

## ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ ЧРЕСКОЖНЫХ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ ТИТАНА У КРОЛИКОВ

**Осипова Елена Владимировна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии

**Шипицына Ирина Владимировна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии

**Еманов Андрей Александрович**, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник экспериментальной лаборатории

ФГБУ РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России

640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; тел.:8 (3522) 41-52-27; e-mail: A\_Eman@list.ru

**Ключевые слова:** чрескожная остеointеграция, импланты из титана, кролики, лейкоформула, эритроциты, гемоглобин

В статье представлены результаты исследования показателей периферической крови кроликов после остеointеграции чрескожных имплантатов из титана. Эксперименты выполнены на 10 клинически здоровых кроликах породы Шиншила в возрасте от 6 до 10 месяцев, средний вес  $-3,4 \pm 0,2$  кг. Контрольную группу ( $n=30$ ) составили животные в возрасте от 6 до 10 месяцев и массой  $3,2 \pm 0,4$  кг. Исследование крови проводили до операции, на 21 и 84 сутки и 5 месяцев после операции. Картина крови у животных опытной группы характеризовалась умеренными эритроцитопенией и лейкоцитозом, снижением концентрации гемоглобина и повышением концентрации тромбоцитов. Наблюдаемое со стороны белой крови увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов и появление молодых форм (метамиелоцитов) свидетельствовало о регенеративном виде ядерного сдвига. При анализе показателей красной крови у всех животных через 21 сутки эксперимента наблюдали значимое уменьшение количества эритроцитов, сохраняющееся до 84 суток, по сравнению с контрольной группой и дооперационными значениями. Уменьшение числа эритроцитов приводило к значимому снижению концентрации гемоглобина и гематокрита. Одновременно незначительно изменялись размеры эритроцитов, увеличивалась ширина их распределения по объему. Тенденция к снижению отмечена также в содержании (МСН) и концентрации (МСНС) среднечеточного гемоглобина в эритроците. Восстановление показателей крови по отношению к дооперационным и контрольным значениям происходило через 5 месяцев эксперимента. Результаты исследования показали, что воспалительный процесс при использовании остеointегрированных чрескожных имплантов для протезирования культей конечностей не выходил за рамки общего адаптационного синдрома, развивающегося после оперативного вмешательства.

### Введение

Ампутация конечности вследствие заболевания или травматического повреждения приводит к нарушению опорно-двигательной функции больного. Психологический и физический дискомфорт, связанные с традиционным протезированием, отрицательно влияет на качество жизни и мобильность пациента. В последние десятилетия активно разрабатывается концепция остеointегрированных чрескожных имплантатов (ОЧИ), позволяющих создавать прямую структурную и функциональную связи между живой костью и поверхностью искусственного металлического имплантата и обеспечивать стабильную фиксацию между реконструированными биологическими тканями и имплантатом [1, 2].

Внутрикостные винтовые имплантаты активно используются в стоматологии и ортопедии. Оптимальным условием для остеointеграции является механическая стабильность имплантата в кости [3, 4]. Однако этот процесс в значительной степени зависит от многих факто-

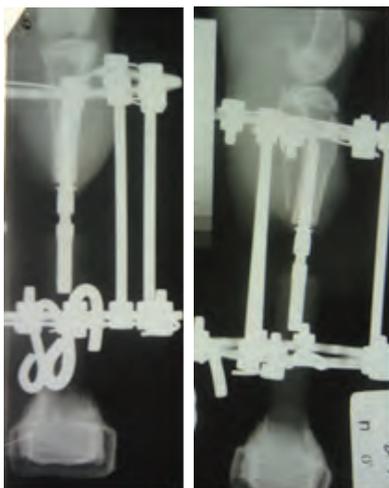
ров, влияющих на взаимодействие имплантата с костью и параоссальными тканями. В частности, такое заболевание, как остеопороз или недостаточное диетическое потребление белка могут не только отрицательно повлиять на качество костной ткани компактной пластинки, но и нарушить процесс остеointеграции имплантатов [5]. И, наоборот, системное лечение остеопороза может улучшать остеointеграцию, положительно влияя на архитектуру и состав костной ткани, формирующейся вокруг имплантатов, что способствует большей механической прочности формирующегося костно-имплантационного блока [6, 7, 8, 9, 10, 11].

Для оценки состояния пациента и его адаптации в до- и послеоперационном периоде традиционно используют общедоступный и объективный метод исследования показателей периферической крови.

Исследованию (или анализу, мониторингу) основных гематологических показателей при ОЧИ посвящены единичные работы, что и определяет актуальность исследования.



а



б



в

**Рис. - Внешний вид имплантата культы трубчатой кости и рентгенограммы прооперированной конечности на этапах эксперимента: а) пластиковый аббатмент; б) рентгенограммы после оперативного вмешательства; в) внешний вид имплантата.**

Цель нашего исследования – оценка состояния периферической крови кроликов после остеointеграции чрескожных имплантатов из титана.

#### **Объекты и методы исследований**

Эксперименты выполнены на 10 клинически здоровых кроликах породы Шиншила в возрасте от 6 до 10 месяцев, средний вес -  $3,4 \pm 0,2$  кг. Контрольную группу ( $n=30$ ) составили животные в возрасте от 6 до 10 месяцев и массой  $3,2 \pm 0,4$  кг.

Все животные содержались в стандартных условиях вивария без ограничения доступа к воде и корму в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите животных (Страсбург, 1986 г). Эксперименты выполнены с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных це-

лей, и законодательства Российской Федерации.

Оперативные вмешательства проводили с соблюдением правил асептики и антисептики. Всем животным под общим наркозом осуществляли ампутацию большеберцовой кости, расверливали костномозговой канал, вкручивали имплантат (рис. в) и прикрепляли аббатмент (рис. а). Далее фиксировали сегмент аппаратом Илизарова, состоящим из двух опор. Для этого проводили перекрест спиц через проксимальный метаэпифиз большеберцовой кости и дистальную часть аббатмента, дистальные спицы были с упорной площадкой (рис. б). Аппарат Илизарова демонтировали через 6 недель.

Кровь у животных забирали из краевой вены уха утром натощак с использованием вакуумных пробирок с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Гематологические показатели: количество лейкоцитов (WBC) и эритроцитов (RBC), концентрацию гемоглобина (HGB), величину гематокрита (HCT), средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW), количество тромбоцитов (PLT), средний объем (MPV) и диапазон распределения (PDW) тромбоцитов определяли на полуавтоматическом гематологическом анализаторе ABX PENTRA 60 (Horiba ABX, Франция-Япония). Исследование крови проводили до операции, на 21 и 84 сутки и 5 месяцев после операции. Лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, под иммерсией при увеличении  $\times 100$ .

Для обработки полученных результатов использовали программное обеспечение AtteStat Версия 13.0. Цифровые данные представлены в виде медианы (Me) и 25% и 75% квартилей ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ). Для проверки гипотезы нормальности распределения в выборках использовали критерий Шапиро-Уилка. Определение статистической значимости различий между выборками проводили с помощью непараметрических критериев Вилкоксона для независимых и связанных выборок. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследований**

Гематологические показатели контрольной и дооперационные значения опытной групп не выходили за пределы физиологической нормы [3].

У всех животных через 21 сутки эксперимента наблюдали значимое уменьшение количества эритроцитов, сохраняющееся до 84 суток, по сравнению с контрольной группой и дооперационными значениями. К концу экс-

Гематологические показатели кроликов на этапах эксперимента

| Гематологический показатель                               | Контрольная группа (n=30) | Опытная группа (n=10)<br>Срок эксперимента |  |  |                                    |
|---|---------------------------|--|--|--|------------------------------------|
|   |                           | до операции                                | 21 сутки   | 84 сутки   | 5 месяцев                          |
| Лейкоциты (WBC), $\times 10^9/\text{л}$                   | 8,7<br>(7,2-10,5)         | 9,1<br>(7,9-10,4)                          | 11,5<br>(8,9-16,6)                                   | 14,7<br>(14,4-15,0)<br>$p_1=0,021$<br>$p_2=0,024$    | 7,8<br>(5,0-10,0)                  |
| Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}/\text{л}$               | 6,8<br>(6,6; 7,2)         | 6,8<br>(6,7; 7,3)                          | 5,8<br>(4,9-6,1)<br>$p_1=0,006$<br>$p_2=0,022$       | 6,0<br>(5,9-6,2)<br>$p_1=0,04$<br>$p_2=0,05$         | 6,6<br>(6,3-7,0)                   |
| Гемоглобин (HGB), г/л                                     | 151,0<br>(141,5; 158,5)   | 154,0<br>(150,3; 158,8)                    | 113,0<br>(91,0-130,5)<br>$p_1=0,006$<br>$p_2=0,017$  | 119,5<br>(111,3-127,8)<br>$p_1=0,042$<br>$p_2=0,041$ | 140,5<br>(132,3-148,8)             |
| Гематокрит (HCT), %                                       | 44,6<br>(42,3; 46,9)      | 44,7<br>(43,7; 47,0)                       | 32,8<br>(28,4- 39,8)<br>$p_1=0,007$<br>$p_2=0,022$   | 35,7<br>(33,6-37,7)<br>$p_1=0,032$<br>$p_2=0,05$     | 42,8<br>(40,0-45,6)                |
| Средний объем эритроцита (MCV), фл.                       | 64,1<br>(62,4; 66,2)      | 64,1<br>(62,7; 66,2)                       | 62,8<br>(57,8-65,8)                                  | 58,8<br>(56,7- 60,9)                                 | 64,2<br>(63,5-65,0)                |
| Среднее содержание гемоглобина (MCH), пг.                 | 21,6<br>(21,1; 22,2)      | 21,8<br>(21,3; 23,1)                       | 20,5<br>(19,3-21,9)                                  | 19,7<br>(18,81-20,6)                                 | 21,2<br>(21,1-21,3)                |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л | 336,0<br>(331,0; 343,5)   | 342,0<br>(336,0; 346,8)                    | 327,0<br>(321,0-334,0)<br>$p_1=0,037$<br>$p_2=0,013$ | 334,5<br>(331,3- 337,8)                              | 334,0<br>(329,5-338,5)             |
| Коэффициент анизотропии эритроцитов (RDW), %              | 13,2<br>(12,7; 14,7)      | 12,8<br>(12,3; 13,1)                       | 13,0<br>(12,4- 13,5)                                 | 13,6<br>(13,6- 13,7)<br>$p_2=0,024$                  | 13,8<br>(13,6-13,9)<br>$p_2=0,011$ |
| Тромбоциты (PLT), $\times 10^9/\text{л}$                  | 400,0<br>(311,0; 463,0)   | 431,5<br>(385,8-458,8)                     | 769,0<br>(674,0-897,0)<br>$p_1=0,004$<br>$p_2=0,017$ | 634,5<br>(630,8-638,3)<br>$p_1=0,038$<br>$p_2=0,024$ | 474,0<br>(463,5-484,5)             |
| Средний объем тромбоцита (MPV), фл.                       | 6,3<br>(6,0; 6,7)         | 6,1<br>(5,7-6,4)                           | 5,7<br>(5,6-6,0)<br>$p_1=0,009$                      | 6,2<br>(5,9-6,6)                                     | 6,3<br>(6,3-6,5)                   |
| Ширина распределения тромбоцитов (PDW), %                 | 8,3<br>(7,4; 9,4)         | 7,9<br>(7,5-8,8)                           | 6,3<br>(6,3-6,7)<br>$p_1=0,011$<br>$p_2=0,041$       | 8,7<br>(7,7-9,6)                                     | 8,9<br>(8,7-9,1)                   |

$p_1$  - по сравнению с контрольной группой

$p_2$  - по сравнению с дооперационными значениями

перимента (5 месяцев после операции) происходило восстановление данного показателя до исходных значений (табл. ).

Уменьшение числа эритроцитов приводило к значимому снижению концентрации гемоглобина и гематокрита. Одновременно незначительно изменялись размеры эритроцитов, увеличивалась ширина их распределения по объему. Тенденция к снижению отмечена также в содержании (MCH) и концентрации (MCHC) среднечеточного гемоглобина в эритроците.

Повышение содержания лейкоцитов происходило за счет нейтрофильных гранулоцитов. Через 21 сутки эксперимента при анализе лей-

кограмм наблюдали сдвиг ядра влево, выражающегося одновременным повышением в 3 раза до 6,0% (5,0-9,0%) ( $p=0,001$ ), количества палочко- и в 2,7 раза до 51,0% (38,5-64,5%) ( $p=0,004$ ) сегментоядерных нейтрофилов, по сравнению с контрольными и дооперационными значениями, и появлением у некоторых животных единичных метамиелоцитов. В то же время отмечали значимое снижение содержания количества лимфоцитов до 35,0% (23,0-52,5%) ( $p=0,003$ ). Количество палочкоядерных нейтрофилов к 84 суткам эксперимента уменьшалось, оставаясь выше контрольных и дооперационных значений, что свидетельствовало о продолжающем-

ся воспалительном процессе. На протяжении эксперимента у всех животных опытной группы в крови отсутствовали базофилы. Колебания эозинофилов и моноцитов были незначительными. Восстановление числа лейкоцитов по отношению к дооперационным и контрольным значениям происходило через 5 месяцев эксперимента.

Концентрация тромбоцитов в опытной группе к 21 суткам эксперимента была выше показателей контрольной группы на 92,3%, дооперационных значений – на 78,2% (табл. 1). Одновременно наблюдали значимое уменьшение размера кровяных пластинок и ширины распределения их по объему. Так же, как и показатели красной и белой крови, показатели тромбоцитов достигали исходных значений к концу эксперимента.

В результате проведенного исследования у животных были выявлены определенные сдвиги в показателях периферической крови, отражающие степень ответной реакции организма на остеоинтегрированную чрескожную имплантацию.

Картина крови у животных опытной группы характеризовалась умеренными эритроцитопенией и лейкоцитозом, снижением концентрации гемоглобина и повышением концентрации тромбоцитов. Наблюдаемое со стороны белой крови увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов и появление молодых форм (метамиелоцитов) свидетельствовало о регенеративном виде ядерного сдвига.

Анализ показателей красной крови свидетельствует о том, что их изменения были связаны с проведением оперативного вмешательства.

Показатели количества тромбоцитов и значения тромбоцитарных индексов в опытной группе на этапах эксперимента находились в пределах физиологической нормы [12]. При этом наблюдали значимое увеличение данных показателей по сравнению с контрольной группой и фоновыми (дооперационными) значениями. Обращает на себя внимание то, что при увеличении количества тромбоцитов происходило снижение тромбоцитарных индексов, а уменьшение количества тромбоцитов, напротив, сопровождалось их повышением, что связано с изменением активности процессов тромбоцитопоза в костном мозге на этапах эксперимента [13]. Данные изменения можно рассматривать как реакцию организма на оперативное вмешательство (индуцированную травму) и сопровождающий ее воспалительный процесс. Известно, что, кроме традиционной роли в

мостазе, тромбоциты как базовая часть системы иммунной защиты организма, взаимодействуя с лейкоцитами, помогают поддерживать и модулировать воспаление, являясь источником медиаторов, участвующих не только в воспалении, но и заживлении и регенерации поврежденных тканей [14, 15].

#### **Выводы**

Таким образом, результаты исследования показали, что воспалительный процесс при использовании остеоинтегрированных чрескожных имплантов для протезирования культей конечностей не выходил за рамки общего адаптационного синдрома, развивающегося после оперативного вмешательства.

#### **Библиографический список**

1. Brånemark, R. A novel osseointegrated percutaneous prosthetic system for the treatment of patients with transfemoral amputation: A prospective study of 51 patients / R. Brånemark, O. Berlin, K. Hagberg, P. Bergh, B. Gunterberg, B. Rydevik // *The Bone & Joint Journal*. - 2014. – Vol. 96-B, № 1. – P. 106–113.
2. Muderis, M. Al. Single-stage osseointegrated reconstruction and rehabilitation of lower limb amputees: the Osseointegration Group of Australia Accelerated Protocol-2 (OGAAP-2) for a prospective cohort study / M. Al. Muderis, W. Lu, K. Tetsworth, B. Bosley, J.J. Li // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7-3.
3. Dayer, R. Low protein intake is associated with impaired titanium implant osseointegration / R. Dayer, R. Rizzoli, A. Kaelin, P. Ammann // *Journal of Bone and Mineral Research*. - 2005. - №21(2). - P. 258–264.
4. Strontium ranelate improves implant osseointegration / L. Maïmoun, T. C. Brennan, I. Badoud, V. Dubois-Ferriere, R. Rizzoli, P. Ammann // *Bone*. – 2010. - №5. - P. 1436–1441.
5. Dayer, R. PTH improves titanium implant fixation more than pamidronate or renutrition in osteopenic rats chronically fed a low protein diet / R. Dayer, T. C. Brennan, R. Rizzoli, P. Ammann // *Osteoporosis International*. - 2010. - №21 (6). - P. 957–967.
6. Lee, K. C. L. Validation of a technique for studying functional adaptation of the mouse ulna in response to mechanical loading. / K. C. L. Lee, A. Maxwell, L. E. Lanyon // *Bone*. – 2002. - №31(3). P. 407–412.
7. Mouse tail vertebrae adapt to cyclic mechanical loading by increasing bone formation rate and decreasing bone resorption rate as shown by time-lapsed in vivo imaging of dynamic bone morphometry / F. M. Lambers, F. A. Schulte, G. Kuhn, ,

DJ Webster, R. Müller // Bone. – 2011. - №49(6). – P. 1340–1350.

8. The influence of implant diameter and length on stress distribution of osseointegrated implants related to crestal bone geometry: a three-dimensional finite element analysis / L. Baggi, I. Cappelloni, M. Di Girolamo, F. Maceri, G. Vairo // Journal of Prosthetic Dentistry. - 2008. - №100(6). P. 422–431.

9. Novel production method of porous surface Ti samples for biomedical application. / L. M. Vasconcellos, F. N. Oliveira, Dde O. Leite, L.G. de Vasconcellos, R.F. do Prado, C.J. Ramos, M.L. Graça, C.A. Cairo, Y.R. Carvalho // Journal of Materials Science. – 2012. – №23(2). P. 357–364.

10. Cochran, D. L. A comparison of endosseous dental implant surfaces / D. L. Cochran // Journal of Periodontology. – 1999. - №70(12). – P. 1523–1539.

11. Hagberg K. Osseointegrated trans-femoral amputation prostheses: prospective results

of general and condition-specific quality of life in 18 patients at 2-year follow-up. / K. Hagberg, R. Branemark, B. Gunterberg, B. Rydevik // Prosthet. Orthot. Int. – 2008. – №32. P. 29-41.

12. Мотузко, Н.С. Справочник клинико-биологических показателей животных / Н.С. Мотузко, Ю.И.Никитин, А.П. Марценюк. - Витебск, 2000. - 30 с.

13. Петрова, О.В. Значение тромбоцитарных индексов у больных, оперированных по поводу хронической ревматической болезни сердца / О.В. Петрова, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов // Клиническая медицина. - 2014. - № 8. С. 20-26.

14. Ripoche, J. Blood platelets and inflammation: their relationship with liver and digestive diseases / J. Ripoche // Clin Res Hepatol Gastroenterol. – 2011. - № 35(5). - P. 353-357.

15. Thomas, M.R. The role of platelets in inflammation / M. R. Thomas, R.F. Storey // Thromb Haemost. – 2015. - № 114(3). – P. 449-458.

## CHANGE OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS AFTER OSTEOINTEGRATION OF TITANIUM PERCUTANEOUS IMPLANTS OF RABBITS

*Osipova E.V., Shipitsyna I.V., Emanov A.A.*

*Federal State Budgetary Institution "Russian Research Center" Restorative Traumatology and Orthopedics "named after academician A.A. Ilizarov" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 640014, Russia, Kurgan, M. Ulyanova st., 6; tel.: 8 (3522) 41-52-27; e-mail: A\_Eman@list.ru*

*Key words: percutaneous osseointegration, titanium implants, rabbits, leukoformula, erythrocytes, hemoglobin*

*The article presents results of a study of the parameters of the peripheral blood of rabbits after osseointegration of titanium percutaneous implants. The experiments were performed on 10 clinically healthy rabbits of Chinchilla breed aged from 6 to 10 months, with an average weight of  $3.4 \pm 0.2$  kg. The control group ( $n = 30$ ) consisted of animals aged from 6 to 10 months and weighing  $3.2 \pm 0.4$  kg. Blood tests were performed before surgery, on 21st and 84th days, and 5 months after surgery. The blood picture of animals of the experimental group was characterized by moderate erythrocytopenia and leukocytosis, a decrease in concentration of hemoglobin and an increase in the concentration of platelets. The increase of the number of stab neutrophils observed in white blood and emergence of young forms (metamyelocytes) indicated a regenerative form of the nuclear shift. When analyzing the red blood parameters of all animals after 21 days of the experiment, a significant decrease in the number of erythrocytes was observed, which persisted up to 84 days compared with the control group and pre-surgery values. Reduction of the number of red blood cells led to a significant decrease in concentration of hemoglobin and hematocrit. At the same time, the size of erythrocytes was slightly changed, the width of their distribution by volume increased. A tendency to decrease is also noted in the content (MCH) and concentration (MCHC) of average cell hemoglobin in the erythrocyte. Recovery of blood parameters in relation to the presurgery and control values occurred after 5 months of the experiment. The results of the study showed that the inflammatory process did not go beyond the extremities of the general adaptation syndrome that develops after surgery in case using osseointegrated percutaneous implants.*

### *Bibliography*

1. Brånemark, R. A novel osseointegrated percutaneous prosthetic system for the treatment of patients with transfemoral amputation: A prospective study of 51 patients / R. Brånemark, O. Berlin, K. Hagberg, P. Bergh, B. Gunterberg, B. Rydevik // The Bone & Joint Journal. - 2014. – Vol. 96-B, № 1. – P. 106–113.

2. Muderis, M. Al. Single-stage osseointegrated reconstruction and rehabilitation of lower limb amputees: the Osseointegration Group of Australia Accelerated Protocol-2 (OGAAP-2) for a prospective cohort study / M. Al. Muderis, W. Lu, K. Tetsworth, B. Bosley, J.J. Li // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7-3.

3. Dayer, R. Low protein intake is associated with impaired titanium implant osseointegration / R. Dayer, R. Rizzoli, A. Kaelin, P. Ammann // Journal of Bone and Mineral Research. - 2005. - №21(2). - P. 258–264.

4. Strontium ranelate improves implant osseointegration / L. Maimoun, T. C. Brennan, I. Badoud, V. Dubois-Ferriere, R. Rizzoli, P. Ammann // Bone. – 2010. - №5. - P. 1436–1441.

5. Dayer, R. PTH improves titanium implant fixation more than pamidronate or renutrition in osteopenic rats chronically fed a low protein diet / R. Dayer, T. C. Brennan, R. Rizzoli, P. Ammann // Osteoporosis International. - 2010. - №21 (6). - P. 957–967.

6. Lee, K. C. L. Validation of a technique for studying functional adaptation of the mouse ulna in response to mechanical loading. / K. C. L. Lee, A. Maxwell, L. E. Lanyon // Bone. – 2002. - №31(3). P. 407–412.

7. Mouse tail vertebrae adapt to cyclic mechanical loading by increasing bone formation rate and decreasing bone resorption rate as shown by time-lapsed in vivo imaging of dynamic bone morphometry / F. M. Lambers, F. A. Schulte, G. Kuhn, DJ Webster, R. Müller // Bone. – 2011. - №49(6). – P. 1340–1350.

8. The influence of implant diameter and length on stress distribution of osseointegrated implants related to crestal bone geometry: a three-dimensional finite element analysis / L. Baggi, I. Cappelloni, M. Di Girolamo, F. Maceri, G. Vairo // Journal of Prosthetic Dentistry. - 2008. - №100(6). P. 422–431.

9. Novel production method of porous surface Ti samples for biomedical application. / L. M. Vasconcellos, F. N. Oliveira, Dde O. Leite, L.G. de Vasconcellos, R.F. do Prado, C.J. Ramos, M.L. Graça, C.A. Cairo, Y.R. Carvalho // Journal of Materials Science. – 2012. – №23(2). P. 357–364.

10. Cochran, D. L. A comparison of endosseous dental implant surfaces / D. L. Cochran // Journal of Periodontology. – 1999. - №70(12). – P. 1523–1539.

11. Hagberg K. Osseointegrated trans-femoral amputation prostheses: prospective results of general and condition-specific quality of life in 18 patients at 2-year follow-up. / K. Hagberg, R. Branemark, B. Gunterberg, B. Rydevik // Prosthet. Orthot. Int. – 2008. – №32. P. 29-41.

12. Мотузко, Н.С. Reference book of clinical and biological parameters of animals / N.S. Motuzko, Yu.I. Nikitin, A.P. Martsenyuk. - Vitebsk, 2000. - 30 p.

13. Petrova, O.V. The value of platelet parameters of patients operated on in case of inveterate rheumatic heart disease / O.V. Petrova, S.A. Shashin, D.G. Tarasov // Clinical medicine. - 2014. - № 8. P. 20-26.

14. Ripoche, J. Blood platelets and inflammation: their relationship with liver and digestive diseases / J. Ripoche // Clin Res Hepatol Gastroenterol. – 2011. - № 35(5). - P. 353-357.

15. Thomas, M.R. The role of platelets in inflammation / M. R. Thomas, R.F. Storey // Thromb Haemost. – 2015. - № 114(3). – P. 449-458