

DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-3-72-78

УДК 616–001.52

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

© Коллектив авторов, 2019

Гистологическое исследование остеогенных свойств белого коралла рода *Acropora* с размером гранул 50–150 мкм при подкожном введении в эксперименте

Д. И. Сучков*, А. В. Павлов

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Цель – изучить морфологическую характеристику остеогенных свойств гранул скелета натурального белого коралла *Acropora* при имплантировании под кожу.

Материал и методы. Работа выполнена на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Объектом морфологического исследования были подкожные имплантаты, выделенные на разные сроки эксперимента. Подопытных животных разделяли на три группы по 20 особей в каждой. В 1-й и 2-й группах гранулы помещали в желатиновую капсулу, в 3-й группе – непосредственно под кожу животного. При подготовке имплантата для 1-й группы гранулы обрабатывали кровью животного, взятой из хвостовой вены во время проведения оперативного вмешательства. Имплантаты для 2-й группы животных кровью не обрабатывали. В работе были использованы гистологические методы исследования (окраски гематоксилином и эозином, по Маллори; по Вейгерту–Ван Гизону, по Массон–Голднеру, окраска для выявления возраста фибрина (BioVitrum)), проводилась статистическая обработка результатов.

Результаты. Гетеротопическое формирование костной ткани на основе гранул из скелета натурального коралла возможно только при условии их широкого контакта с кровью в первые сутки эксперимента. Источником для формирования новообразованной костной ткани в данной работе являлись элементы кровяного сгустка, фиброциты и остеобласты. Желатиновая капсула позволила на время ограничить гранулы коралла от окружающих тканей с клетками периферической венозной крови внутри, что способствовало образованию и накоплению клеточных элементов и в последующем привело к формированию молодой костной ткани.

Выводы. Показано, что подкожная имплантация гранул коралла в желатиновой капсуле без крови не вызывает остеогенеза. Гранулы скелета натурального коралла по предложенной методике представляют собой альтернативу другим остеопластическим материалам для стимуляции образования кости de novo ввиду доказанной остеоиндуктивности.

Ключевые слова: остеогенез, крысы Вистар, остеобласты, кость, гетеротопическая оссификация, коралл *Acropora*.

Histological Examination of the Osteogenic Properties of White *Acropora* Coral Grainules Sized 50–150 µm Under Subcutaneous Administration in the Experiment

© D. I. Suchkov*, A. V. Pavlov, 2019

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

The aim of research was to study morphological characteristics of the osteogenic properties of the natural white *Acropora* coral skeleton granules when implanted under the skin.

Material and methods. The study included 60 sexually mature male Wistar rats. The object of the morphological study was subcutaneous implants isolated for different periods of the experiment. The experimental animals were divided into three groups, 20 animals each. In the 1st and 2nd groups the granules were placed in a gelatin capsule, in the 3rd group – the granules were implanted directly under the skin of the animals. When preparing implants for the 1st group, the granules were treated with the blood of an animal taken from the tail vein during surgery. Implants for the 2nd group of animals were not treated with blood. Histological research methods (hematoxylin and eosin staining according to Mallory, Weigert–Van Gieson, and Masson–Goldner; staining to determine the age of fibrin (BioVitrum)) were used in the study; the results were statistically processed.

Results. The results obtained demonstrated that heterotopic bone formation based on granules from the skeleton of natural coral was only possible when they were in wide contact with blood on the first day of the experiment. The results of the study also evidenced that blood clot elements, fibrocytes, and osteoblasts were the source for the development of newly formed bone tissues. The gelatin capsule allowed temporarily restricting coral granules from the surrounding tissues with peripheral venous blood cells inside; the fact contributing to the formation and accumulation of cellular elements and subsequently leading to the formation of young bone tissues.

Conclusions. As demonstrated, subcutaneous implantation of coral granules in a gelatin capsule without blood did not result in osteogenesis. Due to the apparent osteoinductive potential, natural coral skeleton granules applied according to the proposed method are considered to be an alternative to other osteoplastic materials for the stimulation of de novo bone formation.

Key words: osteogenesis; rats, Wistar; osteoblasts; bone; ossification heterotopic; *Acropora* coral.

***Автор для переписки:**

Сучков Дмитрий Игоревич
 ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,
 ул. Высоковольная, 9, Рязань, 390026, Россия
 E-mail: argoncs@mail.ru

***Corresponding author:**

Dmitrii Suchkov
 I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, ul.
 Vysokovol'naya, 9, Ryazan, 390026, Russia
 E-mail: argoncs@mail.ru

Введение

Травмы и хронические заболевания костей увеличивают потребность современной клинической медицины в материалах для замещения костной ткани. В связи с этим многие современные исследования сосредоточены на разработке новых костнозамещающих масс и стимулировании репаративного остеогенеза [3–7]. До настоящего времени нет однозначного выбора материала для замещения костных дефектов [2, 5, 7, 18]. Не теряет актуальности изучение возможности использования природных материалов, таких как скелет натурального коралла [11, 13, 16, 19, 22]. Его физические свойства и химический состав положительно влияют на репаративный остеогенез. Изучается возможность как применения гранул скелета натурального коралла в неизмененном виде, так и в разработке коралл-основанных остеозамещающих материалов. Для исследования биосовместимости коралла и коралл-основанных материалов, а также их остеогенного потенциала используется как внутрикостное, так и эктопическое помещение [8, 10, 15, 17]. Имеются описания успешного применения кораллов различных семейств в клинике при патологии опорно-двигательного аппарата и лицевой части черепа [17, 19]. Вместе с тем, поиск оптимальной формы костнозамещающего материала на основе коралла продолжается. В настоящее время отмечается возрастающий интерес к мультипотентным мезенхимальным стромальным клеткам, которые способны при определенных условиях дифференцироваться в костные клетки [1]. В настоящее время ведутся разработки остеопластических материалов с остеоиндуктивными свойствами и использование их в качестве подложек для мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток для создания тканеинженерных конструкций, обеспечивающих более быстрое образование костной ткани. Изучается возможность как применения гранул скелета натурального коралла в неизмененном виде, так и в разработке коралл-основанных остеозамещающих материалов. Для изучения биосовместимости материалов, в частности, коралла и коралл-основанных материалов и их остеогенного потенциала используется как внутрикостное, так и эктопическое помещение [10, 20].

Цель – изучить морфологическую характеристику остеогенных свойств гранул скелета натурального белого коралла *Acropora* при имплантировании под кожу.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на 60 лабораторных крысах – половозрелых самцах линии Wistar, вес которых в среднем составил – 270 г (260–280 г). При выполнении оперативных вмешательств на животных, а также их содержании в виварии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России руководствовались Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986 г.), «Принципами надлежащей лабораторной практики» (национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014, введен с 1.08.2015г.), приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14). Критериям выбора животных для эксперимента были: одинаковый возраст крыс (5–6 месяцев), отсутствие заболеваний. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол №3 от 11.12.2017 г.).

В качестве остеопластической массы использовали измельченный скелет коралла рода *Acropora* с диаметром гранул от 50 до 150 мкм. Стерилизацию материалов осуществляли ультрафиолетовым излучением в камере бактерицидной Микроцид – II (Россия). Образцы остеопластических материалов проверяли на стерильность в соответствии с методиками, регламентированными действующим ГОСТ 28085-89 «Препараты биологические. Метод бактериологического контроля стерильности». Для изучения остеогенных свойств гранул коралла использовали эктопическое, подкожное размещение: «чистый эксперимент по Solheim» (Solheim, 1998). Для анестезии использовали внутримышечный наркоз смеси анестетиков «Золетил 100» (Virbac S.A., Франция) в дозировке 15 мг/кг веса и «Рометар» (Bioveta, Чехия) в дозировке 6 мг/кг веса. Все манипуляции производили с соблюдением правил асептики и антисептики. Непосредственно после оперативных вмешательств для предупреждения развития бактериальной инфекции швы обрабатывали антибиотиком широкого спектра действия «Террамицин» (Pfizer Animal Health, США). По окончании работы животных помещали в камеру для реабилитации до полного выхода из наркоза.

Подопытных животных разделяли на три группы по 20 особей в каждой. В 1-й и 2-й группах гранулы помещали в желатиновую капсулу, в 3-й группе – непосредственно под кожу животного. При подготовке имплантата для 1-й группы гранулы обрабатывали кровью животного, взятой из хвостовой вены во время проведения оперативного вмешательства. Имплантаты для 2-й группы животных кровью не обрабатывали. Все материалы имплантировали подкожно в предварительно сформированный карман в области грудного отдела позвоночника. Рану зашивали наглухо. Швы всем животным снимали на 14-е сутки. Животных выводили из эксперимента путем передозировки средств для наркоза на 7-, 14-, 21- и 28-е сут, с последующим извлечением имплантированных материалов.

Образцы имплантатов фиксировали в 10% формалине 7–10 дней с дальнейшим отмыванием в проточной воде в течение 1 часа, помещали в декальцинирующий раствор СофтиДек (Биовитрум) на 70–72 часа при температуре 4°C, затем снова отмывали проточной водой в течение 30 минут и 70° спиртом в течение 4–5 дней. После заливки в парафин изготавливали серийные срезы толщиной 10 мкм.

Подготовленные препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори; по Вейгер-Ван Гизону, по Мэсон–Голднеру, окраска для выявления возраста фибрина (BioVitrum, гематоксилин Майера, раствор марциуса желтого, раствор кислотного красного, раствор фосфорновольфрамовой кислоты, раствор анилинового синего). Гистологическое исследование осуществляли на аппаратно-программном комплексе Leica DM-2500. Измерения морфометрических параметров проводили в программе ImadjeJ (National Institutes of Health, США). В каждом исследуемом срезе в полях зрения подкожного имплантата оценивали: состав и толщину периферической соединительно-тканной капсулы имплантата; количество и диаметр сосудов в имплантате и в соединительнотканной капсуле имплантата; площадь рыхлой волокнистой соединительной ткани; площадь декальцинированных гранул коралла, представленных пустотами; показатель заполнения гранул коралла клеточными элементами; площадь хондрогенеза; площадь миелоидного костного мозга; площадь костных структур.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием персонального компьютера под управлением операционной системы Microsoft Windows 8.1 и программного обеспечения Microsoft Excel 2016, StatSoft Statistica 6.0. Описательная статистика количественных признаков представлена в виде центральной тенденции — медианы (Me) и дисперсии — интерквартильного размаха (верхний и нижний квартили: 25 и 75

процентили). В тексте это представлено как Me [LQ; UQ]. Для определения статистической значимости различия средних величин использовался непараметрический статистический Т-критерий Вилкоксона. Сравнение трех и более несвязанных между собой групп по количественному признаку выполнено с использованием критерия Краскела–Уоллиса. Для определения статистической значимости различия средних величин был использован критерий Манна–Уитни. Различия между группами считали значимыми при 95% пороге вероятности (нулевая гипотеза отклонялась, если уровень статистической значимости (p) был менее 0.01).

Результаты и их обсуждение

Основной интерес исследования был сконцентрирован на получение достоверных данных о влиянии желатиновой капсулы и венозной крови на остеогенный потенциал скелета натурального коралла *Acropora*. Полученные в ходе эксперимента имплантаты сравнивали между собой по небольшому спектру критериев, по нашему мнению, отражающих особенности остеогенеза в моделируемых условиях. При сравнении исследуемых групп по Краскелу–Уоллесу критерий составил 0.00001.

К концу первой недели эксперимента во всех трех группах протекали схожие процессы: вокруг имплантатов формировалась соединительнотканная капсула, в ней регистрировались кровеносные сосуды, внутри имплантатов разрасталась соединительная ткань, окружающая гранулы коралла. Сами гранулы после декальцинации на препаратах были представлены пустотами. Внутри пустот были расположены многоядерные клетки. В соединительнотканной строме имплантатов в полях зрения регистрировали единичные кровеносные сосуды. Признаков воспалительной реакции выявлено не было, лимфоциты встречались единично в полях зрения.

Несмотря на то, что процессы, протекающие на данный срок эксперимента, во всех группах имели однонаправленный характер, интенсивность их в каждой группе была различна. 1-я и 2-я группы отличались достоверно большей толщиной поверхностной капсулы, представленной волокнами и клеточными структурами, ее толщина в среднем на 62% была больше, чем в группе 3: 65[55;72] мкм; 62[48;68] мкм и 20[12;30] мкм соответственно. При этом в 3-й группе сосудов было достоверно меньше, чем в 1-й и 2-й группах, а их калибр в группе 3 был больше на 50%. В препаратах группы 1 количество сосудов было больше в толще имплантата, а их диаметр не превышал 15[10;26] мкм как в центре, так и по периферии. При этом, для группы 3 было характерно наличие единичных, но крупных

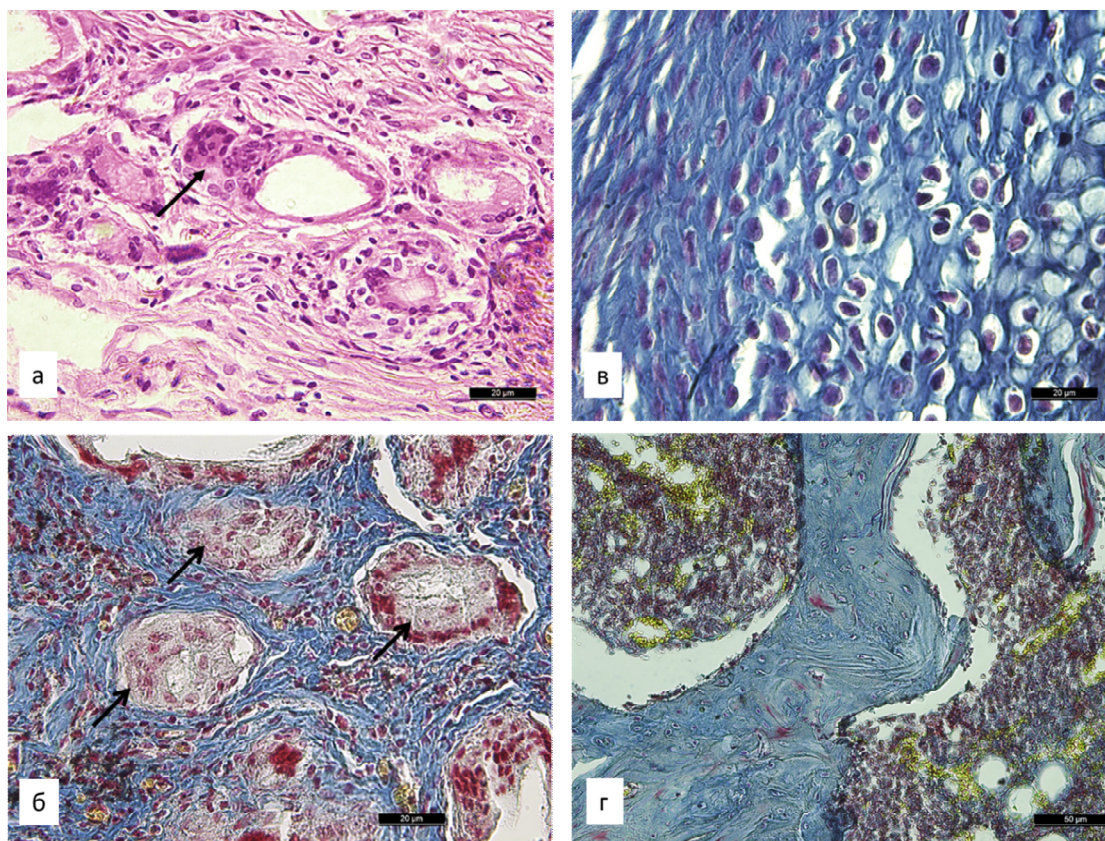


Рис. 1. Замещение гранул коралла клеточными элементами и формирование костной ткани в экспериментальной группе животных №1. Пояснения в тексте. Обозначения: а – 7-е сут эксперимента, окраска гематоксилином и эозином; б – 14-е сут эксперимента, окраска для выявления возраста фибрина; в – 21-е сут эксперимента, окраска по Маллори; г – 28-е сут эксперимента, окраска для выявления возраста фибрина.

сосудов в капсуле диаметром 30[20;49] мкм. В 1-й группе на ряду с резорбцией гранул коралла была отмечена значительная концентрация многоядерных клеток внутри растворенных гранул, они располагались как по периферии гранул, так и внутри них, вероятно заполняя поры коралла. В некоторых полях зрения многоядерные клетки были расположены в 2–3 слоя (рис. 1 а). При этом четко определялась граница между ними и окружающей соединительнотканной стромой. Несмотря на то, что в 1-й группе замещение пустот было выражено на 52% больше, чем во 2-й группе и на 60% по сравнению с 3-й группой, соотношение соединительной ткани к пустотам на данный срок наблюдения было сдвинуто в сторону пустот.

К концу второй недели эксперимента интенсивность процессов, протекающих в имплантатах, нарастала во всех группах за исключением толщины поверхностной капсулы. Ее средние значения достоверно не изменялись. В 1-й группе гранулы коралла средним размером до 50 мкм полностью подверглись резорбции и замещению клеточными элементами (рис. 1 б).

На 21-е сут эксперимента отмечено достоверное изменение толщины капсулы в 1-й и 2-й группах. При этом в 1-й группе ее значение уменьшается по сравнению с показателем

первой недели на 4.5%. Во 2-й группе, напротив, отмечено утолщение капсулы на 52.3%. Толщина поверхностной капсулы в 3-й группе к этому сроку наблюдения достоверно не изменилась и составила 22[18;36] мкм. В 1-й группе количество сосудов увеличилось на 2.1%, при этом их средний диаметр достоверно не изменился. Во 2-й и 3-й группах регистрировалось увеличение калибра сосудов при прежних показателях их количества. В 1-й группе пустоты от гранул коралла были заполнены клеточными элементами на 93[92;95]%, что достоверно отличалось от первоначального показателя на 73.7%. Данный показатель также достоверно увеличился на 33.3% в 3-й группе. Во 2-й группе его значения остались на прежнем уровне. В данный срок наблюдения в препаратах 1-й группы регистрировались участки хондрогенеза и остеогенеза (рис. 1 в). Они были расположены ближе к капсуле и их площадь составила 15[12;20] мкм². Также в препаратах этой группы регистрировали единичные костные балки. Подобных изменений во 2-й и 3-й группах к данному сроку не выявлено.

На 28-е сут, к концу эксперимента гетеротопический остеогенез был отмечен только в препаратах 1-й группы. На фоне достоверного уменьшения показателей толщины капсулы (на 55.4%) и рыхлой соединительной ткани

Таблица

Сравнение морфометрических данных на 7-е и 28-е сут эксперимента в разных группах, Ме (LQ;UQ)

Показатель	7-е сут			28-е сут		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Толщина капсулы, мкм	65[55;72]	62[48;68]	20[12;30]	29[36;35]	120[110;123]	23[20;45]
Количество сосудов в имплантате, шт	4[3;4]	1[1;2]	1[1;2]	6[4;8]	3[2;4]	4[3;4]
Площадь рыхлой волокнистой ткани, мкм ²	55[44;57]	30[25;34]	35[32;36]	32[29;35]	36[33;41]	37[36;38]
Заполнение гранул коралла клеточными элементами, %	25[23;36]	12[10;13]	10[5;10]	99[96;100]	15[14;18]	15[15;17]
Площадь костной ткани, мкм ²	0	0	0	18[15;24]	0	0

Примечание: жирным шрифтом выделены изменения при $p < 0.05$.

в глубине препарата (на 41.8%) в полях зрения отмечено заполнение пустот от гранул коралла и формирование костных структур. В препаратах регистрировались костные трабекулы, формирующие единые системы, наблюдалась их компактизация. Костные трабекулы были представлены большей частью остеобластами с редкими остеоцитами, окруженными остеонидным матриксом (табл.).

Полости между трабекулами были заполнены многочисленными гемопоэтическими островками красного костного мозга, площадь которого составила 10[8;12] мкм² (рис. 1 г). Процесс остеогенеза был наиболее выражен подкапсульно в периферической зоне имплантата. На единичных участках препарата отмечалось объединение сформированной капсулы имплантата с новообразованными костными структурами. Следует отметить, что на некоторых участках отмечалась перестройка новообразованной костной ткани в более зрелую пластинчатую с формированием костных структур. Единично визуализировались остеоны. Вне зон остеогенеза визуализировалась соединительная ткань с клеточными структурами, с пронизывающими их сосудами в количестве 6[4;8] шт, средним диаметром 12[11;12] мкм.

В доступной литературе часто встречаются работы, посвященные феномену гетеротопического образования кости при имплантировании коралла, что подчеркивает актуальность данного направления исследований [7, 8, 9, 15]. J. Vuola al. [20] в своих экспериментах получили эффект гетеротопического остеогенеза при помещении гранул коралла с аутогенным костным мозгом в широчайшую мышцу спины крыс. В работе было отмечено достоверное образование костной ткани в коралловых имплантатах на 3-й недели эксперимента, которая замещала площадь имплан-

тата на 10.8%. Группой авторов во главе с U. Ripamonti [15] были получены данные о гетеротопическом образовании костной ткани при имплантировании внутримышечно гранул коралла бабуинам с использованием BMP-2. Также есть литературные данные о влиянии богатой тромбоцитами плазмы на костномозговое образование стромальных клеток в пористых кораллах на 4-ю неделю эксперимента [17]. Авторское исследование выгодно отличается от описанных в литературе тем, что в ходе его получены схожие результаты гетеротопического остеогенеза при менее травматичном и более удобном способе имплантации материала.

То, что в результате исследования не было установлено явлений гетеротопического остеогенеза в группе при использовании гранул коралла в желатиновой капсуле без смешивания с аутокровью, по нашему мнению, явилось следствием отсутствия клеточных элементов крови и организации кровяного сгустка в первые сутки эксперимента. Это важное наблюдение, так как в группах, где была использована желатиновая капсула, рано формировалась толстая соединительнотканная капсула. При этом во 2-й группе, где коралл помещали в капсулу без обработки кровью, процесс замещения коралла клеточными элементами протекал значительно медленнее. Это наблюдение позволило сделать заключение о том, что использование желатиновой капсулы замедляло процессы резорбции коралловых гранул. Однако, в 1-й и 3-й группах, где происходил контакт с аутокровью на первом сроке эксперимента, резорбция шла активнее, несмотря на образующую соединительнотканную капсулу, окружающую имплантат. Таким образом, при предварительной обработке коралла кровью желатиновая капсула с ее способностью уско-

рять формирование соединительнотканной капсулы вокруг имплантата создавала необходимые условия для остеогенеза при условии предварительной обработки коралловой крошки кровью животного.

Более мелкие гранулы коралла наиболее активно замещаются соединительнотканными элементами, их суммарная общая площадь приводит к активной клеточной экспансии, что особенно ярко отражалось в 1-й группе. Наибольшая степень резорбции мелких гранул за счет клеточных элементов и гигантских многоядерных клеток, формирование обширных полей рыхлой волокнистой ткани, образование большого количества сосудов положительно влияли на остеогенный потенциал гранул коралла. В связи с этим на 21-е сут отмечались признаки гетеротопического остеогенеза по энхондральному типу в виде образования хрящевой ткани.

Эктопически имплантированный коралл без желатиновой капсулы (3-я группа) является биосовместимым, но не обладает остеогенными свойствами. Но как показало данное исследование, при применении остеоиндуцирующих материалов, остеогенных клеток, факторов роста, а в настоящей работе – инкубации в желатиновой капсуле с периферической венозной кровью вызывает гетеротопическое образование костной ткани.

Можно предположить, что желатиновая капсула тоже способствует процессу остеогенеза за счет содержащегося в ней экзогенного коллагена. Его наличие способствовало более быстрой дифференцировке мезенхимальных клеток в остеобласты.

Таким образом, активная резорбция остеопластического материала, увеличение количества рыхлой волокнистой ткани, а также большое количество сосудов обеспечивали формирование костных структур.

Источником костного регенерата в данной работе являлись элементы кровяного сгустка, фиброциты и остеобласты. Желатиновая капсула позволила на время отграничить гранулы коралла от окружающих тканей с пулом клеток периферической венозной крови, что способствовало наиболее выраженному образованию клеточных элементов и в последующем привело к формированию молодой костной ткани. Подкожная имплантация гранул коралла в желатиновой капсуле без крови не вызывает остеогенеза, что подтверждено статистическими данными.

Выводы

В ходе работы была разработана и апробирована экспериментальная модель гетеротопического остеогенеза на основе скелета натурального коралла. Установлены факторы, влияющие на скорость образования костной ткани вне костного ложа. Полученные резуль-

таты исследования расширяют имеющуюся информацию об остеогенных свойствах гранул скелета натурального коралла, которые можно использовать для изготовления биосовместимых костных трансплантатов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа поддержана грантом УМНИК-18 №13795ГУ/2018 от 02.04.2019

Список литературы / References

1. Гололобов В.Г., Деев Р.В. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферен. Морфология. 2003; 123(1): 9–19 [Gololobov VG, Deev RV. Stvolovye stromal'nye kletki i osteoblasticheskiy kletochnyi differon. Morfologiya. 2003; 123(1): 9–19] (in Russian).
2. Данилов Н.В., Кузнецова О.С. Нарушение гормональной регуляции минеральной плотности кости после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы. Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2015; 1: 6–16 [Danilov NV, Kuznetsova OS. Violation hormonal regulation of bone mineral density after surgical treatment of thyroid diseases. Youth science – Eruditio Juvenium. 2015; 1: 6–16] (in Russian).
3. Зорин В.Л., Зорина А.И., Еремин И.И., Бозо И.Я., Соловьева Е.В., Хромова Н.В., Копнин П.Б. Сравнительный анализ остеогенного потенциала мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток слизистой оболочки полости рта и костного мозга. Гены и клетки. 2014; 9 (1): 50–7 [Zorin VL, Zorina AI, Eremin II, Bozo IY, Solovieva EV, Hromova NV, Kopnin PB. Comparative analysis of osteogenic potential of multipotent mesenchymal stromal cells derived from oral mucosa and bone marrow. Genes & Cells. 2014; 9 (1): 50–7]. (in Russian).
4. Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Дан И.М., Арсеньев И.Г. Гетеротопическая оссификация крупных суставов при травмах и заболеваниях центральной нервной системы (обзор литературы). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2015; 4: 78–83 [Kesyany GA, Urazgil'deev RZ, Dan IM, Arsen'ev IG. Heterotopic ossification of large joints in injuries and in pathologies of the central nervous system (a literature review). Kremlin Medicine Journal. 2015; 4: 78–83] (in Russian).
5. Одинцова И.А., Данилов Р.К., Гололобов В.Г., Хилова Ю.К., Русакова С.Э., Комарова А.С. Особенности регенерационного гистогенеза при заживлении кожно-мышечных ран и костных переломов. Морфология. 2016; 149(3): 153–4 [Odintsova IA, Danilov RK, Gololobov VG, Khilova YuK, Rusakova SE, Komarova AS. Peculiarities of regenerative histogenesis during the healing of cutaneo-muscular wounds and bone fractures. Morfologiya. 2016; 149(3): 153–4] (in Russian).
6. Федосеев А.В., Аль Мансур А.Ю., Литвинов А.А., Чекушин А.А., Филоненко П.С., Бондарева Ю.А., Зайцева Е.А. Соматические осложнения

- при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов пожилого возраста. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014; 1: 121–4 [Fedoseev AV, Al Mansour AhY, Litvinov AA, Chekushin AA, Filonenko PS, Bondareva JA, Zaitseva EA. Medical complications in hip joint arthroplasty in elderly patients. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2014; 1: 121–4] (in Russian).
7. Щерблякина А.В., Мищенко П.В., Кумейко В.В. Биосовместимые деградируемые материалы на основе пектинов для тканевой инженерии: местная реакция тканей при подкожной имплантации // Тихоокеанский медицинский журнал. 2013; 2: 13–7 [Shcheblykina AV, Mishchenko PV, Kumeiko VV. Pectin-based biocompatible degradable materials for tissue engineering: local tissue reaction after subcutaneous implantation. Pacific Medical Journal. 2013; 2: 13–7] (in Russian).
 8. Al-Salihi K.A., Samsudin A.R. Bone marrow mesenchymal stem cells differentiation and proliferation on the surface of coral implant. Med J Malays. 2004; 59: 45–6.
 9. Braye F, Irigaray JL, Jallot E. et al. Resorption kinetics of osseous substitute: natural coral and synthetic hydroxyapatite. Biomaterials. 1996; 17: 1345–50.
 10. Damien CJ, Christel PS, Benedict JJ, Patat JL, Guillemain G. A composite of natural coral, collagen, bone protein and basic fibroblast growth factor tested in a rat subcutaneous model. Ann Chir Gynaecol Suppl. 1993; 207: 117–28.
 11. Devecioğlu D, Tözüm TF, Şengün D, Nohutcu RM. Biomaterials in Periodontal Regenerative Surgery: Effects of Cryopreserved Bone, Commercially Available Coral, Demineralized Freeze-dried Dentin, and Cementum on Periodontal Ligament Fibroblasts and Osteoblasts. Journal of Biomaterials Applications. 2004 Oct;19(2):107–20. doi: 10.1177/0885328204043818
 12. Foo LH, Suzina AH, Azlina A, Kannan TP. Gene expression analysis of osteoblasts seeded in coral scaffold. Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2008 Oct;87A(1):215–21. doi: 10.1002/jbm.a.31765
 13. Lu YM, Cheng LM, Pei GX, Cai Z, Pan L, Su J, Zhang KH, Guo LL, Yu QS, Guo YR. Experimental study of repairing femoral bone defects with nHA/RHLC/ PLA scaffold composite with endothelial cells and osteoblasts in canines. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2013; 93(17): 1335–40.
 14. Puvaneswary S, Raghavendran HRB, Ibrahim NS, Murali MR, Merican AM, Kamarul T. A Comparative Study on Morphochemical Properties and Osteogenic Cell Differentiation within Bone Graft and Coral Graft Culture Systems. International Journal of Medical Sciences. 2013;10(12):1608–14. doi: 10.7150/ijms.6496
 15. Ripamonti U. The morphogenesis of bone in replicas of porous hydroxyapatite obtained from conversion of calcium carbonate exoskeletons of coral. The Journal of Bone & Joint Surgery. 1991 Jun;73(5):692–703. doi: 10.2106/00004623-199173050-00007
 16. Roudier M, Bouchon C, Rouvillain JL, Amédée J, Bareille R, Rouais F, et al. The resorption of bone-implanted corals varies with porosity but also with the host reaction. Journal of Biomedical Materials Research. 1995 Aug;29(8):909–15. doi: 10.1002/jbm.b.820290802
 17. Roux FX, Brasnu D, Menard M, Devaux B, Nohra G, Loty B. Madreporic coral for cranial base reconstruction 8 years experience. Acta Neurochirurgica. 1995 Sep;133(3–4):201–5. doi: 10.1007/bf01420075
 18. Soto-Gutierrez A, Wertheim JA, Ott HC, Gilbert TW. Perspectives on whole-organ assembly: moving toward transplantation on demand. Journal of Clinical Investigation. 2012 Nov 1;122(11):3817–23. doi: 10.1172/jci61974
 19. Tran CT, Gargiulo C, Thao HD, Tuan HM, Filgueira L, Michael Strong D. Culture and differentiation of osteoblasts on coral scaffold from human bone marrow mesenchymal stem cells. Cell and Tissue Banking. 2010 Aug 12;12(4):247–61. doi: 10.1007/s10561-010-9208-2
 20. Vuola J, Göransson H, Böhling T, Asko-Seljavaara S. Bone marrow induced osteogenesis in hydroxyapatite and calcium carbonate implants. Biomaterials. 1996 Sep;17(18):1761–6. doi: 10.1016/0142-9612(95)00351-7
 21. Yang Y-Q, Tan Y-Y, Wong R, Wenden A, Zhang L-K, Rabie ABM. The role of vascular endothelial growth factor in ossification. International Journal of Oral Science. 2012; 4(2):64–8. doi: 10.1038/ijos.2012.33
 22. Zhang Y, Wang Y, Shi B, Cheng X. A platelet-derived growth factor releasing chitosan/coral composite scaffold for periodontal tissue engineering. Biomaterials 2007; 28(8): 1515–22.

Поступила в редакцию 14.05.2019

Принята в печать 28.08.2019

Received 14.05.2019

Accepted 28.08.2019

Для цитирования: Сучков Д.И., Павлов А.В. Гистологическое исследование остеогенных свойств белого коралла рода Асгорога с размером гранул 50–150 мкм при подкожном введении в эксперименте. Журнал анатомии и гистопатологии. 2019; 8(3): 72–78. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-3-72-78

For citation: Suchkov D.I., Pavlov A.V. Histological examination of the osteogenic properties of white acropora coral grainules sized 50–150 µm under subcutaneous administration in the experiment. Journal of Anatomy and Histopathology. 2019; 8(3): 72–78. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-3-72-78