

Struchko G.Yu. Using imunofan for correction of changes in hematological parameters caused by cyclophosphamide. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2003; 5 (2): 230. (In Russ.)]

9. Овчаренко В.В., Маврич В.В. *Компьютерная программа для морфометрических исследований «Morpholog»*. Свидетство про регистрацию авторского права на творч. №9604, дата регистрации 19.03.2004. [Ovcharenko V.V., Mavrich V.V. *Computer software for morphometric studies «Morpholog»*. Certificate of registration of copyright №9604, registration date 19.03.2004. (In Russ.)]

10. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза. *Аллергол. и иммунол.* 2003; 4 (2): 5–14. [Sepiashvili R.I. A functional system of immune homeostasis. *Allergologiya i immunologiya*. 2003; 4 (2): 5–14. (In Russ.)]

11. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Москвичёв Е.В.

и др. Морфологические изменения тимуса после применения полиоксидония. *Фундаментал. исслед.* 2012; 5 (1): 197–202. [Struchko G.Y., Merkulova L.M., Moskvichev E.V. et al. Morphological changes of thymus after use polioxidonium. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 5 (1): 197–202. (In Russ.)]

12. Gladstone D.E., Zamkoff K.W., Krupp L. et al. High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (10): 1388–1393.

13. Nakahara T., Uchi H., Lesokhin A.M. et al. Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs. *Blood*. 2010; 115 (22): 4384–4392.

14. Prakash Gupta V., Singh S.M., Singh M.P. et al. Effect of intrauterine exposure of murino fetus to cyclophosphamide on development of thymus. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2007; 29 (1): 17–30.

УДК 612.753: 616.71-001.5-089.227.84: 616.718.5-031: 612.089.61

МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСТЕОСИНТЕЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИМПЛАНТАТОВ С ПОКРЫТИЕМ НИТРИДАМИ ТИТАНА И ГАФНИЯ

Дмитрий Эдуардович Цыплаков¹, Анастасия Эрастовна Изосимова²,
Фаина Владимировна Шакирова², Ильдар Фуатович Ахтямов^{1*},
Эльмира Биктемировна Гатина¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанская государственная академия ветеринарной медицины, г. Казань, Россия

Поступила 04.02.2016; принята в печать 01.03.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-585

Цель. Сравнительная морфологическая оценка репаративных процессов в костной и окружающих мягких тканях при интрамедуллярном остеосинтезе имплантатами из медицинской стали и имплантатами из медицинской стали с покрытием нитридами титана.

Методы. Экспериментальной моделью служили 40 кроликов, которым проводили открытую остеотомию большеберцовой кости с последующим ретроградным введением имплантата в костномозговой канал. Использовали спицы диаметром 2 мм из стали 12Х18Н9Т с покрытием нитридами титана и гафния. В контрольной группе использовали аналогичные спицы без покрытия. Гистологические срезы фрагментов костной ткани и послеоперационной раны, изъятых для морфологического исследования на 10-е, 30-е, 60-е и 180-е сутки от начала эксперимента, окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону.

Результаты. Процентное соотношение лейкоцитарно-некротических масс на 10-е сутки составляло 3,5±0,2% в опытной группе и 6,0±0,4% в группе сравнения (p < 0,05). В большинстве случаев происходило неосложнённое заживление перелома с началом формирования пластинчатой кости на 30-е сутки эксперимента. В группе сравнения зарегистрировано наличие большего объёма хрящевой ткани по отношению к опытной группе: 12,4±1,9 и 5,0±0,3% соответственно — на 10-е сутки, 10,7±0,8 и 4,0±0,4% — на 30-е сутки (p < 0,05). Участки рассасывания хрящевой ткани сохранялись в группе сравнения и на 60-е сутки. Большой объём покрывающего рубец эпителия уже на 10-е сутки был выявлен в опытной группе (9,3±0,5% против 5,0±0,3%, p < 0,05). Для группы сравнения было характерным длительное сохранение рубцовой ткани без признаков реорганизации.

Вывод. Остеосинтез с применением спиц с покрытием нитридами титана и гафния способствует уменьшению воспалительной реакции в окружающих тканях, ускоряет процесс репаративной регенерации, обеспечивая более раннюю эпителизацию раны и снижая вероятность развития осложнений в виде неполного закрытия дефекта костной ткани.

Ключевые слова: остеосинтез, имплантат, нитрид титана, нитрид гафния, регенерация.

MORPHOMETRIC JUSTIFICATION OF OSTEOSYNTHESIS USING IMPLANTS COATED WITH TITANIUM AND HAFNIUM NITRIDES

D.E. Tsyplakov¹, A.E. Izosimova², F.V. Shakirova², I.F. Akhtyamov¹, E.B. Gatina¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy of Veterinary Medicine, Kazan, Russia

Aim. To perform comparative and morphological assessment of the reparative processes in the bone and the surrounding soft tissues during intramedullary osteosynthesis using stainless steel implants and titanium nitride coated stainless steel implants.

Methods. 40 rabbits who underwent open tibial osteotomy followed by retrograde insertion of the implant into the medullary canal served as an experimental model. 2 mm diameter nails of 12X18H9T steel coated with titanium and hafnium nitrides were used. In the control group, similar nails without coating were used. Histological sections of bone fragments and postoperative wounds, which were taken for morphological study on the 10th, 30th, 60th and 180th day from the beginning of the experiment, were stained with hematoxylin and eosin and with picrofuchsin by Van-Gieson method.

Results. The percentage of leukocyte-necrotic masses on the 10th day was $3.5 \pm 0.2\%$ in the experimental group and $6.0 \pm 0.4\%$ in the comparison group ($p < 0.05$). In most cases there was uncomplicated fracture healing with the beginning of the lamellar bone formation on the 30th day of the experiment. In the comparison group there was registered more cartilage tissue in relation to the experimental group, 12.4 ± 1.9 and $5.0 \pm 0.3\%$ respectively — on the 10th day, 10.7 ± 0.8 and $4.0 \pm 0.4\%$ — on the 30th day ($p < 0.05$). Sites of cartilage resorption remained on the 60th day in the comparison group. In the experimental group there was detected more epithelial tissue covering the scar tissue already on 10th day ($9.3 \pm 0.5\%$ against $5.0 \pm 0.3\%$, $p < 0.05$). Long-term persistence of scar tissue with no signs of reorganization was characteristic for the comparison group.

Conclusion. Osteosynthesis using nails coated with titanium and hafnium nitrides contributes to reduction of the inflammatory response in the surrounding tissues, accelerates the process of reparative regeneration, providing an earlier wound epithelialization and reducing the likelihood of complications development such as incomplete closure of bone defect.

Keywords: osteosynthesis, implants, titanium nitride, hafnium nitride, regeneration.

Для оперативного лечения больных с переломами костей применяют различные остеофиксаторы, в том числе погружные изделия — имплантаты. Главное требование, предъявляемое при этом к имплантатам, — обеспечение стабильного остеосинтеза костей и создание оптимальных механико-биологических условий для репаративной регенерации повреждённых структур [3, 5].

До настоящего времени большой интерес представляют изучение особенностей посттравматической регенерации костной ткани и окружающих мягких тканей, сроки консолидации при использовании имплантатов из различных материалов. Входящие в состав имплантатов ионы металлов могут оказывать негативное воздействие на ткани, находящиеся в непосредственном контакте с фиксаторами, обуславливая развитие аллергических и воспалительных реакций, что может приводить к изменению процессов репаративной регенерации [4, 8].

В связи с этим особую значимость приобретает создание оптимальных условий в области контакта тканей организма с поверхностью имплантата, для чего в настоящее время используют различные защитные покрытия [12].

Цель исследования — сравнительная морфологическая оценка репаративных процессов в костной и окружающих мягких тканях при интрамедуллярном остеосинтезе имплантатами из медицинской стали и имплантатами из медицинской стали с покрытием нитридами титана и гафния.

Экспериментальной моделью служили 40 кроликов, подобранных по принципу аналогов в возрасте 6–10 мес, которых содержали в одинаковых условиях согласно рекомендациям по кормлению и содержанию лабораторных животных [2]. Эксперимент

проводили согласно требованиям «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (1986).

Из числа экспериментальных животных сформировали две группы — подопытную ($n=20$) и группу сравнения ($n=20$). Животным обеих групп под общей потенцированной анестезией [ксилазина гидрохлорид (рометар) 2% из расчёта 0,15–0,2 мл/кг внутримышечно и тилетамин + золазепам (zoletil 100) из расчёта 10–15 мг/кг внутривенно] проводили открытую остеотомию большеберцовой кости в области средней трети диафиза на медиальной поверхности голени [7] с последующим ретроградным введением имплантатов в костномозговой канал.

В качестве имплантатов в опытной группе использовали спицы диаметром 2 мм из медицинской стали 12X18H9T с покрытием нитридами титана и гафния. Для покрытия использован способ ионно-плазменного нанесения с электроннодуговым испарением (метод катодно-ионной бомбардировки). Поскольку толщина покрытия варьирует в пределах 3–10 мкм, оно может быть отнесено к разряду нанопокровтий. В группе сравнения применяли аналогичные спицы, но без покрытия. В послеоперационном периоде проводили иммобилизацию оперированной конечности наложением гипсовой повязки на срок до 10 сут.

Для морфологического исследования были изъяты фрагменты костной ткани и послеоперационной раны над зоной перелома в области шва на 10-е, 30-е, 60-е и 180-е сутки от начала эксперимента. Декальцинацию кости и изготовление гистологических препаратов проводили по специальной методике [9], а препаратов мягких тканей — по стандартной [10].

Площади структурных компонентов в области перелома кости на разных сроках эксперимента (% общей площади гистологического среза, $M \pm m$)

	10-е сутки		30-е сутки		60-е сутки		180-е сутки	
	Опыт, n=5	Контроль, n=5	Опыт, n=5	Контроль, n=5	Опыт, n=5	Контроль, n=5	Опыт, n=4	Контроль, n=4
Лейкоцитарно-некротические массы, сгустки крови	2,5±0,3*	2,8±0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Грануляционная ткань	4,7±0,5*	11,3±1,3	0,4±0,1*	1,4±0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Соединительная ткань	49,6±0,6*	62,0±4,3	2,2±0,2*	7,0±0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
Хрящевая ткань	5,0±0,3*	12,4±1,9	4,0±0,4*	10,7±0,8	0,0*	2,4±0,3	0*	0,6±0,1
Ретикулофиброзная ткань	38,2±0,3*	11,5±1,5	88,2±0,6*	78,6±0,4	1,4±0,3*	7,1±0,2	1,7±1,4*	6,3±0,4
Пластинчатая кость	0,0	0,0	5,2±0,3*	2,4±0,2	98,6±0,3*	90,5±0,2	99,7±0,1*	93,2±0,4

Примечание: *разница с данными контрольной группы статистически значима ($p < 0,05$).

На микротоме «Leica SM 2000R» изготавливали парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону. Изучение объектов проводили с использованием микроскопа «Ахиоскор» фирмы «Цейс». Для количественного анализа применяли морфометрическую сетку случайного шага [1].

В зоне перелома определяли площади, занимаемые лейкоцитарно-некротическими массами со сгустками крови, грануляционной, фиброзной и хрящевой тканью, грубоволокнистой костью, а также пластинчатой костью, в области операционной раны — площади, занимаемые лейкоцитарно-некротическими массами со сгустками крови, грануляционной тканью, эпидермисом, рыхлой волокнистой неоформленной и плотной волокнистой (рубцовой) соединительной тканью, а также жировой клетчаткой. Расчёт производили в процентах общей площади гистологического среза.

Полученные данные обработаны статистически с вычислением критерия Стьюдента и величины p [1] с помощью пакета прикладных программ SPSS v. 13.0.

10-е сутки исследования. В костной ткани животных рецензируемых групп выявлена незначительная макрофагальная инфильтрация, в ряде случаев присутствовали остаточные явления экссудативного воспаления, вызванного повреждением. Лейкоцитарно-некротические массы в группе

сравнения занимали 2,8±0,3%, а в опытной группе — 2,5±0,3% площади среза (табл. 1).

В обеих группах начинался процесс регенерации, происходило разрастание грануляционной (11,3±1,3% в группе сравнения, 4,7±0,5% в опытной группе) и соединительной (62,0±4,3% в группе сравнения, 49,6±0,6% в группе опыт) тканей с последующим остеогенезом.

Сформированная предварительная соединительнотканная мозоль начинала на отдельных участках трансформироваться в предварительную костную мозоль, состоящую преимущественно из грубоволокнистой кости (рис. 1).

Коллагеновые волокна, как правило, были соединены с костными балками, здесь же располагались сосудистые петли. Пространство между балками и сосудами было заполнено рыхлой волокнистой соединительной тканью. Вновь образованные костные балки были связаны с краями отломков старой кости. Площадь грубоволокнистой костной ткани на данном этапе составляла 11,5±1,5% в группе сравнения, что было статистически значимо меньше, чем в опытной группе — 38,2±0,3% ($p < 0,05$).

В группе сравнения, костеобразование зачастую происходило через образование хрящевой ткани. Последняя была представлена либо в виде островков среди соединительнотканых структур, либо в виде обширных участков (рис. 2). Общая площадь хряща на данном сроке была

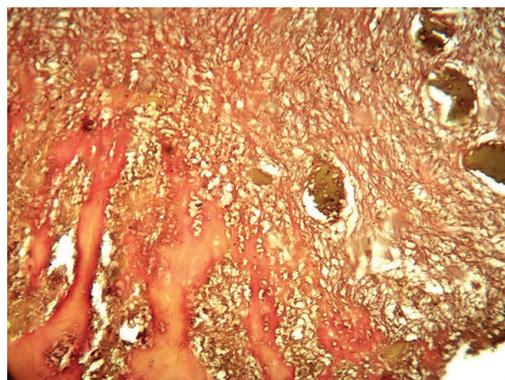


Рис. 1. Трансформация соединительной ткани в грубо-волокнистую кость. Зона перелома. Опытная группа, 10-е сутки. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение $\times 400$

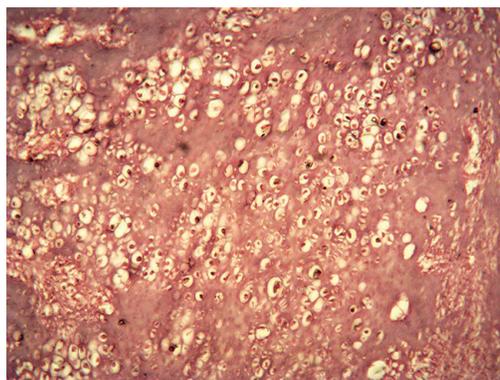


Рис. 2. Обширный участок хрящевой ткани. Зона перелома. Группа сравнения, 10-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Таблица 2

Площади структурных компонентов операционной раны в области шва на разных сроках эксперимента (% общей площади гистологического среза, $M \pm m$)

	10-е сутки		30-е сутки		60-е сутки		180-е сутки	
	Опыт, n=5	Контроль, n=5	Опыт, n=5	Контроль, n=5	Опыт, n=5	Контроль, n=5	Опыт, n=5	Контроль, n=5
Лейкоцитарно-некротические массы, сгустки крови	3,5 \pm 0,2*	6,0 \pm 0,4	1,0 \pm 0,1*	2,1 \pm 0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
Грануляционная ткань	10,6 \pm 0,4*	14,2 \pm 0,2*	3,2 \pm 0,2*	4,9 \pm 0,5	0,0*	0,1 \pm 0,1	0,0	0,0
Эпидермис (грануляционный плоский ороговевающий эпителий)	9,3 \pm 0,5*	5,0 \pm 0,3	28,3 \pm 0,6*	24,7 \pm 0,7	35,2 \pm 0,9	35,3 \pm 0,7	35,7 \pm 0,2	34,9
Рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань	20,8 \pm 0,5*	15,8 \pm 0,7	31,1 \pm 1,0*	20,8 \pm 0,8	39,4 \pm 0,8*	29,9 \pm 0,4	39,4 \pm 0,3*	24,7 \pm 0,3
Плотная волокнистая соединительная (рубцовая) ткань	39,6 \pm 0,5*	43,7 \pm 0,9	20,6 \pm 0,4*	29,2 \pm 0,8	10,8 \pm 0,6*	20,4 \pm 0,2	15,4 \pm 1,1*	25,2 \pm 0,3
Жировая ткань	16,3 \pm 0,4	15,3 \pm 0,6	15,8 \pm 0,2*	18,2 \pm 0,4	14,6 \pm 0,2	14,2 \pm 0,5	14,0 \pm 0,7	15,1 \pm 0,5

Примечание: *разница с данными контрольной группы статистически значима ($p < 0,05$).

достоверно выше в группе сравнения (см. табл. 1).

На этом сроке в области операционной раны воспалительная реакция практически отсутствовала. Площадь лейкоцитарно-некротических масс, в среднем занимавших площадь среза 6,0 \pm 0,4% в группе сравнения, была статистически значимо больше, чем в опытной группе (3,5 \pm 0,2%; табл. 2).

Во всех случаях присутствовала плотная волокнистая соединительная (рубцовая) ткань. На этом этапе исследования происходила реорганизация рубца. Рубцо-

вая ткань, особенно под эпидермисом, разрыхлялась, а коллагеновые волокна истончались. Процесс эпителизации в группах был выражен неодинаково. Если в группе сравнения ороговевание ещё не было, а пласт эпителия уже становился многослойным плоским с дифференцированными клетками, но с нечёткими слоями, то в опытной группе покрывающий рубец эпителий имел все признаки эпидермиса с чётко различимыми слоями и дифференцированными клетками. Также в опытной группе восстанавливалась функция синтеза кератогиалина — на поверхности

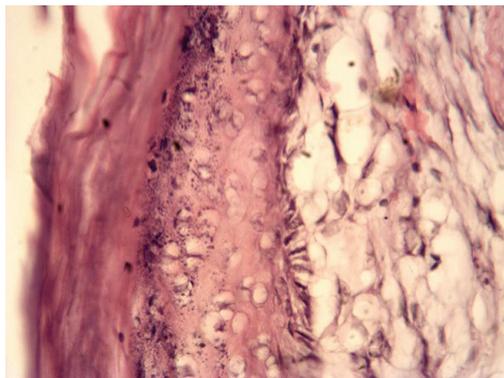


Рис. 3. Выраженный роговой слой на поверхности эпителия. Операционная рана. Опытная группа, 10-е сутки. Окраска гематоксилин и эозином. Увеличение $\times 400$

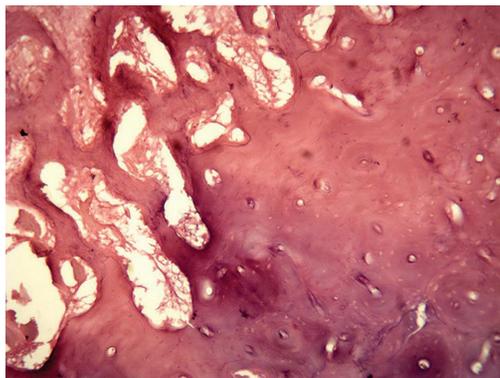


Рис. 4. Формирование пластинчатой кости из грубоволокнистой. Зона перелома. Опытная группа, 30-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

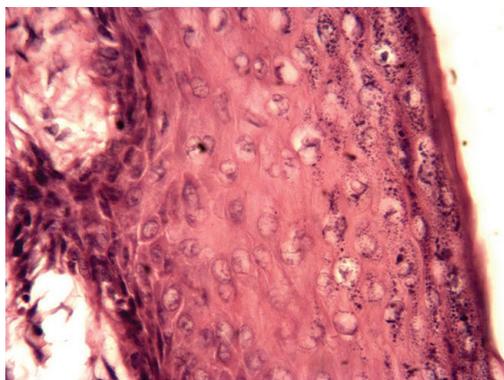


Рис. 5. Дифференцированный многослойный плоский ороговевающий эпителий с чётко различимыми слоями. Операционная рана. Опытная группа, 30-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

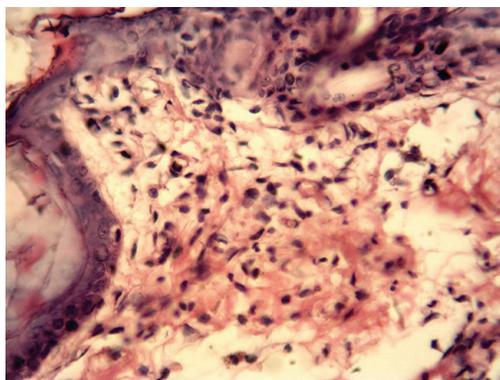


Рис. 6. Лимфогистиоцитарная инфильтрация субэпителиальной области. Операционная рана. Группа сравнения, 30-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

эпителия хорошо был виден роговой слой (рис. 3).

30-е сутки исследования. В обеих группах наблюдалась полностью сформированная предварительная костная мозоль, представленная грубоволокнистой костью. Площадь данной структуры в опытной группе статистически значимо превышала таковую в группе сравнения ($88,2 \pm 0,6$ и $78,1 \pm 0,4\%$ соответственно).

Отмечены начальные признаки трансформации костной ткани в окончательную костную мозоль. При этом костные trabeculae частично резорбировались, и грубоволокнистая костная ткань перестраивалась в пластинчатую (рис. 4), объём которой в группе сравнения ($2,4 \pm 0,2\%$) был статистически значимо меньше, чем в опытной группе ($5,2 \pm 0,3\%$, $p < 0,05$).

Хрящевая ткань в опытной группе практически отсутствовала ($4,0 \pm 0,4\%$), в группе сравнения в отдельных случаях отмечали закрытие дефекта с наличием по краям хря-

щевой ткани без признаков оссификации, а в центре — незрелой грубоволокнистой кости. Площадь хряща в группе сравнения на данном сроке составила $10,7 \pm 0,8\%$ площади среза.

Параллельно со срастанием костной ткани происходило полное заживление операционной раны над зоной перелома путём формирования соединительной ткани, покрытой многослойным плоским ороговевающим эпителием. Его площадь была статистически значимо ниже в группе сравнения, чем в основной группе ($p < 0,05$, см. табл. 2).

В опытной группе на данном сроке отчётливо определялись базальный, шиповатый, зернистый, блестящий и роговой слой эпителия (рис. 5) с выделением в дерме сопочкового и сетчатого слоёв. Основные различия между группами заключались в наличии лимфогистиоцитарной инфильтрации субэпителиальной области (рис. 6) и сохранении рубцовой ткани без признаков реорганизации в группе сравнения, где её площадь

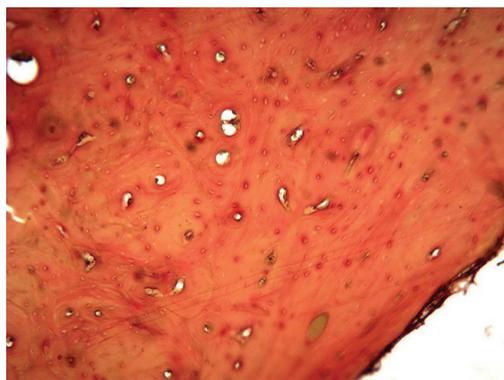


Рис. 7. Пластинчатая кость с развитой системой гаверсовых каналов. Зона перелома. Опытная группа, 60-е сутки. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение $\times 200$



Рис. 8. Рубцовая ткань без признаков реорганизации. Операционная рана. Группа сравнения, 180-е сутки. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение $\times 200$

составила $29,2 \pm 0,8\%$ и была выше, чем в опытной группе — $20,4 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$).

60-е сутки исследования. У каждого из животных основной группы и большинства группы сравнения на месте перелома присутствовала пластинчатая кость с развитой системой гаверсовых каналов (рис. 7). Площадь кости составила $90,5 \pm 0,2\%$ в группе сравнения и $98,6 \pm 0,3\%$ в опытной группе. В то же время следует отметить сохранение в отдельных случаях в группе сравнения фрагментов грубоволокнистой кости ($7,1 \pm 0,2\%$) и участков рассасывания хрящевой ткани ($2,4 \pm 0,3\%$).

В области операционной раны на этом сроке исследования определялась нормальная гистологическая структура кожного покрова, без восстановления его производных — волосяных фолликулов и желёз. Большая площадь рубцовой ткани в группе сравнения по отношению к опытной группе сохранялась и составила $20,4 \pm 0,2$ и $10,8 \pm 0,6\%$ соответственно ($p < 0,05$).

180-е сутки исследования. Различия между исследуемыми группами практически отсутствовали. Произошло полное заживление с наличием сформированной пластинчатой кости, площадь которой составила $99,7 \pm 0,1\%$ в опытной группе и $93,2 \pm 0,4\%$ в группе сравнения. Большая площадь рубцовой ткани в операционной ране группы сравнения сохранялась и на данном сроке: $25,2 \pm 0,3\%$ против $15,4 \pm 1,1\%$ в опыте (рис. 8).

Как показали наши исследования, остеосинтез с применением спиц, покрытых нитридами титана и гафния, более эффективен. При этом в области перелома уменьшается воспалительная реакция с наличием обширных лейкоцитарно-некротических масс и травматического отёка, ускоряется

процесс репаративной регенерации с началом формирования пластинчатой кости на 30-е сутки и завершением на 60-е. Снижается количество случаев образования кости через хрящевую ткань и развития осложнений в виде неполного закрытия дефекта. Операционная рана над зоной перелома также заживает быстрее с практически полным восстановлением структуры эпидермиса и дермы без сохранения рубца, который подвергается полной реорганизации к 30-м суткам.

Существует прямая корреляция между процессами заживления кости и мягкотканной операционной раны. Так, развитые грануляционной ткани между костными отломками и в области дефекта мягких тканей напрямую взаимосвязано: чем быстрее она образуется в ране, тем лучше восстанавливается кость. Выраженность воспалительной клеточной инфильтрации также находится в прямой зависимости: её сохранение в мягких тканях, как правило, сопровождается её наличием и в области перелома, что часто сочетается с костеобразованием с формированием хряща. Большую роль имеет степень эпителизации раны: чем быстрее восстанавливается эпителий, тем быстрее заживает кость. Кроме того, скорость формирования рубца в мягких тканях определяет процесс трансформации соединительнотканной мозоли в костную, а последующая реорганизация рубцовой ткани — процесс преобразования кости балочного строения в пластинчатую.

ВЫВОДЫ

1. Морфологические исследования тканей области перелома большеберцовой

кости показали большую эффективность остеосинтеза спицами с покрытием нитридами титана и гафния по сравнению с использованием аналогичных спиц, но без покрытия нитридами.

2. Отмечена прямая корреляция между процессами заживления кости и мягких тканей операционной раны. Чем быстрее образуется грануляционная ткань между костными отломками, тем лучше восстанавливается операционная рана.

3. Существует прямая корреляция между степенью выраженности воспалительной клеточной инфильтрации в операционной ране и репаративными процессами в подлежащей области перелома кости. Сохранение лимфогистиоцитарной инфильтрации в мягких тканях, как правило, сопровождается её наличием и в области перелома, что приводит к неполному закрытию дефекта костной ткани с формированием хряща.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. *Медицинская морфометрия*. М.: Медицина. 1990; 384 с. [Avtandilov G.G. *Meditsinskaya morfometriya*. (Medical morphometry.) Moscow: Meditsina. 1990; 384 p. (In Russ.)]
2. Виноградов П.Н., Шевченко С.С., Седов О.Л. и др. *Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений РД-АПК 3.10,07.02-09*. М.: Министерство сельского хозяйства РФ. 2009; 29 с. [Vinogradov P.N., Shevchenko S.S., Sedov O.L. et al. *Metodicheskie rekomendatsii po sodержaniyu laboratornykh zhivotnykh v vivariyakh nauchno-issledovatel'skikh institutov i uchebnykh zavedeniy RD-APK 3.10,07.02-09*. (Guidelines on the laboratory animals care in the vivariums of research institutes and educational institutions RD-APK 3.10,07.02-09.) Moscow: Ministry of Agriculture of the Russia. 2009; 29 p. (In Russ.)]
3. Горидова Л.Д., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости в различных условиях. *Травма*. 2009; 10 (1): 88–91. [Goridova L.D., Dedukh N.V. Reparative bone regeneration under different conditions. *Trauma*. 2009; 10 (1): 88–91. (In Russ.)]
4. Карлов А.В., Хлусов И.А. Зависимость процессов репаративного остеогенеза от поверхностных свойств имплантатов для остеосинтеза. *Гений ортопедии*. 2003; (3): 46–51. [Karlov A.V., Khlousov I.A. A dependence of reparative osteogenesis processes on the surface properties of the implants for osteosynthesis. *Geniy ortopedii*. 2003; (3): 46–51. (In Russ.)]
5. Корж Н.А., Дедух Н.В., Никольченко О.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Системные факторы, влияющие на заживление перелома. *Ортопедия, травматол. и протезир.* 2006; (2): 93–106. [Korzh N.A., Dedukh N.V., Nikol'chenko O.A. Reparative bone regeneration: a modern view on the problem. System factors that affect fracture healing. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. 2006; (2): 93–106. (In Russ.)]
6. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. *Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей*. М.: Медицина. 1996; 208 с. [Lavrishcheva G.I., Onoprienko G.A. *Morfologicheskie i klinicheskie aspekty reпаративной regeneratsii opornykh organov i tkaney*. (The morphological and clinical aspects of reparative regeneration of supportive organs and tissues.) Moscow: Meditsina. 1996; 208 p. (In Russ.)]
7. Лопухин Ю.М. *Экспериментальная хирургия*. М.: Медицина. 1971; 346 с. [Lopukhin Yu.M. *Eksperimental'naya khirurgiya*. (Experimental surgery.) Moscow: Meditsina. 1971; 346 p. (In Russ.)]
8. Масленников Е.Ю., Росторгуев Д.Е., Герасименко Е.А. К вопросу о реакции биологических тканей на имплантаты для накостного остеосинтеза. *Кубан. науч. мед. вестник*. 2013; 1 (136): 121–125. [Maslennikov E.Yu., Rostorguev D.E., Gerasimenko E.A. The problem of reaction of biological tissues on the implants for osseous osteosynthesis. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2013; 1 (136): 121–125. (In Russ.)]
9. Пахт А.В., Манизер Н.М. Особенности обработки костной ткани. *Библиотека патологоанатома (науч.-практ. ж.)*. 2008; (89): 6–11. [Pakht A.V., Manizer N.M. Features of bone tissue treatment. *Biblioteka patologoanatora (nauchno-prakticheskiy zhurnal)*. 2008; (89): 6–11. (In Russ.)]
10. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. *Микроскопическая техника*. М.: Медицина. 1996; 544 с. [Sarkisov D.S., Perov Yu.L. *Mikroskopicheskaya tekhnika*. (The microscopic technique.) Moscow: Meditsina. 1996; 544 p. (In Russ.)]
11. Стефанов С.Б. Морфометрическая сетка случайного шага как средств ускоренного измерения элементов морфогенеза. *Цитология*. 1974; (6): 785–787. [Stefanov S.B. Morphometric scale of casual step as a method of accelerated measuring of morphogenesis elements. *Tsitologiya*. 1974; (6): 785–787. (In Russ.)]
12. Yao Chen, Tapas Laha, Kantesh Balani, Arvind Agarwal. Nanomechanical properties of hafnium nitride coating. *Scripta Materialia*. 2008; 58: 1121.