

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY



УДК:616.718.5.001.6–089.844:615.465

DOI:10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-5

А.А. Должиков,
И.Н. Должикова

**ВЫБОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ
В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ИМПЛАНТАТОВ
(ОБЗОР)**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»),
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: А.А. Должиков (dolzhikov@bsu.edu.ru)

Информация для цитирования: Должиков А.А., Должикова И.Н. Выбор экспериментальной модели в биомедицинских исследованиях имплантатов (обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, N 3. С. 49-62. [Dolzhikov AA, Dolzhikova IN. The problem of experimental model choice in biomedical researches of implants (review). Research Results in Biomedicine. 2018;4(3):49-62 (In Russian)]. DOI:10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-5

Аннотация

Актуальность: Биомедицинские исследования и совершенствование способов изготовления материалов медицинского назначения с заданными свойствами и их фармакологического сопровождения привели к интеграции достижений в материаловедении и медицине и появлению новой медицинской отрасли, получившей название имплантология. Одной из основных ее проблем является создание моделей для тестирования новых материалов с возможностью экстраполяции на клинические ситуации у человека. Для создания и изучения таких моделей одним из ключевых и сложных моментов является обоснование выбора объекта исследования, обладающего определенными свойствами. **Цель исследования:** Анализ литературных данных по сравнительным характеристикам экспериментальных моделей для исследования металлических имплантатов в условиях *in vitro* и на различных животных с учетом технических, анатомических особенностей, этических аспектов и адекватности получаемых данных для клинических ситуаций. **Материалы и методы:** Использовались современные литературные данные для сравнения степеней сходства костей некоторых млекопитающих с костями человека по показателям микро- и макроструктуры, составу и ремоделированию. **Результаты:** Среди различных животных, используемых в биомедицинских исследованиях, сопоставимыми с клиническими ситуациями у человека по данным большинства авторов являются модели на собаках, биологические особенности костей у которых являются сопоставимыми с таковыми у человека. Однако целесообразно использование и других широко применяемых в экспериментах животных, таких как кролики, когда выполняются исследования скринингового характера. **Заключение:** Установлено, что собаки в наибольшей степени соответствуют ключевым характеристикам под-

ходящей модели. Использование других животных, таких как кролики имеет ряд препятствий как технического и так и этического характера, поэтому их использование целесообразно только в скрининговых целях перед тестированием имплантатов на других животных.

Ключевые слова: модели на животных; биоматериалы; остеоинтеграция; имплантаты

Aleksandr A. Dolzhikov,
Irina N. Dolzhikova

**THE PROBLEM OF EXPERIMENTAL MODEL CHOICE
IN BIOMEDICAL RESEARCHES OF IMPLANTS (REVIEW)**

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Aleksandr A. Dolzhikov (dolzhikov@bsu.edu.ru)

Abstract

Background: Biomedical researches and improvement of methods for medical materials manufacturing with certain properties and their pharmacological support caused the integration of achievements in materials science and medicine and the emergence of a new medical industry, called implantology. One of its main problems is the creation of models for testing new materials with the possibility of extrapolating to clinical situations in humans. To create and study such models, one of the key and difficult moments is the justification of the choice of an object of research possessing certain properties. **The aim of the study:** Analysis of literature data on the comparative characteristics of experimental models for the investigation of metal implants in vitro and on different animals, taking into account technical, anatomical features, ethical aspects and adequacy of the data obtained for clinical situations. **Materials and methods:** Modern literature data were used to compare the similarities between the bones of some mammals and human bones in terms of micro- and macrostructure indicators, composition and remodeling. **Results:** Among the various animals used in biomedical research, comparable to clinical situations in humans according to the data of the majority of authors are models on dogs whose biological features of bones are comparable to those in humans. However, it is advisable to use other animals widely used in experiments, such as rabbits, when screening studies are performed. **Conclusion:** It was found that dogs are most consistent with the key characteristics of a suitable model. The use of other animals such as rabbits has a number of obstacles, both technical and ethical, and therefore their use is advisable only for screening purposes before testing implants in other animals.

Key words: animal-models; biomaterials; osseointegration; implants

Введение. Развитие методов получения материалов медицинского назначения с заданными свойствами, с одной стороны, и активное изучение биологических и медицинских вопросов, связанных с их внедрением в живые ткани [1, 2] – с другой, привели к появлению новой медико-биологической отрасли, получившей название имплантология, приоритетность кото-

рой в наибольшей степени связана со стоматологией [3]. Кроме этого, успехи достигнуты в применении имплантатов в других областях медицины: челюстно-лицевой хирургии [4], ринологии [5], травматологии и ортопедии [6, 7]. При разработке новых материалов для медицинских имплантатов и их биологического тестирования основной остается проблема выбора адекватной моде-

ли, которая позволила бы получить данные экстраполируемые на клинические ситуации. Обзору имеющихся литературных сведений по этой проблеме посвящен данный обзор.

Основная часть. В результате многочисленных исследований, проведенных разными авторами по широкому спектру проблем, относящихся к травматологии и ортопедии, стоматологии, общим вопросам материаловедения и имплантологии, к настоящему времени сформированы достаточно четкие представления о критериях выбора имплантационного материала, ряд стандартов проведения доклинических исследований на различных моделях. Schmidt et al. [8] определяют лучший материал для костной имплантации как имеющий биосовместимый химический состав, высокую коррозионную устойчивость в физиологических средах, приемлемую прочность, высокую резистентность к износу и близкий к кости модуль эластичности для минимизации резорбции ее вокруг имплантата. Свойства, относящиеся к сохранности имплантатов, такие как предотвращение патологических тканевых реакций и высокая устойчивость к износу и коррозии имеют высокую клиническую значимость для имплантатов, используемых в долговременных клинических ситуациях как в медицине, так и в ветеринарии.

In vitro тестирование распространено в исследованиях материалов, контактирующих с костью, особенно как путь уменьшения количества используемых животных. Признано, что in vitro тестирование следует использовать как первый этап оценки острой цитотоксичности и клеточной совместимости во избежание неоправданного использования животных при тестировании цитологически неподходящих материалов. Термин биосовместимость часто некорректно используется при in vitro исследованиях, так как он может быть использован только при исследованиях на животных и людях (in vivo), а для vitro тестов правилен термин цитосовместимость [9].

In vitro тестирование дает информацию относительно цитотоксичности, генотоксичности, клеточной пролиферации и дифференцировке [10, 11] проще стандарти-

зируется и оценивается количественно, чем in vivo тестирование [11]. In vitro исследования полезны также при определении качества материала и потенциально опасных дополнительных компонентов в процессе его изготовления [12]. Однако in vitro оценка не способна продемонстрировать тканевые реакции на материал.

Кроме этого, цитотоксичность из-за присутствия ионов металлов варьирует в зависимости от клеточных линий и числа пассажей [13]. In vitro тесты могут также переоценивать уровень токсичности материала и поэтому лимитированы острыми исследованиями из-за относительно короткой продолжительности жизни клеточных культур [14].

In vitro тканевые культуры сохраняют фрагменты ткани, но не сохраняют необходимой тканевой архитектуры. In vitro органная культура поддерживает ткань или орган (частично или полностью), что может допускать определенную степень дифференцировки и функционирования. Но отсутствуют системные факторы, ограничены снабжение нутриентами и кислородом, удаление метаболитов. Поэтому экстраполирование результатов на in vivo ситуации ограничено. В условиях in vitro клетки могут повреждаться из-за фенотипических сдвигов вследствие диссоциации трехмерной организации и и/или роста на двумерной поверхности. Динамические свойства клеточной культуры сложно контролируемы, также сложно воссоздать соответствующие in vivo межклеточные взаимодействия. Одним из основных ограничений для костных культур является отсутствие контролируемых физиологических нагрузок, поскольку при их отсутствии в костной ткани нарастают явления резорбции, как это наблюдается у длительно обездвиженных пациентов [8]. Клеточные культуральные системы не способны воспроизвести нагрузки, симулирующие in vivo ситуацию, и в настоящее время очень мало ex vivo систем, способных обеспечить такие нагрузки (обычно только при малых тканевых образцах) [15]. В связи с этим модели на животных необходимы для исследования биосовместимости, тканевых реакций и механических функций орто-

педического или дентального материала перед клиническим использованием.

В моделях на животных возможно исследование реакции тканей не только в непосредственной близости к имплантату, но и в отдалении, что не менее важно в связи с возможностью распространения частиц материала вследствие его износа. У пациентов распространение таких частиц выявлено в печень и селезенку [16].

Первым фактором, учитываемым при моделировании имплантации, является дизайн имплантатов. Наиболее часто используются винтообразные или цилиндрические (в форме палочки/стержня), реже конусовидные, диски, пластинки и неправильной формы. Безотносительно к дизайну имплантаты должны иметь размер, подходящий для выбранных животных и места внутрикостной имплантации. Винтообразные имплантаты имеют преимущество в виде хорошей начальной фиксации, тогда как цилиндрические имплантаты зависимы от точной установки, чтобы быть стабильными и давать точные результаты относительно их остеоинтеграции [3]. Однако анализ палочковидных и цилиндрических имплантатов может быть менее сложным благодаря их более простой геометрии.

Руководства относительно геометрии имплантатов для *in vivo* исследований основаны на размерах выбранных животных и костей, дизайне имплантатов во избежание патологических переломов в местах имплантации (International Standard ISO 10993-6, 1994). Цилиндрические имплантаты, внедренные в диафиз бедренной или большеберцовой кости у кроликов, не должны быть больше 2 мм в диаметре и 6 мм в длину. Для более крупных животных, таких как овцы, козы и собаки ISO рекомендует размеры цилиндрических имплантатов 4 мм в диаметре и 12 мм длиной при имплантации в бедренную или большеберцовую кость. Порода животных должна учитываться при выборе имплантата, так как например крупные породы овец могут допускать использование имплантатов диаметром до 5 мм для определенных локализаций, таких как большеберцовая кость и плюсна [17]. Крайне важно включение в дизайн исследо-

вания контрольных материалов, которыми должны быть уже используемые в клинике (International Standard ISO 10993-6, 1994).

Следующим вопросом является выбор материала исследования.

Kirkpatrick et al. [18] выделяют три типа исследований, акцентированных на факторах, влияющих на биологические реакции на имплантированный в кость материал. Они включают исследования эксплантированных материалов, *in vitro* исследования и модели на животных. Привлекательными чертами моделей на животных являются возможность демонстрации сходства с человеком с точки зрения как физиологических, так и патологических характеристик, а также возможность наблюдать многих индивидов в течение относительно небольшого времени [17, 19, 20].

При выборе экспериментальных животных должен учитываться целый ряд факторов. Прежде всего, должна быть четко определена задача исследования перед выбором вида животных. По мнению Schimandle and Boden [21] факторы выбора животных включают: стоимость приобретения и ухода, доступность, приспособляемость в группе, толерантность к содержанию в неволе и простота содержания. Защита и содержание животных обычно определяются государственным актом о защите животных и могут несколько отличаться между странами. Акты о защите животных регламентируют минимальные требования в отношении помещений, освещения, подстилки и так далее. Специфические свойства зависят от вида животных. Другие факторы включают эксплуатационные расходы, степень непринужденности содержания, резистентность к инфекциям и заболеваниям, однородность животных, сходство с биологическими характеристиками человека, переносимость хирургических вмешательств, достаточность оборудования и вспомогательных сотрудников, наличие базы данных с биологической информацией, относящейся к видам животных. В дополнение к этому, продолжительность жизни выбранного вида животных должна быть подходящей для длительности исследования. [20; (International Standard ISO 10993-6, 1994)].

Hazzard et al. [22] комментируют, что в пределах исследования одиночная модель не будет подходящей для всех целей. Предпочтительнее несколько моделей для получения широкого спектра данных.

Международные стандарты, установленные относительно животных, подходящих для тестирования имплантатов в кости, определяют, что таковыми являются собаки, овцы, козы, кролики и свиньи. Как минимум 4 кролика и как минимум два из каждого других названных животных должны использоваться для каждого способа в каждый период, хотя должен быть выполнен точный подсчет степени сложности эксперимента. Долговременные периоды имплантации для этих видов даны как 12, 26, 52 и 78 недель и при определенных условиях (за исключением кроликов) 104 недели (International Standard ISO 10993-6, 1994). Хотя крысы являются наиболее часто используемыми в медицинских экспериментах животными, они не подходят для исследований с симультанным внедрением нескольких имплантатов из-за существенных отличий структуры костей от человеческих и из-за их размеров.

Наиболее часто используемыми животными являются собаки. В своем обзоре Neyt et al. [23] указывают, что собаки и кошки использовались в 11% исследований опорно-двигательного аппарата в период между 1991 и 1995 годами. Это подтверждают Martini et al. [12], сообщая, что между 1970 и 2001 годами 9% ортопедических исследований использовали собак. Помимо вопросов, связанных с обеспечением послеоперационного периода и известными этическими проблемами при использовании животных в медико-биологических экспериментах, скорее более существенны биологические особенности костей, определяющие допустимость экстраполяции полученных данных на человека.

Wang et al. [25] исследовали отличия в сращении переломов у телят, бабуинов, кроликов и собак и корреляции композиционных и микроструктурных свойств с этими отличиями. Кость взрослого человека имеет вторичную остеонную структуру (остеоны больше 100µm в диаметре, со-

держающие кровеносные сосуды и имеющие цементирующие линии между соседними пластинками), а кости у собак имеют смешанную микроструктуру с преобладанием остеонного типа в центре кортикальной кости и плексиформной кости вблизи к периосту и эндосту. Данный тип кости обнаруживается у крупных быстро растущих животных и иногда у детей в период быстрого роста. Он образуется быстрее, чем вторичная остеонная структура, но обеспечивает большую механическую опору, чем грубоволокнистая кость. Структура имеет вид кирпичной кладки с сосудистыми сплетениями в пластинчатой костной ткани. Авторы также выявили, что не смотря на сходство органной структуры кости у собак имеют большую минеральную плотность.

Ранние находки Kuhn et al. [26] показывают, что при том, что трабекулярная кость дистальной части бедренной кости человека и собак качественно сходны в отношении физических свойств, кость у собак обладает большей компрессионной прочностью.

Aerssens et al. [27] исследовали отличия состава, плотности и качества костей у разных видов (человек, собаки, овцы, свиньи, коровы и цыплята). Обнаружено, что имеется наибольшее сходство в составе костей (сухой вес, содержание гидроксипролина, экстрагируемых протеинов и IGF-1) между собаками и человеком. По плотности костей собаки и свиньи наиболее близки к человеку. В итоге авторы пришли к заключению, что по тестированным характеристикам костей к человеку наиболее близки собаки. Эти результаты также подтверждены данными Gong et al. [28], согласно которым человеческие и собачьи кортикальная и губчатая кости сходны по показателям водной фракции, лабильной неорганической фракции и сухого остатка.

Другим отличием между костями человека и собак, которое может быть важным при оценке эффектов модификаций имплантатов является скорость ремоделирования. Это важный фактор, так как ассоциированные с имплантатом изменения, выявленные у собак, могут быть недоказательны для

экстраполяции на человека, где скорость ремоделирования ниже [19, 29]. При наличии структурного сходства в обновлении трабекулярной кости у собак и людей [30], данные литературы недостаточны для точного межвидового сопоставления обновления костной ткани, которое зависит еще и от анатомической локализации. Например, обновление костной ткани в телах позвонков у молодых гончих самок составляет почти 200 %. В таранной кости обновление равно 12% в год. Среднее обновление трабекулярной кости всего скелета подсчитано как 100% [30]. Кроме этого, имеются значимые межиндивидуальные отличия. Например, обновление кости у собак названной породы по данным биопсии подвздошных костей варьирует от 16 до более чем 300% в год [30]. Ремоделирование всей костной массы у человека дается как 5-15%, с варьированием от 10-15% до 40-55% в год [31, 32].

Относительно кортикальной кости также продемонстрированы отличия в скорости обновления в зависимости от локализации. Обновление кортикальной кости ребер у собак названной выше породы составляет примерно 18%, тогда как в средней части диафизов длинных костей оно меньше 1% [33]. Кроме этих отличий в зависимости от локализации скорость обновления зависит от возраста животных [34], который также влияет на реакцию на имплантационный материал. Magee et al. [35] продемонстрировали, что у молодых борзых наблюдается значительно более прочный контакт кости и имплантата, чем у старших животных, что по мнению авторов обусловлено возрастным снижением способности кости к обновлению.

При том, что использование собак преобладает в ортопедических исследованиях, в течение последних десятилетий увеличивается использование овец/баранов. В период с 1990 по 2001 год они использовались в 9-12% ортопедических исследований, вовлекающих переломы, остеопороз, удлинение костей и остеоартроз, в сравнении с немногим более 5% в период 1980-1989 годов [12]. Это увеличение может быть обусловлено этическими вопросами и негативным публичным отношением к использованию

домашних животных в медицинских исследованиях.

В большинстве литературных источников указывается, что по биологическим характеристикам модели на собаках лучше, чем на овцах. Однако, овцы/бараны имеют преимущества в связи с большим соответствием человеку по массе тела и наличием длинных костей с объемными параметрами пригодными для внедрения имплантатов, используемых в клинике [36], что невозможно на мелких животных, таких как кролики и мелкие породы собак.

В то время как макроскопически кости у овец/баранов могут близко соответствовать костям человека, гистологическая структура заметно отличается. Она имеет первичный тип с остеонами диаметром меньше 100µm, содержащими не менее двух центральных кровеносных сосудов и не имеющими цементных линий в отличие от вторичной остеонной структуры у человека [37]. Описаны возрастные изменения структуры костей, при которых овцы возрастом больше 3-4 лет имеют плексиформную структуру костей, представляющую комбинацию грубоволокнистой и пластинчатой кости, с прослойками сосудистых сплетений [38]. Вторичное ремоделирование с образованием гаверсовых систем становится у овец преобладающим с возрастом [17] и было выявлено к 7-9 годам [38]. Ремоделирование гаверсовых систем вариабельно в зависимости от типа кости. В дистальной части бедренной кости, диафизах лучевой и плечевой костей этот тип ремоделирования наблюдается раньше других локализаций [38].

Кости человека и овец/баранов отличаются по плотности с более высокими ее показателями у животных и, соответственно, большей прочностью. Nafei et al. [36] приводят значения допустимой плотности (масса/объем, отражающей степень порозности) бараньей трабекулярной кости в проксимальной части большеберцовой кости $0.61\text{g}/\text{cm}^3$ с допустимой сухой плотностью $0.41\text{g}/\text{cm}^3$ (сухая масса/объем, отражающая степень минерализации). Эти показатели выше, чем у трабекулярных структур бедренной кости человека, у которой они

составляют 0.43g/cm^3 и 0.26g/cm^3 соответственно. Другими словами, плотность трабекулярных структур бедренной кости у баранов в 1,5-2 раза больше, чем у человека [17]. Однако отличия могут меняться в зависимости от локализации. Например, этот же автор [17] сообщил, что допустимая плотность трабекулярной кости у баранов составляет $60+0.16\text{g/cm}^3$ – в противоположность телам позвонков у человека, в которых она составляет $0.14+0.06\text{g/cm}^3$. В указанных исследованиях не приведены данные о зависимости от возраста. Тем не менее, можно сделать вывод о большей плотности трабекулярной кости у овец/баранов, чем у человека.

В отношении минерального состава Ravaglioli *et al.* [39] выполнили исследование костей людей, крупного рогатого скота, овец и собак. Находки в этом исследовании позволяют заключить, что кроме ранних стадий физиологического роста, который сопровождается частичным замещением Mg^{2+} или Ca^{2+} на трикальций-магний фосфат, минеральный состав у человека и животных не имеет значительных отличий.

При том, что обнаружены отличия в структуре костей, немало исследований утверждают, что овцы/бараны являются полезной моделью для изучения обновления и ремоделирования костей [29, 40]. В поддержку этого мнения при исследовании врастания кости в пористые имплантаты в дистальной части бедренной кости (веснесущая модель) выявлено, что животные и человек имеют сходный тип врастания кости в пористые имплантаты с течением времени. Хотя у овец выявлен больший объем врастания кости, чем у человека, предполагается, что это является следствием большего объема губчатой кости в дистальной части бедренной кости у овец, чем у человека [41]. Turner и Villanueva [42] нашли, что измерения объема кости, остеоида и минеральный состав у 9-10-летних овец сопоставимы с таковыми у мужчин и постменопаузальных женщин в 6-7 декадах жизни, предполагая, что стареющие бараны могут создавать подходящие модели для человеческих остеопени-

ческих и порозных костей.

Также как у людей и собак [32, 40] состав и обновление костей зависят от локализации и у баранов.

Установлена значительная роль возраста в ремоделировании кости [36]. Трабекулярная кость у баранов с незрелым скелетом слабее, менее жесткая, более деформируемая до наступления перелома, имеет большие возможности сдерживания воздействий, содержит больше коллагена и более порозная, чем у скелетно зрелых баранов. Поэтому необходимо соблюдение возрастной однородности животных в пределах исследования и учет того, что возрастные изменения могут затруднить сопоставления данных.

При том, что козы явились животными выбора в 8.2% работ, опубликованных в ортопедических журналах, их преобладание имеется в исследованиях регенерации хрящей, менисков и связок [43]. Подобно баранам козы являются источником пищевых продуктов и за счет этого имеют преимущество в менее критическом общественном восприятии при использовании в экспериментах в сравнении с такими домашними животными, как собаки. В сравнении с баранами козы имеют более контактный характер, что создает условия для длительных исследований [38].

Козы имеют размер тела пригодный для симультанной имплантации или крупных человеческих имплантатов и протезов [21, 44] пластинчатой кости, представленной организованными в матриксе пучками коллагеновых волокон и не имеющей центральных кровеносных сосудов.

В статье Liebschner [45], обсуждающей биомеханические аспекты моделей на животных, указывается, что не смотря на небольшие отличия плотности костей коз и человека они не настолько значительны, как отличия между анатомическими областями.

В литературе сообщается, что козы являются подходящей моделью для тестирования человеческих имплантатов, поскольку они считаются имеющими уровень метаболизма и ремоделирования костей сходный с таковыми у человека [46, 47, 48]. Данные авторы поддерживают исполь-

зование коз для исследований, относящихся к репарации костей благодаря репаративному потенциалу и кровоснабжению большеберцовой кости у них сопоставимыми с таковыми у человека.

В исследовании костных трансплантатов при контролируемых нагрузках у коз и людей Lamerigts *et al.* [49] нашли, что козы являются подходящей моделью для исследования костных трансплантатов, поскольку последовательность событий сходна с таковой у человека. Однако скорость ревааскуляризации и конверсии в полноценную трабекулярную кость выше у коз, происходя к трем месяцам в сравнении с 8 месяцами у человека.

В литературе мало информации о сопоставлении использования коз и овец в имплантационных исследованиях. Поэтому выбор вида животного вероятнее больше зависит от доступности и других факторов.

Свиньи характеризуются как материал выбора в различных исследованиях, включая некроз головки бедренной кости, переломы хрящей и костей, врастание кости, исследования дентальных имплантатов [41, 43, 50]. Коммерческие породы свиней в общем считаются нежелательными для ортопедических исследований из-за их быстрого роста и большой финальной массы. Однако, выведение миниатюрных и мини-свиней в определенной степени устраняет эту проблему. Тем не менее, свиньи часто считаются сложными для содержания, шумными и агрессивными и поэтому уступают в пригодности для экспериментов таким животным как бараны и козы [36, 51].

В отношении анатомии костей, их тонкой структуры, репарации и ремоделирования свиньи считаются почти репрезентативными для костей человека и поэтому подходящим видом выбора [52]. Найдено сходство в диаметре и площади поперечных разрезов бедренной кости [53]. Однако у свиней более плотная структура костных трабекул [26]. Микроструктура костей у свиней описывается как пластинчатая, что соответствует таковой у человека [36].

При сравнении состава костей у разных видов Aerssens *et al.* [40] обнаружили,

что при близости костей собак к человеческим свиньи также имеют сходство в минеральной плотности и концентрации неорганических веществ.

В литературе свиньи характеризуются как имеющие процессы ремоделирования кости сходные с происходящими у человека как в губчатых, так и кортикальных структурах [26, 55]. Laiblin and Jaeschke [56] сравнили регенерацию костной ткани у собак, свиней и человека и нашли, что свиньи имеют более близкую к человеку скорость регенерации (у собак 1.5-2.0 мм/в день; у свиней 1.2-1.5 мм; у человека 1.0-1.5 мм). Кроме этого, в исследовании влияния фторидов на ремоделирование кортикальной кости у растущих свиней установлено, что скорость минерализации у контрольных животных сходна с наблюдаемой у человека [55].

Кролики являются одними из наиболее распространенных в медицинских экспериментах животных, и используются примерно в 35% исследований опорно-двигательного аппарата [23]. В определенной степени это связано с простотой содержания животных и их размерами. Кролики также удобны тем, что опорно-двигательный аппарат у них достигает зрелости вскоре после наступления половозрелости в возрасте около 6 месяцев [57]. Но с другой стороны, размер животных ограничивает эксперименты с внедрением множественных имплантатов.

Международный стандарт биологических исследований медицинских устройств рекомендует максимум 6 имплантатов (3 тестовых и 3 контрольных) у одного кролика (International Standard ISO 10993-6, 1994). Это половина максимального количества имплантатов, рекомендуемых для баранов, собак, коз и свиней. Также ограничен и размер имплантатов. Цилиндрические имплантаты должны быть больше 2 мм в диаметре и 6 мм в длину, что также составляет половину размеров возможных для других упомянутых более крупных животных (International Standard ISO 10993-6, 1994). Несмотря на это, кролики остаются популярным материалом для исследования имплантатов в костях.

Очевидно наличие отличий анатомии костей между кроликами и человеком, различий в нагрузке из-за разных поз.

Гистологически кроличьи длинные кости имеют существенно отличающуюся от человеческих структуру [25]. В отличие от вторичной остеонной структуры у человека кроличьи кости имеют первичную сосудистую продольную тканевую структуру, представляющую сосуды остеонов, расположенные параллельно продольной оси кости вокруг костномозговой полости и субпериостально. Ткань между этими слоями представлена плотно расположенными остеонными структурами [58]. Максимальный средний диаметр остеонов по данным этих авторов 223.79+47.69 мкм, минимальный 50.79+9.71 мкм.

При малом объеме литературных данных относительно сравнений состава и плотности костей кроликов и человека, описаны некоторые сходства в минеральной плотности и, следовательно, в устойчивости к переломам средней части диафизов [25].

В сравнении с другими видами, такими как приматы и некоторые грызуны, кролики имеют большую скорость обновления

костной ткани [20, 57, 59]. Это может затруднять экстраполяцию результатов у кроликов на клинические ситуации у человека. Однако кролики широко используются для скрининга имплантационных материалов до их испытания на более крупных животных.

Из приведенных данных видно, что каждый вид животных обладает как преимуществами, так и недостатками, баланс между которыми при выборе подходящей модели складывается из доступности и стоимости животных, особенностей их поведения и содержания и ключевыми биологическими характеристиками, такими как анатомическая пригодность, степень соответствия микроструктуры, химического состава, потенциала физиологической и репаративной регенерации таковым у человека. При том, что обезьяны часто считаются наиболее подходящей моделью для человеческих костей [25, 42], имеются известные этические препятствия для их использования в экспериментах, также как стоимость, риск зоонозов и сложность содержания. Сравнение описанных характеристик костей используемых экспериментальных животных приведены в таблице.

Таблица

Сравнение характеристик костей различных млекопитающих

Table

The comparison of bone characteristics of different mammals

Показатель	Собаки	Бараны/козы	Свиньи	Кролики
Макроструктура	++	+++	++	+
Микроструктура	++	+	++	+
Состав костей	+++	++	+++	++
Ремоделирование	++	++	+++	+

+ меньше сходства, ++ среднее сходство, +++ наибольшее сходство
+ less similarity, ++ average similarity, +++ greatest similarity

Заключение. Литературные данные позволяют заключить, что собаки в наибольшей степени соответствуют ключевым характеристикам подходящей модели. Однако использование других животных, таких как кролики, целесообразно в скрининговых целях перед тестированием имплантатов на других животных, использование которых имеет препятствия как технического и этического характера, так и вслед-

ствие их биологических характеристик.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Морфологический анализ костного дефекта при использовании импланта титана, обработанного пескоструйным методом с различными композитными покрытиями в динамике первого месяца регенерации / Л.А. Павлова [и др.] // Научные ведомости Белгород-

- ского государственного университета. 2010. N 4(75). С. 58-63.
2. Морфогенез костной ткани при применении наноимплантов / Л.А. Павлова [и др.] // Матер. IV всероссийского съезда патолого-анатомов. Белгород. 2013. С. 204-205.
 3. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология: Основы теории и практики. Минск: Юнипресс, 2002. 368 с.
 4. Юшков М.Ю. Хирургия дефектов неба с использованием материалов с памятью формы: автореф. дис. канд. мед. наук. Иркутск. 2008. 23 с.
 5. Опыт применения индивидуальных титановых имплантатов для восстановления анатомической структуры носа / В.В. Епишев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. N 18(3). С. 107-114.
 6. Казьмин А.И. Хирургическое лечение дегенеративных заболеваний пояснично-крестцового отдела позвоночника с применением стержней из нитинола: дис. канд. мед. наук. М., 2016. 145 с.
 7. Панов А. Хирургическое лечение разрывов ахиллова сухожилия с использованием сверхэластичных имплантатов из никелида титана (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. канд.мед.наук. Кемерово. 2009. 22 с.
 8. Schmidt C., Ignatius A.A., Claes L.E. Proliferation and differentiation parameters of human osteoblasts on titanium and steel surfaces // J Biomed Mater Res. 2001. N 54. P. 209-215.
 9. Immunogold labelling of fibroblast focal adhesion sites visualised in fixed material using scanning electron microscopy, and living, using internal reflection microscopy / R.G. Richards [et al.] // Cell Biol Int. 2001. N 25. P. 1237-1249.
 10. Hanks C.T., Wataha J.C., Sun Z. In vitro models of biocompatibility: a review // Dent Mater. 1996. N 12. P. 186-193.
 11. Nahid M., Bottenberg P. L'intérêt des cultures cellulaires dans la recherche de matériaux dentaires biocompatibles. (Importance of cell cultures in biocompatible dental materials research) // Rev Belge Med Dent. 2003. N 58. P. 189-196.
 12. Sheep model in orthopedic research: a literature review / L. Martini [et al.] // Comp Med. 2001. N 51. P. 292-299.
 13. Determining relevance of a weight-bearing ovine model for bone ingrowth assessment / B.M. Willie [et al.] // J Biomed Mater Res. 2004. N 69. P. 567-576.
 14. Cell culture methods for testing biocompatibility / A. Pizzoferrato [et al.] // Clin Mater. 1994. N 15. P. 173-190.
 15. Mechanically loaded ex vivo bone culture system 'Zetos': systems and culture preparation / C.M. Davies [et al.] // Eur Cell Mater. 2006. N 11. P. 57-75.
 16. Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement / R.M. Urban [et al.] // J Bone Joint Surg Am. 2000. N 82. P. 457-476.
 17. Repair of sheep long bone cortical defects with Colloss®, Colloss E®, Ossaplast®, Ortho and iliac crest autograft / W.E. Huffer [et al.] // Proc 52nd Orthop Res Soc, Chicago II (Abstr.), 2006. 890.
 18. Tissue response and biomaterial integration: the efficacy of in vitro methods / C.J. Kirkpatrick [et al.] // Biomol Eng. 2002. N 19. P. 211-217.
 19. Comparison of human and canine external femoral morphologies in the context of total hip replacement / R.D. Bloebaum [et al.] // J Biomed Mater Res. 1993. N 27. P. 1149-1159.
 20. Newman E, Turner A.S., Wark J.D. The potential of sheep for the study of osteopenia: current status and comparison with other animal models // Bone. 1995. N 16. P. 277-284.
 21. Schimandle J.H., Boden S.D. Spine update. The use of animal models to study spinal fusion // Spine. 1994. N 19. P. 1998-2006.
 22. Selection of an appropriate animal model to study aging processes with special emphasis on the use of strains / D.G. Hazzard [et al.] // J Gerontol. 1992. N 47. P. 63-64.
 23. Neyt J.G., Buckwalter J.A., Carroll N.C. Use of animal models in musculoskeletal research // Iowa Orthop J. 1998. N 18. P. 118-123.
 24. DeKleer V. Development of bone. Bone in Clinical Orthopaedics, (Sumner-Smith G, ed) W.B., Saunders Co, Philadelphia, PA. 2006. P. 1-80.
 25. Wang X., Mabrey J.D., Agrawal C.M. An interspecies comparison of bone fracture properties // Biomed Mater Eng. 1998. N 8. P. 1-9.
 26. The limitations of canine trabecular bone as a model for human: a biomechanical study / J.L. Kuhn [et al.] // J Biomech. 1989. N. 22. P. 95-107.
 27. Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research / J. Aerssens [et al.] // J Endocrinology. 1998. N 139. P. 663-670.
 28. Gong J.K., Arnold J.S., Cohn S.H. Composition of trabecular and cortical bone // Anat Rec. 1964. N 149. P. 325-332.
 29. Retrieval analysis of a hydroxyapatite-

coated hip prosthesis / R.D. Bloebaum [et al.] // Clin Orthop Relat Res. 1991. N 267. P. 97-102.

30. Egermann M., Goldhahn J., Schneider E.. Animal models for fracture treatment in osteoporosis // Osteoporos Int. 2005. Vol. 16 (Suppl 2). 129-138.

31. Fernandez-Tresguerres-Hernandez-Gil I., Alobera-Gracia M.A., del Canto Pingarron M., Jerez L.B. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006. N 11. P. 47-51.

32. Kimmel D.B., Jee W.S. A quantitative histologic study of bone turnover in young adult beagles // Anat Rec. 1982. N 203. P. 31-45.

33. Polig E., Jee W.S. Bone structural parameters, dosimetry, and relative radiation risk in the beagle skeleton // Radiat Res. 1989. N 120. P. 83-101.

34. The beagle as an experimental dog / W.S. Jee [et al.] // Ames: Iowa State University Press. 1970. P. 162-188.

35. Magee F.P., Longo J.A., Hedley A.K. The effect of age on the interface strength between porous coated implants and bone // Trans Orthopaed Res Soc. 1989. N 14. P. 575.

36. Properties of growing trabecular ovine bone. Part I: Mechanical and physical properties / A. Nafei [et al.] // J Bone Joint Surg Br. 2004. N 82. P. 910-920.

37. Bone regeneration in animals and in man. A contribution to understanding the relative value of animal experiments to human pathophysiology / F. Eitel [et al.] // Arch Orthop Trauma Surg. 1981. N 99. P. 59-64.

38. Goats as an osteopenic animal model / K.S. Leung [et al.] // J Bone Miner Res. 2001. N 16. P. 2348-2355.

39. Mineral evolution of bone / A. Ravaglioli [et al.] // Biomaterials. 1996. N 17. P. 617-622.

40. Variations in trabecular bone composition with anatomical site and age: potential implications for bone quality assessment / J. Aerssens [et al.] // J Endocrinology. 1997. N 155. P. 411-421.

41. Mechanical and histological analysis of bone-pedicle screw interface in vivo: titanium versus stainless steel / C. Sun [et al.] // Chin Med J (Engl). 1999. N 112. P. 456-460.

42. Turner A.S., Villanueva A.R. Static and dynamic histomorphometric data in 9- to 11-year old ewes // Poster Session Abstracts. 1993. ACVS. P. 413.

43. An Y.H., Friedman R.J., editors. Animal selections in orthopaedic research. In: Animal Models in Orthopaedic Research. CRC Press LLC, Boca Raton, FL. 1999. P. 39-57.

44. Кулаков А.А., Григорьян А.С. Проблема интеграции в дентальной имплантологии // Журнал Стоматология. 2007. N 3. С. 5-7.

45. Liebschner M.A. Biomechanical considerations of animal models used in tissue engineering of bone // Biomaterials. 2004. N 25. P. 1697-1714.

46. Critical size defect in the goat's os ilium. A model to evaluate bone grafts and substitutes / M.L. Anderson [et al.] // Clin Orthop Relat Res. 1999. N 364. P. 231-239.

47. Repairing of goat tibial bone defects with BMP-2 gene-modified tissue-engineered bone / K.R. Dai [et al.] // Calcif Tissue Int. 2005. N 77. P. 55-61.

48. Spaargaren D.H. Metabolic rate and body size: a new view on the 'surface law' for basic metabolic rate // Acta Biotheor. 1994. N 42. P. 263-269.

49. Incorporation of morsellized bone graft under controlled loading conditions. A new animal model in the goat / N.M. Lamerigts [et al.] // Biomaterials. 2000. N 21. P. 741-747.

50. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs / D. Buser [et al.] // J Biomed Mater Res. 1991. N 25. P. 889-902.

51. Swindle M.M., Smith A.C., Hepburn B.J. Swine as models in experimental surgery // J Invest Surg. 1988. N 1. P. 65-79.

52. Bone regeneration in osseous defects using a resorbable nanoparticulate hydroxyapatite / M. Thorwarth [et al.] // J Oral Maxillofac Surg. 2005. N 63. P. 1626-1633.

53. Histomorphological study on pattern of fluid movement in cortical bone in goats / L. Qin [et al.] // Anat Rec. 1999. N 255. P. 380-387.

54. Calcium-restricted ovariectomized Sinclair S-1 minipigs: an animal model of osteopenia and trabecular plate perforation / L. Mosekilde [et al.] // Bone. 1993. N 14. P. 379-382.

55. Kragstrup J., Richards A., Fejerskov O. Effects of fluoride on cortical bone remodeling in the growing domestic pig // Bone. 1989. N 10. P. 421-424.

56. Laiblin C., Jaeschke G. Klinisch-chemische Untersuchungen des Knochen- und Muskelstoffwechsels unter Belastung beim Göttinger Miniaturschwein – eine experimentelle Studie (Clinical-chemical investigations of the metabolism of bone and muscle under stress in the Göttingen miniature pig – an experimental study) // Berl Münch Tierärztl Wschr. 1979. N 92. P. 124.

57. Bone mineral measurements of subchondral and trabecular bone in healthy and osteo-

porotic rabbits / S. Castaneda [et al.] // Skeletal Radiol. 2006. N 35. P. 34-41.

58. Changes of femoral bone tissue microstructure in transgenic rabbits / M. Martiniakova [et al.] // Folia Biol (Praha). 2005. N 51. P. 140-144.

59. Effect of sex steroids on peak bone density of growing rabbits / V. Gilsanz [et al.] // Am J Physiol. 1988. N 255. P. 416-421.

References

1. Pavlova L, Pavlova T, Nesterov A, et al. [Morphological analysis of the bone defect using a titanium implant treated with a sandblasting method with various composite coatings in the dynamics of the first month of regeneration]. Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. 2010;4(75):58-63. Russian.

2. Pavlova L, Pavlova T, Nesterov A, et al. [Morphogenesis of bone tissue in the application of nanoimplants]. Mater. IV vsrossiyskogo s'yezda patologoanatomov. 2013:204-205. Russian.

3. Paraskevich V. [Dental Implantology: The Basics of Theory and Practice]. Minsk: Unipress. 2002:368. Russian.

4. Yushkov M. [Surgery of the palate defects using materials with shape memory]. Autoref. Diss.kand.med.nauk. 2008:23. Russian.

5. Epishev V, Petrova L, Aladdin A, et al. [Experience in the use of individual titanium implants to restore the anatomical structure of the nose]. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2016;18(3):107-114. Russian.

6. Kazmin A. [Surgical treatment of degenerative diseases of the lumbosacral spine with the use of nitinol rods]. Diss.kand.med.nauk. 2016:145. Russian.

7. Panov A. [Surgical treatment of ruptures of the Achilles tendon with the use of superelastic titanium nickelide implants (clinico-experimental study)]. Autoref. Diss.kand.med.nauk. 2009:22. Russian.

8. Schmidt C, Ignatius AA, Claes LE. Proliferation and differentiation parameters of human osteoblasts on titanium and steel surfaces. J Biomed Mater Res. 2001;54:209-215.

9. Richards RG, Stiffanic M, Owen GR, et al. Immunogold labelling of fibroblast focal adhesion sites visualised in fixed material using scanning electron microscopy, and living, using internal reflection microscopy. Cell Biol Int. 2001;25:1237-1249.

10. Hanks CT, Wataha JC, Sun Z. In vitro models of biocompatibility: a review. Dent Mater.

1996;12:186-193.

11. Nahid M, Bottenberg P. L'intérêt des cultures cellulaires dans la recherche de matériaux dentaires biocompatibles. (Importance of cell cultures in biocompatible dental materials research). Rev Belge Med Dent. 2003;58:189-196.

12. Martini L, Fini M, Giavaresi G, et al. Sheep model in orthopedic research: a literature review. Comp Med. 2001;51:292-299.

13. Willie BM, Bloebaum RD, Bireley WR, et al. Determining relevance of a weight-bearing ovine model for bone ingrowth assessment. J Biomed Mater Res. 2004;69:567-576.

14. Pizzoferrato A, Ciapetti G, Stea S, et al. Cell culture methods for testing biocompatibility. Clin Mater. 1994;15:173-190.

15. Davies CM, Jones DB, Stoddart MJ, et al. Mechanically loaded *ex vivo* bone culture system 'Zetos': systems and culture preparation. Eur Cell Mater. 2006;11:57-75.

16. Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ, et al. Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. J Bone Joint Surg Am. 2000;82:457-476.

17. Huffer WE, Benedict JJ, Turner AS, et al. Repair of sheep long bone cortical defects with Colloss®, Colloss E®, Ossaplast®, Ortho and iliac crest autograft. Proc 52nd Orthop Res Soc, Chicago II (Abstr.). 2006:890.

18. Kirkpatrick CJ, Krump-Konvalinkova V, Unger RE, et al. Tissue response and biomaterial integration: the efficacy of *in vitro* methods. Biomol Eng. 2002;19:211-217.

19. Bloebaum RD, Ota DT, Skedros JG, et al. Comparison of human and canine external femoral morphologies in the context of total hip replacement. J Biomed Mater Res. 1993;27:1149-1159.

20. Newman E, Turner AS, Wark JD. The potential of sheep for the study of osteopenia: current status and comparison with other animal models. Bone. 1995;16:277-284.

21. Schimandle JH, Boden SD. Spine update. The use of animal models to study spinal fusion. Spine. 1994;19:1998-2006.

22. Hazzard DG, Bronson RT, McClearn GE, et al. Selection of an appropriate animal model to study aging processes with special emphasis on the use of strains. J Gerontol. 1992;47:63-64.

23. Neyt JG, Buckwalter JA, Carroll NC. Use of animal models in musculoskeletal research. Iowa Orthop J. 1998;18:118-123.

24. DeKleer V. Development of bone. In: Bone in Clinical Orthopaedics, (Sumner-Smith G,

- ed) W.B. Saunders Co, Philadelphia, PA. 2006: 1-80.
25. Wang X, Mabrey JD, Agrawal CM. An interspecies comparison of bone fracture properties. *Biomed Mater Eng.* 1998;8:1-9.
26. Kuhn JL, Goldstein SA, Ciarelli MJ, et al. The limitations of canine trabecular bone as a model for human: a biomechanical study. *J Biomech.* 1989;22:95-107.
27. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, et al. Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology.* 1998;139:663-670.
28. Gong JK, Arnold JS, Cohn SH. Composition of trabecular and cortical bone. *Anat Rec.* 1964;149:325-332.
29. Bloebaum RD, Merrell M, Gustke K, et al. Retrieval analysis of a hydroxyapatite-coated hip prosthesis. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;267: 97-102.
30. Egermann M, Goldhahn J, Schneider E. Animal models for fracture treatment in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16(Suppl 2):129-S138.
31. Fernandez-Tresguerres-Hernandez-Gil I, Alobera-Gracia MA, del Canto Pingarron M, Jerez LB. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:47-51.
32. Kimmel DB, Jee WS. A quantitative histologic study of bone turnover in young adult beagles. *Anat Rec.* 1982;203:31-45.
33. Polig E, Jee WS. Bone structural parameters, dosimetry, and relative radiation risk in the beagle skeleton. *Radiat Res.* 1989;120:83-101.
34. Jee WS, Bartley MJ, Cooper R, et al. The beagle as an experimental dog. Ames: Iowa State University Press. 1970:62-188.
35. Magee FP, Longo JA, Hedley AK. The effect of age on the interface strength between porous coated implants and bone. *Trans Orthopaed Res Soc.* 1989;14:575.
36. Nafei A, Danielsen CC, Linde F, et al. Properties of growing trabecular ovine bone. Part I: Mechanical and physical properties. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;82:910-920.
37. Eitel F, Klapp F, Jacobson W, et al. Bone regeneration in animals and in man. A contribution to understanding the relative value of animal experiments to human pathophysiology. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1981;99:59-64.
38. Leung KS, Siu WS, Cheung NM, et al. Goats as an osteopenic animal model. *J Bone Miner Res.* 2001;16:2348-2355.
39. Ravaglioli A, Krajewski A, Celotti GC, et al. Mineral evolution of bone. *Biomaterials.* 1996;17:617-622.
40. Aerssens J, Boonen S, Joly J, et al. Variations in trabecular bone composition with anatomical site and age: potential implications for bone quality assessment. *J Endocrinology.* 1997;155:411-421.
41. Sun C, Huang G, Christensen FB, et al. Mechanical and histological analysis of bone-pedicle screw interface in vivo: titanium versus stainless steel. *Chin Med J (Engl).* 1999;112:456-460.
42. Turner AS, Villanueva AR. Static and dynamic histomorphometric data in 9- to 11-year old ewes. Poster Session Abstracts. 1993;ACVS:413.
43. An YH, Friedman RJ. Animal selections in orthopaedic research. In: *Animal Models in Orthopaedic Research* (An YH, Friedman RJ, eds). CRC Press LLC, Boca Raton, FL. 1999:39-57.
44. Kulakov A, Grigoryan A. [The problem of integration in dental implantology]. *Zhurnal Stomatologiya.* 2007;3:5-7. Russian.
45. Liebschner MA. Biomechanical considerations of animal models used in tissue engineering of bone. *Biomaterials.* 2004;25:1697-1714.
46. Anderson ML, Dhert WJ, de Bruijn JD, et al. Critical size defect in the goat's os ilium. A model to evaluate bone grafts and substitutes. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;364:231-239.
47. Dai KR, Xu XL, Tang TT, et al. Repairing of goat tibial bone defects with BMP-2 gene-modified tissue-engineered bone. *Calcif Tissue Int.* 2005;77:55-61.
48. Spaargaren DH. Metabolic rate and body size: a new view on the 'surface law' for basic metabolic rate. *Acta Biotheor.* 1994;42:263-269.
49. Lamerigts NM, Buma P, Huijkes R, et al. Incorporation of morsellized bone graft under controlled loading conditions. A new animal model in the goat. *Biomaterials.* 2000;21:741-747.
50. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, et al. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res.* 1991;25:889-902.
51. Swindle MM, Smith AC, Hepburn BJ. Swine as models in experimental surgery. *J Invest Surg.* 1988;1:65-79.
52. Thorwarth M, Schultze-Mosgau S, Kessler P, et al. Bone regeneration in osseous defects using a resorbable nanoparticulate hydroxyapatite. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1626-1633.
53. Qin L, Mak AT, Cheng CW, et al. Histomorphological study on pattern of fluid move-

ment in cortical bone in goats. *Anat Rec.* 1999;255:380-387.

54. Mosekilde L, Weisbrode SE, Safron JA, et al. Calcium-restricted ovariectomized Sinclair S-1 minipigs: an animal model of osteopenia and trabecular plate perforation. *Bone.* 1993;14:379-382.

55. Kragstrup J., Richards A., Fejerskov O. Effects of fluoride on cortical bone remodeling in the growing domestic pig. *Bone.* 1989;10:421-424.

56. Laiblin C, Jaeschke G. Klinisch-chemische Untersuchungen des Knochen- und Muskelstoffwechsels unter Belastung beim Göttinger Miniaturschwein – eine experimentelle Studie (Clinical-chemical investigations of the metabolism of bone and muscle under stress in the Göttingen miniature pig – an experimental study). *Berl Münch Tierärztl Wschr.* 1979;92:124.

57. Castaneda S, Largo R, Calvo E, et al. Bone mineral measurements of subchondral and trabecular bone in healthy and osteoporotic rabbits. *Skeletal Radiol.* 2006;35:34-41.

58. Martiniakova M, Omelka R, Chrenek P, et al. Changes of femoral bone tissue microstructure in transgenic rabbits. *Folia Biol (Praha).* 2005;51:140-144.

59. Gilsanz V, Roe TF, Gibbens DT, et al. Effect of sex steroids on peak bone density of growing rabbits. *Am J Physiol.* 1988;255:416-421.

Должиков Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор, кафедры анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»).

Должикова Ирина Николаевна, кандидат биологических наук, доцент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»).

Aleksandr A. Dolzhikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor, Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University.

Irina N. Dolzhikova, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University.

Статья поступила в редакцию 15 марта 2018 г.
Receipt date 2018 March 15.