

УДК: 611.018.41

DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16731

ВЛИЯНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ В БОЛЬШЕБЕРЦОВУЮ КОСТЬ ГИДРОКСИЛАПАТИТА И ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ НА СТРУКТУРНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОКСИМАЛЬНОГО ЭПИФИЗАРНОГО ХРЯЩА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ (экспериментальное исследование)

А.Л. КОЧЬЯН*, В.И. ЛУЗИН**, В.Н. МОРОЗОВ***, Е.Н. МОРОЗОВА***

*ГБУЗ «Старицкая ЦРБ», ул. Коммунистическая, д. 41, г. Старица, Тверская область, 171361, Россия, e-mail: starcrb@rambler.ru

**ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», ул. 50 лет Оборона Луганска, д. 1г, г. Луганск, 91045, Луганская Народная Республика, e-mail: kanclgmu@mail.ru

***ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия, e-mail: Info@bsu.edu.ru

Аннотация. Цель исследования – изучить структуру проксимального эпифизарного хряща плечевой кости после пластики дефекта большеберцовых костей керамическим материалом ОК-015 и обосновать возможности коррекции «Биомином МК» нарушений его функции. **Материалы и методы исследования.** Эксперимент поставлен на 168 самцах лабораторных крыс, имеющих исходную массу тела от 135 до 145 г: А-группа – контроль, в Б-группе перфорировали большеберцовые кости, в группе В – производили пластику дефекта материалом ОК-015. В Г-группе после операции применяли «Биомин МК» внутривенно через зонд в дозировке 90 мг/кг/сутки. **Результаты и их обсуждение.** Перфорация большеберцовых костей сопровождалась сужением зоны остеогенеза, а также понижением доли первичной грубоволокнистой костной ткани и количества остеобластов в ней с максимальными отклонениями к сроку в 30 суток после имплантирования. Имплантирование материала ОК-015 сопровождалась до 30 суток усугублением выявленных отклонений, в более поздние сроки восстановление структуры эпифизарного хряща происходит быстрее. При внутривенном введении «Биомина МК» остеогенная зона расширилась по сравнению со значениями группы В – с 15 по 60 сутки на 6,08%, 9,24% и 4,57%, доля первичной спонгиозы к 15 и 30 суткам – на 4,83% и 6,49%, а количество остеобластов к 30 суткам – на 5,50%. **Заключение.** Введение «Биомина МК» при имплантации в большеберцовые кости материала ОК-015 сопровождается восстановлением костеобразовательной активности проксимальных эпифизарных хрящей плечевых костей, преимущественно, с 15 по 30 сутки после операции.

Ключевые слова: крысы, костный дефект, гидроксилатапит, эпифизарный хрящ, препараты кальция.

EFFECT OF IMPLANTATION OF HYDROXYLAPATITE INTO THE TIBIA AND ORAL ADMINISTRATION OF CALCIUM DRUGS ON THE STRUCTURAL STATE OF THE PROXIMAL EPIPHYSEAL CARTILAGE OF THE HUMERUS

A.L. KOCHYAN*, V.I. LUZIN**, V.N. MOROZOV***, E.N. MOROZOVA***

*SBHI Staritskaya CDH, Kommunisticheskaya Str., 41, Staritsa, Tver region, 171361, Russia

**SE LPR Saint Luka Lugansk State Medical University,

50 let Oborony Luganska Sq., 1g, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic

***FSAEI HI «Belgorod National Research University», Pobedy Str., 85, Belgorod, 308015, Russia

Abstract. The research purpose was to investigate the structure of the proximal epiphyseal cartilage of the humeral bone of white rats after implantation of the ОК-015 material into the tibia and to consider correction of alterations with the dietary supplement "Biomim MK". **Materials and methods.** The study involved 168 white male rats weighing 135-145 g: group A - control, group B - animals with fracture modeled perforation; group B - ОК-015 material was implanted into the perforation in tibia of animals, group Г - animals received dietary supplement "Biomim MK" intragastrically at a dose of 90 mg/kg/day after application of perforation. **Results and discussion.** The application of a perforation in the tibia was accompanied by a narrowing of the osteogenic zone, as well as primary spongiosa and the osteoblasts amounts in it with maximum alterations by the 30th days of experiment. The implantation of the ОК-015 material was accompanied by the aggravation of the alterations up to 30th days, but the restoration of the structure of the epiphyseal cartilage was faster after 30 days. The width of the osteogenic zone was greater than the values of the group B from 15th to 60th days by 6.08%, 9.24% and 4.57%, the primary spongiosa amount by 15th and 30th days - by 4.83% and 6.49%, and the osteoblasts amount by 30th day - by 5.50% in group with intragastric administration of "Biomim MK". **Conclusion.** The administration of "Biomim MK" after implantation of the ОК-015 material into the tibia is accompanied by the restoration of the bone formation activity of the proximal epiphyseal cartilage of the humeral bone mainly from 15th to 30th days after the fracture development.

Keywords: rats, bone defect, hydroxylapatite, epiphyseal cartilage, calcium drugs.

Введение. Среди множества причин развития остеопороза переломы костей занимают весьма важное место. Нарушение целостности кости, даже незначительное, вызывает множество адаптивных реакций, в которых задействованы нервная и сердечно-сосудистая системы, иммунная система и непосредственно система скелета. Комплекс мета-

болических процессов, называемый «синдромом перелома», нацелен на высвобождение солей кальция и фосфора из их единственного депо – скелета. Кальций и фосфор жизненно важны для процессов остеорепарации, а, следовательно, и для заживления перелома. Доказано, что любой перелом приводит к потере массы костного минерала в пределах 2-15%, в

сравнении с аналогичными показателями у сопоставимых по возрасту лиц без переломов [6,10]. Этим объясняется и высокий риск развития вторичных переломов в месте формирования первичной костной мозоли [4,11]. Зачастую переломы костей в данном случае требуют и костно-пластического оперативного вмешательства.

Все это подразумевает клинически обоснованную необходимость коррекции кальциево-фосфорного обмена после переломов, особенно при наличии остеопороза. Лекарственные средства, содержащие кальций и фосфор, давно и широко используются травматологами и ортопедами для лечения остеопении и остеопороза, однако оценка их эффективности ограничивается преимущественно результатами профилактики развития остеопороза при реабилитации, а не лечения непосредственно перелома. Немногочисленные экспериментальные работы сообщают о положительном влиянии препаратов кальция на состояние зубного ряда при моделировании перелома большеберцовой кости, а также на прочность плечевой кости в идентичных экспериментальных условиях [3,7,8]. Комплексные же исследования эффективности препаратов кальция в условиях имплантации гидроксилатапатитной керамики в одну из костей до сих пор не проводились.

Цель исследования – изучение структуры проксимального эпифизарного хряща плечевой кости белых крыс после пластики дефекта большеберцовых костей материалом ОК-015 и обосновать возможности коррекции «Биомином МК» нарушений его функции.

Материалы и методы исследования. Эксперимент поставлен на 168 самцах лабораторных крыс, имеющих исходную массу тела от 135 до 145 г, с формированием 4-х групп: А-группа – контроль, в Б-группе крысам перфорировали большеберцовые кости на границе проксимального метафиза и диафиза, в группе В – проводили пластику дефекта гидроксилатапатитом биологического происхождения «Остеоапатит керамический» в виде блоков диаметром 2,0 мм (материал ОК-015) (производитель – ООО «ТЕРЕН» (Украина, г. Киев. Патент Украины № 43042, приоритет от 27.07.2009 г.). В Г-группе животные после пластики дефекта ТВ получали «Биомин МК» (разработчик – ООО НПП «КЕРГАП», Украина, г. Киев. Патент Украины № 47362 от 17.06.2002 г.) в дозе 90 мг/кг/сутки. Одна капсула «Биомин МК» содержала 200 мг кальция и 92 мг фосфора, что соответствует 500 мг гидроксилатапатита, 10 мкг (400 МЕ) холекальциферола, а также 10 мг аскорбиновой кислоты.

В течение эксперимента животные содержались согласно правилам, изложенным в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Strasbourg, 1986 г.) [9]. Сроки наблюдения примерно соответствовали стадиям регенерации и составляли 7, 15, 30, 60, 90 и 180 суток после операции. В соответствующий срок необходимое количе-

ство животных подвергалось эвтаназии в виде декапитации под общей анестезией. Исследуемые кости немедленно выделялись, после чего подвергались рутинным для данных органов процедурам: фиксации в 10% нейтральном растворе формалина, декальцинации в 5% растворе муравьиной кислоты, обезвоживанию в изопропиловом спирте, проводке и заливке в парафин. Срезы во фронтальной плоскости выполнялись на санном микротоме МС-2; толщина срезов составляла 4-6 мкм. Окраска срезов выполнялась гематоксилином и эозином. Гистопрепараты фотографировались цифровой камерой Olympus C-5050, установленной на микроскопе Olympus BX 41 при помощи специального адаптера. Гистоморфометрические данные изображений, полученных камерой, регистрировали при помощи программы «Morpholog» («Свидетство про регистрацию авторского права № 9604», авторы; В.В. Овчаренко, В.В. Маврич, 2004), модифицированной для изучения реактивных отделов костей скелета. Морфометрическую оценку структуры проксимального эпифизарного хряща проводили согласно морфофункциональной классификации В.Г. Ковешникова [12].

Данные гистоморфометрии обрабатывались при помощи статистических функций программы Microsoft Office Excel и программы Biostat. Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), среднюю ошибку средней арифметической (m) и t -критерий Стьюдента. Статистически значимой принималась вероятность различия $p > 95,0\%$ ($p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Цифровые данные, полученные при обработке результатов гистоморфометрического исследования в обязательном порядке сопоставлялись со значениями одновозрастных животных группы сравнения; ниже в тексте приведены лишь статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$).

Перфорация большеберцовых костей сопровождалась нарушением костеобразовательной функции проксимального эпифизарного хряща плечевой кости: его общая ширина была меньше, чем в А-группе, с 7 до 90 суток на 4,61%, 6,17%, 7,84%, 7,97% и 4,12% (табл.). Наиболее значительно уменьшались следующие показатели: ширина зоны пролиферации (меньше, чем в А-группе на 5,95%, 4,69%, 8,58%, 6,76% и 5,20% с 7 по 90 сутки после перелома), и ширина зоны остеогенеза – она уменьшилась на 5,37%, 8,36%, 9,69% и 9,59% с 7 по 60 сутки. Соотношение основных структурных компонентов проксимального эпифизарного хряща характеризовалось уменьшением площади, занятой первичной спонгиозой и числа остеобластов в сравнении с А-группой от 15 до 60 суток на 5,83%, 7,93% и 7,82% и на 4,11%, 8,50% и 7,04%.

После имплантации в дефект большеберцовых костей материала ОК-015 до 30 суток с момента операции угнетение костеобразовательной функции проксимального эпифизарного хряща плечевой кости было сильнее, чем в группе с незаполненным дефектом. Это проявлялось в сужении относительно

Б-группы зоны остеогенеза от 7 до 30 суток на 7,50%, 3,97% и 5,18%. Площадь, занятая первичной спонгиозой к 30 суткам после пластики была меньше таковой у Б-группы на 4,03%. После этого структура проксимального эпифизарного хряща плечевой кости восстанавливалась быстрее, чем в Б-группе, и его общая ширина была больше от 60 до 180 суток после пластики на 2,73%, 3,00% и 2,47%. При этом площадь грубоволокнистой костной ткани спонгиозы и количество остеобластов в зоне остеогенеза к 60 и 90 суткам превосходили значения Б-группы на 4,10% и 3,92 % и на 8,43% и 5,82%.

с полученными ранее результатами и подтверждают реакцию дистантно удаленных отделов скелета на «синдром перелома» [3].

Имплантация в костный дефект материала ОК-015 сопровождается до 30 суток усугублением угнетения морфофункционального состояния проксимального эпифизарного хряща плечевой кости, что связано с увеличением активности резорбтивных процессов в месте имплантации. Это связано с повышением уровня активности резорбтивных процессов, направленных на перестройку имплантированного материала [1,5]. После 30 суток эксперимента восстановление структуры проксимального эпифизарного хряща плечевой кости происходит быстрее. Следует полагать, что при биологической резорбции костно-пластического материала в области перфорации большеберцовых костей высвобождаются ионы кальция и фосфора, которые задействуются в формировании костного регенерата. Поэтому необходимость высвобождения минеральных костей из депо отпадает [8].

Таблица

Показатели гистоморфометрии проксимального эпифизарного хряща плечевых костей после имплантации блока ОК-015 в большеберцовые кости и применения «Биомина МК» ($M \pm m$)

Группа	Сроки, сутки	Ширина эпифизарного хряща и его зон, мкм			Доля первичной спонгиозы, %	Количество остеобластов, шт/мм ²
		общая	пролиф. хряща	остеогенеза		
1	7	515,72±3,26	177,28±2,10	67,75±0,93	67,31±0,91	58,83±0,75
	15	505,00±3,26	174,00±2,34	66,47±0,98	66,22±0,91	58,61±0,73
	30	490,67±2,99	170,31±2,21	65,33±0,78	65,86±0,77	57,17±0,77
	60	473,11±2,42	164,69±2,18	63,44±0,90	64,64±0,91	55,28±0,71
	90	456,81±2,27	157,56±1,97	62,58±0,87	63,64±0,80	53,19±0,66
2	180	442,72±2,54	153,81±1,97	61,06±0,77	62,44±0,94	51,89±0,59
	7	491,97±3,50*	166,72±2,28*	64,11±0,84*	65,44±0,75	56,86±0,71
	15	473,83±2,49*	165,83±2,10*	60,92±0,78*	62,36±0,72*	56,08±0,68*
	30	452,19±2,98*	155,69±1,87*	59,00±0,71*	60,64±0,79*	52,31±0,63*
	60	435,42±3,16*	153,56±1,78*	57,36±0,69*	59,58±0,73*	51,39±0,60*
3	90	438,00±2,97*	149,36±1,80*	60,67±0,79	61,61±0,78	51,42±0,63
	180	438,00±2,97	149,36±1,80	60,67±0,79	61,61±0,78	51,42±0,63
	7	478,11±2,09*^	163,94±1,95*	59,31±0,74*^	63,25±0,84*	56,42±0,73*
	15	463,92±2,76*	162,67±1,97*	58,50±0,77*^	60,31±0,77*	54,25±0,75*
	30	448,83±2,55*	158,94±1,83*	55,94±0,62*^	58,19±0,75*^	52,53±0,64*
4	60	447,31±3,02*^	155,61±2,04*	59,00±0,85*	62,03±0,85^	55,72±0,69^
	90	451,14±3,10^	154,75±2,08	62,11±0,78	64,03±0,77^	54,31±0,70^
	180	448,83±2,56^	154,92±2,06	61,78±0,75	61,17±0,75	51,72±0,64
	7	478,69±2,57*	162,67±1,87*	60,97±0,77*	64,03±0,84*	56,81±0,74
	15	479,61±3,46*#	166,08±2,06*	62,06±0,77*#	63,28±0,87*#	56,11±0,76*
4	30	468,75±2,91*#	164,33±2,07	61,11±0,78*#	61,97±0,77*#	55,42±0,65*
	60	460,25±2,65*#	161,36±1,99	61,69±0,74#	63,86±0,87	54,97±0,70
	90	459,00±2,28	158,75±0,77	63,22±0,77	63,92±0,75	53,64±0,61
	180	442,36±2,56	152,31±1,86	61,44±0,73	62,25±0,73	51,67±0,63

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

Применение «Биомина МК» после пластики большеберцовых костей материалом ОК-015 сопровождалось более быстрым восстановлением структурно-функционального состояния проксимального эпифизарного хряща плечевой кости от 15 по 60 суток. В этот интервал общая ширина проксимального эпифизарного хряща и зоны остеогенеза превосходили значения группы В – на 3,38%, 4,44% и 2,89%, и на 6,08%, 9,24% и 4,57%, площадь, занятая первичной спонгиозой к 15 и 30 суткам – на 4,83% и 6,49%, а число остеобластов в зоне остеогенеза к 30 суткам – на 5,50%.

Представленные нами данные свидетельствуют, что перфорирование большеберцовых костей сопровождается угнетением структурно-функционального состояния проксимального эпифизарного хряща плечевой кости с максимальными проявлениями к 30 суткам после операции. Наши данные совпадают

с полученными ранее результатами и подтверждают реакцию дистантно удаленных отделов скелета на «синдром перелома» [3].

Имплантация в костный дефект материала ОК-015 сопровождается до 30 суток усугублением угнетения морфофункционального состояния проксимального эпифизарного хряща плечевой кости, что связано с увеличением активности резорбтивных процессов в месте имплантации. Это связано с повышением уровня активности резорбтивных процессов, направленных на перестройку имплантированного материала [1,5]. После 30 суток эксперимента восстановление структуры проксимального эпифизарного хряща плечевой кости происходит быстрее. Следует полагать, что при биологической резорбции костно-пластического материала в области перфорации большеберцовых костей высвобождаются ионы кальция и фосфора, которые задействуются в формировании костного регенерата. Поэтому необходимость высвобождения минеральных костей из депо отпадает [8].

Внутрижелудочное введение «Биомина МК» при имплантировании в большеберцовые кости материала ОК-015 в сравнении с группой без коррекции, сопровождалось более быстрым восстановлением структурного состояния проксимального эпифизарного хряща плечевой кости, преимущественно, с 15 по 30 сутки эксперимента. Следует полагать, что пероральное использование «Биомина МК» при пластике большеберцовых костей материалом ОК-015 приводит к повышению уровня кальция в крови. При этом, активность гормонов, регулирующих кальциево-фосфорный обмен также изменяется: секреция ПТГ снижается, а секреция кальцитонина повышается; резорбция неповрежденных отделов скелета при этом приостанавливается [10].

Заключение. Сквозная перфорация большеберцовых костей между проксимальным метафизом и диафизом у половозрелых белых крыс сопровождалась изменениями структуры проксимального эпифизарного хряща в плечевых костях в период от 7 до 90 суток наблюдения с преимущественным сужением зоны остеогенеза, а также уменьшением площади, занятой первичной спонгиозой, и числа остеобластов в зоне остеогенеза. Максимальные проявления выявленных отклонений регистрировались к 30 суткам после операции. Имплантация в дефект большеберцовой кости костно-пластического гидроксилатапата ОК-015 до 30 суток после вмешательства сопровождалась усугублением выявленных

отклонений, после 30 суток восстановление структуры эпифизарного хряща происходит интенсивнее. Использование кальцийсодержащего препарата «Биомин МК» при костной пластике дефекта в большеберцовых костях материалом ОК-015 сопровождается восстановлением активности проксимального эпифизарного хряща плечевой кости, преимущественно, с 15 по 30 сутки после операции.

Литература / References

1. Астраханцев Д.А., Лузин В.И. Оценка влияния концентрации марганца в материале ОК-015, имплантированном в большеберцовую кость, на изменение показателей гистологического строения нижней челюсти // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2019. Т. 17, №3. С. 99–102 / Astrakhansev DA, Luzin VI. Otsenka vliyaniya kontsentratsii margantsa v materiale OK-015, implantirovannom v bol'shebertsovuyu kost', na izmeneniye pokazateley gistologicheskogo stroeniya nizhney chelyusti [Assessment of the effect of the concentration of manganese in the material OC-015 implanted in the tibia on the change in the parameters of the histological structure of the lower jaw]. V.G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2019;17(3):99-102. Russian.
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: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-643-649> / Gladkova EN, Khodyrev VN, Lesnyak OM. Epidemiologicheskoye issledovaniye osteoporoticheskikh perelomov u zhiteley Srednego Urala starshikh vozrastnykh grupp [An epidemiological survey of osteoporotic fractures in older residents from the Middle Urals]. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):643-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-643-649>. Russian.
3. Лузин В.И., Ивченко В.К., Ивченко Д.В., Скоробогатов А.Н., Лубенец А.А. Прочность плечевой кости при имплантации в большеберцовую кость гидроксиапатитного материала ОК-015 // Травма. 2007. Т. 8, № 4. С. 387–389 / Luzin VI, Ivchenko VK, Ivchenko DV, Skorobogatov AN, Lubenets AA Prochnost' plechevoy kosti pri implantatsii v bol'shebertsovuyu kost' gidroksiapatitnogo materiala OK-015 [Strength of the humerus during implantation of hydroxyapatite material OC-015 into the tibia]. Trauma. 2007;8(4):387-9. Russian.
4. 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. № 2. С. 55–60. DOI: [10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60) / Luneva SN, Matveeva EL, Gasanova AG, Boichuk SP, Sazonova NV Rol' kal'tsiya i vitamina D3 v vosstanovlenii tselostnosti kostey posle perelomov [The Role of Calcium and Vitamin D₃ in the Repair of Fractured Bones]. Doctor.Ru. 2019;2:55-60. DOI: [10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60). Russian.
5. Мериуц О.В., Лузин В.И. Оценка влияния концентрации селена в материале ОК-015, имплантированном в большеберцовую кость, на изменение показателей гистологического строения формирующегося регенерата // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2019. Т. 17, №2. С. 11–15 / Meriuts OV, Luzin VI Otsenka vliyaniya kontsentratsii selena v materiale OK-015, implantirovannom v bol'shebertsovuyu kost', na izmeneniye pokazateley gistologicheskogo stroeniya formiruyushchegosya regenerata [Assessment of the effect of selenium concentration in OC-015 material implanted in the tibia on the change in the parameters of the histological structure of the forming regenerate]. V.G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2019;17(2):11-5. Russian.
6. Новиков П.И., Моисеев С.В. Кальций и витамин D в профи-

- лактике и лечении остеопороза. Клиническая фармакология и терапия. 2019. Т. 28, №2. С. 70–76. DOI: [10.32756/0869-5490-2019-2-70-76](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-70-76) / Novikov PI, Moiseev SV. Kal'tsiy i vitamin D v profilaktike i lechenii osteoporoz [Role of calcium and vitamin D in prevention and treatment of osteoporosis]. Clin. Pharmacol. Ther. 2019;28(2):70-6. DOI: [10.32756/0869-5490-2019-2-70-76](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-70-76). Russian.
7. Северина-Смирнова А.С. Влияние перорального применения «Биомина» и имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилатапата на структурно-функциональное состояние мышелкового хряща нижней челюсти крыс // Украинський морфологічний альманах. 2012. Т. 10, № 2. С. 199–201 / Severina-Smirnova AS Vliyaniye peroral'nogo primeneniya «Biomina» i implantatsii v bol'shebertsovuyu kost' biogennogo gidroksilapatita na strukturno-funktsional'noye sostoyaniye myshchelkovogo khryashcha nizhney chelyusti krys [The effect of oral administration of "Biomin" and implantation of biogenic hydroxylapatite into the tibia on the structural and functional state of the condylar cartilage of the rat mandible]. Ukrainian Morphological Almanac. 2012;10(2):199-201. Russian.
8. Северина-Смирнова А.С., Пляскова Ю.С. Особенности гистоморфометрии резца нижней челюсти белых крыс, подвергавшихся имплантации блока ОК-015 и применению «Биомина МК» // Украинський морфологічний альманах. 2014. Т. 12, № 2. С. 82–85 / Severina-Smirnova AS, Plyaskova YuS Osobennosti gistomorfometrii reztsa nizhney chelyusti belykh krys, podvergovavshixsia implantatsii bloka OK-015 i primeneniyu "Biomina MK" [Peculiarities of histomorphometry of the lower jaw incisor in white rats subjected to implantation of the OC-015 block and the use of "Biomin MK"]. Ukrainian Morphological Almanac. 2014;12(2):82-5. Russian.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p. / European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg; 1986.
10. 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](https://doi.org/10.22203/eCM.v035a25) / 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;35:365-85. DOI: [10.22203/eCM.v035a25](https://doi.org/10.22203/eCM.v035a25).
11. Lesnyak O., Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitina 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. N7. P. 67–73. DOI: [10.1007/s11657-012-0082-5](https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-5) / Lesnyak O, Ershova O, Belova K, Gladkova E, Sinitina O, Ganert O, Romanova M, Khodirev V, Johansson H, McCloskey E, Kanis JA Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of FRAX model. Arch. Osteoporosis. 2012;7:67-73. DOI: [10.1007/s11657-012-0082-5](https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-5).
12. Meriuts O., Luzin V., Prikhodchenko I., Venidiktova Yu. Histological structure of the proximal epiphyseal cartilage of the tibia after implantation of selenium enhanced hydroxyapatite into it // Osteoporosis International. 2019. Vol. 30 (Supplement 1). P. 822 / Meriuts O, Luzin V, Prikhodchenko I, Venidiktova Yu Histological structure of the proximal epiphyseal cartilage of the tibia after implantation of selenium enhanced hydroxyapatite into it. Osteoporosis International. 2019;30(Suppl. 1):822.
13. Yao P., Bennett D., Mafham M., Lin X., Chen Zh., Armitage J., Clarke R. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture. A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Netw. Open. 2019. N2. P. e1917789. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2019.17789](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17789) / Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Zh, Armitage J, Clarke R Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw. Open. 2019;2(12):e1917789. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2019.17789](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17789).

Библиографическая ссылка:

Кочьян А.Л., Лузин В.И., Морозов В.Н., Морозова Е.Н. Влияние имплантации в большеберцовую кость гидроксилатапата и перорального введения препаратов кальция на структурное состояние проксимального эпифизарного хряща плечевой кости (экспериментальное исследование) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4. С. 65–68. DOI: [10.24411/1609-2163-2020-16731](https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16731).

Bibliographic reference:

Kochyan AL, Luzin VI, Morozov VN, Morozova EN. Ilyaniye implantatsii v bol'shebertsovuyu kost' gidroksilapatita i peroral'nogo vvedeniya preparatov kal'tsiya na strukturnoe sostoyaniye proksimal'nogo epifizar'nogo khryashcha plechevoy kosti (eksperimental'noe issledovaniye) [Effect of implantation of hydroxylapatite into the tibia and oral administration of calcium drugs on the structural state of the proximal epiphyseal cartilage of the humerus]. Journal of New Medical Technologies. 2020;4:65-68. DOI: [10.24411/1609-2163-2020-16731](https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16731). Russian.