

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-3-121-126

ОСТЕОЗАМЕЩАЮЩИЕ СВОЙСТВА СКЕЛЕТА АКВАКУЛЬТУР СКЛЕРАКТИНИЕВЫХ КОРАЛЛОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.А. Попов¹, В.А. Кирсанова², И.К. Свиридова², С.А. Ахмедова², М.М. Филюшин²,
Н.С. Сергеева^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель. Оценка на модели окончатого дефекта бедренной кости крыс остеозамещающих свойств скелета аквакультур кораллов (СКАК) *P. verrucosa* и *A. abrotanoides* в сравнительном аспекте со скелетом кораллов *A. cervicornis* из естественных поселений (СКЕП). **Материалы и методы.** СКАК, выращенные на базе Российско-Вьетнамского тропического научно-исследовательского технологического центра, и СКЕП очищали от органических остатков, дробили на гранулы размером 300–600 мкм, стерилизовали γ -облучением (24 кГр) и использовали для заполнения окончатого дефекта бедренных костей крыс. Сформировано 3 группы животных (по количеству типов образцов скелета кораллов). В сроки 3, 6, 9, 12 недель по 2 животных выводили из эксперимента. Ткани из зоны имплантации фиксировали, декальцинировали и изготавливали из них гистологические препараты. **Результаты.** Принципиальных отличий в динамике замещения новообразованной костной тканью костного дефекта, заполненного СКЕП и СКАК, не выявлено. СКАК, как и СКЕП, были биосовместимыми и не вызывали воспалительных реакций в зоне имплантации. Установлена хорошая консолидация гранул СКАК с материнским ложе в области дефекта. Скорость их биорезорбции также оказалась сходной. Уже через 3 недели после имплантации над зоной дефекта разрасталась надкостница и началось формирование костной ткани путем периостального остеогенеза. К 12-й неделе область дефекта заполнялась новообразованной губчатой костной тканью с зонами гемопоэза между костными балками. **Заключение.** Скелет аквакультур кораллов *P. verrucosa* и *A. abrotanoides* обладает сходными со скелетом кораллов *A. cervicornis* из естественных поселений остеопластическими свойствами.

Ключевые слова: аквакультуры кораллов, остеопластические свойства, окончатый дефект бедренной кости крысы.

BONE REPLACEMENT PROPERTIES OF CORAL SKELETONS FROM AQUACULTURES (EXPERIMENTAL STUDY)

А.А. Попов¹, В.А. Кирсанова², И.К. Свиридова², С.А. Ахмедова², М.М. Филюшин²,
Н.С. Сергеева^{1, 2}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch of Federal Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. The assessment of bone replacement properties of coral skeletons from aquacultures (CSAC) of *P. verrucosa* and *A. abrotanoides*, using the *in vivo* model of rat femur marginal excision, compared to coral skeleton of *A. cervicornis* from natural settlements (CSNS). **Materials and methods.** CSAC that were grown at the Russian-

Для корреспонденции: Сергеева Наталья Сергеевна. Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.
Тел. (495) 945-74-15. E-mail: prognos.06@mail.ru

For correspondence: Sergeeva Natalia Sergeevna. Address: 3, 2 Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation.
Tel. (495) 945-74-15. E-mail: prognos.06@mail.ru

Vietnam Tropical Research Technological center, as well as CSNS were purified from organic residues, then fractionated into granules with the diameter 300–600 μm , sterilized by the gamma radiation (24 kGy) and used to fill the bone defects in rat femurs. Three groups of animals were formed according to the number of types of coral skeletons samples. Every 3 weeks (up to 12 weeks) 2 animals were taken out of the experiment and sacrificed. Excised tissues from zones of implantation were fixed, decalcified in EDTA, and then histological slides stained with hematoxylin-eosin were prepared. **Results.** Performed morphological analysis revealed the similarity in the dynamic of bone defects substitution with newly formed bone tissue after implantation of CSAC or CSNS. CSAC and CSNS were biocompatible and did not cause inflammatory reactions in the implantation zone. In case of CSAC granules, the good consolidation of material with margins of bone defects took place. The bioresorption rates for both materials were also similar. Three weeks after implantation, the periosteum expanded over the area of the defect and initiated the formation of bone tissue by periosteal osteogenesis. At the end of 12th week, the area of defect was filled with newly formed cancellous bone tissue containing loci of hematopoiesis between the bone trabeculae. **Conclusion.** Coral skeletons from aquacultures of *P. verrucosa* and *A. abrotanoides* demonstrate evident osteoplastic properties that are similar to the properties of *A. cervicornis* coral skeletons grown in natural settlements.

Key words: coral aquacultures, osteoplastic properties, marginal excision of the rat femur.

ВВЕДЕНИЕ

Использование для замещения дефектов костных тканей материалов природного происхождения в ряде случаев обеспечивает формирование органотипических структур в зоне имплантации. В частности, хорошие остеозамещающие свойства показаны для скелета кораллов из естественных поселений (СКЕП) [1–4], некоторых производных хитина [5], альгинатов, полиоксиалканоатов [6], фиброина шелка [7]. Однако широкое внедрение ряда из них в клиническую практику ограничено дороговизной (фиброин шелка), сложностями добычи и/или стандартизации состава (СКЕП). Это заставляет разрабатывать альтернативные способы их получения.

Ранее нами были показаны блестящие остеозамещающие свойства СКЕП *A. cervicornis* [8]. Благодаря развитой поверхности и сквозной пористости они быстро заселялись остеогенными предшественниками, а скорость их биodeградации соответствовала скорости неоостеогенеза, что обеспечивало органотипическое замещение в зоне костного дефекта. Однако ограничение добычи СКЕП индуцировало исследования остеозамещающих свойств их аквакультур. Сотрудниками ФГУН «ИПЭиЭ им. А.Н. Северцова РАН» на базе Российско-Вьетнамского тропического научно-исследовательского технологического центра были подобраны климатические условия выращивания аквакультур ряда видов *Pocillopora* и *Acropora*, исследованы их физико-химические свойства и показано сходство архитектоники СКАК и СКЕП и достоверно более высокая прочность СКАК [9]. Далее нами были показаны хорошие матриксные (для клеток) свойства СКАК и их биосовместимость в подкожном тесте на мелких лабораторных животных [10–12].

Целью настоящего этапа работы была оценка остеозамещающих потенциалов СКАК в сравнительном аспекте со СКЕП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Очистку образцов СКАК (*Pocillopora verrucosa* и *Acropora abrotanoides*) и СКЕП (*Acropora cervicornis*) от органических остатков осуществляли в несколько этапов. На первом этапе ветви скелета кораллов подвергали грубой механической очистке щеткой подходящего размера с жесткой синтетической щетиной под струей проточной воды. Для удаления органических остатков скелет обрабатывали 5,0–7,5% раствором гипохлорита натрия (в течение суток), после чего многократно отмывали сначала в проточной, затем в дистиллированной воде в ультразвуковой мойке («Finnsonic», Финляндия, 40 КГц, 60 °C, 15 мин). Далее ветви кораллов механически измельчали на планетарной шаровой мельнице («Retch», Германия) до размера частиц 300–600 мкм. На втором этапе для очистки пор кораллов от коралловой пыли частицы тщательно отмывали в нескольких порциях дистиллированной воды, повторно обрабатывали 3% раствором гипохлорита натрия (3–5 минут) и еще раз отмывали дистиллированной водой. На заключительном этапе пробоподготовки частицы кораллов отмывали с помощью УЗ в описанном выше режиме, высушивали в термостате, раскладывали в пенициллиновые флаконы и стерилизовали γ -облучением (24 КГр).

Для оценки остеозамещающих потенциалов образцов СКАК и СКЕП половозрелым крысам – самцам линии Wistar весом 180–200 г (питомник лабораторных животных «Филиал Андреевка ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства») формировали костный дефект («окончатый дефект» большеберцовой кости). Операцию осуществляли под наркозом: животным проводили предварительную седацию 0,25% раствором дроперидола (0,5 мл, внутривенно), а затем внутримышечно вводили 0,25% раствор кетамина (0,25 мл). Далее в положе-

нии животного на спине по внутренней медиальной поверхности правого бедра, отступив от коленного сустава приблизительно 5 мм, производили кожный разрез протяженностью 2–2,5 см. Кожу отсепааровывали, производили мобилизацию мышц голени отведением их в сторону и обнажали тело большеберцовой кости. Для исключения физиологической регенерации костной ткани кость очищали от надкостницы. Затем на границе верхней и средней трети кости посредством бора формировали «окончатый» дефект (длина 6–8 мм, ширина 1,5–2,0 мм, глубина 2,5–3,0 мм), проникающий в костный канал, который очищали от костного мозга. Область дефекта заполняли стерильными гранулами СКАК или СКЕП, далее операционную рану послойно ушивали.

Были сформированы 3 группы животных по 10 особей в соответствии с тремя видами имплантированных материалов: СКАК *P. verrucosa* и *A. abrotanoides* и СКЕП *A. cervicornis*. Через 3, 6, 9 и 12 недель после имплантации материалов в область костного дефекта осуществляли забор материала для морфологического исследования с выведением животных из эксперимента (под эфирным наркозом по два животных на каждый срок). Производили распил большеберцовой кости, костный фрагмент, включающий зону дефекта, извлекали и помещали в 10% забуференный формалин для фиксации (7 суток). Затем материал декальцинировали в 0,3 М растворе ЭДТА (37 °С, 28–30 суток). На протяжении этого этапа осуществляли контроль за ходом декальцинации и производили замену декальцинирующей жидкости на свежую порцию. Когда материал становился эластичным, удаляли остатки ЭДТА путем быстрого ополаскивания в проточной воде, осуществляли дегидратацию образцов и заключали их в парафин. После приготовления срезов их окрашивали гематоксилин-эозином и проводили световую микроскопию на микроскопе Nikon Eclipse Ti (Япония).

При оценке остеокондуктивных свойств образцов СКАК и СКЕП обращали внимание на наличие/отсутствие признаков воспаления в зоне имплантации, прослеживали эволюцию остеопластического материала в зоне дефекта: отмечали морфологические признаки его биодеградации и вид сформированной *de novo* ткани, а также клеточный состав регенерата, качество его консолидации с материнским ложе и сроки формирования органотипически зрелой костной ткани.

Исследования на животных были выполнены при соблюдении международных правил биоэтики в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правил гуманного отношения к лабораторным животным. На протяжении экспериментов животные содержались в виварии, оснащенной операционными и мани-

пуляционными, в условиях стандартного пищевого и водного рационов, режимов освещения и влажности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты гистологических исследований СКАК *P. verrucosa* и *A. abrotanoides* в сравнении со СКЕП *A. cervicornis* показали, что принципиальных различий в динамике замещения костного дефекта этими материалами не наблюдается.

Так, через 3 недели после имплантации над костным дефектом произошло восстановление надкостницы из грубоволокнистой соединительной ткани. Гранулы скелета кораллов в этой зоне (представленные на гистологических препаратах в виде пустот после декальцинации) были замурованы в надкостницу (рис., а1, б1, в1). В ряде полей зрения на границе соединительной ткани и гранул визуализировались остеокласты. В некоторых местах «языки» надкостницы вдавались в зону костного дефекта с активизацией периостального остеогенеза. На отдельных препаратах было видно, что зоны дефекта начинают замещаться губчатой костной тканью с очагами гемопоэза (рис., а2, б2, в2).

Через 6–9 недель после имплантации процесс замещения костного дефекта путем неоостеогенеза продолжался: в операционной зоне наблюдалось активное образование губчатой костной ткани, между балками которой визуализировались очаги костномозгового кроветворения (рис., а3, б3, в3). В отдельных полях зрения отмечалось формирование компактной костной ткани между надкостницей и губчатой костной тканью. Зона дефекта в эти сроки почти полностью была замещена новообразованной костной тканью. Однако остеогенез нельзя признать завершенным из-за наличия небольших зон обызвествления в губчатой костной ткани.

Через 12 недель после имплантации наблюдалось почти полное завершение процесса остеогенеза с органотипическим замещением зоны дефекта губчатой костной тканью с островками костного мозга между балками костной ткани, зачатками остеонов и ободком компактной костной ткани, прилегающим к надкостнице (рис., а4, б4, в4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование СКЕП для замещения костных дефектов обосновано их подходящим химическим составом (карбонат кальция), прочностными свойствами, превосходящими таковые у керамических кальций-фосфатных материалов, благодаря арагонитовой кристаллической решетке [13, 14] и примесному составу, близкому к микроэлементному составу костной ткани [15]. Кроме того, выраженная зависимость скорости их пассивной деградации от pH и способность остеокластов разрушать арагонит, т. е. обеспечивать его активную биодеградацию, обес-

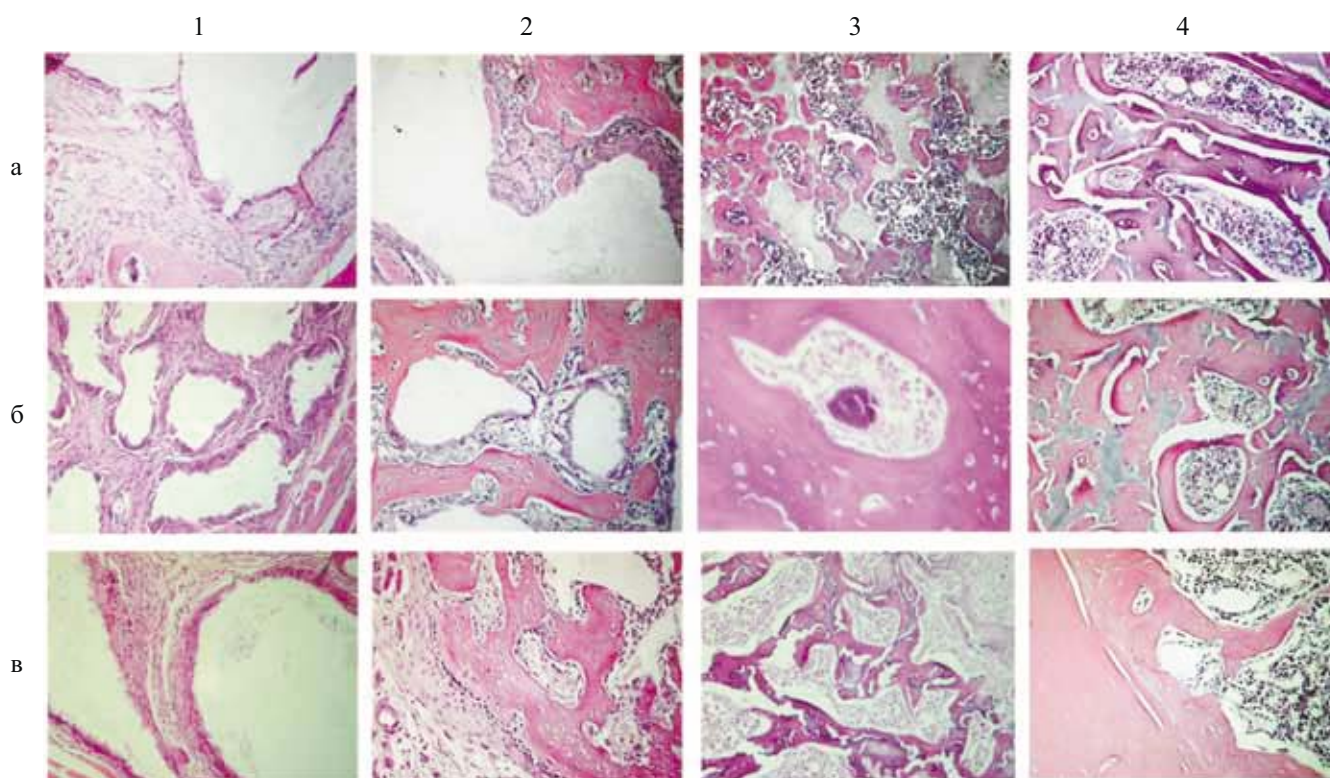


Рис. Динамика замещения костного дефекта гранулами СКАК *P. verrucosa* (а) и *A. abrotanoides* (б) и СКЕК *A. cervicornis* (в): 1, 2 – 3 нед.; 3 – 6 нед.; 4 – 12 нед. после имплантации

Fig. Dynamics of bone defect substitution by granules of CSAC of *P. verrucosa* (а) and *A. abrotanoides* (б) and CSNS of *A. cervicornis* (в): 1, 2 – 3 weeks; 3 – 6 weeks; 4 – 12 weeks after implantation

печивают скорость утилизации скелета кораллов в костном дефекте, скоординированную со скоростью неоостеогенеза. А сквозная пористость кораллов обеспечивает их быстрое заселение клетками и остеогенез по всему объему имплантата. Отсутствие в их структуре соединений фосфора, как показывают эксперименты, не является препятствием для их использования в качестве остеозамещающего материала [16–19]. Источником фосфора, вероятно, в этом случае служит АТФ. И сегодня ряд коммерческих организаций предлагают на медицинском рынке изделия на основе СКЕП для замещения костных дефектов разной величины и конфигурации («Силориф», Россия; «Bioscoral», Франция; «BoneMedik», Ю. Корея). Однако техногенные (испытания ядерного и других видов оружия в Мировом океане) и экологические (подводные извержения вулканов) воздействия могут приводить к нежелательным сдвигам в микроэлементном составе СКЕП из разных акваторий, в частности, к возрастанию содержания радиоактивных изотопов, серы, мышьяка и т. д. В совокупности с запретом многих стран на добычу СКЕП на прибрежных материковых шельфах это создает определенные трудности и ограничения в добыче СКЕП и диктует необходимость контроля элементного состава всех образцов этого сырья.

Альтернативой СКЕП является скелет их аквакультур, использованный для замещения костных дефектов у лабораторных животных в настоящей работе. Аквакультуры кораллов были получены на базе Российско-Вьетнамского тропического научно-исследовательского технологического центра сотрудниками ФГБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН» (руководитель проекта Т.А. Бритаев).

Выращивание СКАК на носителях в толще воды в прибрежной зоне, в секторе, защищенном от волн, в естественном микроокружении, обеспечило получение СКАК, по своей прочности превосходящих соответствующие СКЕП, причем сходные между собой по микроэлементному составу [14].

В настоящем исследовании для замещения окончательных костных дефектов бедра крыс использованы гранулированные образцы СКАК двух семейств – *P. verrucosa* и *A. abrotanoides*. В качестве образцов сравнения использовали СКЕП *A. cervicornis*, изученные нами с этой же целью ранее [20, 21]. В соответствии с количеством видов образцов было сформировано 3 группы животных. Исследовали гистологические препараты из зоны дефекта в сроки до 12 недель. Принципиальных отличий в динамике замещения новообразованной костной тканью дефекта, заполненного СКЕП и СКАК, не выявлено. СКАК,

как и СКЕП, были биосовместимыми и не вызывали воспалительных реакций в зоне имплантации. Скорость их биорезорбции также оказалась сходной. Установлена хорошая консолидация гранул СКАК с материнским ложе в области дефекта. Уже через 3 недели после имплантации над зоной дефекта разрасталась надкостница и начиналось формирование костной ткани путем периостального остеогенеза. К 12-й неделе область дефекта заполнялась новообразованной губчатой костной тканью с зонами гемопоэза между костными балками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скелет аквакультур кораллов *P. verrucosa* и *A. abrotanoides* обладает сходными со скелетом кораллов *A. cervicornis* из естественных поселений остеопластическими свойствами.

Авторы благодарят проф. Т.А. Бритаева и его сотрудников за предоставленные образцы СКАК и обсуждение результатов исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ulf M, Wikesjö E, Chong-Kwan K. Periodontal healing in one-wall intra-bony defects in dogs following implantation of autogenous bone or a coral-derived biomaterial. *Journal Of Clinical Periodontology*. 2005; 32 (6): 583–589. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00729.x. PMID: 15882215.
2. Puvaneswary S, Balaji Raghavendran HR, 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. *Int J Med Sci*. 2013; 10 (12): 1608–1614. doi: 10.7150/ijms.6496. PMID: 24151432.
3. Chen F, Chen S, Tao K, Feng X, Liu Y, Lei D et al. Marrow-derived osteoblasts seeded into porous natural coral to prefabricate a vascularised bone graft in the shape of a human mandibular ramus: experimental study in rabbits. *Oral Maxillo fac. Surg*. 2004; 42: 532–537. doi: 10.1016/j.bjoms.2004.08.007. PMID: 15544883.
4. Cui L, Liu B, Liu G, Zhang W, Cen L, Sun J et al. Repair of cranial bone defects with adipose derived stem cells and coral scaffold in a canine model. *Biomaterials*. 2007; 28 (36): 5477–5486. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.08.042. PMID: 17888508.
5. Гурин АН, Комлев ВС, Федотов АЮ, Берковский АЛ, Мамонов ВЕ, Григорьян АС. Сравнительная характеристика материалов на основе хитозана, альгината и фибрина в комплексе с β-трикальцийфосфатом для остеопластики (экспериментально-морфологическое исследование). *Стоматология*. 2014; 1: 4–10. Gurin AN, Komlev VS, Fedotov Alu, Berkovskii AL, Mamonov VE, Grigor'ian AS. Comparative study of osteoplastic materials based on chitosan, alginate or fibrin with tricalcium phosphate. *Stomatology*. 2014; 1: 4–10. [In Russ, English abstract].
6. Мураев АА, Бонартцев АП, Газхва ЮВ, Рябова ВМ, Волков АВ, Жаркова ИИ и др. Разработка и доклинические исследования ортотопических костных имплантатов на основе гибридной конструкции из поли-3-оксибутирата и альгината натрия. *Современные технологии в медицине*. 2016; 8 (4): 42–50. Muraev AA, Bonartsev AP, Gazhva YuV, Riabova VM, Volkov AV, Zharkova II et al. Development and preclinical studies of orthotopic bone implants based on a hybrid construction from poly(3-hydroxybutyrate) and sodium alginate. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016; 8 (4): 42–50. [In Russ, English abstract] doi: 10.17691/stm2016.8.4.06.
7. Котлярова МС, Архипова АЮ, Мойсенович АМ, Куликов ДА, Куликов АВ, Коньков АС и др. Биорезорбируемые скаффолды на основе фиброина для регенерации костной ткани. *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология*. 2017; 72 (4): 222–228. Kotliarova MS, Arkhipova AY, Moysenovich AM, Kulikov DA, Kulikov AV, Kon'kov AS et al. Bioresorbable Scaffolds Based on Fibroin for Bone Tissue Regeneration. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*. 2017; 72 (4): 222–228. [In Russ, English abstract].
8. Свиридова ИК, Сергеева НС, Франк ГА, Тепляков ВВ, Кирсанова ВА, Ахмедова СА и др. Скелет натуральных кораллов сем. *Acropora* в замещении дефекта костной ткани у мелких и крупных лабораторных животных. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2010; 5 (4): 43–48. Sviridova IK, Sergeeva NS, Frank GA, Teplyakov VV, Kirsanova VA, Akhmedova SA et al. A skeleton of *Acropora* corals in replacing bone tissue defects in small and large laboratory animals. *Cellular Transplantation and Tissue Engineering*. 2010; 5 (4): 43–48. [In Russ, English abstract].
9. Бритаев ТА, Михеев ВН. Агрегированное размещение склерактиниевых кораллов влияет на структуру ассоциированных с ними симбиотических сообществ. *Доклады Академии наук*. 2013; 448 (5): 614–617. doi: 10.7868/S0869565213050289. Britaev TA, Miheev VN. Agregirovannoe razmeshchenie skleraktinievyh korallov vliyaet na strukturu associirovannyh s nimi simbioticheskikh soobshchestv. *Doklady Akademii nauk*. 2013; 448 (5): 614–617. doi: 10.7868/S0869565213050289.
10. Сергеева НС, Свиридова ИК, Баринов СМ, Комлев ВС, Кирсанова ВА, Ахмедова СА и др. Комплексное изучение природных кораллов для решения проблем реконструкции/инженерии костной ткани. II. Изучение биосовместимости и остеокондуктивных потенциалов природных кораллов. *Журнал технологии живых систем*. 2012; 9 (10): 23–30. Sergeeva NS, Sviridova IK, Barinov SM, Komlev VS, Kirsanova VA, Akhmedova SA et al. Complex study of natural corals for bone tissue reconstruction/engineering. II. The study of biocompatibility and osteoconductive properties of natural corals. *Technologies of Living Systems*. 2012; 9 (10): 23–30. [In Russ, English abstract].

11. Сергеева НС, Свиридова ИК, Франк ГА, Кирсанова ВА, Ахмедова СА, Попов АА и др. Критерии биосовместимости материалов, предназначенных для замещения костных дефектов. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2014; 2: 110–116. *Sergeeva NS, Sviridova IK, Frank GA, Kirsanova VA, Akhmedova SA, Popov AA et al. Kriterii biosovmestimosti materialov, prednaznachennyh dlya zameshcheniya kostnyh defektov. Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine*. 2014; 2: 110–116.
12. Сергеева НС, Бритаев ТА, Свиридова ИК, Ахмедова СА, Кирсанова ВА, Попов АА и др. Скелет аквакультур склерактиниевых кораллов как возможный 3D-матрикс для клеточных культур и инженерии костной ткани. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 10: 494–498. *Sergeeva NS, Britaev TA, Sviridova IK, Akhmedova SA, Kirsanova VA, Popov AA et al. Scleractinium Coral Aquaculture Skeleton: a Possible 3D Scaffold for Cell Cultures and Bone Tissue Engineering. Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 10: 494–498. [In Russ, English abstract].
13. Wu YC, Lee TM, Chiu KH, Shaw SY, Yang CY. A comparative study of the physical and mechanical properties of three natural corals based on the criteria for bone-tissue engineering scaffolds. *J Mater Sci: Mater Med*. 2009; 20:1273–1280. doi: 10.1007/s10856-009-3695-3. PMID: 19267261.
14. Попов АА, Сергеева НС, Бритаев ТА, Комлев ВС, Свиридова ИК, Кирсанова ВА и др. Некоторые физико-химические и биологические характеристики образцов скелета аквакультур склерактиниевых кораллов, предназначенных для реконструкции/инженерии костной ткани. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 4: 490–495. *Popov AA, Sergeeva NS, Britaev TA, Komlev VS, Sviridova IK, Kirsanova VA et al. Some Physical, Chemical, and Biological Parameters of Samples of Scleractinium Coral Aquaculture Skeleton Used for Reconstruction/Engineering of the Bone Tissues. Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 4: 490–495. [In Russ, English abstract] doi 10.1007/s10517-015-3001-y.
15. Macha LJ, Ben-Nissan B. Marine Skeletons: Towards Hard Tissue Repair and Regeneration. *Mar Drugs*. 2018; 16 (7): 225. doi: 10.3390/md16070225. PMID: 30004435.
16. Manassero M, Viateau V, Deschepper M, Oudina K, Logeart-Avramoglou D, Petite H et al. Bone Regeneration in Sheep Using Acropora Coral, a Natural Resorbable Scaffold, and Autologous Mesenchymal Stem Cells. *Tissue engineering: part A*. 2013; 19 (13): 1554–1563. doi: 10.3390/md16070225. PMID: 23427828.
17. Rocha RJ, Silva AM, Fernandes MH, Cruz IC, Rosa R, Calado R. Contrasting Light Spectra Constrain the Macro and Microstructures of Scleractinian Corals. *PLoS One*. 2014 9 (8): e105863. doi: 10.1371/journal.pone.0105863. PMID: 25170981.
18. Liu G, Zhang Y, Liu B, Sun J, Li W, Cui L. Bone regeneration in a canine cranial model using allogeneic adipose derived stem cells and coralscaffold. *Biomaterials*. 2013; (11): 2655–2664. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.004. PMID: 23343633.
19. Green DW, Ben-Nissan B, Yoon KS, Milthorpe B, Jung HS. Natural and Synthetic Coral Biomineralization for Human Bone Revitalization. *Trends Biotechnol*. 2017; (1): 43–54. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.10.003. PMID: 27889241.
20. Сергеева НС, Свиридова ИК, Баринов СМ, Комлев ВС, Кирсанова ВА, Ахмедова СА и др. Комплексное изучение природных кораллов для решения проблем реконструкции/инженерии костной ткани. I. Изучение физико-химических и матриксных (для клеток) свойств природных кораллов. *Технологии живых систем*. 2012; 9 (8): 3–13. *Sergeeva NS, Sviridova IK, Barinov SM, Komlev VS, Kirsanova VA, Akhmedova SA et al. Complex study of natural corals for bone tissue reconstruction/engineering. I. The study of physicochemical and cell matrix properties of natural corals. Technologies of Living Systems*. 2012; 9 (8): 3–13. [In Russ, English abstract].
21. Тепляков ВВ, Мыслевцев ИВ, Бухаров АВ, Сергеева НС, Франк ГА, Свиридова ИК и др. Скелет кораллов семейства *Acropora* в качестве материала для замещения костных дефектов у больных с доброкачественными опухолями костей (экспериментально-клиническое исследование). *Российский онкологический журнал*. 2011; 3: 32–35. *Teplyakov VV, Myslevcev IV, Buharov AV, Sergeeva NS, Frank GA, Sviridova IK et al. Skelet korallorv semejstva Acropora v kachestve materiala dlya zameshcheniya kostnyh defektov u bol'nyh s dobrokachestvennymi opuholyami kostej (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie). Rossijskij onkologicheskij zhurnal*. 2011; 3: 32–35.

Статья поступила в редакцию 11.06.2019 г.
The article was submitted to the journal on 11.06.2019