

По химическому составу поверхностный слой интактной эмали и эмали в области приостановившегося бесполостного кариеса имеет сходное строение. Достоверных различий по содержанию углерода, кислорода, кальция, фосфора, хлора — не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Следовательно, в клинической практике врачу-стоматологу необходимо дифференцировать бесполостный кариес эмали на активный и приостановившийся (неактивный).

К сожалению, исключить факторы риска возникновения кариеса зубов невозможно, так как, в отличие от этиологического фактора, факторы риска всегда присутствуют.

Так, например, невозможно добиться полного отсутствия зубного налета на поверхности зубов, единственное, что мы можем

делать — это контролировать его регулярной чисткой зубов, чтобы микроорганизмы, содержащиеся в этом налете, не успевали разрушить твердые ткани зуба. Углеводы необходимы, но при частом приеме (чаще 5–6 раз в сутки) углеводистой пищи это увеличивает риск развития кариеса зубов. Поэтому мотивация происходит по основным факторам риска с целью их контроля, чтобы они не успевали навредить твердым тканям зубов.

Активный бесполостный кариес эмали требует проведение лечебно-профилактических мероприятий согласно «Клиническому протоколу диагностики и лечения пациентов (взрослое население) на терапевтическом стоматологическом приеме в амбулаторных условиях Республики Беларусь» (№ 1245 от 26.12.2011 г.).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский ЕВ, Леонтьев ВК. *Биология полости рта*. Москва, РФ: Медицинская книга; Н. Новгород, РФ: Изд-во НГМА; 2001. 304 с.
2. Леус ПА. *Кариес зубов. Этиология, патогенез, эпидемиология, классификация*: учеб.-метод. пособие. Минск, РБ; БГМУ; 2007. 35 с.
3. Луцкая ИК. Механизмы развития начального кариеса. *Современная стоматология*. 2007;(2):16-20.
4. Луцкая ИК. Физиология зуба. *Современная стоматология*. 2007;(1):50-55.
5. Пустовойтова НН. Особенности клинического использования современных систем диагностики и оценки кариеса зубов. *Стоматологический журнал*. 2017;(3):179-86.
6. Пустовойтова НН, Кител ВВ, Казеко ЛА, Александрова ЛЛ. Ультроструктура поверхностного слоя эмали в зависимости от активности кариозных поражений. *Стоматологический журнал*. 2017;(3):220-26.
7. Пустовойтова НН, Казеко ЛА, Александрова ЛЛ. *Инструкция по применению метода определения активности кариозных поражений эмали*: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.11.2017. Минск, РБ: БГМУ; 2017. 9 с.
8. Ипполитов ЮА. *Разработка и оценка эффективности методов нормализации обменных процессов твердых тканей зуба в условиях развития кариозного процесса*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук :14.01.14 / Ю. А. Ипполитов; Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко. Воронеж; 2012. 44 с.
9. Страх ОО. *Клиническое обоснование минерализующего эффекта зубных паст при лечении начального кариеса*: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21; ГОУВПО «Пермская государственная медицинская академия». Пермь; 2006. 28 с.
10. Buzalaf MAR. ed. *Fluoride and the Oral Environment*. Basel: Karger; 2011. 178 p.
11. Fejerskov O, Kidd EAM, Nyvad B, Baelum V. *Dental caries: the disease and its clinical management*. 2nd ed., Oxford; Blackwell Munksgaard; 2008. 616 p. doi:10.1038/sj.bdj.2009.374
12. Kunin AA, Evdokimova AY, Moiseeva NS. Age-related differences of tooth enamel morphochemistry in health and dental caries. *EPMA J*. 2015;6(1). doi:10.1186/s13167-014-0025-8.
13. Nyvad B, Machiulskiene V, Baelum V. Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesion. *Caries Res*. 1999;33(4):252-60. doi:10.1159/000016526

#### REFERENCES

1. Borovskij EV, Leont'ev VK. *Biologija polosti rta*. Moskva, RF: Medicinskaja kniga; N. Novgorod, RF: Izd-vo NGMA; 2001. 304 p. (in Russ.).
2. Leus PA. *Karies zubov. Jetiologija, patogenez, jepidemiologija, klassifikacija*: ucheb.-metod. posobie. Minsk, RB; BGMU; 2007. 35 p. (in Russ.).
3. Luckaja IK. *Mehanizmy razvitija nachal'nogo kariesa*. *Sovremennaja stomatologija*. 2007;(2):16-20 (in Russ.).
4. Luckaja IK. *Fiziologija zuba*. *Sovremennaja stomatologija*. 2007;(1):50-55. (in Russ.).
5. Pustovojtova NN. *Osobennosti klinicheskogo ispol'zovanija sovremennyh sistem diagnostiki i ocenki kariesa zubov*. *Stomatologicheskij zhurnal*. 2017;(3):179-86. (in Russ.).
6. Pustovojtova NN, Kitel' VV, Kazeko LA, Aleksandrova LL. *Ul'trastruktura poverhnostnogo sloja jemali v zavisimosti ot aktivnosti karioznych porazhenij*. *Stomatologicheskij zhurnal*. 2017;(3):220-26. (in Russ.).
7. Pustovojtova NN, Kazeko LA, Aleksandrova LL. *Instrukcija po primeneniju metoda opredelenija aktivnosti karioznych porazhenij jemali*: utv. M-vom zdavoohranenii Resp. Belarus' 01.11.2017. Minsk, RB: BGMU; 2017. 9 p. (in Russ.).
8. Pustovojtova NN. *Osobennosti klinicheskogo ispol'zovanija sovremennyh sistem diagnostiki i ocenki kariesa zubov*. *Stomatologicheskij zhurnal*. 2017;(3):179-86. (in Russ.).
9. Strah OO. *Klinicheskoe obosnovanie mineralizujushhego jeffekta zubnyh past pri lechenii nachal'nogo kariesa*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.01.21 ; GOUVPO «Permskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija». Perm'; 2006. 28 p. (in Russ.).
10. Buzalaf MAR. ed. *Fluoride and the Oral Environment*. Basel: Karger; 2011. 178 p.
11. Fejerskov O, Kidd EAM, Nyvad B, Baelum V. *Dental caries: the disease and its clinical management*. 2nd ed., Oxford; Blackwell Munksgaard; 2008. 616 p. doi:10.1038/sj.bdj.2009.374
12. Kunin AA, Evdokimova AY, Moiseeva NS. Age-related differences of tooth enamel morphochemistry in health and dental caries. *EPMA J*. 2015;6(1). doi:10.1186/s13167-014-0025-8.
13. Nyvad B, Machiulskiene V, Baelum V. Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesion. *Caries Res*. 1999;33(4):252-60. doi:10.1159/000016526.

Поступила 12.01.2018

УДК [616.71:615.38]–092.9

### ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРЫС ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ХОНДРОПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ИЗ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

В. И. Николаев, Д. А. Зиновкин, А. А. Третьяков

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** изучить влияние сыворотки крови человека на структуру синовиальной среды сустава крыс.

**Материалы и методы.** Эксперимент проведен на трех группах белых лабораторных крыс по 12 в каждой группе. Всем животным в левый коленный сустав вводилась сыворотка крови человека, в правый (кон-

трольный) — 0,9 % NaCl. Животные первой группы были выведены из опыта через одну неделю после интраартикулярных инъекций, второй и третьей групп — также через неделю после двух- и трехкратных инъекций соответственно, интервал между инъекциями составлял одну неделю. Гистологические исследования коленных суставов крыс проведены по общепринятой методике.

**Результаты.** Патологических тканевых реакций в суставах крыс на введение сыворотки крови человека не установлено.

**Заключение.** Полученные данные указывают, что сыворотка крови обладает выраженным регенеративным потенциалом в отношении хрящевой ткани.

**Ключевые слова:** сыворотка крови, эксперимент, коленные суставы крыс.

## ASSESSMENT OF THE POTENTIAL OF EXPERIMENTAL USE OF RATS TO STUDY THE CHONDROPROTECTIVE EFFICACY OF MEDICAL PRODUCTS FROM HUMAN BLOOD

V. I. Nikolayev, D. A. Zinovkin, A. A. Tretyakov

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to study the effect of human blood serum on the structure of the synovial environment of the rat's joint.

**Material and methods.** The experiment was performed on three groups of white laboratory rats, 12 in each group. All the animals were given injections of human blood serum into the left knee joint, and 0.9% NaCl into the right one (control). The animals of the first group were withdrawn from the experience one week after intra-articular injections, the second and third groups – also a week later, after two and three injections, respectively, the interval between the injections was one week. The histological examination of the knee joints of the rats was made according to the generally accepted procedure.

**Results.** No pathological tissue reactions to the introduction of human blood serum into the joints of the rats have been detected.

**Conclusion.** The obtained data indicate that blood serum has a pronounced regenerative potential in relation to cartilage tissue.

**Key words:** blood serum, experiment, knee joints of rats.

### Введение

Остеоартроз (ОА) (в англоязычных научных публикациях — остеоартрит) является хроническим прогрессирующим заболеванием синовиальных суставов, характеризующимся дисбалансом синовиальной среды сустава: дегенерация суставного хряща, структурно-функциональные изменения синовиальной жидкости и скрыто протекающий умеренно выраженный синовит [1, 2, 3].

В соответствии с действующими рекомендациями EULAR (2009), OARSI (2009) и ESCOE (2016) при консервативном лечении ОА применяется внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты. Эффективность виско-супплементарной терапии основана на уменьшении выраженности болевого синдрома, улучшении функции сустава и общей положительной оценке результата лечения пациентами [4, 5, 6].

В последние десятилетия клинические исследования показали эффективность внутрисуставного введения аутосыворотки и аутологичной плазмы крови, обогащенной тромбоцитами при ОА. При этом у пациентов отмечено статистически значимое снижение болевого синдрома, улучшение функции суставов и качества жизни через 6 и 12 месяцев наблюдения [1, 7–10].

Адресная, внутрисуставная терапия ОА является актуальной проблемой современной

артрологии. Разработки новых технологий лечения дегенеративных заболеваний суставов на основе аутосыворотки и аутоплазмы крови являются перспективными. Доклинические исследования медицинских изделий из крови человека предполагают использование в эксперименте лабораторных животных. Учитывая, что кровь человека является чужеродной тканью для лабораторных крыс, нами обоснована актуальность проведенного исследования.

### Цель работы

Изучить влияние сыворотки крови человека на структуру синовиальной среды сустава крыс.

### Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены на 36 белых крысах обоего пола с массой 180–190 граммов. Животные были разделены равномерно на три группы. Левые коленные суставы были отнесены к основной группе исследования, и в них вводилась сыворотка крови (СК) человека, правые — к контрольной, в них вводился 0,9 % раствор NaCl. Животные первой группы выводились из опыта через одну неделю после однократного внутрисуставного введения указанной выше жидкостей. Крысы второй и третьей групп выводились из опыта через неделю, соответственно, после двух- и трехкратных введений СК человека и физиологического раствора. Инъекции проводились с не-

дельным интервалом во всех группах животных. После выведения их из опыта проведен забор обоих коленных суставов как материал для гистологического исследования.

Условия содержания, обращения, проведения экспериментов и выведения лабораторных животных из опыта соответствовали требованиям технических нормативных правовых актов и основывались на международных принципах биоэтики.

Полученный материал фиксировали в 10 % растворе формалина, забуференного по Лилли (рН 7,34), в течение 48 часов. Декальцинация проводилась в растворе Histodecalc (Histoline, Италия). Гистологическая проводка проводилась в изопропиловом спирте, изопропиловом спирте-вазелине, вазелине-парафине, парафине, после чего материал заливался в гистологические блоки, из которых на микротоме Microm HM340E (Thermo Scientific, Германия) получали гистологические срезы толщиной 3–5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином по стандартной методике [11].

Морфометрическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon eclipse 50i (Nikon, Япония) с использованием пакета морфометрических программ ImageJ (НИН, США) и NIS-Elements («Nikon», Япония).

Для оценки морфологических изменений использовались такие морфометрические параметры, как толщина губчатого вещества кости, толщина поверхности суставного хряща,

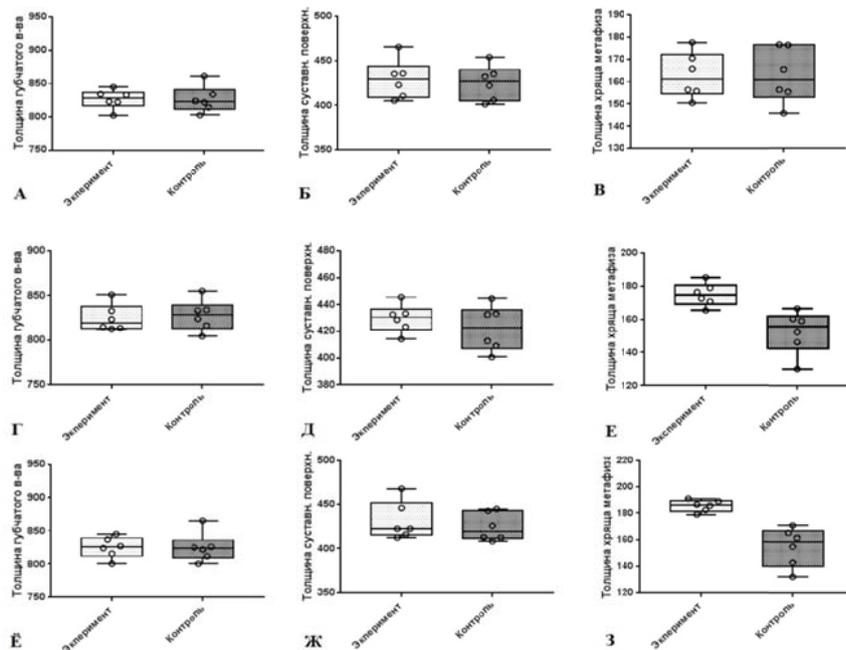
толщина хряща метафиза и наличие хрящевой метаплазии костных балок эпифиза. Все измерения проводились в 5 неперекрывающихся полях зрения при увеличениях  $\times 40$ ,  $\times 100$  и  $\times 400$  [12, 13].

Полученные числовые значения были представлены в виде медианы (25-го; 75-го перцентилей). Для сравнения групп на различных сроках эксперимента использовался тест Манна-Уитни. Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ . Для статистического анализа и графического представления данных использовался пакет программ GraphPad Prism v. 7.04 (GraphPad Software inc., США).

**Результаты и обсуждение**

Через одну неделю после внутрисуставного введения исследуемых препаратов в контрольной и экспериментальной группах патологические изменения не наблюдались. Суставные поверхности и просвет сустава были нормального гистологического строения. Слой метафизарной хрящевой пластинки был без пролиферативных изменений. Воспалительные изменения отсутствовали.

Медиана толщины губчатого вещества в экспериментальной группе составляла 825,1 (815,1; 836,5) мкм, в контрольной группе — 823,0 (811,3; 825,6) мкм. При сравнении групп по данному показателю статистически значимые различия не определялись ( $p = 0,818$ ). Характеристика групп по данному параметру представлена на рисунке 1А.



**Рисунок 1** — Статистическая характеристика групп в зависимости от: А - толщины губчатого вещества на 1-й неделе эксперимента; Б — толщины суставной поверхности на 1-й неделе эксперимента; В — толщины хряща метафиза на 1-й неделе эксперимента; Г — толщины губчатого вещества на 2-й неделе эксперимента; Д — толщины суставной поверхности на 2-й неделе эксперимента; Е — толщины хряща метафиза на 2-й неделе эксперимента; Ё — толщины губчатого вещества на 3-й неделе эксперимента; Ж — толщины суставной поверхности на 3-й неделе эксперимента; З — толщины хряща метафиза на 3-й неделе эксперимента

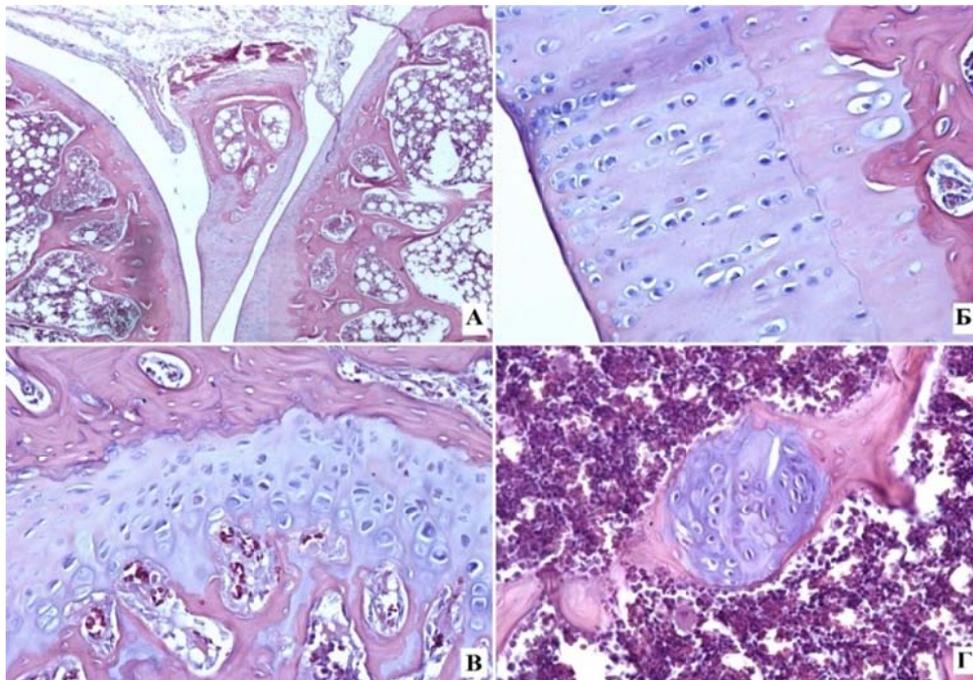
Медиана толщины поверхности суставного хряща в экспериментальной группе была 429,2 (410,5; 435,8) мкм, в контрольной группе — 427,3 (405,9; 430,3) мкм. Статистически значимые различия не выявлялись при сравнении групп ( $p = 0,619$ ; рисунок 1Б).

Медиана толщины хряща метафиза в контрольной группе составляла 161,1 (155,8; 170,4) мкм, в экспериментальной — 160,9 (155,4; 176,4) мкм. Тест Манна-Уитни не выявил статистически значимых различий между группами ( $p = 0,852$ ). Характеристика групп по данному параметру представлена на рисунке 1В. Хрящевая метаплазия не определялась ни в одном случае.

Микроскопическое исследование суставов животных, выведенных из эксперимента через неделю после двух интраартикулярных введений, также не выявило воспалительных

изменений (рисунок 2А). Хрящевая ткань суставных поверхностей не имела гистологически выявляемых отличий (рисунок 2Б). В экспериментальной группе в отличие от контрольной отмечалось утолщение пролиферирующего хряща метафиза (рисунок 2В) и появление отдельных единичных участков хрящевой метаплазии губчатого вещества кости у двух крыс (рисунок 2Г).

Патогистологическое исследование выявило, что медиана толщины губчатого вещества в экспериментальной группе составляла 819,2 (813,6; 833,1) мкм, в контрольной группе данный показатель составил 828,8 (816,4; 834,2) мкм. При сравнении групп по данному показателю статистически значимые различия не определялись ( $p = 0,515$ ). Характеристика групп по данному параметру представлена на рисунке 1Г.



**Рисунок 2 — Патоморфологические изменения в суставах: А — просвет сустава с мышелком и синовиальными оболочками. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 40$ ; Б — суставной хрящ. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 400$ ; В - хрящевая пластина метафиза. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 400$ ; Г — хрящевая метаплазия костной балки губчатой части кости. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 200$**

Медиана толщины поверхности суставного хряща в экспериментальной группе была 430,7 (423,4; 433,4) мкм, в контрольной группе — 422,7 (409,1; 433,1) мкм. При сравнении групп статистически значимые различия не выявлялись ( $p = 0,517$ ; рисунок 1Д).

Медиана толщины хряща метафиза в контрольной группе составляла 155,7 (146,4; 160,1) мкм, в экспериментальной — 174,5 (170,8; 178,9) мкм. Тест Манна-Уитни не выявил статистически значимых различий между группами ( $p = 0,182$ ). Характеристика групп по данному параметру представлена на рисунке 1Е.

Хрящевая метаплазия определялась в одном случае, что не указывало на наличие статистически значимых различий ( $p = 0,324$ ).

В третьей группе экспериментальных животных патоморфологическое исследование выявило в экспериментальных суставах значительную пролиферацию и утолщение хрящевой метафизарной пластинки, появление очагов хрящевой метаплазии в костных балках губчатого вещества кости.

Медиана толщины губчатого вещества в экспериментальной группе составляла 825,1 (815,1; 834,5) мкм, в контрольной группе —

828,8 (814,3; 835,2) мкм. При сравнении групп по данному показателю статистически значимые различия не определялись ( $p = 0,738$ ). Характеристика групп по данному параметру представлена на рисунке 1Е.

Медиана толщины поверхности суставного хряща в экспериментальной группе была 422,3 (415,4; 445,7) мкм, в контрольной группе — 419,0 (412,1; 442,4) мкм. При сравнении групп статистически значимые различия не выявлялись ( $p = 0,454$ ; рисунок 1Ж).

Медиана толщины хряща метафиза в контрольной группе составляла 158,1 (142,8; 165,2) мкм, в экспериментальной — 185,9 (182,3; 188,8) мкм. Тест Манна-Уитни выявил статистически значимые различия между группами ( $p = 0,002$ ). Характеристика групп по данному параметру представлена на рисунке 13.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ermakov S, Beletskii A, Eismont O, Nikolaev V. Liquid Crystals in Biotribology: Springer; 2015. 211 p.
2. Котельников ГП, Ларцев ЮВ, Махова АН. Сравнительная оценка структурных изменений тканей сустава при различных моделях экспериментального артроза. *Казанский медицинский журнал*. 2006;87(6):31-35.
3. Лукашенко ЛВ. Сурфактантное состояние синовиальной жидкости у больных гонартрозом. *Травма*. 2013;14(3):78-81.
4. Хитров НА. Современные возможности имплантатов синовиальной жидкости при остеоартрозе. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(7):499-502.
5. Загородний НВ, Карпович НИ, Скворцов ДВ. Клинико-биомеханическое обоснование внутрисуставной инъекционной терапии пациентов с гонартрозом. *Клиническая практика*. 2015;1(21):35-41.
6. Rivera F, Bertignone L, Grandi G. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J. Orthop. Traumatol.* 2016;17(1):27-33.
7. Novochadov VV. Growth factor technologies in cartilage tissue engineering (review). *Eur. J. Mol. Biotech.* 2013;1:28-37.
8. Tiku ML, Sabaawy HE. Cartilage regeneration for treatment of osteoarthritis: a paradigm for nonsurgical intervention. *Ther. Adv. Muscu-loskelet Dis.* 2015;7(3):76-87.
9. Zhang W, Ouyang H, Dass CR, Xu J. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Citation: Bone Research*. 2016; 4 (15040):doi:10.1038/boneres.2015.40.
10. Демкин СА, Маланин ДА, Рогова ЛН, Демешенко МВ. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с гонартрозом III стадии. *Травматология и ортопедия России*. 2014;3(73):52-59.
11. Князюк АС, Лычиков АН, Зиновкин ДА, Надиров ЭА, Бонцевич ДН. Влияние нового антибактериального шовного материала на течение раневого процесса в эксперименте. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;43(11):48-53.
12. Лычиков АН, Осипов ББ, Скуратов АГ, Зиновкин ДА, Михасев АМ. Модель токсического поражения печени у кроликов. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;44(2):45-50.
13. Кабешев БО, Зиновкин ДА, Бонцевич ДН, Надиров ЭА. Влияние хирургического шовного материала, модифицированного наночастицами серебра, на течение воспалительного раневого процесса *in vivo* в условиях микробной контаминации. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014;40(2):109-115.
14. Николаев ВИ, Зиновкин ДА. Перспективные возможности внутрисуставного введения лекарственного средства «Мукосат» при остеоартрозе. В: Лычиков АН ред. Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию основания учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». Гомель, РБ. УО «ГомГМУ»; 2016. С. 716-717.
15. Николаев ВИ, Ермаков СФ, Зиновкин ДА. Влияние хондроитин сульфата на трибологические характеристики суставного хряща. В: Адериха ВН ред. ПОЛИКОМТРИБ-2015 Тезисы докладов международной научно-технической конференции; 2015: Гомель, ИММС им В.А. Белого НАН РБ; 2015. 266 с.

Хрящевая метаплазия определялась в пяти случаях только в экспериментальной группе, что указывало на наличие статистически значимых различий ( $p = 0,012$ ).

#### Заключение

Патоморфологические изменения, наблюдаемые в суставах, в которые вводили СК человека, схожи с изменениями при введении хондроитинсульфата [14, 15]. Полученные данные являются подтверждением того, что внутрисуставное введение СК человека не вызывает воспалительных реакций, обладает стимулирующим действием на хрящ метафизарной пластинки кости, а также вызывает хрящевую метаплазию губчатого вещества кости у экспериментальных животных, что указывает на его выраженный регенеративный потенциал в отношении хрящевой ткани.

#### REFERENCES

1. Ermakov S, Beletskii A, Eismont O, Nikolaev V. Liquid Crystals in Biotribology: Springer; 2015. 211 p.
2. Kotel'nikov GP, Larcev JuV, Mahova AN. Sravnitel'naja ocenka strukturnyh izmenenij tkanej sustava pri razlichnyh modeljah jeksperimental'nogo artroza. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2006;87(6):31-35. (in Russ.)
3. Lukashenko LV. Surfaktantnoe sostojanie sinovial'noj zhidkosti u bol'nyh gonartrozom. *Travma*. 2013;14(3):78-81. (in Russ.)
4. Hitrov NA. Sovremennye vozmozhnosti implantatov sinovial'noj zhidkosti pri osteoartroze. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014;22(7):499-502. (in Russ.)
5. Zagorodnij NV, Karpovich NI, Skvorcov DV. Kliniko-biomechanicheskoe obosnovanie vnutrisustavnoj injekcionnoj terapii pacientov s gonartrozom. *Klinicheskaja praktika*. 2015;1(21):35-41. (in Russ.)
6. Rivera F, Bertignone L, Grandi G. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J. Orthop. Traumatol.* 2016; 17 (1): 27-33.
7. Novochadov VV. Growth factor technologies in cartilage tissue engineering (review). *Eur. J. Mol. Biotech.* 2013;1:28-37
8. Tiku ML, Sabaawy HE. Cartilage regeneration for treatment of osteoarthritis: a paradigm for nonsurgical intervention. *Ther. Adv. Muscu-loskelet Dis.* 2015;7 (3):76-87.
9. Zhang W, Ouyang H, Dass CR, Xu J. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Citation: Bone Research*. 2016; 4 (15040): doi:10.1038/boneres.2015.40.
10. Demkin SA, Malanin DA, Rogova LN, Demeshhenko MV. Obogashhennaja trombocitami autologichnaja plazma v lechenii pacientov s gonartrozom III stadii. *Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2014;3(73):52-59. (in Russ.)
11. Knjazjuk AS, Lyzиков AN, Zinovkin DA, Nadyrov JeA, Bonevich DN. Vlijanie novogo antibakterial'nogo shovnogo materiala na techenie ranevogo processa v jeksperimente. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2015;43(11):48-53. (in Russ.)
12. Lyzиков AN, Osipov BB, Skuratov AG, Zinovkin DA, Mihasev AM. Model' toksicheskogo porazhenija pečeni u krolikov. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2015;44(2):45-50. (in Russ.)
13. Kabeshev BO, Zinovkin DA, Bonevich DN, Nadyrov JeA. Vlijanie hirurgicheskogo shovnogo materiala, modifitsirovannogo nanochasticami serebra, na techenie vospalitel'nogo ranevogo processa *in vivo* v uslovijah mikrobnoj kontaminacii. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2014;40(2):109-115. (in Russ.)
14. Nikolaev VI, Zinovkin DA. Perspektivnye vozmozhnosti vnutrisustavnogo vvedenija lekarstvennogo sredstva «Mukosat» pri osteoartroze. V: Lyzиков AN red. Sbornik nauchnyh statej Respublikanskoj nauchno-prakticheskoi konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhennoj 25-letiju osnovanija uchrezhdenija obrazovanija «Gomel'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet». Gomel', RB. UO «GomGMU»; 2016. P. 716-717. (in Russ.)
15. Nikolaev VI, Ermakov SF, Zinovkin DA. Vlijanie hondroitin sul'fata na tribologicheskie harakteristiki sustavnogo hrjashha. V: Aderiha VN red. POLIKOMTRIB-2015 Tezisy dokladov mezhdunarodnoj nauchno-tehnicheskoi konferencii; 2015: Belarusi; IMMS im V.A. Belogo NAN RB; 2015. 266 p. (in Russ.)