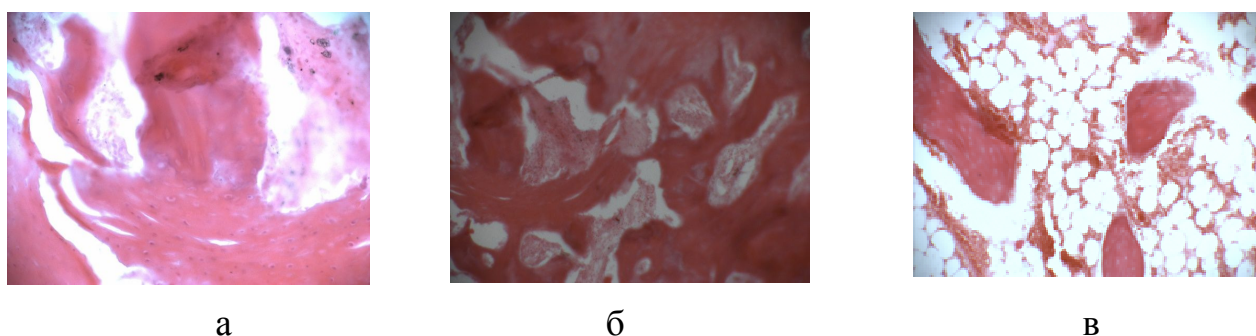
Таблица 3

Результаты сравнения спектрометрии костной ткани в группах 1 и 2

Наименование показателя	Спектрометрия Са, %		Спектрометрия Р, %	
	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)
Зона 1	17,1 [16,90; 17,71]*	10,13 [9,8; 11,2]*	13,95 [12,54; 15,68]*	7,42 [6,51; 8,21]*
Зона 2	17,4 [16,77; 17,59]*	13,9 [13,09; 15,19]*	15,95 [15,45; 16,35]*	11,40 [10,33; 12,11]*
Зона 3	17,0 [15,44; 17,61]*	10,51 [9,83; 10,98]*	15,07 [13,81; 15,22]*	8,04 [6,93; 8,86]*
Общий показатель	17,11 [16,77; 17,60]*	13,61 [9,72; 14,62]*	15,04 [13,94; 15,94]*	10,28 [7,38; 11,51]*
Зона 4	17,44 [17,03; 17,81]*	15,1 [13,90; 17,02]	15,45 [14,77; 15,91]*	12,09 [11,13; 12,62]

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q25; Q75]. Результаты оценены с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни с ПБ как статистически значимые ( $P < 0,008333$ ): \* – результат является статистически значимым по отношению к соответствующим значениям другой группы

Ложе (зона 4) отреагировало увеличением всех исследуемых показателей в группе 1. Так, его РПКТ была больше в 1,12 раза (193 НУ) в образцах, где использовался АОТ ( $P < 0,008333$  с учетом ПБ). МТ кости ложа группы 1 увеличилась по сравнению с показателями 2-й группы в 1,1 раза (9,7 НУ) ( $P < 0,008333$ ). При спектрометрии кости ложа выявили большее содержание кальция и фосфора, но в меньшей пропорции, соответственно в 1,18/1,29 раза (2,7% / 3,41%) в пользу АОТ ( $P < 0,008333/0,008333$ ). Морфологические исследования костной ткани показали, что в зоне бывшего пластического замещения АОТ сформирована органоспецифичная костная ткань. Между костными структурами располагался красный костный мозг (рис. 6 а, б). Однако в области пластики АТ определялись редкие костные включения, которые не контактировали между собой. В центральной части выявлены значительные нерассосавшиеся фрагменты костного аутотрансплантата, в них врастали костные балки. Данная морфологическая картина говорит о том, что в центральной части продолжается формирование костного блока (рис. 6в).



*Рис. 6. Данные световой микроскопии при вентральном межтеловом спондилодезе с использованием: АОТ (а, б), АТ (в) через 90 суток после имплантации; окраска гематоксилин-эозином, x200*

Все пластические материалы, в том числе тканеинженерные конструкции, используемые при замещении дефектов тел позвонков, имеют свои недостатки, поиск идеального остеопластического материала по сей день остается актуальной проблемой [10, 11]. Не менее важной задачей является и поиск материалов, обладающих биоактивностью и в то же время не подавляющих свойства пластических материалов при их совместном использовании. Среди материалов особое место занимают имплантаты из композитов, которые также могут использоваться для создания конструкций при помощи 3D-технологий. Алюмоксидная керамика обладает биоинертностью и повышенными прочностными характеристиками [12]. Поэтому мы использовали разработанные нами и разрешенные к применению импланты из этого материала, что обеспечило равные условия хорошей фиксации позвоночного сегмента на уровне, где выполнялся межтеловой спондилодез [13,



14]. В случае заполнения АОТ (группа 1) РПКТ и МТ к сроку 90 суток в исследуемых зонах как внутри регенерата, так и по периферии соответствовали таковым в области тела позвонка. Такое распределение параметров говорит о формировании органоспецифической костной ткани и равномерном течении процесса во всем объеме пластического замещения независимо от расположения зон исследования относительно керамического имплантата и ложа реципиента. Морфологическое исследование показало, что формирование костной ткани в области пластического замещения происходило в этом случае независимо от наличия или отсутствия его прямого контакта с костным ложем, чего нельзя сказать в случае использования АТ, где процесс идет медленнее, путем ползучего замещения, начиная с резорбции трансплантата и заканчивая формированием новой костной ткани. Значения Са/P внутри АОТ между зонами в этой группе указывали на то, что процесс остеорепаляции идет равномерно и соответствует содержанию этих элементов в телах смежных позвонков. А при оценке значений конкретных зон в случаях применения АОТ выявлено следующее: имеется прямо пропорциональная зависимость между показателями рентгеноплотности и микротвердости; остеотрансплантат сохраняет скорость минерализации независимо от места в его объеме. Керамический имплантат не усугубляет процессы формирования кости. АТ к этому же времени снижает минерализацию за счет все той же резорбции, процесс создания костной ткани не восполняет потерю прочности. Принципиально, что формирование органоспецифической кости АОТ приводит к слиянию с костным ложем с формированием костного блока 1-го типа по Тап. В этом случае процесс образования костной ткани проходил равномерно во всем объеме пластического замещения благодаря наличию остеогенных клеток и матрикса, содержащего тканеспецифические белки предкостной ткани, минеральные компоненты в виде матричных пузырьков и кальцификатов, щелочной фосфатазы и капилляры с эндотелиальной выстилкой [15], что позволило обеспечить быструю адаптацию после пересадки, чего не отмечается при использовании АТ. По показателям РПК смежные тела позвонков превосходят АТ, гистологически в его костное ложе не определяется регулярный переход костных балок. Исходя из данных исследователей, при замещении дефектов кости мезенхимальными стволовыми клетками (МЗСК) имеет принципиальные отличия от АОТ в силу того, что васкуляризация с эндотелиальной выстилкой сосудов равномерна по всему его объему [15]. Это обеспечивает лучшие условия и уменьшает возможность некрозов в его центральной части, что часто возникает при имплантации МЗСК в условиях заключения их в скаффолды [5, 16].

**Заключение.** При выполнении межтелового спондилодеза в условиях фиксации позвоночного сегмента керамическими имплантатами аллогенный остеотрансплантат имеет большой регенераторный потенциал, что способствует более раннему формированию

органоспецифической костной ткани (высокой степени минерализации и прочности), нежели костный аутотрансплантат.

### Список литературы

1. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства // Хирургия позвоночника. 2012. № 3. С. 72–83.
2. Apicella A., Apicella D., Syed J., Aversa R. Innovative Biomaterials in Bone Tissue Engineering and Regenerative Medicine. In: Tatullo M. (eds) MSCs and Innovative Biomaterials in Dentistry. Stem Cell Biology and Regenerative Medicine. Humana Press, Cham. 2017. P. 63-84. DOI: 10.1007/978-3-319-55645-1\_4.
3. Bastami F., Nazeman P., Moslemi H., Rezai Rad M., Sharifi K., Khojasteh A. Induced pluripotent stem cells as a new getaway for bone tissue engineering: a systematic review. Cell Prolif. 2017. vol. 50. no. 2. DOI: 10.1111/cpr.12321.
4. Zviagin A., Chernozem R., Surmeneva M., Loza K., Prymak O., Ulbricht M., Epple M., Surmenev R. Influence of Calcium-Phosphate Coating on Wet ability of Hybrid Piezoelectric Scaffolds. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. – IOP Publishing, 2019. vol. 597. P. 012061. DOI:10.1088/1757-899X/597/1/012061.
5. Zigdon-Giladi H., Rudich U., Geller G.M., Evron A. Recent advances in bone regeneration using adult stem cells. World Journal of Stem Cells. 2015. vol. 7. no. 3. P. 630–640.
6. Рерих В.В., Предеин Ю.А., Зайдман А.М., Ластевский А.Д., Батаев В.А., Никулина А.А. Экспериментальное обоснование применения остеотрансплантата при травматических дефектах позвонка // Хирургия позвоночника. 2018. Т. 15. № 4. С. 53–63. DOI: 10.14531/ss2018.4.53-63.
7. Зайдман А.М., Корель А.В., Щелкунова Е.И., Иванова Н.А. Способ получения трехмерного остеотрансплантата // Патент РФ № 2574942. Патентообладатель ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России. 2016. Бюл. № 4.
8. Tan G.H., Goss B.G., Thorpe P.J., Williams R.P. CT-based classification of long spinal allograft fusion. European Spine Journal. 2007. vol. 16. no. 11. P. 1875-1881. DOI: 10.1007/s00586-007-0376-0.
9. Александрова С.А., Нащекина Ю.А., Цупкина Н.В. Методологические подходы создания тканеинженерных конструкций для восстановления дефектов костной и хрящевой тканей (опыт института цитологии РАН) // Клеточные культуры. 2016. Т.32. С. 95-104.

10. Бруско А.Т., Гайко Г.В. Современные представления о стадиях репаративной регенерации костной ткани при переломах // Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2014. № 2. С. 5–8.
11. Picke A.K., Gordaliza Alaguero I., Campbell G.M., Gluer C.C., Salbach-Hirsch J., Rauner M., Hofbauer L.C., Hofbauer C. Bone defect regeneration and cortical bone parameters of type 2 diabetic rats are improved by insulin therapy. *Bone*. 2016. vol. 82. P. 108–115. DOI: 10.1016/j.bone.2015.06.001.
12. Грунтовский Г.Х., Дедух Н.В., Малышкина С.В., Колесниченко В.А. Корундовая керамика – пластический материал для кости // Травматология, ортопедия и протезирование. 1998. № 3. С. 22-26.
13. Рерих В.В., Рахимьянов Х.М., Батаев В.А., Медведко О.В., Ластевский А.Д., Веселов С.В., Локтионов А.А., Рахимьянов К.Х., Рахимьянов А.Х., Семанцева Е.С. Устройство для фиксации позвоночных сегментов // Патент РФ № 2711612. Патентообладатели: ФГБОУ ВО «НГТУ», АО «НЭВЗ-КЕРАМИКС». 2020. Бюл. № 2.
14. Шемякина И.В., Кирьякова М.Н., Аронов А.М., Медведко О.В., Семанцова Е.С., Садовой М.А., Рерих В.В., Сизиков М.Ю. Устройство для стабилизации сегментов позвоночника // Патент № 2496452 РФ. Патентообладатели: ООО «НЭВЗ-Н», ОАО ХК «НЭВЗ-Союз». 2013. Бюл. № 30.
15. Зайдман А.М., Иванова Н.А., Косарева О.С., Сухих А.В., Корель А.В. Регенерация костной ткани нижней челюсти методом тканевой инженерии // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23234> (дата обращения: 07.10.2020).
16. Gordeladze J.O., Haugen H.J., Lyngstadaas S.P., Reseland J.E. Bone Tissue Engineering: State of the Art, Challenges, and Prospects: Regenerative medicine, Smart Diagnostics and Personalized Medicine. 2017. P. 525–551. DOI: 10.1002/9783527689934.ch16.