

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616-091.8

**ПРИМЕНЕНИЕ СКАНИРУЮЩЕЙ МИКРОСКОПИИ
С ЦЕЛЬЮ ИЗУЧЕНИЯ РЕПАРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ**

И.П. Башук, Т.В. Павлова, Л.А. Павлова, А.В. Нестеров, Н.Б. Пилькевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», ул. Победы, 85,
308015, г. Белгород, Российская Федерация

Для изучения регенераторно-репаративных процессов в костной ткани черепа крыс использовались имплантаты из наноструктурированного титана с различными видами покрытия. Для оценки результатов использовались оптическая, электронная, зондовая микроскопии, микроэлементный анализ. Установлено, что использование нанобиокмпозитов значительно ускоряло процессы регенерации костной ткани черепа в отличие от использования нанотитана без покрытия.

Ключевые слова: регенерация, наноимплантаты, костная ткань, микроскопия.

**APPLICATION SCANNING MICROSCOPY TO STUDY
REPARATION A BONE FABRIC**

I.P. Bashuk, T.V. Pavlova, L.A. Pavlova, A.V. Nesterov, N.B. Pilkevich

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
«Belgorod State National Research University», Victory str., 85,
308015, Belgorod, Russian Federation

For studying of regenerative-reparative processes a bone fabric of a skull of rats implants from nanostructure the titan with various kinds of a covering were used. For an estimation of results were used optical, electronic microscopy, the trace element analysis. It is established that use nanocomposites considerably accelerated processes of regeneration of a bone fabric of a skull in difference from use titanium without a covering.

Keywords: regeneration, nanoimplants, bone fabric, microscopy.

В последние десятилетия достижения нанотехнологий находят все более широкое применение в науке и технике. Область применения наноматериалов постоянно расширяется. Сохраняет свою актуальность травматизм [1, 2]. Частота черепно-мозговой травмы составляет от 1,8 до 5,4 случаев

на 1000 человек населения. Помимо этого, сохраняется необходимость оперативных вмешательств по поводу новообразований головного мозга. Значительное развитие в последнее десятилетие приобрели новые способы лечения сосудистой патологии. Современные подходы к лечению

инсультов также диктуют необходимость хирургических вмешательств [3].

Решение задач, связанных с разработкой искусственных материалов для замещения участков, поврежденной или отсутствующей костной ткани, представляет сложную комплексную проблему, поскольку функциональная надежность имплантатов в значительной мере зависит от их биологической, биохимической и биомеханической совместимости с костной тканью живого организма. В последнее время в литературе появилось множество публикаций, посвященных изучению влияния различных по своему составу биокomпозиционных материалов [4-7].

При этом представляют отдельный интерес различные режимы поверхности титана: микродуговое оксидирование (МДО) и пескоструйная обработка. Перспективным является использование биокomпозитных материалов на основе коллаген-ГАП-декстрановых компонентов, нанесенных на металлическую подложку в связи с выполнением титаном каркасной и протективной функций [8, 9]. Однако имеющиеся материалы нуждаются в дальнейших разработках. При этом одной из важнейших проблем после внедрения трансплантата является регенерация костной ткани [3, 6, 7, 10-14]. В связи с этим, целью нашей работы послужил анализ влияния различных по своему составу биокomпозитов на основе титана в нано-структурном состоянии на регенерацию костной ткани черепа в экспериментальной модели.

Материалы и методы

Для эксперимента было взято 140 самцов крыс линии «Вистар», которые были разделены на 4 группы по 35 особей: ложнооперированные (1-я группа), особи, которым был имплантирован композит из нанотитана Grey с пескоструйной обработкой без покрытия (2-я), животные, которым введен композит из нанотитана Grey с пескоструйной обработкой с одним слоем покрытия (композиционный препарат, в состав которого входил желатин и высокомолекулярный декстран (3-я), жи-

вотные, которым имплантирован биокomпозит из нанотитана Grey с пескоструйной обработкой с двумя слоями покрытия (1-желатин, декстран, 2- гидроксиапатит, коллаген, декстран (4-я). Проведение эксперимента и содержание животных, соответствовали общепринятым стандартам. В условиях передозировки эфирного наркоза животных выводили из эксперимента на сроках 1, 2, 4, 6, 9, 12 недель.

Проведено макроскопическое описание. Затем гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали в световом микроскопе «Торис-Т» Ceti-T с применением морфометрического анализа. Образцы, обработанные родамином, фотографировали в флуоресцентном микроскопе "Микмед-6", вариант 11. Для электронной микроскопии пробы фиксировали в стандартном глутаровом фиксаторе, а затем фотографировали и проводили морфометрический анализ с использованием растрового микроскопа FEI Quanta 200 3D с приставкой для макро- и микроэлементного анализа (Na, Mg, Al, S, Fe, C, N, O, P, Ca). Содержание элементов определялось в процентах в участках от их общего количества: в матрицовой кости на расстоянии 1-2 мм от участка трифазации, непосредственно на краю удаленной кости во вновь образованной ткани в центре и над имплантатом. Для атомно-силовой микроскопии образцы исследовали и выполняли морфометрический анализ на сканирующем зондовом микроскопе Ntegra-Aura.

Согласно целям и задачам исследования результаты группировались для сопоставления различных качественных показателей. Для визуализации исходных данных и результатов их анализа использовали модуль построения диаграмм системы Microsoft Office. Характер распределения данных нормальный. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью Microsoft Excel и Statistica 6.0. В целях определения репрезентативности исследования высчитывался коэффициент вариации ($V < 33\%$), далее применялся t -

критерий Стьюдента для оценки значимости расхождения между средними выборочных совокупностей, была оценена однородность исследуемых совокупностей на основе коэффициента вариации.

Результаты и их обсуждение

При изучении регенерации костной ткани в опытных группах с различными видами наноимплантатов (одна-две недели экспозиции) показано, что ширина ободка демаркационной зоны воспаления составляла через неделю $1,4 \pm 0,4$ 2-я группа), $1,6 \pm 0,35$ (3-я), $1,8 \pm 0,33$ (4-я), а через две недели – $1,8 \pm 0,29$, $2,1 \pm 0,25$, $2,2 \pm 0,22$ мм соответственно (у ложнооперированных животных соответственно $1,3 \pm 0,4$ и $1,5 \pm 0,23$). К четвертой неделе выявлялись остатки гематомы с волокнами фибрина. Через шесть недель экспозиции матриксная кость не изменена. Гаверсовы каналы

умеренно полнокровны вплоть до сроков двенадцати недель. Происходило дальнейшее разрастание хрящевой ткани и сосудов. Связь между композитом и имплантатом во всех группах была уже более прочной, но лучше проявлялась в группах с покрытием, особенно с двумя слоями, чем без него.

При 7 дневной экспозиции у всех животных просвет между костной тканью и композитом заполнялся соединительной тканью. Следует отметить, что в группе № 2 эта связь была более рыхлой и наиболее полноценной она была выполнена в группе № 4. Граница между волокнистым и клеточным слоями не определялась. Между композитом и материнской костью было выражено полнокровие, особенно четко определяемое во 2-й группе. Наблюдались фрагменты с диапедезными кровоизлияниями.

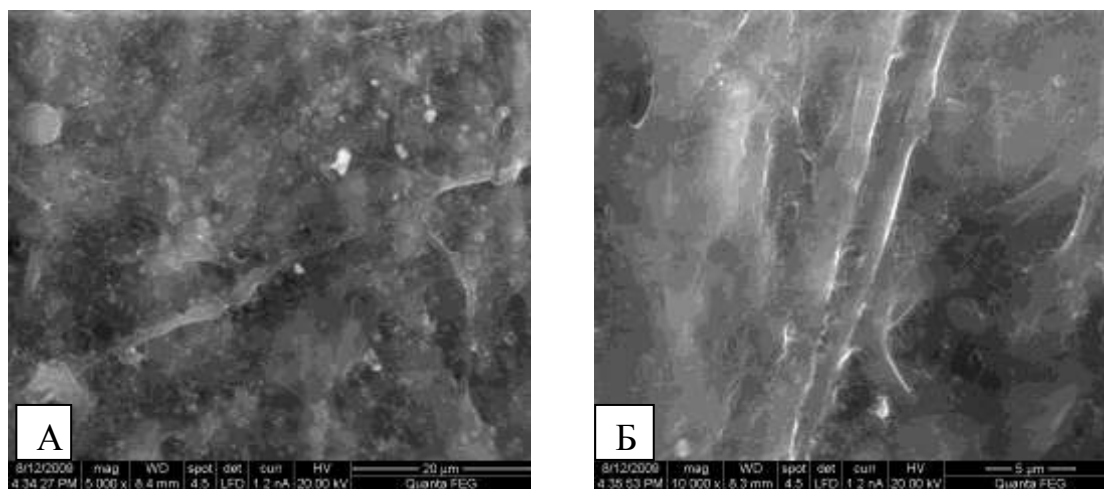


Рис. 1. Фрагмент костной ткани черепа крысы (теменная область). Группа контроля. Первая неделя выдержки. Грануляционная ткань и коллагеновые волокна.
РЭМ. Рис.Б (x10000) фрагмент Рис. А (x5000)

Через две недели между тканью и композитом просматривалась хорошо сформированная соединительная ткань, богатая полнокровными сосудами, что особенно ярко было выражено в группе № 4. Связь между композитом и имплантатом во всех группах была уже более прочной. К 30 суткам между матриксной костью и имплантатом формируются сложные взаимосвязи из не-

скольких видов тканей: это фиброзная ткань, которая как бы является основой для располагающихся среди нее островков хрящевой ткани, и которая более выражена в группах 3 и 4, а также жировая ткань. Здесь определяются уже и вновь образованные сосуды. Через девять-двенадцать недель между имплантатом и матриксной костью наблюдается формирование костной ткани с развити-

ем Гаверсовых каналов, которые на этой стадии меньшего размера и полнокровны. Остеобласты располагаются в полостях и хорошо выражены. Через девять недель в 1-й группе дефект не был полностью заполнен грубоволокнистой тканью. Через неделю покрытия имплантата вновь образованной тканью в группе № 2 не наблюдалось. В 3 группе составляло $1,0 \pm 0,2 \times 0,4 \pm 0,1$, в 4-й – $2,0 \pm 0,3 \times 0,4 \pm 0,08$ мм. При экспозиции шесть недель покрытие имплантата было следующим: 2 группа – $1,8 \pm 0,21 \times 3,8 \pm 0,1$, 3-я – $2,1 \pm 0,25 \times 4,2 \pm 0,08$, 4-я – $2,6 \pm 0,3 \times 4,5 \pm 0,05$ мм. На сроках экспозиции свыше девяти недель имплантат полностью покрыт вновь образованной

тканью по всей поверхности.

При изучении ткани над имплантатом было показано, что при использовании биокompозитов формировалась ровная зона мезенхимальной ткани, заполняющей дефект между костной тканью и композитом и равномерно прикрывающей последний, толщиной до $11,0 \pm 0,5$ μm . При использовании же композитов без покрытия слой вновь образованной ткани был неравномерным, $5,0 \pm 1,5$ μm , и наблюдались лишь отдельные фрагменты формирования ткани над имплантатом. Ободок соединительной ткани по периферии имплантата составил через неделю $160,0 \pm 35,0$, $170,0 \pm 24,0$, $180,0 \pm 16,0$ μm ; а через две недели – $180,0 \pm 30,0$, $190,0 \pm 20,0$

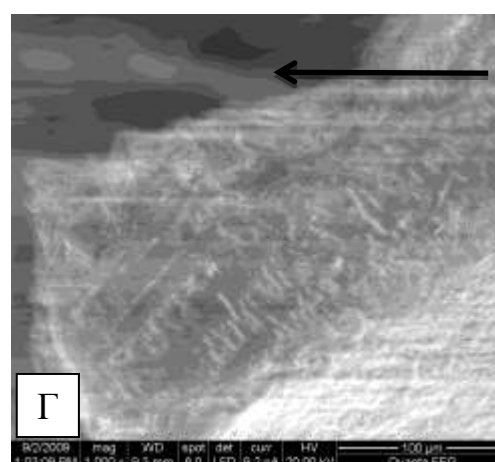
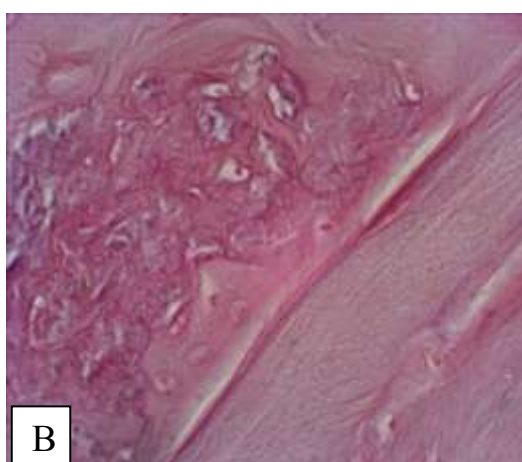
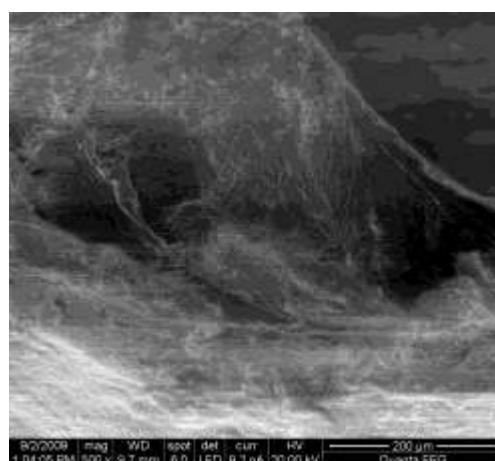
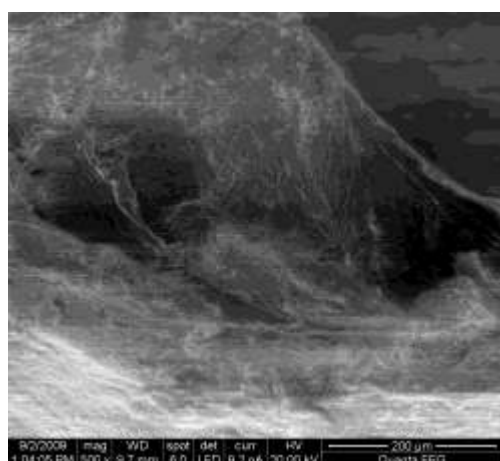


Рис. 2. Фрагмент черепа костной ткани крысы (теменная область). Контрольная группа.

Экспозиция четырнадцать недель с момента операции.

Ткань имеет неровную поверхность. Наблюдается дефект ткани (указано стрелкой).

От 200 до 300 μm – толщина ткани с беспорядочным расположением волокон (указано стрелкой).

Рис. Б (x500). Г (x1000) фрагменты Рис. А. 100. РЭМ. Рис. В (x400). Окраска гематоксилином и эозином

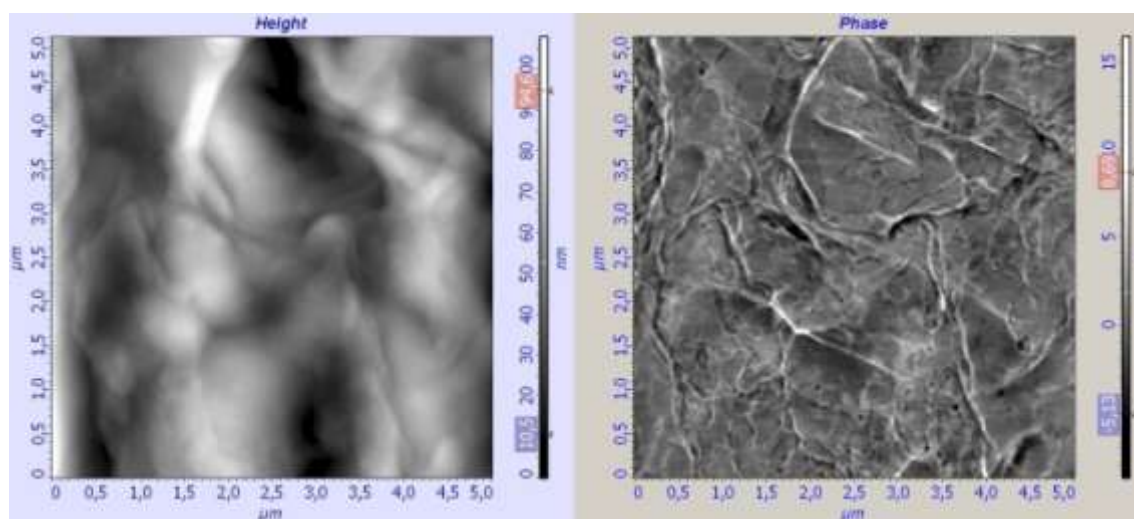


Рис. 3. Участок ткани кости черепа крысы (теменная область). Контрольная группа. Шестнадцать недель эксперимента. Нанесенное повреждение заполнено сформировавшейся костной тканью с сосудами. Зондовая сканирующая микроскопия

и $200,0 \pm 10,0$. Размер вновь образованной ткани: $56 \pm 20,0$, $70,0 \pm 10,0$, $80,0 \pm 7,0$, а через две недели – $80 \pm 15,0$, $89,0 \pm 7,0$, $95,0 \pm 5,0$ %. К 30 дням вновь сформированная фиброзная и хрящевая ткань начинала распределяться более равномерным слоем. Перепад рельефа в 4 группе определялся до $1,5 \pm 1,5$ μm , во 2-й – $6,0 \pm 2,2$ μm , в 3-й – $3,2 \pm 2,0$ μm . Наиболее равномерно она заполняла дефект в 4-й группе.

К 30 дням фиброзная ткань в группах №3, 4 в виде ободка наблюдалась на имплантате. Постепенно (наиболее в группе №4) обнаруживались неравномерной величины поля хрящевой ткани, которые переходили в сеть костных трабекул. Балки расположены хаотично, и вытесняют хрящевую ткань. Наиболее четко этот процесс прослеживался к шести неделям экспозиции, особенно при наличии биокомпозитов. Вновь образованная ткань снаружи начинала покрываться надкостницей, которая была хорошо контурирована и утолщена. Остеобласты клеточного слоя лежали преимущественно однорядно, последовательно, без больших промежутков между клетками. Компактное вещество костной ткани матрицовой кости имело обычное строение. Поверхность над

имплантатом к девяти неделям была заполнена костной тканью. Граница между старой и новообразованной костью визуализировалась только под микроскопом. Определялась компактная кость с грубо-волоконистыми костными трабекулами, фрагменты пластинчатой кости. Отмечено формирование зрелой пластинчатой кости из губчатой. Выявлены новообразованные остеоны. Расстояние между центром имплантата и вновь образованной тканью через девять недель в опытных группах составляло: $450,09 \pm 28,7$, $380,12 \pm 20,08$, $300,02 \pm 9,98$ μm . К двенадцатой неделе оно соответственно уменьшалось, особенно в группе 4, до $187,69 \pm 28,24$, $150,08 \pm 19,87$, $98,84 \pm 8,9$ μm соответственно. При экспозиции девять недель при ультрамикроскопическом изучении определено соединение имплантата с костью. Толщина вновь образованной ткани над центром композита составляла при девяти недельной экспозиции: $497,08 \pm 29,51$, $687,0 \pm 20,03$, $905,0 \pm 9,62$ μm ; а при двенадцати недельной – $1167,0 \pm 29,1$, $1284,0 \pm 19,92$, $1396,0 \pm 8,34$, которая прогрессировала к дальнейшим срокам. При экспозиции девять недель определено соединение имплантата с костью. Наблюда-

лось формирование Гаверсовых каналов. Был выявлен активный остеогенез, наличие остеогенных клеток – остеобластов. Выявлены процессы реваскуляризации в виде отдельных эндотелиоцитов в сети коллагеновых волокон. Центры кальцификации новообразованных костных трабекул в эндостальной части появлялись через 7 суток с момента операции и особенно были развиты к 14 суткам, что подтверждалось с помощью микро- и макроэлементного анализа и люминесцентной микроскопии.

При изучении фосфора в матриксовой кости на расстоянии 1-2 мм от участка трифазии нами было показано, что в группе №1 его содержание достоверно возрастало к четвертой ($6,32 \pm 0,42\%$) и восьмой ($3,53 \pm 0,45\%$) по сравнению с первой ($2,38 \pm 0,04\%$), а затем постепенно снижалось к двенадцати неделям ($1,47 \pm 0,03\%$). В группах №2, 3, 4 мы наблюдали положительную динамику его содержания в изучаемом участке, как и магния.

Непосредственно на краю удаленной кости во вновь образованной ткани у животных группы №1 уже через неделю после операции содержание кальция было достоверно выше ($14,93 \pm 2,94\%$), чем в матриксовой кости ($6,58 \pm 1,34\%$), а затем незначительно снижалось к двенадцати ($11,01 \pm 3,29\%$) неделям. В группах №2, 3, 4 значительный скачок содержания кальция происходил после четырех недель. При изучении фосфора в данной зоне нами было показано, что его содержание в группе №1 превышало уже к первой неделе ($3,77 \pm 0,01\%$) количество в матриксовой кости ($2,38 \pm 0,04\%$) и возрастало до $5,71 \pm 0,30\%$ к восьмой и двенадцатой ($5,20 \pm 1,12\%$) неделям. В группе №2 в первую неделю его количество было достоверно меньше ($0,60 \pm 0,02\%$), чем до эксперимента, однако к двенадцати неделям доходило до $5,97 \pm 0,58\%$, что достоверно не отличалось от количества его в матриксовой кости. В группе №4 содержание фосфора составлявшее в первую неделю $0,63 \pm 0,01\%$, затем

возрастало к восьмой ($0,79 \pm 0,03\%$) и двенадцатой ($3,05 \pm 0,04\%$).

Во вновь образованной ткани над имплантатом в группе №2 была показана достоверная тенденция к росту кальция. К восьмой неделе он составлял $12,81 \pm 1,06\%$ ($6,52 \pm 0,44\%$ в матриксовой кости) и $13,36 \pm 1,53\%$ к двенадцатой неделе экспозиции. Аналогичная тенденция была в группах №3, 4. Содержание фосфора значительно, до двух раз возрастало во всех группах по мере роста временной экспозиции, по сравнению с матриксовой костью. При исследовании уровня магния видна его достоверная тенденция к росту во всех группах с наноструктурированными имплантатами из титана, но наибольшие величины, превышающие исходные в два раза, можно наблюдать при применении титана покрытого двумя слоями композита. Динамика изменений других элементов была менее показательной.

Применение биокомпозитов при дефектах костной ткани увеличивает скорость процессов регенерации за счет создания депо ионов кальция и фосфора преимущественно в зоне «матриксовая кость-биокомпозит» и выполнения опорной функции для новой образовавшейся ткани. Использование имплантатов из наноструктурированного титана значительно ускоряет физиологические процессы регенерации костной ткани черепа и уменьшает вероятность повреждения ткани головного мозга до окончания этапа формирования аутокости. Скорость фазы энхондрального окостенения при наличии костных дефектов распределяется в следующей прогрессии: 1) у животных, прооперированных без применения биокомпозитов и имплантатов, 2) с использованием имплантатов из наноструктурированного титана, 3) имплантатов с биокомпозитами с 1 слоем покрытия, 4) имплантатов с биокомпозитами с 2 слоями покрытия. При изучении элементного состава новообразованной ткани на участке «матриксовая кость-имплантат» и вокруг последнего установлено увеличение концентрации кислорода,

кальция, фосфора, натрия, магния через восемь недель после эксперимента, что характеризует развитие активных регенераторных процессов в этой зоне. После двенадцати недель при использовании наноструктурированных имплантатов выявлены равномерность рельефа вновь образованной костной ткани и развитие надкостницы с полным заполнением дефекта костной ткани между имплантатом и головным мозгом. Полученные результаты, характеризующие эффективность нанобио-

имплантатов, могут быть рекомендованы для использования в практическом здравоохранении (нейрохирургии, травматологии, ортопедии, стоматологии).

Выводы

Таким образом, наличие покрытия из коллаген-гидроксиапатитно-декстранового соединения увеличивает скорость процессов регенерации за счет создания депо ионов кальция, фосфора и выполняет опорную функцию для вновь образованной ткани за счет коллаген-декстранового компонента.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему// Ортопедия, травматология и протезирование. 2006. № 1. С. 77-84.
2. Чехонадских А.А., Суслина З.А., Тиммербаева С.Л. Современные вопросы консервативного и хирургического лечения нарушения мозгового кровообращения // Ремедиум Приволжье. 2009. №9. С. 23-27.
3. Павлова Т.В., Куликовский В.Ф., Павлова Л.А. Клиническая и экспериментальная морфология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016. 256 с.
4. Берченко Г.Н. Синтетические кальций-фосфатные материалы в травматологии и ортопедии // Сборник работ Всерос. науч.-практ. конф. центр. ин-та травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. М., 2010. С. 3-5.
5. Аверченко В.Н., Мовшев П.Е. Повторная посттравматическая регенерация костной ткани у тимэктомированных крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 67, №5. С. 83-85.
6. Валиев Р.З., Александров И.В. Объемные наноструктурные металлические материалы. М.: Академкнига, 2007. 397 с.
7. Павлова Т.В., Куликовский В.Ф., имплантатов, могут быть рекомендованы для использования в практическом здравоохранении (нейрохирургии, травматологии, ортопедии, стоматологии).
8. Lin D., Xing B. Phytotoxicity of nanoparticles: inhibition of seed germination and root growth // Environ. Pollut. 2007. Vol. 150, №2. P. 243-250.
9. Yamamoto M., Takahashi Y., Tabata Y. Enhanced bone regeneration at a segmental bone defect by controlled release of bone morphogenetic protein-2 from a biodegradable hydrogel // Tissue Eng. 2006. Vol. 12, № 5. P. 1305-1311.
10. Kwong F.N., Richardson S.M., Evans C.H. Chordin knockdown enhances the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells // Arthritis Res. Ther. 2008. Vol. 10, № 3. P. 65.
11. Gomoll A.H., Fitz W., Scott R.D., Thornhill T.S., Bellare A. Nanoparticulate fillers improve the mechanical strength of bone cement // Acta Orthop. 2008. Vol. 79, №3. P. 7-421.
12. Kannan R.Y., Salacinski H.J., Ghanavi J.E. et al. Silsesquioxane nanocomposites as tissue implants // Plast Reconstr Surg. 2008. Vol. 122, №5. P. 1599-600.
13. Lee KW. Physical properties and cellular responses to crosslinkable poly (propylene fumarate) hydroxyapatite nanocomposites // Biomaterials. 2008. Vol. 29, №19. P. 48-2839.
14. Pavlova T.V., Pavlova L.A., Bokova

E.N., Pavlov I.A., Nemikin O.N., Nasterov A.V. Craniocerebral trauma: structure, tactics of operative intervention (clinical and experimental research) // *European Journal Of Natural History*. 2010. Vol. 4. P. 4-7.

References

1. Korzh NA, Deduh NV. Reparativnaya regeneraciya kosti: sovrem. vzglyad na problemu [Reparative bone regeneration: a modern approach to the problem]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye* [Orthopedics, Traumatology and Prosthetics]. 2006; 1:77-84. (in Russian)
2. Chekhonadskih AA, Suslina ZA, Timerbaeva SL. Sovremennye voprosy konservativnogo i hirurgicheskogo lecheniya narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya [Current issues of conservative and surgical treatment of cerebrovascular accidents]. *Remedium Privolzh'e* [Volga region]. 2009; 9: 23-27. (in Russian)
3. Pavlova TV, Kulikovskij VF, Pavlova LA. *Klinicheskaya i ehksperimental'naya morfologiya* [Clinical and Experimental Morphology]. Moscow: OOO «Medical News Agency»; 2016. 256 p. (in Russian)
4. Berchenko GN. Sinteticheskie kal'cijfosfatnye materialy v travmatologii i ortopedii. V kn.: *Sbornik rabot vseros. nauch.-prakt. konf. centr. in-t travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova* [Synthetic calcium phosphate materials in traumatology and orthopedics. In: *Collected works of All-Russia. scientific-practical. conf. centre. institute of traumatology and orthopedics Priorov*]. Moscow; 2010. p. 3-5. (in Russian)
5. Averchenko VN, Movshev PE. Povtornaya posttravmaticheskaya regeneraciya kostnoj tkani u timehktomirovannyh krysov [Reposttraumatic regeneration of bone tissue in rats thymectomy]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine.]. 2002; 67 (5): 83-85. (in Russian)
6. Valiev RZ, Aleksandrov IV. *Ob'emnye nanostrukturnye metallicheskie materialy* [Bulk nanostructured metallic materials]. Moscow: Academbook; 2007. 397 p. (in Russian)
7. Pavlova TV, Kulikovskij VF, Pavlova LA. *Nanostrukturnye ob'ekty v medicine: perspektivy i riski* [Nanostructured objects in medicine: opportunities and risks]. Belgorod: GUIDE «Belgorod» NIU «BSU»; 2016. 152 p. (in Russian)
8. Lin D, Xing B. Phytotoxicity of nanoparticles: inhibition of seed germination and root growth. *Environ. Pollut.* 2007; 150(2): 243-250.
9. Yamamoto M, Takahashi Y, Tabata Y. Enhanced bone regeneration at a segmental bone defect by controlled release of bone morphogenetic protein-2 from a biodegradable hydrogel. *Tissue Eng.* 2006; 12(5): 1305-1311.
10. Kwong FN, Richardson SM, Evans CH. Chordin knockdown enhances the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Res. Ther.* 2008; 10(3): 65.
11. Gomoll AH, Fitz W, Scott RD, Thornhill TS, Bellare A. Nanoparticulate fillers improve the mechanical strength of bone cement. *Acta Orthop.* 2008; 79(3): 7-421.
12. Kannan RY, Salacinski HJ, Ghanavi JE et al. Silsesquioxane nanocomposites as tissue implants. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 122(5): 1599-1600.
13. Lee KW. Physical properties and cellular responses to crosslinkable poly (propylene fumarate)/hydroxyapatite nanocomposites. *Biomateriales.* 2008; 29(19): 48-2839.
14. Pavlova TV, Pavlova LA, Bokova EN, Pavlov IA, Nemikin ON, Nasterov AV. Craniocerebral trauma: structure, tactics of operative intervention (clinical and experimental research). *European Journal Of Natural History*. 2010; 4: 4-7.

Башук И.П. – аспирант кафедры патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

E-mail: 440622@bsu.edu.ru

Павлова Т.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

E-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Павлова Л.А. – д.м.н., профессор кафедры патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

E-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Нестеров А. В. – к.м.н., доцент кафедры патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

E-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru

Пилькевич Н.Б. – д.м.н., профессор кафедры патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

E-mail: pilkevich@bsu.edu.ru