

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОРЕНЬКОВ ОЛЕКСІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК616.718.4-001.5-089.843-77:[546.41+549.752/.757]:616.718.4-003.93(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

ПОРІВНЯЛЬНИЙ МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ЗАГОЄННЯ
ДЕФЕКТУ ДІАФІЗУ ДОВГОЇ КІСТКИ СКЕЛЕТА ПРИ ІМПЛАНТАЦІЇ В
ЙОГО ПОРОЖНИНУ КАЛЬЦІЙ-ФОСФАТНИХ ОСТЕОПЛАСТИЧНИХ
МАТЕРІАЛІВ

14.03.01 – нормальна анатомія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О. В. Кореньков

Науковий консультант: Сікора Віталій Зіновійович, доктор медичних наук,
професор

СУМИ – 2018

АНОТАЦІЯ

Кореньков О.В. Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діяфізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Сумський державний університет, Суми, 2018.

Дисертація присвячена встановленню морфологічних характеристик і рейтингу денситометричних, морфометричних, механічних показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, які використовуються для протезування дефектів кісток у сучасній травматології і різняться між собою за походженням, складом, виробником і формою випуску. Експериментальне дослідження проведено на 408 білих лабораторних щурах-самцях, які мали однаковий вік (8-місячний) і однакову вагу (250 ± 10 г). У середній третині діяфіза стегнової кістки за допомогою портативної бормащини кулеподібною фрезою формували дефект діаметром 2,5 мм до кістковомозкового каналу. Тварин поділили на 6 груп: I група – кістковий дефект залишали загоюватися під кров'яним згустком (контроль); II група – дефект заповнювали β -трикальційфосфатом у формі блока (β -ТКФ-б) із загальною пористістю 70 %, розміром макропор від 100 до 500 мкм і мікропор до 10 мкм; III група – дефект заповнювали біокомпозитним кальцій-фосфатним матеріалом на основі колагену 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, синтетичного гідроксилапатиту та гентаміцину сульфату у формі гранул розміром 3,5 мм (Кол-СГА-Г-г); IV група – дефект заповнювали β -трикальційфосфатом у формі гранул (β -ТКФ-г) розміром 1–1,6 мм із загальною пористістю 50 % і розміром мікропор від 1 до 6 мкм; V група – дефект заповнювали природним

гідроксилапатитом з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул (ПГА-г, розмір макропор 200–350 мкм) розміром 2–2,5 мм; VI група – дефект заповнювали біфазним кальцій-фосфатним матеріалом з синтетичного гідроксилапатиту (60 %), β -трикальційфосфату (40 %) і N-метил-2-піролідону у формі пасти (СГА- β -ТКФ-НМП-п). Динаміку регенераторного процесу досліджували на 15-ту, 30-ту, 60-ту і 120-ту добу після травми за допомогою комп'ютерної томографії з денситометрією, динамічного мікроіндентування, світлової мікроскопії з морфометрією і растрової електронної мікроскопії. Проведене експериментальне дослідження встановило, що досліджувані кальцій-фосфатні матеріали характеризуються високою біосумісністю, а ПГА-г ще може сприяти перебудові кісткової тканини дистального відділу прилеглої до ділянки його імплантації материнської кістки за типом «ефекту стресового зміщення». У ділянці кісткового дефекту у тварин усіх експериментальних груп виявляються ознаки тільки десмального остеогенезу, а досліджувані остеопластичні матеріали характеризуються доброю інтеграцією з тканиноспецифічними структурами регенерату і проявляють остеокондуктивний вплив на репаративний остеогенез. Упродовж усього терміну експерименту кальцій-фосфатні матеріали піддаються роздрібненню тканиноспецифічними структурами регенерату, але з різним ступенем вираження: Кол-СГА-Г-г роздрібнюється на дрібні фрагменти вже на 15-ту добу експерименту; значні за розміром фрагменти β -ТКФ-б спостерігаються на 15-ту добу, β -ТКФ-г на 15–30-ту добу, а в подальші терміни експерименту їх розмір значно зменшується; крупні фрагменти ПГА-г і округла форма гранул СГА- β -ТКФ-НМП-п зберігаються до останнього терміну експерименту. Сформована кісткова тканина на 15–30-ту добу в ділянці імплантації кальцій-фосфатних препаратів (окрім β -ТКФ-б) переважно представлена велико- і дрібнопетлистими сітчастими структурами з кісткових трабекул, а на 60–120-ту добу пластинчастою кістковою тканиною

з високим вмістом остеоцитів, остеобластів і інтегрованими залишками остеопластичних матеріалів. У ділянці імплантації β -ТКФ-б кісткова тканина регенерату повторює форму пор імплантату і представлена окремими, пов'язаними між собою формуваннями специфічної округлої форми. Рейтинг з найбільшої швидкості резорбції кальцій-фосфатного матеріалу і його заміни кісткової тканини регенерату складає ділянка з імплантованим Кол-СГА-Г-г, а потім β -ТКФ-б з β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г. Рейтинг від найменшої кількості сполучної тканини до найбільшої на 15-ту добу експерименту складає ділянка з імплантованим Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, β -ТКФ-б, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п, а на 30-ту добу – Кол-СГА-Г-г з β -ТКФ-г, ПГА-г з β -ТКФ-б і СГА- β -ТКФ-НМП-п. Абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г і β -ТКФ-б на 15-ту добу експерименту не досягають аналогічних показників материнської кістки, а ділянки імплантації β -ТКФ-г і ПГА-г значно їх перевищують. На 15-ту добу експерименту спостерігаються висока оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації кальцій-фосфатних матеріалів, зберігається структура досліджуваних препаратів на комп'ютерній томограмі, проте з 30-ї доби відзначені рентгенологічні ознаки їх резорбції (окрім ПГА-г) з подальшим наростанням і заміщенням кісткової тканиною. Рейтинг від найменшої абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга до найбільшої на 15–30-ту добу склали ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, ПГА-г, на 60-ту добу ділянка імплантації β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, ПГА-г, а на 120-ту добу експерименту найбільші досліджувані денситометричні та механічні показники спостерігаються в ділянці імплантації ПГА-г, а в ділянках імплантації β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і Кол-СГА-Г-г вони суттєвої різниці не мають. ПГА-г забезпечує високі та стабільні денситометричні, механічні властивості ділянки дефекту компактною кістковою тканиною, з відсутністю

достовірних ознак його резорбції, а СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б сприяють повному відновленню абсолютної оптичної щільності, мікротвердості та жорсткості травмованої кістки за 4 місяці з одночасною відсутністю в цей термін повного відновлення початкової форми кістки. За 4 місяці експерименту відбувається повне відновлення денситометричних і механічних показників, а також початкової геометричної форми травмованої стегнової кістки з імплантованим β -ТКФ-г. На 120-ту добу в тварин усіх експериментальних груп ділянка дефекту заповнюється тільки пластинчастою кістковою тканиною регенерату, яка за будовою відрізняється від материнської кістки лише наявністю інтегрованих у своїй структурі залишків остеопластичних матеріалів, а в ділянці імплантації β -ТКФ-б ще й геометричною формою.

Отримані під час експериментального дослідження дані можуть бути використані в травматології-ортопедії, пластичній і естетичній хірургії як морфологічне підґрунтя для прогнозування впливу кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів на динаміку загоєння дефектів компактною кістковою тканини. Морфологічно доведено, що різну швидкість резорбції кальцій-фосфатних матеріалів β -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, ПГА-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п та їх вплив на швидкість утворення, дозрівання, денситометричні і механічні показники тканиноспецифічних структур регенерату слід урахувувати при виборі кожного з цих матеріалів для пластики дефектів компактною кістковою тканиною залежно від вимог конкретної клінічної ситуації. Оскільки швидкість резорбції у таких матеріалів, як Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б і β -ТКФ-г найбільша, то їх доцільно використовувати в тих випадках, коли клінічна ситуація не потребує їх тривалого знаходження в ділянці дефекту і, навпаки, якщо матеріали СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г мають тривалий термін біодеградації, то їх доцільно використовувати в тих випадках, коли необхідно більш тривалий час зберігати об'єм втраченої кісткової тканини.

Ключові слова: компактна кісткова тканина, репаративний остеогенез, кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали, світлова, електронна мікроскопія, денситометрія, морфометрія, динамічне мікроіндентування

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кореньков О. В. Використання біогенних та біоінертних матеріалів у кістково-пластичній хірургії // Ортопедия, травматология и протезирование. 2012. № 4. С. 120–128.
2. Кореньков О. В. Оптимізація репаративного остеогенезу за допомогою кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів // Ортопедия, травматология и протезирование. 2014. № 1. С. 110–116.
3. Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічна оцінка загоєння дефекту довгої кістки у щурів після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу на основі β -трикальційфосфату // Ортопедия, травматология и протезирование. 2014. № 3. С. 5–9.
4. Korenkov A. V. Evaluation of healing of the skeleton long bone experimental defect after implantation of osteoplastic material «Calc-i-oss[®]» into its cavity by the method of computerized tomography // The New Armenian Medical Journal. 2014. Vol. 8, № 4. P. 23–27.
5. Korenkov A. V., Sikora V. Z. Computed tomographic evaluation of the healing of experimental defect of a long bone of the skeleton after implantation into its cavity osteoplastic material «CeraBone[®]» // Georgian medical news. 2015. Vol. 238, № 1. P. 89–93.
6. Korenkov A. V. Healing of experimental defect in a long bone after implantation of "Collapan" osteoplastic material in its cavity (computed

- tomographic study) // *Morfologiia* (Saint Petersburg). 2015. Vol. 147, № 1. P. 59–62.
7. Кореньков О. В. Регенерація довгої кістки після імплантації в її дефект β -трикальційфосфату // *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2015. № 1. С. 21–24.
 8. Korenkov A. V., Sikora V. Z. Regeneration of long skeletal bone after implantation of osteoplastic material CollapAn into its cavity deformity // *The New Armenian Medical Journal*. 2015. Vol. 9, № 2. P. 68–73.
 9. Кореньков О. В. Морфологічні особливості загоєння експериментального дефекту коркового шару довгої кістки за умов імплантації β -трикальційфосфату // *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2015. № 3. С. 51–55.
 10. Кореньков О. В. Морфологічні особливості загоєння дефекту коркового шару довгої кістки щурів за умов імплантації природного гідроксилапатиту // *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2016. № 1. С. 84–88.
 11. Korenkov A. V. Regeneration of the long bone after implantation into its defect of osteoplastic material «Cerabone®» // *Osteologicky Bulletin*. 2016. Vol. 21, № 1. P. 24–27.
 12. Korenkov A. V. Morphological features of healing of experimental defect of long bones diaphysis under the conditions of implantation of biphasic osteoplastic material // *Actualizaciones en Osteología*. 2016. Vol. 12, № 1. P. 21–26.
 13. Korenkov A. V. Healing of the defect of a long bone after the implantation into its cavity of osteoplastic material based on B-tricalcium phosphate // *World Journal of Medical Sciences*. 2016. Vol. 13, № 2. P. 133–138.
 14. Korenkov A. V. Regeneration of the diaphysis of a long bone of the skeleton after the implantation into its defect of osteoplastic material «Easy-Graft

- CRYSTAL» // Bulletin of the Georgian national academy of sciences. 2016. Vol. 10, №. 2. P. 147–152.
15. Korenkov O. V. Computed tomography densitometry of femoral defect healing after implantation of calcium phosphate bioceramics in rats // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2016. Vol. 19, № 2. P. 87–95.
 16. Korenkov O. V. Regeneration of experimental long bone defect after implantation in its cavity of osteoplastic material “Calc-i-oss[®]” // Journal of Morphological Science. 2016. Vol. 33, №. 2. P. 99–102.
 17. Кореньков О. В. Вплив природного гідроксилапатиту і β -трикальційфосфату на динаміку змін механічних властивостей в експериментальному дефекті компактної кісткової тканини // Ортопедия, травматология и протезирование. 2017. № 1. С. 14–20.
 18. Korenkov A. V. Influence of β -tricalcium phosphate on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone // Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University. 2017. Vol. 6, №. 1. P. 25–32.
 19. Korenkov A. V. Influence of β -tricalcium phosphate of different geometric shape on the morphology of regeneration of experimental defect of compact bone tissue // Actualizaciones en Osteología. 2017. Vol. 13, № 1. P. 17–27.
 20. Korenkov A. V. Peculiarities of the healing of the defect of diaphyses of a long bone of the skeleton after the Implantation of β -tricalcium phosphate of different microscopic structure and geometry // Bulletin of the Georgian national academy of sciences. 2017. Vol. 11, №. 1. P. 127–135.
 21. Korenkov O. V. Healing of experimental femoral defects in rats after implantation of collagen-calcium phosphate biocomposites // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2017. Vol. 20, №. 2. P. 151–160.
 22. Korenkov A. V. Influence of biocomposite calcium phosphate materials on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone // Osteologicky Bulletin. 2017. Vol. 22, №. 2. P. 44–50.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

23. Кореньков О. В., Яшукова Є. В., Ушкаленко А. О. Використання біогенних і біоінертних матеріалів у кістково-пластичній хірургії // "Актуальні питання теоретичної і практичної медицини" : збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 10–12 квітня 2013 р.). Суми, 2013. С. 9.
24. Кореньков О. В., Стороженко А. В., Ваганян А. Г. Кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали для оптимізації репаративного остеогенезу // "Актуальні питання теоретичної і практичної медицини" : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 16–18 квітня 2014 р.). Суми, 2014. С. 77–78.
25. Кореньков А. В. Оценка заживления экспериментального дефекта длинной кости скелета после имплантации в его полость остеопластического материала "calc-i-oss" методом компьютерной томографии // «Вопросы современной медицинской науки» : материалы 69 научной конференции студентов-медиков с международным участием (г. Самарканд, Республика Узбекистан, 3–4 апреля 2015 г.). Самарканд, 2015. С. 160.
26. Кореньков О. В. Загоєння дефекту довгої кістки скелета після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу «Cerabone®» (комп'ютерно-томографічне дослідження) // Морфологічні дослідження – виклики сучасності : збірник тез доповідей науково-практичної конференції (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.). Суми, 2015. С. 99–100.
27. Кореньков О. В., Стороженко А. В., Ваганян А. Г. Оцінка загоєння дефекту довгої кістки після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу "chronOS™" методом комп'ютерної томографії // "Актуальні питання теоретичної та практичної медицини" : збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної

конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.). Суми, 2015. С. 129.

28. Кореньков О. В., Лісаченко Н. С., Чижма Р. А. Порівняльний вплив синтетичного β -трикальційфосфату і природного гідроксилапатиту на динаміку загоєння експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета // "Актуальні питання теоретичної та практичної медицини" : збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 21–22 квітня 2016 р.). Суми, 2016. С. 29–30.
29. Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічний і денситометричний аналіз впливу кальцій-фосфатної біокераміки на регенерацію експериментального дефекту компактної кісткової тканини // «Теорія та практика сучасної морфології» : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Дніпро, 5–7 жовтня 2016 р.). Дніпро, 2016. С. 81–83.
30. Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічна оцінка впливу біокомпозитного остеопластичного матеріалу на загоєння експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета // «Прикладні аспекти морфології» : збірник матеріалів науково-практичної конференції (м. Тернопіль, 20–21 довтня 2016 р.). Тернопіль, 2016. С. 80–82.
31. Кореньков О. В. Порівняльний вплив гранул і блоку β -трикальційфосфату на динаміку загоєння експериментального дефекту довгої кістки скелета // «Медична наука в практику охорони здоров'я» : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (м. Полтава, 9 грудня 2016 р.). Полтава, 2016. С. 96.
32. Korenkov O. V. Comparative influence of bifase and biocomposite calcium-phosphate osteoplastic material on the regenerative process dynamics of the

experimental defect of compact bone tissue // Natural Science Readings : Abstract book (Bratislava, May 18–21, 2017). Bratislava, 2017. P. 38–39.

ANNOTATION

Korenkov O. V. The comparative analysis of the dynamics of the healing of the defect of long bone diaphysis of skeleton after the implantation into its cavities of calcium-phosphate osteoplastic materials. – The qualification scientific work on the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.03.01 – normal anatomy. – Sumy State University of MES of Ukraine. – Sumy, 2018.

The thesis is devoted to identification of the morphological characteristics and rating densitometric, morphometric and mechanical parameters of the dynamics of the regenerative process of experimental defect of the diaphysis of the long bones of the skeleton depending on the implantation into its cavity of the osteoplastic materials, which differ in origin, composition, manufacturer and release form. The experimental study was conducted on 408 white laboratory male rats which had the same age (8-month) and the same weight (250 ± 10 g). In the middle third of the diaphysis of the femur using a handheld drill with a spherical milling cutter we reproduced the defect with a diameter of 2,5 mm to medullar canal. The animals were divided into 6 groups: group I – the bone defect was left to heal by a blood clot (control); group II – the defect was filled with β -tricalcium phosphate in the form of a block (β -TCP-b) with a total porosity of 70 % and the size of the macropores between 100 and 500 microns and the micropores up to 10 microns; group III – the defect was filled with the biocomposite calcium-phosphate material based on the collagen of the 1st type from the skin of cattle, synthetic hydroxyapatite and gentamicin sulfate in the form of granules with a size of 3,5 mm (Coll-SHA-G-g); group IV – the defect was filled with β -tricalcium phosphate in the form of granules (β -TCP-g) of size 1–1,6 mm with a total porosity of 50 % and the size of micropores of 1 to 6 microns; group V – the defect was filled with

natural hydroxylapatite of the cancellous bone of cows in the form of granules (NHA-g, the size of the macropores 200–350 microns) in size 2–2,5 mm; group VI – the defect was filled biphasic calcium-phosphate material of synthetic hydroxyapatite (60 %), β -tricalcium phosphate (40 %) and N-methyl-2-pyrrolidone in the form of paste (SHA- β -TCP-NMP-p). The dynamics of the regeneration process was investigated on the 15-th, 30-th, 60-th and 120-th day after injury using computed tomography with densitometry, dynamic micro-indenting, light microscopy with morphometry and scanning electron microscopy. The conducted experimental study found out that investigated osteoplastic materials are characterized by high biocompatibility and NHA-g can still contribute to the restructuring of the bone tissue of the distal site of adjacent to the area of its implantation maternal bone by the type of «stress shielding effect». In the area of the bone defect in animals of all experimental groups there are signs only desmal osteogenesis, and investigated osteoplastic materials are characterized by good integration with tissue-specific structures of the regenerate and perform osteoconductive influence on the reparative osteogenesis. Throughout the duration of the experiment, the calcium phosphate materials are subjected to grinding by tissue-specific structures of the regenerate, but with different degree of expression: Coll-SHA-G-g is grinded into small fragments already on the 15th day of the experiment; substantial fragments of β -TCP-b are observed on the 15th day, β -TCP-g on the 15–30th days, and in subsequent periods of the experiment, their size is significantly reduced; major portions of the NHA-g and rounded shape of the granules of SHA- β -TCP-NMP-p are preserved to the last period of the experiment. The formed bone tissue on the 15–30th day at the site of implantation of the calcium phosphate preparations (with the exception of β -TCP-b) is represented by large- and small-looped mesh structures of the bone trabecular, and on the 60–120th day by the lamellar bone tissue of the regenerate with a high content of osteocytes, osteoblasts and integrated remnants of osteoplastic materials. In the area of implantation of β -TCP-b bone regenerate repeats the shape of the pores of

the implant and is represented by separate, interlinked formations of specific rounded shape. The rating of the maximum speed of resorption of osteoplastic material and its replacement with bone regenerate is presented by the area with the implanted Coll-SHA-G-g, and then β -TCP-b with β -TCP-g, SHA- β -TCP-NMP-p and NHA-g. The rating from the least amount of connective tissue to the largest on the 15th day of the experiment is made by a site with implanted Coll-SHA-G-g, β -TCP-g, β -TCP-b, NHA-g and SHA- β -TCP-NMP-p and on the 30th day – Coll-SHA-G-g with β -TCP-g, NHA-g with β -TCP-b and SHA- β -TCP-NMP-p. The absolute optical density, the microhardness and Young's modulus of the site of implantation of SHA- β -TCP-NMP-p, Coll-SHA-G-g and β -TCP-b on the 15th day of the experiment do not reach the same indicators of the maternal bone, and the areas of implantation of β -TCP-g and NHA-g significantly exceed them. On the 15th day of the experiment we can observe high optical density, microhardness and Young's modulus of the site of implantation of calcium-phosphate materials, the structure of the studied drugs on the computer tomogram is preserved, but since the 30th day there can be marked radiographic signs of resorption (except for the NHA-g), followed by growth and replacement by the bone tissue. The rating from the lowest absolute optical density, the microhardness and Young's modulus to the largest on the 15–30th day was presented by the site of implantation of SHA- β -TCP-NMP-p, Coll-SHA-G-g, β -TCP-b, β -TCP-g, NHA-g, on the 60th day by the site of implantation of β -TCP-b, β -TCP-g, SHA- β -TCP-NMP-p, Coll-SHA-G-g, NHA-g and on the 120th day of the experiment most of the studied densitometric and mechanical characteristics are observed in the site of implantation of NHA-g, and in the areas of implantation of β -TCP-b, β -TCP-g, SHA- β -TCP-NMP-p and Coll-SHA-G-g they don't have significant difference. NHA-g provides high and stable densitometric and mechanical properties of the area of the defect of compact bone tissue, with no significant signs of resorption, and SHA- β -TCP-NMP-p, Coll-SHA-G-g, β -TCP-b contribute to the complete restoration of the absolute optical density, microhardness and hardness of the bone in 4 months with simultaneous

absence in this period of complete recovery of the original shape of the bone. During 4 months of the experiment there occurs a complete recovery of densitometric and mechanical properties, and of the initial geometric shape of the injured femur with the implanted β -TCP-g. On 120th day in the animals of all experimental groups the defect area is filled only by the lamellar bone tissue of the regenerate, which according to the structure differs from the maternal bone only by the presence of the integrated into its structure remnants of osteoplastic materials, and in the site of implantation of β -TCP-b it also differs by geometry.

The data obtained during the experimental research can be used in traumatology, orthopedics, plastic and aesthetic surgery as a morphological basis for predicting the influence of calcium phosphate osteoplastic materials on the dynamics of the healing of defects of compact bone tissue. It is morphologically proved that a different rate of resorption of the calcium phosphate materials β -TCP-b, Coll-SHA-G-g, β -TCP-g, NHA-g, SHA- β -TCP-NMP-p and their influence on the rate of formation, maturation, densitometric and mechanical characteristics of tissue-specific structures of the regenerate should be taken into account when selecting each of these materials for plasty of compact bone tissue, depending on the requirements of a particular clinical situation. As the rate of resorption of such materials like Coll-SHA-G-g, β -TCP-b and β -TCP-g is the greatest, they should be used in cases where the clinical situation does not require their long-term presence in the area of the defect and, on the contrary, if the materials SHA- β -TCP-NMP-p and NHA-g have a long period of biodegradation, they should be used in cases where you need a longer time to keep the volume of lost bone tissue.

Key words: compact bone tissue, reparative osteogenesis, calcium phosphate osteoplastic materials, light, electron microscopy, densitometry, morphometry, dynamic microindentation.

List of publications of the applicant

Scientific works, in which major scientific results of the thesis are published:

1. Korenkov O. V. The use of biogenic and bio-inert materials in osteoplastic surgery // Orthopaedics, traumatology and prosthetics. 2012. № 4. P. 120–128.
2. Korenkov O. V. Optimization of reparative osteogenesis with using of calcium phosphate osteoplastic materials // Orthopaedics, traumatology and prosthetics. 2014. № 1. P. 110–116.
3. Korenkov O. V. Computed tomographic assessment of healing of long bone defect in rats after implantation in its cavity of osteoplastic material based on β -tricalcium phosphate // Orthopaedics, traumatology and prosthetics. 2014. № 3. P. 5–9.
4. Korenkov A. V. Evaluation of healing of the skeleton long bone experimental defect after implantation of osteoplastic material «Calc-i-oss[®]» into its cavity by the method of computerized tomography // The New Armenian Medical Journal. 2014. Vol. 8, № 4. P. 23–27.
5. Korenkov A. V., Sikora V. Z. Computed tomographic evaluation of the healing of experimental defect of a long bone of the skeleton after implantation into its cavity osteoplastic material «Cerabone[®]» // Georgian medical news. 2015. Vol. 238, № 1. P. 89–93.
6. Korenkov A. V. Healing of experimental defect in a long bone after implantation of "Collapan" osteoplastic material in its cavity (computed tomographic study) // Morfologiya (Saint Petersburg). 2015. Vol. 147, № 1. P. 59–62.
7. Korenkov O. V. Regeneration of long bone after implantation of β -tricalcium phosphate into its defect // Orthopaedics, traumatology and prosthetics. 2015. № 1. P. 21–24.

8. Korenkov A. V., Sikora V. Z. Regeneration of long skeletal bone after implantation of osteoplastic material CollapAn into its cavity deformity // The New Armenian Medical Journal. 2015. Vol. 9, № 2. P. 68–73.
9. Korenkov O. V. Morphological features of healing in experimental cortical layer defect of long bone upon condition of β -tricalcium phosphate implantation // Orthopaedics, traumatology and prosthetics. 2015. № 3. P. 51–55.
10. Korenkov O. V. Morphological peculiarities of bone healing in the place of experimental cortical defect of long bone of rats in the conditions of natural hydroxyapatite implantation // Orthopaedics, traumatology and prosthetics. 2016. № 1. P. 84–88.
11. Korenkov A. V. Regeneration of the long bone after implantation into its defect of osteoplastic material «Cerabone®» // Osteologicky Bulletin. 2016. Vol. 21, №. 1. P. 24–27.
12. Korenkov A. V. Morphological features of healing of experimental defect of long bones diaphysis under the conditions of implantation of biphasic osteoplastic material // Actualizaciones en Osteología. 2016. Vol. 12, № 1. P. 21–26.
13. Korenkov A. V. Healing of the defect of a long bone after the implantation into its cavity of osteoplastic material based on B-tricalcium phosphate // World Journal of Medical Sciences. 2016. Vol. 13, № 2. P. 133–138.
14. Korenkov A. V. Regeneration of the diaphysis of a long bone of the skeleton after the implantation into its defect of osteoplastic material «Easy-Graft CRYSTAL» // Bulletin of the Georgian national academy of sciences. 2016. Vol. 10, №. 2. P. 147–152.
15. Korenkov O. V. Computed tomography densitometry of femoral defect healing after implantation of calcium phosphate bioceramics in rats // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2016. Vol. 19, № 2. P. 87–95.

16. Korenkov O. V. Regeneration of experimental long bone defect after implantation in its cavity of osteoplastic material “Calc-i-oss[®]” // Journal of Morphological Science. 2016. Vol. 33, №. 2. P. 99–102.
17. Korenkov O. V. Effect of natural hydroxyapatite and β -tricalciumphosphate on dynamic changes in the mechanical properties of experimental compact bone defect // Orthopaedics, traumatology and prosthetics. 2017. № 1. P. 14–20.
18. Korenkov A. V. Influence of β -tricalcium phosphate on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone // Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University. 2017. Vol. 6, №. 1. P. 25–32.
19. Korenkov A. V. Influence of β -tricalcium phosphate of different geometric shape on the morphology of regeneration of experimental defect of compact bone tissue // Actualizaciones en Osteología. 2017. Vol. 13, № 1. P. 17–27.
20. Korenkov A. V. Peculiarities of the healing of the defect of diaphyses of a long bone of the skeleton after the Implantation of β -tricalcium phosphate of different microscopic structure and geometry // Bulletin of the Georgian national academy of sciences. 2017. Vol. 11, №. 1. P. 127–135.
21. Korenkov O. V. Healing of experimental femoral defects in rats after implantation of collagen-calcium phosphate biocomposites // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2017. Vol. 20, №. 2. P. 151–160.
22. Korenkov A. V. Influence of biocomposite calcium phosphate materials on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone // Osteologicky Bulletin. 2017. Vol. 22, №. 2. P. 44–50.

Scientific works, which show the testing of the materials of the thesis:

23. Korenkov O. V., Yashukova Ye. V., Ushkalenko A. O. the Use of biogenic and bio-inert materials in osteoplastic surgery // "Topical Issues of Clinical

- and Theoretical Medicine" : a collection of abstracts of the International scientific-practical conference of students and young scientists (Sumy, 10–12 April 2013). Sumy, 2013. P. 9.
24. Korenkov O. V., Storozhenko A. V., Vahanian A. G. Calcium phosphate osteoplastic materials for optimization of reparative osteogenesis // "Topical Issues of Clinical and Theoretical Medicine" : a collection of abstracts of the International scientific-practical conference of students and young scientists (Sumy, 16–18 April 2014). Sumy, 2014. P. 77–78.
 25. Korenkov A. V. Evaluation of the healing of experimental defect of a long bone of the skeleton after implantation into its cavity of osteoplastic material "calc-i-oss" by the method of computer tomography // «Questions of Modern Medical Science» : materials of the 69th scientific conference of medical students with international participation (Samarkand, Uzbekistan, 3–4 April 2015). Samarkand, 2015. P. 160.
 26. Korenkov O. V. Healing of the defect of the long bones of the skeleton after implantation into its cavity of the osteoplastic material «Cerabone®» (computed tomography) // Morphological study of the challenges of our time : a collection of abstracts of scientific-practical conference (Sumy, 23–24 April 2015). Sumy. 2015. P. 99–100.
 27. Korenkov O. V., Storozhenko A. V., Vahanian A. G. Evaluation of healing of long bone defect after implantation into its cavity of osteoplastic material "chronOS™" by the method of computer tomography // "Topical Issues of Clinical and Theoretical Medicine": a collection of abstracts of III International scientific-practical conference of students and young scientists (Sumy, 23–24 April 2015). Sumy, 2015. P. 129.
 28. Korenkov O. V., Lisachenko N.S., Chyzhma R. A. Comparative effect of synthetic β -tricalcium phosphate and natural hydroxyapatite on the dynamics of healing of experimental defect of the diaphysis of the long bone of skeleton // "Topical Issues of Clinical and Theoretical Medicine" : the

- collection of theses of reports of IV International scientific-practical conference of students and young scientists (Sumy, 21–22 April 2016). Sumy, 2016. P. 29–30.
29. Korenkov O. V. Computer-tomography and densitometric analysis of the effect of calcium phosphate bioceramics on regeneration of experimental defect of the compact bone tissue // «Theory and practice of modern morphology»: materials of scientific-practical conference with international participation (Dnipro, 5–7 October 2016). Dnipro, 2016. P. 81–83.
 30. Korenkov O. V. Computer-tomography assessment of the impact of biocomposite osteoplastic material on the healing of experimental defect of the diaphysis of long bone of skeleton // «Applied aspects of morphology» : collection of materials of scientific-practical conference (Ternopil, 20–21 October 2016). Ternopil, 2016. P. 80-82.
 31. Korenkov O. V. Comparative influence of granules and block of β -tricalcium phosphate on the dynamics of healing of experimental defect of a long bone of the skeleton // «Medical science in healthcare practice» : materials of Ukrainian scientific-practical conference of young scientists (Poltava, 9 December 2016). Poltava, 2016. P. 96.
 32. Korenkov O. V. Comparative influence of bifase and biocomposite calcium-phosphate osteoplastic material on the regenerative process dynamics of the experimental defect of compact bone tissue // Natural Science Readings : Abstract book (Bratislava, May 18–21, 2017). Bratislava, 2017. P. 38–39.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

β -ТКФ-б – β -трикальційфосфат (β -ТКФ) у формі блока (б)

Кол-СГА-Г-г – біокомпозитний кальцій-фосфатний матеріал на основі колагену (Кол) 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, синтетичного гідроксилапатиту (СГА) та гентаміцину сульфату (Г) у формі гранул (г)

β -ТКФ-г – β -трикальційфосфат (β -ТКФ) у формі гранул (г)

ПГА-г – природний гідроксилапатит (ПГА) з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул (г)

СГА- β -ТКФ-НМП-п – біфазний кальцій-фосфатний матеріал з синтетичного гідроксилапатиту (СГА), β -трикальційфосфату (β -ТКФ) і N-метил-2-піролідону (НМП) у формі пасти (п)

ЗМІСТ

ВСТУП.....	24
БІБЛІОГРАФІЧНИЙ СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	34
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	39
1.1. Ксено- авто-, ало- і брeфоматеріали у кістково-пластичній хірургії.....	39
1.2. Використання біогенних і біосумісних остеопластичних матеріалів у кістково-пластичній хірургії.....	49
1.3. Оптимізація репаративного остеогенезу за допомогою кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів.....	64
1.4. Ремоделювання кісткової тканини.....	75
БІБЛІОГРАФІЧНИЙ СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	84
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	107
2.1. Характеристика експериментальної моделі і розподіл тварин.....	107
2.2. Характеристика використаних остеопластичних матеріалів.....	109
2.3. Метод комп'ютерної томографії.....	118
2.4. Метод растрової електронної мікроскопії.....	119
2.5. Метод гістологічного дослідження.....	120
2.6. Метод морфометричного аналізу.....	121
2.7. Метод динамічного мікроіндентування.....	121
2.8. Метод статистичної обробки даних.....	125
БІБЛІОГРАФІЧНИЙ СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	126

	22
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	129
3.1. Загоєння експериментального дефекту діафізу стегнової кістки під кров'яним згустком (контроль).....	129
3.2. Динаміка змін морфологічних показників загоєння кісткового дефекту в умовах імпантованого в його порожнину різних форм кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів.....	148
3.2.1. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину β -трикальційфосфату у формі блока.....	149
3.2.2. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину біокомпозитного кальцій-фосфатного матеріалу на основі колагену 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, синтетичного гідроксилапатиту та гентаміцину сульфату у формі гранул.....	178
3.2.3. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину β -трикальційфосфату у формі гранул.....	207
3.2.4. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину природного гідроксилапатиту з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул.....	235
3.2.5. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину біфазного кальцій-фосфатного матеріалу з синтетичного гідроксилапатиту, β -трикальційфосфату і N-метил-2-піролідону у формі пасти.....	263
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ...	296
БІБЛІОГРАФІЧНИЙ СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	342
ВИСНОВКИ.....	351
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	355

ДОДАТКИ.....	356
--------------	-----

ВСТУП

Актуальність теми. Важливою проблемою, з якою стикаються у своїй практиці лікарі-ортопеди, є регенерація кісткових дефектів, а висока частота причин, що призводять до їх виникнення, диктує необхідність пошуку засобів, які б забезпечували повне їх відновлення [3, 4]. Трансплантація кісткової тканини має багатовікову історію – роки значних успіхів. Однак, незважаючи на це, під час авто- і алотрансплантації виникають ускладнення – ось чому сьогодні підвищився інтерес до імплантаційних матеріалів, які витісняють трансплантаційні з клінічної практики [1, 3, 5, 6, 8]. Особливу увагу при цьому приділяють так званим біогенним (похідні природних біологічних субстратів) і біосумісним (небіологічного походження) кальцій-фосфатним остеопластичним матеріалам [2, 6, 16, 24, 25, 27, 30, 31, 35]. Однак, незважаючи на великий арсенал засобів впливу на загоєння кісткових дефектів, немає ідеального остеопластичного матеріалу, який би за варіантами впливу на репаративний остеогенез наблизився до автокістки [6]. Це означає, що у кожній конкретній клінічній ситуації лікар повинен обирати оптимальний остеопластичний препарат для конкретного клінічного випадку. Цей вибір повинен залежати, з одного боку, від характеру патологічного процесу, загального стану хворого і власного досвіду лікаря, а з іншого – від властивостей самого матеріалу [7]. Сьогодні про біогенні і біосумісні кальцій-фосфатні імпланти свідчать численні публікації, які доводять їх безпеку і біосумісність. Однак інформація про інші визначальні властивості остеопластичних матеріалів, такі, як динаміка швидкості біодеградації, заміщення тканиноспецифічними структурами регенерату для деяких препаратів зовсім відсутня, а для інших є значна розбіжність даних (від декількох місяців до декількох років) [10, 14, 19, 20, 28]. Аналогічно можна засвідчити вплив кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів на показники твердості і жорсткості формуючого регенерату. Ця інформація для

деяких комерційних кальцій-фосфатних матеріалів зовсім відсутня у науковій літературі, а для інших препаратів установлені механічні показники мають значну розбіжність даних (до 40 разів) [18, 26, 33, 34].

Таким чином, наявна значна розбіжність таких показників, як динаміка швидкості резорбції кальцій-фосфатних матеріалів, формування тканинспецифічних структур регенерату і їх твердості та жорсткості, може створювати для лікаря-практика певні труднощі. Останні пов'язані з тим, що лікар не може остаточно зрозуміти, який час кальцій-фосфатний матеріал може утримувати стабільність об'єму дефекту, в який термін він буде замінений тканинспецифічними структурами регенерату і які їх механічні характеристики. Однак при цьому зрозуміло, що на таку розбіжність, напевно, впливає багато чинників, наприклад, розмір дефекту, регенераційний потенціал кісткової тканини, характеристики самих остеопластичних матеріалів (склад, походження, геометрична форма, загальна пористість, величина пор, дизайн, розмір та ін.) [6, 23, 32]. Усе це свідчить про те, що для більш прогнозованої характеристики динаміки резорбції остеопластичних матеріалів, новоутворення тканинспецифічних структур регенерату і їх механічних властивостей необхідні експериментальні моделі кісткових дефектів. На останніх у стандартних умовах і за допомогою різних методів дослідження можна вивчати і порівнювати між собою остеопластичні матеріали, що оптимізують репаративний остеогенез. Також слід зазначити, що більшість робіт, присвячених впливу кальцій-фосфатних матеріалів на морфологію і біомеханіку загоєння кісткового дефекту, були проведені на кістках черепа і губчастих кістках [9, 13, 17, 21, 22, 29]. Інформації щодо досліджень порівняльного впливу різноманітних за своїм складом, походженням, геометричною формою кальцій-фосфатних матеріалів на динаміку загоєння дефекту компактної кісткової тканини у науковій літературі ми не виявили. Крім того, у морфологічних дослідженнях регенераторного процесу кістки

після імплантації в її дефект кальцій-фосфатних матеріалів відсутні електронно-мікроскопічні характеристики тканиноспецифічних структур регенерату [11, 12, 15]. Вищенаведене і спонукало нас до спроби виправити ці недоліки шляхом морфологічного дослідження порівняльного впливу кальцій-фосфатних матеріалів на загоєння дефекту компактної речовини довгої кістки скелета.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Сумського державного університету і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри морфології «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (№ держреєстрації 0113U001347).

Мета дослідження. Установлення морфологічних характеристик і рейтингу показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину різних кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, що використовуються для протезування кісткових дефектів у сучасній травматології.

Для досягнення поставленої мети визначені такі завдання:

1. Установити мікроскопічну, морфометричну, комп'ютернотомографічну динаміку загоєння експериментального дефекту компактної кісткової тканини під кров'яним згустком і визначити зміни її денситометричних та механічних властивостей.

2. Виявити і порівняти виразність післяопераційних ускладнень на імплантацію в експериментальний дефект діяфізу стегнової кістки різних кальцій-фосфатних матеріалів.

3. Виявити і порівняти термін, виразність формування тканиноспецифічних структур регенерату в експериментальному дефекті

діафізу стегнової кістки щурів при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів на основі β -трикальційфосфату (β -ТКФ-б, блок, β -ТКФ-г, гранули), колагену, синтетичного гідроксилапатиту та гентаміцину сульфату (Кол-СГА-Г-г, гранули), природного гідроксилапатиту з депротейнізованої бичачої кістки (ПГА-г, гранули), синтетичного гідроксилапатиту, β -трикальційфосфату і N-метил-2-піролідону (СГА- β -ТКФ-НМП-п, паста).

4. Установити і порівняти якісні мікроскопічні характеристики тканиноспецифічних структур регенерату, які формуються за умов знаходження в порожнині експериментального дефекту діафізу стегнової кістки досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів.

5. Установити і порівняти характер взаємодії досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів з тканиноспецифічними структурами регенерату в експериментальному дефекті компактної кісткової тканини.

6. Установити і порівняти динаміку швидкості резорбції досліджуваних кальцій-фосфатних імплантатів у експериментальному дефекті діафізу стегнової кістки.

7. Установити і порівняти вплив досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів на рентгенологічну картину динаміки загоєння дефекту діафізу стегнової кістки та на її денситометричні (оптичну щільність) і механічні характеристики.

Об'єкт дослідження – репаративна регенерація довгої кістки скелета.

Предмет дослідження – морфологічна характеристика репаративного остеогенезу діафізу стегнових кісток білих лабораторних щурів за умов імплантації у їх дефект різних остеопластичних матеріалів.

Методи дослідження: растрова електронна і світлова мікроскопія – для оцінки якісної мікроскопічної характеристики сформованих тканиноспецифічних структур регенерату, характеру їх взаємодії з β -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, ПГА-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і оцінки стану структури

прилеглої до місця їх імплантації материнської кістки; морфометричний – для визначення виразності формування тканиноспецифічних структур регенерату, встановлення факту і динаміки швидкості біодеградації кальцій-фосфатних матеріалів; комп'ютерно-томографічний – для визначення рентгенологічної картини динаміки загоєння експериментального дефекту компактної кісткової тканини, резорбції кальцій-фосфатних матеріалів, їх заміни тканиноспецифічними структурами регенерату, кількісної оцінки оптичної щільності ділянки імплантації і прилеглої до неї материнської кістки; динамічне мікроіндентування – для визначення мікротвердості та жорсткості ділянки імплантації кальцій-фосфатних матеріалів і прилеглої до неї материнської кістки; статистичний – для об'єктивного визначення відмінностей отриманих кількісних даних.

Наукова новизна одержаних результатів. У результаті проведеного експерименту на лабораторних тваринах за допомогою комплексу сучасних морфологічних методів дослідження були встановлені і порівняні мікроскопічні, денситометричні, морфометричні, рентгенологічні, механічні показники динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту компактної речовини кістки залежно від імплантації в його порожнину різних за складом, походженням, виробником, формою випуску кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів.

Уперше доведена можливість ПГА-г сприяти перебудові кісткової тканини дистального відділу прилеглої до ділянки його імплантації материнської кістки за типом «ефекту стресового зміщення».

Уперше встановлено, що β -ТКФ-б у ділянці дефекту забезпечує специфічність геометричної форми кісткової тканини регенерату.

Уперше продемонстрована растрово-електронно-мікроскопічна будова клітинних елементів кісткової тканини регенерату, що сформувалася в умовах знаходження в порожнині дефекту кістки кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів.

Новими є дані щодо динаміки роздрібнення кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів тканинспецифічними структурами регенерату в дефекті компактної кісткової тканини.

Уперше встановлений рейтинг з найбільшої швидкості резорбції остеопластичного матеріалу і його заміни кістковою тканиною регенерату, який очолює ділянка з імплантованим Кол-СГА-Г-г, а потім β -ТКФ-б з β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г.

Експериментально доведено, що геометрична форма β -трикальційфосфату суттєво не впливає на швидкість його резорбції і заміну кістковою тканиною регенерату в дефекті діяфізу довгої кістки скелета.

Уперше встановлено, що рейтинг за кількістю сполучної тканини регенерату (від найменшої до найбільшої) в експериментальному дефекті діяфізу довгої кістки скелета на 15-ту добу експерименту очолюють ділянки з імплантованими Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, β -ТКФ-б, ПГА-г, а потім СГА- β -ТКФ-НМП-п, а на 30-ту добу – Кол-СГА-Г-г з β -ТКФ-г, ПГА-г з β -ТКФ-б і СГА- β -ТКФ-НМП-п.

Експериментально встановлено, що абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г і β -ТКФ-б на 15-ту добу експерименту не досягають аналогічних показників материнської кістки, а ділянки імплантації β -ТКФ-г і ПГА-г значно їх перевищують.

Уперше виявлено, що в рейтингу від найменшої до найбільшої абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга на 15–30-ту добу займає ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, ПГА-г, на 60-ту добу – ділянки імплантації β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, ПГА-г, а на 120-ту добу експерименту найбільші досліджувані денситометричні і механічні показники спостерігаються в ділянці імплантації ПГА-г, а в ділянках імплантації β -

ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і Кол-СГА-Г-г вони суттєвої різниці не мають.

Уперше встановлено, що ПГА-г забезпечує високі та стабільні денситометричні, механічні властивості ділянки дефекту компактної кісткової тканини з відсутністю достовірних ознак його резорбції, а СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б сприяють повному відновленню абсолютної оптичної щільності, мікротвердості та жорсткості травмованої кістки за 4 місяці з одночасною відсутністю в цей термін повного відновлення початкової форми кістки.

Експериментально доведено, що за 4 місяці експерименту відбувається повне відновлення денситометричних і механічних показників, а також початкової геометричної форми травмованої стегнової кістки з імплантованим β -ТКФ-г.

Уперше експериментально доведено, що на 120-ту добу експерименту репаративний остеогенез у ділянці імплантації всіх досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів зупиняється на стадії ремоделювання кісткової тканини регенерату.

Практичне значення отриманих результатів. Дане дослідження дозволило порівняти морфологічні характеристики і встановити рейтинг денситометричних, морфометричних, механічних показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину різних за походженням, складом, виробником і формою випуску кальцій-фосфатних матеріалів. Отримані нові експериментальні дані є морфологічною основою для прогнозування впливу кальцій-фосфатних матеріалів на динаміку загоєння дефекту компактної кісткової тканини. Останнє може бути використано в травматології як теоретичне підґрунтя для оптимального вибору кальцій-фосфатного остеопластичного матеріалу для пластики дефектів діяфізу довгої кістки скелета. Експериментально доведено, що різна швидкість

резорбції кальцій-фосфатних матеріалів та їх вплив на швидкість утворення, дозрівання, денситометричні і механічні показники тканинспецифічних структур регенерату впливають на вибір кожного з досліджуваних матеріалів для пластики дефектів компактної кісткової тканини залежно від вимог конкретної клінічної ситуації. Оскільки швидкість резорбції у таких препаратів, як Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б і β -ТКФ-г найбільша, то їх доцільно використовувати в тих випадках, коли клінічна ситуація не потребує їх тривалого знаходження в ділянці дефекту і, навпаки, якщо препарати СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г мають тривалий термін біодеградації, то їх доцільно використовувати в тих випадках, коли необхідно більш тривалий час зберігати об'єм втраченої кісткової тканини.

Результати досліджень впроваджені у навчальний процес на кафедрі патологічної анатомії Сумського державного університету, на кафедрах анатомії людини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Харківського національного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, у лабораторії морфології сполучної тканини ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», на кафедрі гістології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», на кафедрах клінічної анатомії та оперативної хірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно здійснені патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних джерел. Автор оволодів методами дослідження, які використовувалися під час проведення наукової роботи, провів усі експериментальні дослідження, здійснив аналіз і статистичну обробку отриманих результатів. Дисертантом написано всі

розділи роботи, зроблено узагальнення, сформульовано висновки, підготовлено наукові матеріали до публікації та виступів на конференціях.

Апробація матеріалів дисертації. Основні матеріали дисертації повідомлені й обговорені на Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (м. Суми, 10–12 квітня 2013 р.), на II Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 16–18 квітня 2014 р.), на 69-й науковій конференції студентів-медиків з міжнародним участием «Вопросы современной медицинской науки» (г. Самарканд, Республика Узбекистан, 3–4 апреля 2015 г.), на III Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.), на науково-практичній конференції «Морфологічні дослідження – виклики сучасності» (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.), на VI національному конгресі анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України (м. Запоріжжя, 16–18 вересня 2015 р.), на IV Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 21–22 квітня 2016 р.), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 5–7 жовтня 2016 р.), на науково-практичній конференції «Прикладні аспекти морфології» (м. Тернопіль, 20–21 жовтня 2016 р.), на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 9 грудня 2016 р.), на IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Natural Science Readings» (Bratislava, May 18–21, 2017).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з таких розділів: вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, результати власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів

дослідження, висновки, практичні рекомендації, бібліографічний список використаної літератури, додатки. Дисертаційна робота написана на 376 сторінках (повний обсяг дисертації), із яких 265 сторінок (11 авторських аркушів) складають основний текст (загальний обсяг) дисертації. Робота містить 181 рисунок, 3 таблиці, що займають 21 повну сторінку, 3 додатки, 249 літературних джерел.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 32 наукові роботи (26 одноосібно), із них – 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 15 статей у закордонних фахових наукових виданнях, 14 з яких реферуються наукометричною базою Scopus, 10 робіт – у матеріалах з'їздів, конференцій.

БІБЛІОГРАФІЧНИЙ СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Зацепин С. Т. Костная патология взрослых. Руководство для врачей. Москва : Медицина, 2001. 450 с.
2. Комплексное лечение переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей с использованием отечественного биокомпозиционного препарата коллапан / Г. А. Кесян, Г. Н. Берченко, Р. З. Уразгильдеев [и др.] // Вестник российской АМН. 2008. № 9. С. 24–34.
3. Костно-пластическая хирургия: от костного трансплантата до современных биокомпозиционных материалов / В. Г. Германов, Г. М. Ковалерский, З. А. Черкашена [и др.] // Медицинская помощь. 2006. № 4. С. 16–19.
4. Меркулов В. Н., Дорохин А. И., Омеляненко Н. П. Нарушение консолидации костей при переломах у детей и подростков. Методы диагностики и лечения. Москва : "САЙНС-ПРЕСС", 2009. 264 с.
5. Никольский В. Ю., Худякова Е. С., Габерман Д. В. Системная санация полости рта с использованием аллогенных костнопластических материалов // Пародонтология. 2006. № 3. С. 65–70.
6. Панкратов А. С., Лекишвили М. В., Копецкий И. С. Костная пластика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Остеопластические материалы: Руководство для врачей. Москва : Издательство БИНОМ, 2011. 272 с.
7. Параскевич В. Л. Дентальная имплантология: Основы теории и практики. – 3-е издание. Москва : ООО "Медицинское информационное агентство", 2011. 400 с.
8. Рыбаков П. А., Минеев С. В. Костная пластика с использованием лиофилизированного губчатого аллотрансплантата. Результаты лечения

- с применением имплантатов системы "Конмет" и "Semados" // Российский вестник дентальной имплантологии. 2007. № 3/4. С. 48–54.
9. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза / Г. Н. Берченко, Г. А. Кесян, Р. З. Уразгильдеев [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 4 (50). С. 327–333.
 10. Behaviour of ChronOs™ inject in metaphyseal bone defects of distal radius fractures: tissue reaction after 6–15 months / R. Arora, S. Milz, C. Sprecher [et al.] // Injury. 2012. Vol. 43, № 10. P. 1683–1688.
 11. β -TCP bone graft substitutes in a bilateral rabbit tibial defect model / W. R. Walsh, F. Vizesi, D. Michael [et al.] // Biomaterials. 2008. Vol. 29. P. 266–271.
 12. Complete subchondral bone defect regeneration with a tricalcium phosphate collagen implant and osteoinductive growth factors: A randomized controlled study in Göttingen minipigs / T. Gotterbarm, S. J. Breusch, M. Jung [et al.] // Journal of Biomedical Materials Research. 2014. Vol. 102, № 5. P. 933–942.
 13. Effect of guided tissue regeneration on newly formed bone and cementum in periapical tissue healing after Endodontic Surgery: an in vivo study in the cat / Z. Artzi, N. Wassersprung, M. Weinreb [et al.] // Journal of Endodontics. 2012. Vol. 38 (2). P. 163–169.
 14. Eftekhari H., Farahpour M. R., Rabiee S. M. Histopathological evaluation of potential impact of β -tricalcium phosphate (HA+ β -TCP) granules on healing of segmental femur bone defect // Bratislavske Lekarske Listy. 2015. Vol. 116. P. 30–34.
 15. Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of

- minipigs / S. S. Jensen, A. Yeo, M. Dard [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2007. Vol. 18, № 6. P. 752–760.
16. Evaluation of a novel nanocrystalline hydroxyapatite paste and a solid hydroxyapatite ceramic for the treatment of critical size bone defects (CSD) in rabbits / F. X. Huber, I. Berger, N. McArthur [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2008. Vol. 19, № 1. P. 33–38.
 17. Graded porous β -tricalcium phosphate scaffolds enhance bone regeneration in mandible augmentation / J. Yang, Y. Kang, C. Browne [et al.] // *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015. Vol. 26. P. 148–153.
 18. Guided bone regeneration in standardized calvarial defects using beta-tricalcium phosphate and collagen membrane: a real-time in vivo micro-computed tomographic experiment in rats / S. Ramalingam, A. Al-Rasheed, A. ArRejaie [et al.] // *Odontology*. 2016. Vol. 104, № 2. P. 199–210.
 19. Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone / A. Mordenfeld, M. Hallman, C. B. Johansson [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2010. Vol. 21, № 9. P. 961–970.
 20. Influence of material properties on rate of resorption of two bone graft materials after sinus lift using radiographic assessment / F. Riachi, N. Naaman, C. Tabarani [et al.] // *International Journal of Dentistry*. 2012. Vol. 2012. P. 1–7.
 21. Maxillary sinus grafting with Bio-Oss or Straumann Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial / L. Cordaro, D. D. Bosshardt, P. Palattella [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2008. Vol. 19. P. 796–803.
 22. Momma F., Nakazawa T., Amaqasa M. Repair and regeneration of vertebral body after antero-lateral partial vertebrectomy using beta-tricalcium phosphate // *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2008. Vol. 48. P. 337–342.

23. Multiscale osteointegration as a new paradigm for the design of calcium phosphate scaffolds for bone regeneration / S. K. Lan Levenood, S. J. Polak, M. B. Wheeler [et al.] // *Biomaterials*. 2010. Vol. 31. P. 3552–3563.
24. Principles of regenerative medicine. Academic Press is an imprint of Elsevier. First edition / A. Atala, R. Lanza, J. Thompson, R. Nerem. San Diego, United States : Elsevier Science Publishing Co Inc, 2008. 1473 p.
25. Qidwai H. Evaluation human adult mesenchymal stem cells and MG–63 cells on Vitoss, ChroOs granulat and ChronOs for use in bone tissue engineering: Thesis for degree of master of science. Pittsburg, USA, 2004, 68 p.
26. Real-time-guided bone regeneration around standardized critical size calvarial defects using bone marrow-derived mesenchymal stem cells and collagen membrane with and without using tricalcium phosphate: an in vivo microcomputed tomographic and histologic experiment in rats / K. Al-Hezaimi, S. Ramalingam, M. Al-Askar [et al.] // *International Journal of Oral Science*. 2016. Vol. 8. P. 7–15.
27. Ruffieux K., Kohli M. Build-up of bone tissue. Materials research and clinical application instructions easy-graft[®] materials and easy-graft[®]CRYSTAL. Kiev, 2011. 64 p.
28. Ruffieux K. Synthetic bone graft substitute for oral surgery calc-i-oss CLASIC // *Implants extra international magazine of oral implantology*. Bone regeneration. Special Edition Degradable Solutions AG. 2012. №. 1. P. 30–31.
29. Sakamoto A. Joint preserved reconstruction after curettage in giant cell tumor of bone arising in the distal radius: Case report // *International Journal of Surgery Case Reports*. 2015. Vol. 16. P. 181–183.

30. Seidel P., Dingeldein E. cerabone[®] – Bovine Based Spongiosa ceramic // Materialwissenschaft und Werkstofftechnik. 2004. Vol. 35, № 4. P. 208–212.
31. Stem cells associated with macroporous bioceramics for long bone repair: 6- to 7-year outcome of a pilot clinical study / M. Marcacci, E. Kon, V. Moukhachev [et al.] // Tissue Engineering. 2007. Vol. 13, № 5. P. 947–955.
32. Stoll T. New aspects in osteoinduction // Materialwissenschaft und Werkstofftechnik. 2004. Vol. 35, № 4. P. 198–202.
33. The osteogenesis of bone marrow stem cells on mPEG-PCL-mPEG/hydroxyapatite composite scaffold via solid freeform fabrication / H. T. Liao, Y. Y. Chen, Y. T. Lai [et al.] // Biomed Research International. 2014. Vol. 2014. P. 1–13.
34. Tissue response to nanohydroxyapatite/collagen composite implants in marrow cavity / C. Du, F. Z. Cui, Q. L. Feng [et al.] // Journal of Biomedical Materials Research. 1998. Vol. 42 (4). P. 540–548.
35. Warnke P. H., Springer I. N., Wiltfang J. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man // Lancet. 2004. Vol. 364. P. 766–770.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Ксено-, авто-, ало- і брефоматеріали у кістково-пластичній хірургії

Відомо, що специфічні особливості загоєння переломів кісток залежать від потенцій остеогенних клітинних елементів і умов, у яких ці потенції реалізуються [1]. Руйнування або недостатність клітин-попередників кісткової тканини призводить до стану, який можна охарактеризувати як "остеогенна недостатність". Причинами "остеогенної недостатності" можуть бути значні кісткові дефекти, які утворилися внаслідок травми або після видалення доброякісних, злоякісних кісткових пухлин і пухлиноподібних утворень (кісти), похилий вік, спадкові захворювання сполучної тканини, остеомієліт, послаблення організму, яке, у свою чергу, пов'язане з супутніми захворюваннями. У цих умовах відновлення ушкоджених кісток може бути дуже тривалим і неповноцінним [29, 46]. Вирішення цієї проблеми можливе в основному шляхом оптимізації внутрішньотканинного середовища в ділянці регенерації, оскільки місцеві чинники справляють незрівнянно більший вплив на відновлення цілісності і структури кістки, ніж загальні. Крім цього, загальний вплив на організм за несприятливих умов у кістковій рані (наприклад, без використання надійної фіксації і точної репозиції відламків) виявляється неефективним [49, 53, 78].

Сьогодні існує великий арсенал засобів або чинників впливу на різноманітні патогенетичні ланцюги репаративної кісткової регенерації, які незалежно від характеру впливу сприяють процесу кісткоутворення [22, 46]. Незалежно від термінології, яка використовується для визначення цього ефекту, всі їх можна об'єднати в одне поняття – "оптимізація" [54], оскільки

лікарі допомагають природі тим, що створюють оптимальні умови для репаративної регенерації кісткової тканини [6].

Одним із потужних оптимізаторів репаративного остеогенезу є кісткова пластика, до показань використання якої відносять повільну консолідацію переломів, псевдоартрози (неоартроз, несправжній суглоб), кісткові дефекти у вигляді порожнин і цілих сегментів. Кісткова пластика також використовується при артродезах (операція, яка спрямована на створення анкілозу, тобто нерухомості суглоба), під час стабілізуючих операцій на хребті, для заміщення сегмента суглоба та ін. При цьому кістковий трансплантат виконує роль біологічного стимулятора, "будівельного" біологічного матеріалу і стабілізатора кісткових фрагментів [174].

У клінічній практиці використовують такі види кісткової пластики (трансплантати і імплантати), як ксенопластика (кістка тварини), автопластика (власна кістка хворого), алопластика (кістка трупа іншої людини), брешопластика (кістка плода), а також пластика біогенними, біосумісними остеопластичними матеріалами і тканиноінженерними конструкціями. При цьому термін "трансплантат" використовується тоді, коли матеріал вводять у підготовлене ложе реципієнта без будь-якої обробки (автокістка), а якщо матеріал піддається консервуванню, під час якого суттєво змінюється його склад і співвідношення структурних компонентів, то в такому випадку говорять про імплантат (усі інші) [44, 47, 61].

Згідно з даними W. Pho перший випадок успішної кісткової пластики датується 1682 роком, який був описаний в "Anecdotal Case History of Church Literature" ("Окремі справи історії церковної літератури"), де повідомляється, що голландський хірург Meekren успішно трансплантував у ділянку черепа російського солдата кістку з черепа собаки [154]. Подібні матеріали мають повільний процес резорбції (від 20 до 40 місяців), виражену антигенну активність і ризик зараження інфекційними хворобами (Якоба-Крейтцфельдта, губчастий енцефаліт, коров'ячий сказ та ін.), тому на

сьогоднішній день для ксенопластики у переважній більшості використовують імпланти неорганічної кістки тварин (після депротеїнізації та знежирення їх антигенна активність стає незначною) бичачого походження («Bio-Oss», «Cerabone®», «OsteoGraf/N-300», «CeraMed», «Endobon», «Unilab Surgibone»), кінського походження («Bio-Gen», «Osteoplast», «Osteoplast Flex»), свинячого походження (MP3, «Apatos»), які отримують шляхом високотемпературної обробки кісткового матеріалу або використовують хімічні процеси при низьких температурах [42]. Наведені імпланти використовуються виключно як остеокондуктори і самостійним остеоіндуктивним ефектом не володіють [61, 74].

У свою чергу, автотрансплантація кістки людини вперше (задокументована) була виконана Walter у 1821 році, який заповнив кістковою стружкою ділянку дефекту черепа під час його трепанації [139]. У 1893 році А. Barth довів, що клітини автотрансплантату гинуть, а сам він розсмоктується і заміщується новоутвореною кістковою тканиною, яка росте з країв дефекту. У цей самий час А. Barth припускав, що, автотрансплантату відводиться роль пасивного провідника нової кісткової тканини [92], але вже через 15 років він змінив свою думку і написав – «автотрансплантат є активним стимулятором остеогенезу» [93]. З усіх існуючих автотрансплантатів (автогенні регіонарні стовбурові клітини, автотрансплантати губчастої кістки, кортикальної кістки, кістко-хрящові і васкуляризовані автотрансплантати) традиційно найбільш широко для заповнення ділянки дефекту використовують губчасті (гребінь клубової кістки) і кортикальні (ребро) автотрансплантати у вигляді кісткових блоків або дрібних фрагментів, при цьому створюють щільний контакт між останніми і краями кісткових фрагментів (якщо цього не зробити, то між ними утворюється фіброзна тканина, яка перешкоджає формуванню кісткового регенерату) [29].

Дослідження показують, що спонгіозні і малі трансплантати мають більш виражені остеоінтегративні і остеогенні властивості. Е. А. Nicoll з цього приводу написав, що "губчастий трансплантат для інвазії сполучної тканини є широким полем з безліччю нових комунікацій і доріг. Порівняно з ним кортикальний трансплантат – це непрохідний ліс" [146]. Для великих автотрансплантатів також існує можливість покращання остеоінтегративних якостей за допомогою методики «затриманий трансплантат», суть якої полягає у розміщенні масивного автотрансплантату (наприклад, великогомілкової кістки) під шкіру живота або у м'язовий масив, де він піддається остеопорозу і стає більш проникним для судин. На 4–5-й тиждень підготовлений таким чином автотрансплантат можна пересаджувати, наприклад, у ділянку несправжнього суглоба [42]. Хоча слід зазначити, що забір великих фрагментів здорової кістки для остеопластичного заміщення великого дефекту – завжди складна, травматична операція, особливо для дітей і підлітків [10, 29, 45]. З цього приводу ще у 1934 році Р. Р. Вреден писав, що "для нижніх кінцівок добрий протез часто краще забезпечує функцію, ніж остеопластика після резекції" [16].

Окрім губчастої і кортикальної автотрансплантації, цікавим напрямом є використання автокістки на судинній ніжці або на мікроанастомозах ("мікросудинний вільний клапот"). Ідея введення призначених для пересадки фрагментів кістки у склад клаптів на поживній судинній ніжці належить великому хірургу М. І. Пирогову. Трансплантат, що кровопостачається, має високу репаративну здатність, стійкість до інфекції і не втрачає міцності у процесі приживлення. Крім цього, К. Doi і співавтори показали, що при цьому виді пластики зберігається до 90 % кісткових клітин, що дає реальну можливість використовувати пластичний потенціал клітин автотрансплантату, завдяки чому досягається швидке відновлення кісткової тканини [106]. Незважаючи на перспективність цього методу, він доступний лише спеціалізованим відділенням і не позбавлений ускладнень, з яких

найбільш важким є тромбоз поживної ніжки. Тому неможливо не погодитися з думкою дослідників, що показання до цього методу з'являються лише тоді, коли вичерпані можливості традиційної кісткової пластики [29, 31, 42].

Виходячи з вищесказаного, можна стверджувати, що автотрансплантат володіє остеокондуктивним (новостворений регенерат кісткової тканини заміщує автотрансплантат, повторюючи його форму), osteoіндуктивним, osteostимулювальним (під час резорбції кінцевих відділів автотрансплантату вивільняються специфічні і неспецифічні чинники росту, наприклад, кісткові морфогенетичні білки) і osteобластичним (під час автотрансплантації більшість клітин гине, але після васкуляризації країв трансплантату в дуже незначній кількості регіонарних стовбурових клітин залишається здатність до проліферації і диференціювання) варіантами впливу на остеогенез [61].

Насамкінець зазначимо, що автотрансплантат володіє імунологічною сумісністю, швидкою адаптацією до умов новоствореного ложа, прискореною васкуляризацією, здатністю до повного заміщення новоствореною кістковою тканиною і довготривалої протидії патологічному розсмоктуванню і тому залишається найбільш оптимальним, найпоширенішим матеріалом для лікування невеликих кісткових дефектів [139]. З іншого боку, використання кісткових автотрансплантатів суттєво обмежене у практичній медицині за рахунок нанесення додаткової травми, неможливості його використання при значних кісткових дефектах, збільшення тривалості операції, вирогідності виникнення таких ускладнень, як переломи у донорському місці, ушкодження нервів, косметичні дефекти, пролабування органів у кісткові дефекти і неможливості заготовки та збереження автогенного пластичного матеріалу [29].

Вищенаведені недоліки автопластики змусили лікарів у минулому намагатися пересаджувати кістку від трупів, яку у переважній більшості брали протягом декількох годин після смерті донора. Спочатку подібні експерименти здійснювали на тваринах, а першу пересадку кісткового

алоімпланту людині (3-річного віку) здійснив у 1912 році W. Macewen. Цей вид кісткової пластики отримав значне поширення у лікуванні ортопедично-травматичних хворих [133], хоча в той самий час Lexer (1907) та інші хірурги провели в експерименті і в клініці ряд невдалих операцій з пересадження алогенного суглобового кінця кістки та цілого суглоба, після чого ці операції були заборонені в усіх країнах світу [29].

На сьогодні відомо, що алоімплантат володіє остеокондуктивним (регенерат новоствореної кістки проростає алогенний імплант, повторюючи його форму), остеоіндуктивним (виражений у демінералізованій алогенній кістки за рахунок того, що у процесі консервації зберігаються кісткові морфогенетичні білки, які доступні для швидкого включення у процес остеорепарації) і остеостимулятивним (у процесі резорбції крайових відділів алогенного імплантата вивільняються біологічно активні речовини, які активно утилізуються кістковою тканиною, яка регенерує) варіантами впливу на репаративний остеогенез [61]. Однак незважаючи на це, він не позбавлений серйозних недоліків.

Так, однією з важливих проблем алоімплантатів є їх консервування [29]. На сьогодні існує декілька різновидів консервації алоімплантів, які мають як позитивні, так і негативні властивості. Наприклад, деліпідізація і депротейнізація залишає у кістки виключно неорганічний матрикс, унаслідок чого повністю відкидається антигенна активність біологічного матеріалу і усувається можливість передачі інфекційних захворювань. Якщо депротейнізацію проводять не повністю, то в такому випадку частково зберігаються волокна колагену I типу при повній ліквідації неколагенових білків. Такий матеріал є еластичним, зберігає початкову форму і зручний для використання. Високий рівень безпеки такого біологічного матеріалу і імунологічна інертність приваблюють ряд тканинних банків і фірм до його продукції – «Endobon», «Orthoss», «Isobone» та ін. Консервованій алоімплант методом заморожування може призвести до таких ускладнень, як гній у

післяопераційній рані, нестійкість імплантату до інфекції, швидке розсмоктування, порушення васкуляризації, зменшення швидкості перебудови, некрози, секвестрації, переломи імплантатів, псевдоартрози та алергічні реакції. Формалізація, у свою чергу, краще зберігають біомеханічні властивості алокістки і справляють бактеріостатичну дію, але при цьому формалін є канцерогенною хімічною речовиною, під дією якої відбувається поступова деструкція колагенових, неколагенових білків і знижується остеопластичний потенціал. Порівняно з вищепереліченими методами консервування (заморожування, формалізація) ліофілізація алоімпланту (від грецького $\lambda\upsilon\omega$ — розчиняю і $\phi\iota\lambda\acute{\epsilon}\omega$ — кохаю, засіб м'якої сушки тканин у замороженому стані під вакуумом) є найбільш прийнятною, хоча і вона має недоліки, одним із яких є зниження механічних властивостей кістки [51, 65].

Другою дуже важливою проблемою при використанні алоімпланту є необхідність створення інтимного, щільного взаємозв'язку між ним і краями дефекту. Створена у філогенезі реакція утворення кісткової мозолі між відламками і алоімплантом слабша і відбувається лише при незначній відстані між ними. Ідеально, щоб площа контакту проходила по кортикальному шару алоімплантату і кістки хворого, оскільки інтимний, щільний контакт забезпечує найбільш швидке і повноцінне спаювання фрагментів кісток і проростання кісткової тканини в алоімплант, що, у свою чергу, сприяє його включенню в електричне поле активного остеогенезу. Таке включення відбувається більш повноцінно при трансплантації трубчастих діафізарних імплантів, які розміщують в середню частину кістки між двома автогенними суглобовими кінцями, і менш повноцінно при імплантації суглобового кінця кістки, де інтимний контакт з кісткою хворого є лише на одному кінці [29]. Таким чином, якщо при переломі кістки і недостатній репозиції відламків природа приходить на допомогу лікарю, то при алоімплантації помилки хірурга ніхто виправляти не буде, оскільки

природою, філогенезом організмів не передбачено заміщення частки власної кістки кісткою іншого організму, хоча й того самого виду [51, 65].

Іншими проблемами алоімплантату є те, що він порівняно з автокісткою має антигенні властивості, більш низькі остеогенні якості, менш стійкий до інфекції, а також і сам може бути джерелом різноманітних вірусних захворювань, включаючи СНІД [42]. Алоімплант порівняно з автотрансплантатом має більш тривалий термін інтеграції і перебування у кістковому ложі (від 6 місяців до 1,5–2 років). Слід відмітити, що завдяки налагодженій праці патологоанатомічних відділень, куди доставляють видалені з різних причин масивні алоімпланти (найчастіше це гнійні процеси, рецидиви пухлин), невдачі при алоімплантації краще вивчені і більш повноцінно описані у літературі, ніж добрі і відмінні результати. Оскільки пересадження проводять від однієї людини іншій, то найтяжчим ускладненням є імунологічна несумісність, часткове розсмоктування алоімпланту і, як наслідок, – переломи і фрагментації [61]. Найбільш типовим є перелом у місці з'єднання імплантату з кісткою хворого, що є результатом погано виконаного сполучення зі значним простором між відламками, коли новостворена кісткова мозоля неміцна, і деформація, яка призводить до перелому, може настати внаслідок травми або при звичайному навантаженні на кінцівку. С. Т. Зацепін з цього приводу написав, що при алотрансплантації ніякі технічні і методичні недоурахування недопустимі, оскільки біологічні і імунологічні реакції швидко збільшують недоліки оперативної техніки і будуть діяти негативно, внаслідок чого невдача майже завжди неминуча, а також те, що при кістковій алопластиці організм не має можливості виправити і компенсувати помилки, які зроблені хірургом [29].

Незважаючи на вищеперелічені проблеми, все ж таки використання заздалегідь заготовленої трупної кістки має свої позитивні моменти, найважливішими з яких є звільнення пацієнта від додаткової операції щодо взяття автотрансплантату, що особливо важливо, коли мова йде про велику

кількість кісткового матеріалу. Крім того, попередньо заготовлений матеріал можна насичувати фармакологічними препаратами, які мають протимікробну дію, а також існує можливість попередньо у лабораторних умовах роздробити алокістку на частини різного розміру і геометрії (до кісткової муки), які підійдуть під конкретну клінічну ситуацію (фармакологічний препарат з Тканинного Банку Австралії – "Maxgraft®", демінералізована кістка людини "AlloGro", USA) [61].

Таким чином, можна зробити висновок, що на сьогодні в алоімплантології досягнуті значні успіхи, а невирішені завдання разом з позитивними результатами повинні мобілізувати клініцистів і дослідників на пошук нових шляхів вирішення цих проблем.

Порівняно з вищенаведеною кістковою пластикою набагато більший стимулювальний вплив на остеогенез справляє брефокістка, яка являє собою ретикулофіброзну кісткову тканину плода (5–7 місяців). Уперше цей термін ввів R. M. May у 1934 році і з'явилися перші повідомлення про вивчення властивостей ембріональної кісткової тканини для трансплантології. M. P. Гашек зазначив, що такий вид остеопластики максимально знижує ризик імунного конфлікту між тканинами ембріона-донора і реципієнта [18]. На думку I. B. Яунземе, під час пластики кісткових дефектів брефокісткою відбувається більш швидке активування обмінних процесів, ніж при використанні інших видів імплантатів [87]. Це відбувається за рахунок того, що тканини ембріона мають низьку антигенну активність, а їх антигенний склад непостійний і здатний поступово змінюватися, що дає можливість отримувати імунологічне зближення і усунення реакцій несумісності під час алогенної імплантації [33]. У свою чергу, біохімічні дослідження показують, що брефокістка має здатність до інтенсивного розпаду і ресинтезу порівняно зі зрілою кісткою, що пов'язано з великою лабільністю ембріональних білків, а також із тим, що компоненти кістки плода (незрілий колаген і аморфний фосфат кальцію) легше піддаються резорбції. Крім того, ембріональна

тканина має пористу фізичну структуру, відрізняється від тканин дорослого організму кращою адаптацією до нових умов [86], а декілька типів морфогенетичного білка і чинників росту у складі незрілої кісткової тканини наділяють її остеоіндуктивними властивостями і можливістю стимулювати проліферацію, диференціювання родоначальників остеодиферону, а також ангиогенез [42, 46]. Унаслідок цього алогенна кісткова тканина плода володіє остеокондуктивним, остеоіндуктивним, остеостимулятивним впливом на остеорепарацію. На думку Ю. С. Захарова і Г. П. Рузіна (1985), важливими чинниками, які обумовлюють високу індуктивну активність ембріональної кісткової тканини, є підвищений в ній вміст мікроелементів і таких амінокислот, як лізин, гліцин, лейцин, пролін, ізолейцин, які беруть безпосередню участь у формуванні колагену [30].

У 1989 С. Huggins зробив висновок, що сучасні трансплантаційні матеріали для заповнення кісткових дефектів повинні мати достовірну остеоіндуктивну дію, невелику масу, стерильність, мінімальні антигенні властивості, потрібну геометричну форму для клінічного використання, швидко піддаватися резорбції, добре моделюватися і зберігатися тривалий час [160]. Останніми роками з'явилися роботи про успішне використання алогенного матриксу з кісток плода, які відповідають вищезазначеним потребам [121, 118] і свідчать про важливу роль бретоімплантації, яка перетворилася у самостійний розділ кістково-пластичної хірургії [2]. Наприклад, є дані про використання бретокістки під час відновлення дефектів кісток, лікування несправжніх суглобів, кісткових кіст, а також для стимуляції повільно дозріваючих дистракційних регенератів [118]. Є. Я. Павлов і співавтори пропонували також використовувати ембріональну кістку при розташуванні лінії перелому в ділянці доброякісного новоутворення [58], а В. Ю. Шейман клінічно продемонстрував ефективність ембріопластики (перші 3 місяці вагітності) під час розвитку посттравматичних гнійно-запальних ускладнень [82]. Хоча незважаючи на

отримані позитивні результати брефоімпланти не мають широкого використання внаслідок обмеженої можливості їх виготовлення (за морально-етичними і релігійними аспектами у ряді країн пересадка тканин плода заборонена), низьких біомеханічних властивостей, неефективності під час лікування дефектів великих розмірів, відсутності синхронізації процесів резорбції матеріалу і формування кісткової мозолі [160].

Таким чином, узагальнюючи використання ксено- і гомопластики (авто-, ало- і брeфоматеріалів) як одних із провідних напрямків кістково-пластичної хірургії, можна стверджувати, що, незважаючи на значні досягнення, у використовуваних трансплантатів залишаються серйозні недоліки [2, 10, 29, 31, 42, 45, 46, 51, 61, 65, 74, 86, 118, 121, 160]. Це обумовлює необхідність пошуку нових безпечних, доступних і легких в експлуатації штучних матеріалів, які повинні мати велику амортизаційну здатність, високу витривалість (під час навантаження), антимікробну дію і резистентність до інфекції, пористу структуру та інертність до біологічних тканин і не викликати запальних, алергічних і токсичних реакцій. Одним із важливих шляхів у цьому напрямку є вивчення можливостей використання штучно створених біогенних та біосумісних остеопластичних матеріалів [61, 62].

1.2. Використання біогенних і біосумісних остеопластичних матеріалів у кістково-пластичній хірургії

Більшість біогенних і біосумісних остеопластичних матеріалів для використання у кістково-пластичній хірургії можна поділити на такі основні типи [25, 55, 60, 61, 62, 64, 107, 131, 135, 151, 175]:

I. Біогенні матеріали (за джерелами отримання є похідні природних біологічних субстратів вступають в обмін з кістковою тканиною і заміщуються нею):

1) білки: колагенові мембрани, пористий колаген, колагеновий гель («Коллост», «Zyplast», «Zyderm», «Resoplast», «Fibrel»), алогенний («Dermalogen») і автогенний колаген («Autologen»);

2) полісахариди природного походження: глікозаміноглікани («Хонсурид»), хітозан, альгінати (морські водорості), хітозан+альгінат+сульфатовані і нессульфатовані глікозаміноглікани («Болхитал»);

3) демінералізований кістковий матрикс («ААА-кость», «Grafton» (з гліцеролом), «Osteofil» (з колагеном), «Dynagraft» (з карбоксиметилцелюлозою) тощо);

4) пористий гідроксилапатит («Algipore», «PNA Interpore 200», «Bio-Oss», «cerabone[®]», «Orthoss[®]», «OsteoGraf/N»).

II. Біосумісні матеріали (мають небіологічне походження і використовуються у медицині для досягнення взаємодії з біологічною системою):

1. Біоактивні небіологічні матеріали (включаються в іонний обмін і метаболізм кісткового матриксу і здатні до часткової або повної деградації з часом і заміщення нормальною кістковою тканиною): трикальційфосфат («chronOSTM», «Osferion», «Cerasorb», «Syntograft», «Biopeх», «calc-i-ossTM», «easy-graftTM»), гідроксилапатит («Osteograf/LD», «Alveograf», «Periograf», «Остим–100»), непористий гідроксилапатит («Cook-Waite Inc (Durapatite)», «PermaRidg», «Osteograf/D», «Calcitek Inc (Calcitte)»), трикальційфосфат+гідроксилапатит («Maxresorb[®]», «Perossal[®]», «calc-i-oss[®]CRYSTAL», «easy-graft[®]CRYSTAL»), сульфат кальцію, біоскло («Біоситал», «БАК-1000», «Ceravital», «BioGlass», «BioGran» – поверхнево-активні кераміки).

2. Біоінертні матеріали (поверхня матеріалу забезпечує фізико-хімічний зв'язок з кістковим матриксом, але при цьому практично не включається у

метаболізм кісткової тканини і не піддається деградації впродовж усього періоду взаємодії з кісткою):

а) метали: титан («Ендопор» («INNOVA»), B1-0, B1-00, Grade 1-4 (Ti6Al 4V)), цирконій, золото;

в) сплави: нікелід титану (TiNi, TiAl₆V₄);

г) керамічні матеріали: Al₂O₃–кераміка («Tubingen», «BioCeram», «Biolog», «Bionit[®]», «Frialit-1», «Алюмаг-1»).

3. Біотолерантні матеріали: іржостійка сталь, хром-кобальтовий сплав.

III. Композити на основі біоактивних і біогенних матеріалів: гідроксилапатит + колаген («Biostite», «Collagraft», «Avitene», «Коллаост», «Гапкол», «КоллапАн», МП «Композит»), гідроксилапатит + P-15 (поліпептид – 15, «PerGen P-15»), гідроксилапатит + трикальційфосфат + колаген («Гидроксиапол», «Коллапол»), гідроксилапатит + колаген + сульфатовані глікозаміноглікани («Биоматрикс», «Остеоматрикс», «Биоимплант»), трикальційфосфат + глікозаміноглікани («Triosit», «Biosel», «Cross Bone») колаген + сульфатовані глікозаміноглікани («Алломатрикс», «Остеопласт»), гіалуронова кислота + демінералізований кістковий матрикс («DBX») та ін.

За класифікацією президента Європейської асоціації тканинних банків R. Von Versen, наведені біогенні і біосумісні матеріали також розподіляються за варіантом впливу на репаративний остеогенез (остеокондуктивний, остеостимулювальний, остеоіндуктивний) [61]. Наприклад, демінералізований кістковий матрикс, P-15 (+гідроксилапатит) мають остеоіндуктивні, остеостимулювальні властивості [28, 140]. Остеоіндукція (здатність викликати остеогенез) відбувається через фенотипове перетворення неспецифічних малодиференційованих клітин у кісткові під впливом специфічних білків-остеоіндукторів (ектопічний остеогенез), а остеостимуляція визнається через доведення стимулювального впливу різних чинників на проліферативну активність клітин остеогенної тканини

(наприклад, за інтенсивністю інкорпорації клітинами міченого попередника ДНК – ^3H -тимідину і концентрації лужної фосфатази – специфічного маркера остеогенної диференціації клітин). Пористий гідроксилапатит має osteoconductive властивості (забезпечує просування фронту остеогенезу по поверхні матеріалу), тобто виконує роль провідника (кондуктора) для проростання кровоносних судин і проникнення різних клітин із кісткового ложа. Пористий гідроксилапатит разом з іншими органічними речовинами або клітинами поєднує у собі як osteoconductive, так і osteoinductive властивості [107].

Починаючи з 70-х років минулого століття і дотепер як внутрішньокісткові імплантати використовують Al_2O_3 -кераміку (корундова) [8]. До її складу входять Al_2O_3 (99,5 % і більше) + SiO_2 , Na_2O і оксиди інших металів (стандарт ASTM:F603–78). Al_2O_3 -кераміка відрізняється високою твердістю (9 балів за шкалою Мооса), складністю обробки, корозійною стійкістю, може мати моно- і полікристалічну, щільну і пористу структуру. Кераміки з добре організованою пористою структурою проявляють osteoconductive дію на остеогенез, а від'ємний потенціал на поверхні імплантату (O_2^-) забезпечує зв'язування білків міжклітинного матриксу, що, у свою чергу, сприяє osteointegration (динамічне кісткове, фіброзно-кісткове з'єднання імплантату, який несе функціональне навантаження з кісткою). Іншими властивостями корундової (Al_2O_3) кераміки є абсолютна біоінертність, нетоксичність і особлива ефективність у випадку стабілізуювальних операцій на хребті (спондилодез), ендопротезування кульшових суглобів (головок стегнової кістки), контурної пластики обличчя [8, 57, 61, 135]. Незважаючи на хорошу інтеграцію, біосумісність і механічні характеристики, Al_2O_3 -кераміка поступається кальцій-фосфатній за першим, а титану за другим і третім показниками [61, 116].

Титан на сьогодні є одним із найперспективніших матеріалів для заповнення кісткових дефектів. Це абсолютно біоінертний (не викликає

запальної, алергічної, мутагенної і канцерогенної реакції в організмі), немагнітний, легкий (вага титану у 2 рази менша за вагу сталі, хоча навантаження вони витримують однакові), відносно не дорогий, доступний метал з оптимальними механічними показниками (пружні характеристики наближаються до живої кістки, а межа плинності у 2,5 рази вища за залізо, тому титан краще чинить опір зношенню). Титан становить 0,44 % маси земної кори, міститься практично у всіх каменях, піску, глині, воді, метеоритах, а також у незначній кількості знаходиться у всіх живих організмах [62].

Дуже важливою властивістю титану є здатність самовільно або після обробки (лужна, кислотна, термічна) створювати на своїй поверхні оксидну плівку (TiO_2 – стійке керамічне з'єднання, яке виникає завтовшки 0,001 мкм за 1 мс, за 1 хвилину – 0,01 мкм, а максимальна товщина – 0,2 мкм), яка, по-перше, забезпечує йому високу корозійну стійкість (навіть у агресивних середовищах – азотній кислоті, лугах, розчинах органічних кислот, "царській горілці", за рахунок перешкоджання подальшій взаємодії іонів титану з киснем), а по-друге, разом із шорсткою і мікропористою поверхнею є основою для життєдіяльності (адгезія, проліферація, диференціація) остеогенних клітин (остеобластів і остеоцитів) і утворення кістки як на поверхні, так і в порожнині пор імплантату, забезпечуючи, таким чином, феномен остеоінтеграції, вірогідність якої дорівнює майже 100% (за умов щільного контакту кістки з металеву поверхнею і стабільної фіксації), а також остеокондуктивний, остеостимулювальний і навіть остеоіндуктивний вплив на остеогенез [64, 77, 104, 116, 151]. Крім того, оксидний шар створює сприятливі фізико-хімічні умови для утворення кальцій- і титан-фосфатних з'єднань. При цьому незначна дифузія іонів титану в навколишні тканини практично не впливає на життєдіяльність остеобластів, остеоцитів і фібробластів [62]. У свою чергу, сплави з нікеліду титану (TiNi) мають ефект пам'яті форми, який ґрунтується на перебудові кристалічної решітки

матеріалу при температурі, меншій за 10 °С. За цих умов можна змінювати його форму, а під час введення імплантату в організм (температура 35–37 °С) проявляється ефект термомеханічної пам'яті сплаву і він набуває первинної форми, сприяючи фіксації імплантату в кістковому ложі [73]. Крім того, імплантований нікелід титану під час деформації кісткової тканини також здатний деформуватися, забезпечуючи гармонічне функціонування з кісткою відповідно до закономірностей її еластичної поведінки. Тому у разі заміщення дефекту кістки пористим імплантатом з наделастичного нікеліду титану система "кістка-імплантат" після проростання у пори кісткової речовини також зберігає властивості наделастичності [76]. Наведені фізико-хімічні властивості зробили титан майже універсальним і незамінним біоінертним матеріалом у медицині [48].

Серед біогенних кістково-пластичних матеріалів на особливу увагу заслуговує алогенна демінералізована кісткова тканина [55]. Демінералізований кістковий матрикс, який має пористу структуру і високу здатність до резорбції, був запропонований N. Seen у 1889 році для заміщення кісткових порожнин у хворих на остеомієліт. У процесі консервації демінералізованого кісткового трансплантату є можливість насичувати його розчинами антибіотиків, що робить матеріал стійким до інфекції і придатним до пластики у змінених запальним процесом тканинах. Кісткова тканина після демінералізації стає еластичною, легко гнеться і ріжеться. Цією тканиною можна щільно заповнити дефект і домогтися максимального контакту між кістковим ложем реципієнта та імплантованим матеріалом, а це, у свою чергу, є однією з важливих умов ефективності кісткової пластики [15, 46]. M. R. Urist випадково виявив, що після обробки фрагментів компактною кісткою 0,6 N розчином соляної кислоти та імплантації їх у м'язові кишені експериментальних тварин (кроликів і щурів) відбувається утворення нової кісткової тканини. На думку автора, місцеві регулятори остеогенезу, такі, як кісткові морфогенетичні білки і кісткові

фактори росту, що наявні у демінералізованій алокістці, здатні чинити взаємодоповнювальну регулювальну дію на проліферацію і диференціацію клітинних елементів [180]. Ефект ектопічного остеогенезу стає вірогідним тільки тоді, коли демінералізація досягає 63 % і більше, а якщо вона наближається до повної, то остеоіндуктивний ефект не реалізується, тобто ефект впливу на проліферативну активність клітин-попередників кісткової тканини здійснюється лише за наявності гідроксилапатиту [85]. Відкриття M. R. Urist ознаменувало нову епоху у розвитку алоостеопластики, а такий вид обробки (демінералізація) кісткової тканини є найпоширенішим у світовій клінічній практиці. Але демінералізований алоімплантат має певні недоліки, наприклад, низьку біомеханічну міцність і високу ціну [2, 61]. Про залежність біологічних і механічних властивостей остеопластичних матеріалів у 1985 році говорив J. Osborn: "... матеріали, які мають гарні біологічні характеристики, мають недостатні механічні властивості, і навпаки" [62].

Найвідомішим природним матеріалом у кістково-пластичній хірургії є колаген, який складає основу кісткового матриксу. Колагенові препарати в організмі мають такі властивості [131]: здатність до повного розсмоктування під впливом колагеназ, які продукують нейтрофіли, фібробласти, макрофаги без утворення побічних продуктів; гемостатичну дію, яка обумовлена агрегацією на поверхні колагену тромбоцитів; сприяння васкуляризації тканин і підвищення проліферації фібробластів; можливість використання як носіїв фармакологічних препаратів і біологічно активних речовин. Поліпептид (P-15), що складається з 15 амінокислотних залишків і є складовою частиною колагену I типу, у поєднанні з гідроксилапатитом ("PerGen P-15"), має остеоіндуктивні властивості, сприяє прикріпленню остеогенних клітин до поверхні кальцій-фосфатної кераміки.

На сьогодні вчені вважають, що одним із перспективних біополімерів майбутнього є хітозан [32]. Інтерес до нього викликають унікальні корисні

фізіологічні та екологічні властивості, а саме: природне походження; доступність джерел отримання (панцери крабів, креветок, криля, омарів, скелет павукоподібних, комах); продукти руйнування хітозану абсолютно нешкідливі (токсичні властивості хітозану проявляються тільки тоді, коли його кількість перевищує 18 г на 1 кг маси щура на добу); біосумісність (не викликає алергічних реакцій і відторгнення); здатність до біодеструкції; бактеріостатичність (сповільнює ріст і розмноження бактерій, пригнічує ріст плісені); гарна адгезія (здатність поглинати холестериновий комплекс низької щільності); імуностимулювальна активність (препарати, які створені на його основі, підвищують захисну здатність організму, мають протипухлинну дію); можливість утворювати полімолекулярні комплекси з іншими біополімерами, що, у свою чергу, дозволяє створювати композитні матеріали на їх основі [3, 4, 9, 32, 50, 63, 75, 80].

У першій половині ХХ століття до хітину і його похідних мали відношення три Нобелівських лауреати [69]: Герман Еміль Фішер (німецький хімік-органік), який синтезував глікозамін у 1903 р.; Пауль Каррер (швейцарський хімік), який провів деградацію хітину за допомогою хітинази у 1929 р. і Уолтер Норман Хоуорс (англійський хімік), який установив абсолютну конфігурацію глюкозаміну у 1939 р. Справа в тому, що хітозан ($C_6H_{11}NO_4$)_n є лінійним амінополісахаридом, нерозгалужені ланцюги якого побудовані з β-1,4-зв'язаних залишків глюкозаміну і невеликої кількості N-ацетил-D-глюкозамінових (хітинових) ланцюгів. Така структура хітозану дуже близька до глікозаміногліканів (основним компонентом яких є гіалуронова кислота, лінійний ланцюг якої складається з N-ацетил-D-глюкозаміну і D-гіалуронової кислоти) [17]. В організмі хітозан під дією хітинолітичних ферментів (лізоцим і хітинази) розчиняється з утворенням низькомолекулярних глікозаміногліканів (переважно гіалуронової кислоти), які впливають на процеси регенерації [52, 79]. Глікозаміноглікани як природні полісахариди широко представлені у міжклітинній речовині кістки,

а зроблені на їх основі препарати мають такі біологічні ефекти [26, 60, 61, 175]: антинабряковий (через високу сорбційну активність вони забирають воду з тканин); пригнічення активності ферментів, які беруть участь у руйнуванні міжклітинного матриксу (колагеназ, протеїназ, лізосомальних гідролаз, гіалуронідаз, еластаз гранулоцитів); часткового блокування дії вільних кисневих радикалів, які утворюються за умов запалення; пригнічення хемотаксису макрофагів, через що знижується реакція організму на введення алогенного чи ксеногенного матеріалу, що, у свою чергу, полегшує його інкорпорацію; активування ангиогенезу. Високий вміст глікозаміногліканів пригнічує розмноження клітин і одночасно дозволяє за принципом зворотного зв'язку «розвантажити» остеобласти, сконцентруватися їм на біосинтезі колагену і тим самим домогтися прискорення росту кісткової тканини, а за умов низьких концентрацій глікозаміногліканів, навпаки, стимулюється проліферативна активність клітин, але без показників обміну речовин.

Препарати, які містять і активний інгредієнт хітозан, і його похідні, на сьогодні використовують у лікуванні переломів кісток, остеохондрозу і ревматоїдного артриту. Це пояснюється тим, що хітозан стимулює ангиогенез, покращує мікроциркуляцію тканин, знімає спазм судин, особливо дрібних капілярів, пригнічує фіброгенез, сприяє активації макрофагів, є основою для нормальної тканинної архітектури, стимулює фізіологічні регенеративні процеси. Хітозан також використовують як носій фармакологічних препаратів для створення систем спрямованої їх доставки безпосередньо у ділянку патологічного вогнища [9, 66, 81]. З метою надання матеріалові остеокондуктивного ефекту виготовляють імпланти з пористою структурою і комбінують з гідроксилапатитом (кальцій-фосфатною керамікою).

Гідроксилапатит є основою неорганічного матриксу кісток, унаслідок чого кальцій-фосфатні кераміки мають майже ідеальну біологічну сумісність

з кістковою тканиною, чого не можна сказати про інші синтетичні матеріали. Нині інтерес до гідроксилапатиту обумовлений і тим, що він сприяє процесу мінералізації, не викликає імунну відповідь на чужорідне тіло, а у випадку взаємодії з біологічними тканинами здатний до поступової резорбції та заміщення звичайною кістковою тканиною (макропориста кераміка). Крім того, синтетичний гідроксилапатит, який отримують в умовах високотемпературної обробки ($>1100^{\circ}\text{C}$) сполук індивідуальних кристалів, має високі механічні показники, що наближаються у твердій гідроксилапатитної кераміки до кортикального шару кістки, а у пористої – до її губчастої речовини [107].

Для заміщення кісткових дефектів пріоритетною є пориста кальцій-фосфатна кераміка, оскільки її зразки виконують роль остеокондуктора, тобто провідника регенерату, який проростає імплантат зсередини (розмір пор від 400 до 500 мікрон) [7]. Під час використання щільної кераміки кісткоутворення відбувається тільки по периметру імплантата, при цьому формуються міцні хімічні зв'язки («bone bonding»), а безпосередньо у ділянці, де знаходиться імплантат, остеогенез не відбувається. До того ж кісткоутворювальний процес проходить якісніше, коли для заповнення кісткових дефектів використовують гідроксилапатит (кальцій-карбонатний матеріал – арагоніт), джерелом якого є морські корали («Interpore 200», «BioCoral»), оскільки такий імплантат має більш високоорганізовану пористу структуру, ніж кальцій-фосфатна кераміка синтетичного походження, у якої неупорядковане розташування і низька структурованість пор [67].

Додавання до кальцій-фосфатної кераміки (фосфат, діфосфат кальцію, трикальційфосфат, апатит, фторапатит, гідроксилапатит, даліт, вітлокіт) силікатів (натрієві або кальцієві солі кремнієвої кислоти – анортит, воластоніт, фторфлогопіт) дозволило створити поверхнево-активні кераміки (біоситали, біоскло), які є перспективними матеріалами для заміщення фрагментів кісткової тканини. Кожен із наведених компонентів надає

біоситалу специфічних властивостей, а варіація співвідношення аморфної і кристалічної фаз дозволяє отримувати біоситали із заданими характеристиками (хімічна стійкість, біосумісність, нетоксичність, пористість, висока механічна міцність, низька собівартість, площа поверхні, фізичний розмір частинок і кристалів, контрольована поверхнева розчинність). Таким чином, спрямоване регулювання різного фазового складу біоситалів дає можливість контролювати їх важливі властивості – ступінь біоактивності і швидкість біодеградації [19]. Період біодеградації залежно від складу біоситалу може коливатися від 6 міс до декількох років, тоді імплантат заміщується кістковим регенератом, утворюючи кістко-біоситаловий комплекс (остеоінтеграція), а вивільнені при цьому фізіологічно значущі макро- і мікроелементи (Ca, P, Mg, Zn, Si) є безпосередніми регуляторами початку транскрипції мРНК і синтезу білка. Крім того, біоситали – основа для прикріплення, проліферації на своїй поверхні остеогенних клітинних елементів і функціонування остеобластів [29, 34].

Дуже важливим є питання, чи притаманні остеоіндуктивні властивості кальцій-фосфатній кераміці? А. С. Григорян і співавтори вважають, що остеоіндуктивний ефект кальцій-фосфатних керамік відбувається через їх здатність сорбувати на своїй поверхні білки, які індукують остеогенез [20]. Н. Ohgishi і співавтори показали на експериментальних тваринах, що після введення у м'які тканини гідроксилапатиту з культурою стовбурових клітин відбувається диференціювання цих клітин у остеобласти, які продукують кістку, але цей процес без гідроксилапатиту не відбувався, що доводить його остеоіндуктивні властивості. Про це також свідчить описаний феномен втрати демінералізованим кістковим матриксом своєї остеоіндуктивної активності за повної відсутності гідроксилапатиту [85]. Нанофазні технології нині дають можливість синтезувати нанофазний гідроксилапатит з ультрависокою дисперсністю (комерційний препарат «ОСТИМ») з площею

частин $150\text{--}200\text{м}^2/\text{г}$ та розмірами кристалів $0,015\text{--}0,1$ мкм, що відповідає природному гідроксилапатиту кісткової тканини, а також «NanoBone», гранули (у силіконовому гелі) якого мають щільність $0,4\text{--}0,7$ г/см³ і пористість 60–80%. Дефектність таких кристалів (з ультрамікропорами) підвищує їх біохімічну активність, а під час інкубації з остеогенними клітинами склепіння черепа новонароджених тварин спостерігали виражене дозозалежне збільшення інкорпорації міченого попередника ДНК ³H-тимідину клітинами, що свідчить про стимуляцію їх проліферації [143]. Незважаючи на зазначене, існують й інші думки з цього питання. Так, R. T. McDavid і співавтори показали, що утворення нової кістки під час підшкірної імплантації пористої кальцій-фосфатної кераміки відбувається тільки за наявності клітин кісткового мозку. При цьому остеоіндуктивні процеси, які були викликані композицією гідроксилапатит/кістковий мозок, проходили менш інтенсивно, ніж у випадку використання кісткового мозку в чистому вигляді [111]. Інші дослідники переконані, що частинки гідроксилапатиту, поміщені у м'які тканини, не викликають кісткоутворення, а це, у свою чергу, означає, що самостійно гідроксилапатит і кальцій-фосфатні кераміки не володіють остеоіндуктивною активністю і можуть використовуватися тільки як біотолерантний матеріал для заміщення кісткових дефектів та з'єднань кісткових уламків [123].

Таким чином, для того, щоб остеокондуктивні матеріали (гідроксилапатит, кальцій-фосфатні кераміки) проявляли свої остеоіндуктивні властивості, їх необхідно використовувати разом із стовбуровими клітинами з остеогенною потенцією та з біологічно активними неколагеновими білками (трансформівним фактором росту, ТФР; кістковими морфогенетичними білками, КМБ; фактором росту фібробластів, ФРФ; тромбоцитарним фактором росту, ТцФР; інсуліноподібним фактором росту, ІФР), які здатні перетворювати недиференційовані мезенхімальні клітини у зрілі клітини кісткової тканини [61]. У 1971 році M. R. Urist ввів термін

"остеоіндукція" – здатність викликати ектопічний остеогенез, тобто утворювати кістку в м'яких тканинах [179]. Він довів, що такий ефект мають кісткові морфогенетичні білки [180]. На сьогодні із відомих 15 типів КМБ найбільшу увагу приділяють створенню препаратів 2-ї (рекомбінантний КМБ-2 людини) і 7-ї (рекомбінантний остеопротегерін 1, ОП-1) фракцій, які відіграють важливу роль у забезпеченні феномену остеоіндукції [102, 113, 128]. Одним із прикладів таких препаратів є ОР-1/Stryker, який створений з бичачого колагену I типу і з рекомбінантного КМБ-2 людини [67]. Комбіновані препарати КМБ-2 і ОП-1 мають у 5–10 разів вищу остеоіндуктивну властивість щодо одного КМБ-2 [184]. М. R. Urist також уперше і з успіхом використав багату на тромбоцити плазму (БаТП «rich platelet autoplasm»), що прискорило репаративну регенерацію у кістковому дефекті у 2–2,5 рази. Пояснення цього – дія тромбоцитарного фактора росту (ТцФР), трансформувального фактора росту (ТФР), фактора росту ендотелію судин (ФРЕС), епідермального фактора росту (ЕФР) (з а-гранул тромбоцитів) на рецептори клітинних мембран стромальних стовбурових клітин, що спричинила їх проліферацію і тим самим стимулювала остеогенез [13].

Стовбурові клітини – це клоногенні клітини, здатні до самооновлення і диференціювання в інші типи клітин [59]. Завдяки здатності до клонального росту з утворенням колоній фібробластоподібних клітин вони отримали назву колонієутворювальних одиниць фібробластів (КОЕ-Ф). Сьогодні їх ще називають "мезенхімальні стовбурові клітини" (МСК), або "мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини" (ММСК). Перспективними матеріалами з точки зору виділення ММСК для клінічного використання під час регенерації кісткової тканини є кістковий мозок, жирова тканина і тканина посліду [84, 112, 114, 176, 177]. Повноцінний терапевтичний ефект ММСК можуть реалізовувати в адгезованому стані на поверхні носія, а тип обраного носія має суттєвий вплив на активність цих клітин [59, 88, 109, 170]. Для того, щоб підвищити життєздатність ММСК, проводять допоміжну стимуляцію

ангіогенезу в імплантаті та у ділянці біля нього, оскільки будь-які клітини, що знаходяться на відстані 200–500 мкм від закінчення судин мікроциркуляторного русла, відчують недостатність поживних речовин, кисню і потім гинуть. Тому використовують фактори росту судин у поєднанні з іншими цитокінами (наприклад ФРЕС + ФРФ). Альтернативою є метод префабрикації, який базується на розміщенні імплантату в добре васкуляризованій тканині для формування в ньому власної судинної сітки, яка на етапі основної імплантації з'єднується з кровоносним руслом реципієнта [142].

Останнім часом все більшу увагу звертають на модель артеріовенозної петлі (arteriovenous loop), яка складається з артеріальної та венозної судин, штучно анастомозованих за допомогою мікрохірургічної техніки. Артеріовенозна петля, яка знаходиться у внутрішній частині імплантату, є джерелом кісткової васкуляризації, з якого починається нова капілярна сітка з середини, що в поєднанні з процесом ангіогенезу по периферії забезпечує адекватне кровопостачання всієї площі імплантату, підвищуючи кількість стовбурових та інших клітин, здатних вижити у матриксі [89, 90, 115].

Таким чином, на сьогодні одним із основних напрямків у регенеративній медицині є відновлення цілісності тканин або органів за допомогою так званих біоштучних (тканинно-інженерних) конструкцій та органів (biomaterial-based tissue regeneration), які містять компоненти: здатні формувати функціональний позаклітинний матрикс клітини (можуть бути як повністю диференційованими, такими, як остеобласти, або недиференційованими клітинами, наприклад, мезенхімальними стовбуровими клітинами, оптимальною концентрацією є 100 тисяч клітин на 10 мм^3 матриці), носій (матрикс) для трансплантації клітин, та біоактивні молекули (цитокіни, фактори росту), які чинять біостимулювальний вплив на клітини ушкоджених тканин [156]. Тканинна інженерія на сьогоднішній день стає одним із найбільш передових методів в ортопедичній хірургії,

пропонуючи багатообіцяючі підходи до лікування складних ушкоджень кістки. Цій новій галузі досліджень у 1993 році Лангер і Ваканті дали назву "міждисциплінарної галузі досліджень, під час яких використовуються інженерні принципи до наук про життя для розробки біологічних замісників, які могли б відновлювати, підтримувати і покращувати роботу тканин" [26].

Наразі виконано небагато операцій із трансплантації в ділянку ушкодження тканино-інженерних еквівалентів кісткової тканини у людей, але вони вражають своїми позитивними результатами. Так, S. Lendeckel зі співавт. під час лікування великого дефекту кісток мозкового відділу черепа (сформований унаслідок травми і розвинутого остеомієліту) використовували мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку і стромально-судинну фракцію підшкірної жирової тканини, які за допомогою фібринового клею, отриманого з плазми крові пацієнта, наносили на комерційно доступний носій Palacos^R (кістковий цемент). Проведене через 3 місяці комп'ютерно-томографічне дослідження показало повне відновлення втраченої ділянки кісткової тканини черепа [91].

Німецький біолог Р. Н. Warnke і клініцисти, взявши за основу пористий титановий каркас у формі нижньої щелепи, наповнили його гранулами фосфату кальцію і стромальними клітинами кісткового мозку пацієнта, у якого була повністю видалена нижня щелепа внаслідок операції з приводу пухлини. Модельований *in vitro* імплантат пересадили пацієнту підшкірно у міжлопаткову ділянку (для формування власного судинного русла), через тиждень імплантат видалили і перенесли в ділянку нижньої щелепи. Через 6 місяців після пересадки клініцисти повідомили про можливість самостійного споживання пацієнтом їжі і відновлення усіх функцій мовного апарата [181]. Брати Vacanti з групою американських і японських дослідників-клініцистів для відновлення структури і функції людської фаланги використали як матрикс полігліколат, якому надали форми середньої фаланги пальця людини. Від 8-місячних бичків отримали окістя, яке нарізали тонкими

смугами і обкутували у форму з полігліколату, а потім культивували впродовж одного тижня. Одночасно з хряща ліктьового суглоба бичків виділили хондробласти та культивували їх також упродовж одного тижня. Після цього на торцеву поверхню біоматриксу (полігліколат+окістя) нанесли хондробласти. Усю конструкцію культивували ще 2 тижні *in vitro*. Отриману модель фаланги пальця помістили під шкіру спини безтимусних щурів (із імунодефіцитом) для васкуляризації на термін до 20 тижнів. Особливістю такого експерименту стало об'єднання в одному імплантаті як кісткової, так і хрящової тканин, які, за результатами гістологічного дослідження сформувалися, за 20 тижнів. Необхідно зазначити, що подібний експеримент до цього часу не змогли повторити інші дослідницькі групи [159].

Насамкінець можна стверджувати, що на сьогодні, незважаючи навіть на достатньо значний перелік біогенних і біосумісних матеріалів і виникнення тканинної інженерії як окремої наукової галузі, не існує єдиного «золотого стандарту» лікування дефектів кісткової тканини, а кожен з наведених препаратів має свої позитивні та негативні властивості. Тому вирішувати, який імплантат кращий, можна лише з урахуванням конкретного випадку, враховуючи характер патологічного процесу, загального стану хворого, власний досвід та рівень мануальних навичок лікаря. Систематизація наявної інформації, розроблення науково обґрунтованих методологічних стандартів з біології, фізіології і ортопедії, а також нові відкриття з використання імплантатів, неухильне дотримання вимог щодо технологій їх застосування – все це дасть можливість адекватного вибору остеопластичного матеріалу в кожній конкретній клінічній ситуації.

1.3. Оптимізація репаративного остеогенезу за допомогою кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів

У 1990 році J. P. Roschon опублікував роботу, в якій трикальційфосфат («chronOS™») назвав найкращим матеріалом для заміщення дефектів

кісткової тканини у дітей [155], а у 1997 році на міжнародному з'їзді імплантології в Німеччині професор С. Кауфман назвав гідроксилапатит «кращим медичним матеріалом всіх часів» [43]. Практично без кальцій-фосфатних матеріалів, які демонструють чудові характеристики під час заміщення дефектів кісток, вже неможливо уявити сучасну ортопедію, хірургію хребта, стоматологію і щелепно-лицеву хірургію [7, 107].

Основний мінеральний компонент кісткової тканини – модифікований гідроксилапатит (приблизно 70 %), який є насамперед кальцій-фосфатом. Через подібну хімічну будову кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів до кісткової тканини їх широко застосовують нині у повсякденній клінічній практиці для заміщення втраченої кісткової тканини [7, 37, 61, 162].

Найчастіше використовуються такі варіанти:

1. β -трикальційфосфат (β -ТКФ, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) – «chronOS™», «Osferion», «Cerasorb», «Syntograft», «Biopex», «calc-i-oss™», «easy-graft™», «VitOss» тощо;
2. Гідроксилапатит (ГА, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) – «Osteograf/LD», «Alveograf», «Periograf», «ОСТИМ–100» тощо;
3. Біфазний кальцій фосфат БКФ (суміш β -ТКФ і НА) – «Maxresorb®», «BEGO OOS S», «Perossal®», «calc-i-oss®CRYSTAL», «easy-graft®CRYSTAL» тощо;
4. Депротейнізована кістка (наприклад, ксеноімплант бичачого походження) – «Bio-Oss», «cerabone®», «Orthoss®», «OsteoGraf/N» тощо;
5. Комбінації гідроксилапатиту з колагеном («Biostite», «Collagraft», «Avitene», «Коллаост», «Гапкол», МП «Композит») і антибіотиком («КоллапАн» – чистий синтетичний наноструктурований гідроксилапатит, колаген 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби і антибіотик) тощо [5, 28, 37].

Синтетична природа кальцій-фосфатних матеріалів («chronOS™», «calc-i-oss®CRYSTAL») гарантує безпеку в клінічній практиці, запобігаючи

ризик зараження інфекційними захворюваннями, а клінічні випробування постійно демонструють виключну біосумісність матеріалів [5, 28, 94]. Токсикологічні дослідження препаратів на основі гідроксилапатиту («ОСТИМ–100») показують абсолютну їх нешкідливість для організму, а за введення їх у значній кількості в організм не відмічається підвищення вмісту Ca^{2+} у сироватці крові, що свідчить про хорошу утилізацію біологічного матеріалу з місця імплантації [61]. Що стосується біоматеріалів з великої рогатої худоби, то згідно з вимогами ВООЗ вони визнані вільними від пріонів та інших білків, оскільки проходять обробку температурою понад 800 °С. У випадку, наприклад «cerabone®», температура досягає 1200 °С, тому він і аналогічні препарати є також на 100 % безпечними щодо бичачої спонгіформної енцефалопатії та інших інфекцій [162]. Комбіновані кальцій-фосфатні матеріали з компонентами органічної частини кістки (наприклад «КоллапАн») також мають високу біосумісність, не викликають імунної, генної несумісності, відторгнення, нагноєння і алергічних реакцій, а під час їх використання відсутній ризик передачі інфекційних захворювань (СНІД, гепатит тощо) [11, 28, 37].

У травматології і ортопедії зазначені остеопластичні матеріали використовують для заповнення дефектів кісток, які утворилися після остеотомії, вклинених переломів, забору автотрансплантату, артродезу, а також у випадку незрощених переломів і псевдоартрозів [12]. Виготовлення зразків цих матеріалів у вигляді різних геометричних фігур (гранул, блоків, циліндрів) дає змогу заповнювати дефекти різної конфігурації. Так, дефект з неправильною геометричною формою заповнюють гранулами, а з правильною – готовими прямокутними, клиноподібними блоками або циліндрами. Крім того, просочення гранул, блоків і циліндрів з гідрофільною поверхнею стерильним фізіологічним розчином, аутогенною кров'ю, препаратами крові (власне плазмою або плазмою, збагаченою тромбоцитами — PRP), насичення кістковим мозком забезпечує таку консистенцію

матеріалу (в'язкість і пластичність), яку за допомогою скальпеля можна легко моделювати за формою дефекту і таким чином зручно використовувати у хірургічному полі. Пасту і гелі також успішно застосовують у травматології завдяки можливому заповненню порожнини неправильної геометричної форми [28, 61].

Імплантованим таким чином у ділянку дефекту кальцій-фосфатним остеопластичним матеріалам властиві: остеокондукція, остеостимуляція, вторинна osteoіндукція, а деяким препаратам (наприклад «КоллапАн» з антибіотиком) ще і протизапальна та антимікробна дія [5, 20, 24, 26, 35, 61, 83, 137, 141, 157].

Так, остеокондукція обумовлена наявністю у кальцій-фосфатних препаратах макропор (наприклад, 100–500 мкм для «chronOS™», 200–350 мкм для «cerabone®»), які взаємозв'язані між собою і утворюють тривимірну структуру («Bio-Oss», «cerabone®») високої загальної пористості («Maxresorb®» — 80 %, «calc-i-oss®CRYSTAL» – 70 %, «chronOs™» – 60–70 %), а також відкритою мікропористістю («chronOS™», «cerabone®», «calc-i-oss®CRYSTAL» з мікропористістю 1–10 мкм). Наведені характеристики сприяють хорошему вбиранню і циркуляції міжклітинної рідини, крові, кісткового мозку, забезпечують оптимальне середовище для проникнення судин та міграції в порожнину остеопластичного матеріалу остеокластів, остеогенних клітин і проростання новоутвореної кісткової тканини по всій їх площі, через що відбувається заміщення остеопластичного матеріалу («повзуче заміщення») [137].

Остеокондуктивний вплив на репаративний остеогенез обумовлений шорсткою структурою («cerabone®») кальцій-фосфатних матеріалів і адсорбцією на їх поверхні білків плазми крові (фібронектину, вітронектину, фібриногену, альбумінів, імуноглобулінів), які забезпечують адгезію остеогенних клітин і остеобластів (через рецептори адгезії – інтегрини) на поверхні остеопластичного матеріалу, який, у свою чергу, створює клітинам

необхідну опору для прикріплення, щоб вони могли поділятися та підтримувати свій диференційний фенотип, оскільки остеогенні клітини розмножуються, тільки коли прикріплені і розпластані на твердому субстраті [26]. Таким чином, використання остеопластичного матеріалу остеогенними та ангіогенними клітинами як платформи для прикріплення і генерації на поверхні та в його порожнинах нової кісткової тканини є сутністю остеокондукції [35, 137].

Остеостимулювальний вплив кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів на репаративний остеогенез доведено в експериментах з гідроксилапатитом ультрависокої дисперсності («ОСТИМ–100») під час його інкубації з остеогенними клітинами і β -трикальційфосфатом («chronOS™», «VitOss») – у процесі вивчення активності культури клітин остеосаркоми людини на його поверхні. Встановлено виражене дозозалежне збільшення клітинами інкорпорації міченого попередника ДНК ^3H -тимідину в першому випадку і статистично значуще підвищення активності лужної фосфатази – у другому випадку, що свідчить про позитивну дію досліджуваних матеріалів на проліферацію остеогенних клітин і, таким чином, доводить їх стимулювальний вплив на репаративний остеогенез [61, 157]. Крім цього, дослідження Т. L. Livingston і співавт. активності стромальних стовбурових клітин, культивованих на 100 % гідроксилапатиті, 100 % β -трикальційфосфаті і біфазних кераміках з гідроксилапатиту і β -трикальційфосфату у співвідношенні 76/24, 63/37, 56/44 та 20/80 виявили максимальну активність клітин і формування ними кісткового матриксу на комбінованих остеопластичних матеріалах, які склалися з 20 % гідроксилапатиту і 80 % β -трикальційфосфату, а найменшу – на 100 % гідроксилапатиті і 100 % β -трикальційфосфаті [141]. Є також повідомлення про те, що ангіогенез і проліферацію остеогенних клітин стимулюють адсорбовані на поверхні остеопластичного матеріалу фактори росту (зі зруйнованої материнської кістки, тромбоцитів та інших клітин), а також іони

кальцію з самого імплантату, регулюючи транскрипцію мРНК, яка кодує біосинтез білків остеобластами. Білки в подальшому служать пластичним матеріалом для формування матриксу кісткової тканини [20].

Вторинна остеоіндукція кальцій-фосфатних матеріалів обумовлена кістковими морфогенетичними білками, які з тканинного середовища кісткового дефекту і крові адсорбуються на їх частинках або входять до складу самого імплантату (1 г матеріалу «cerabone[®]» містить приблизно 1 мг морфогенетичного протеїну кістки-2) [84, 162]. Саме з їх регулювальною і формувальною дією пов'язують адекватність остеогенезу, зокрема диференціювання остеогенних клітин-попередників в остеобласти, інтенсивне новоутворення останніми матриксу кісткової тканини і, як наслідок, швидше загоєння кісткового дефекту [24]. Названі біоактивні речовини характеризуються високою структурною і функціональною лабільністю, через що вони діють на остеогенні клітини на близькій відстані від ділянки свого виникнення і впродовж короткого часу. Тому здатність кальцій-фосфатних матеріалів сорбувати й зберігати в активному стані кісткові морфогенетичні білки та інші фактори росту сприяє прояву їх остеогенної активності. Таким чином, чим вища здатність до адсорбції кальцій-фосфатного матеріалу, тим більша ймовірність захоплення ним з тканинного середовища біологічно активних речовин [20]. У цьому випадку на особливу увагу заслуговує наноструктурований гідроксилапатит «КоллапАн» (кристали з субмікронним розміром 20 нм) зі значною площею поверхні, а також гідроксилапатит ультрависокої дисперсності («ОСТИМ-100»). 1 г останнього має площу 150–200 м², яка в сотні тисяч разів більша за площу 1 кг монолітного пористого гідроксилапатиту, а ультрамікропори на його поверхні додатково збільшують площу питомої поверхні до 50–150 м/г, що свідчить про високу адсорбційну здатність і біохімічну активність матеріалу [61]. Слід зауважити, що кальцій-фосфатні кераміки виявляють не первинну остеоіндуктивну дію, характерну для кісткових морфогенетичних

білків, які адсорбуються на його поверхні, а вторинну, так звану «вторинну індукцію» остеогенезу [20].

Крім цього, деякі кальцій-фосфатні матеріали, наприклад, «КоллапАн», додатково чинять протизапальну й антимікробну дію, що обумовлено наявністю в їх складі антибіотика (лінкоміцин, гентаміцин, метронідазол, клафоран, діоксидин, рифампіцин, ізоніазид), який рівномірно і пролонговано виділяється в прилеглі тканини протягом 16–20 діб. Антибіотик підбирають залежно від чутливості мікроорганізмів, він підтримує в конкретному випадку антибактеріальне середовище в місці імплантації або цілеспрямовано впливає на виявлений збудник. Ця властивість препарату є важливою для попередження остеомієліту або для боротьби з ним [5, 11, 14, 28, 37].

Отже, можна стверджувати, що завдяки остеокондуктивним, остеостимулювальним та вторинним остеоіндуктивним властивостям кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали можуть у ділянці дефекту оптимізувати ангиогенез, адгезію, проліферацію попередників остеогенних клітин, їх диференціювання в остеобласти і, як наслідок, новоутворення безпосередньо на поверхні та в порожнинах імплантату кісткового регенерату («повзучий» остеогенез) [12]. Відомо, що спочатку утворюється сполучна тканина з судинами або остеоїд, а потім сітки трабекул грубоволокнистої кісткової тканини з поступовим формуванням зрілої пластинчастої кістки (інтрамембранний остеогенез) [1, 70, 72]. Остання завдяки феномену преципітації і об'єднання з новоутвореною кістковою тканиною розчинених кристалів імплантованих кальцій-фосфатних матеріалів і діяльності остеобластів зазнає мінералізації («зв'язувальний» остеогенез) і ремоделювання, внаслідок чого утворюється кісткова тканина з архітектонікою, яка за законом Julius Wolff відповідає конкретним функціональним навантаженням, що діють на кістку [12, 88, 182].

Паралельно внаслідок діяльності остеокластів та макрофагів і їх ферментів кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали поступово резорбуються. Швидкість резорбції залежить від багатьох факторів, до яких належать не тільки вид остеопластичного матеріалу, а також його розмір, загальна пористість, величина пор, дизайн, геометрична форма (гранули, блоки, циліндри, паста), архітектоніка поверхні, тканини (кров, кістковий мозок) або рідини (фізіологічний розчин) для просочування перед імплантацією, технічні особливості виробництва, а також структура кістки, в яку матеріал імпантований, тощо. Відомо, що резорбція в губчастій кістковій тканині зазвичай відбувається швидше, ніж у компактній [55, 61, 105, 131].

Так, наприклад, синтетичний непористий гідроксилапатит частково резорбується, а окремі його гранули або фрагменти блоків інкорпорується новоутвореною кістковою тканиною і можуть існувати в такому вигляді впродовж 3–5 років. А пористий гідроксилапатит зазнає остеокластичної резорбції, розчиняється в рідкому середовищі та розсмоктується протягом 6–10 місяців [62]. Повна резорбція комбінованого чистого синтетичного наноструктурованого гідроксилапатиту з колагеном 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби й антибіотиком («КоллапАн») після його введення в дефект стегнової кістки, за повідомленням О. М. Бушуєва [14], відбувається через 6 місяців, а за І. Г. Арсеньєвим, через 3 місяці після імплантації «КоллапАну» у стегнову кістку щура залишаються лише дрібні частинки матеріалу [5, 71].

Трикальційфосфат, хоча і не є аналогом аморфних кальцій-фосфатних сполук мінеральної частини кісткового матриксу, метаболічно достатньо активний, *in vivo* більша його частина трансформується в гідроксилапатит і з часом розсмоктується. Так, остеопластичний матеріал «chronOS™» (β -трикальційфосфат) повністю резорбується через 6–18 місяців [95, 99, 157]. Дослідження Т. Stoll показали, що після насичення «chronOS™» кістковим

мозком швидкість його резорбції через 6 тижнів після імплантації в дефект великогомілкової кістки вівці складала 56,9 % (залишок 43,10 %), а після просочення кров'ю – 46,9 % (залишок 53,10 %). При цьому площа дефекту заповнюється новоутвореною кістковою (16,50 % і 4,10 %) та сполучною (40,40 і 42,80 %) тканинами [171]. Клінічні дослідження А. В. Павленко і співавт. довели, що швидкість резорбції імплантованого в дефект верхньої щелепи людини «easy-graft®» (β -трикальційфосфат) дорівнює 79,19 % (залишок 20,81 %) за 4 місяці і 93,28 % (залишок 6,72 %) – за 6 місяців, разом з цим частка новоутвореної кісткової тканини становить 40,59 % у першому і 51,88 % – у другому випадку [35]. О. М. Гурін і співавт. встановили, що на 30-у добу після імплантації β -ТКФ у дірчастий дефект (діаметром 2 мм) епіфіза стегнової кістки щурів кількість новоутвореної кісткової тканини дорівнює 62,00 % (табл. 1) [72].

Табл. 1.1

Гістоморфометричні показники структури кісткових дефектів після імплантації в їх порожнину остеопластичних матеріалів на основі β -трикальційфосфату

Автор	Матеріал	Місце імплантації	Термін (місяць)	Кісткова тканина, %	Імплантат, %	Сполучна тканина, %
Т. Stol [171]	chronOS™ з кістковим мозком	tibia (вівця)	1,5	16,5	43,1	40,4
	chronOS™ з кров'ю	tibia (вівця)	1,5	4,1	53,1	42,8
А. В. Павленко [35]	easy-raft®	maxilla (людина)	4	40,59	20,81	38,6
	easy-raft®	maxilla (людина)	6	51,88	6,72	41,4
А. Н. Гурін [72]	β -ТКФ	os femoris (щур)	1	62	–	–

Експериментально доведено, що резорбція трикальційфосфату відбувається значно швидше, ніж гідроксилапатиту [117, 125]. Біфазні остеопластичні матеріали, які складаються з гідроксилапатиту (60 %) і β -трикальційфосфату (40 %) («Maxresorb[®]», «calc-i-oss[®]CRYSTAL», «easy-graft[®]CRYSTAL»), резорбуються нерівномірно. Це пов'язано з тим, що спочатку в міжклітинній рідині під дією клітинних елементів розсмоктується β -трикальційфосфат, а гідроксилапатит залишається в дефекті кістки тривалий час, інтегрує в новоутворену кісткову тканину і продовжує виконувати роль остеокондуктивної матриці. Завдяки цьому такі препарати мають перевагу в лікуванні значних за розміром кісткових дефектів, наприклад, після видалення кістки понад 1 см³ [161]. При цьому інтегрований гідроксилапатит забезпечує профілактику атрофії і зберігає об'єм втраченої кістки тривалий час.

За повідомленням В. І. Чиссова і співавт., через 3 місяці після імплантації біфазного остеопластичного матеріалу (β -трикальційфосфат і гідроксилапатит) у дефект великогомілкової кістки щурів він майже повністю резорбується, а його швидкість поступається чистому β -ТКФ і перевищує кремній-замісну гідроксилапатитну біокераміку [68].

Ксеногенні остеопластичні матеріали, основним джерелом яких є кістки великої рогатої худоби, інкорпуються у сформовану кісткову матрицю і резорбуються дуже повільно. Так, є повідомлення, що після імплантації таких матеріалів («Bio-Oss») у дефект верхньої щелепи вони залишаються там упродовж 10–11 років, при цьому в перші два роки приріст новоутвореної кісткової тканини в ділянці дефекту збільшується на 3,55 % за місяць, а в наступні роки тільки на 0,58 % [125, 173]. Інші автори довели, що швидкість резорбції «Bio-Oss» у дефекті верхньої щелепи людини становить 79,3; 61,0 та 70,3 % за 6 міс., а решта площа дефекту представлена новоутвореною кістковою (33,6; 21,0; 14,7 %) і сполучною (41,0; 40,0; 55,6 %) тканинами (табл. 2) [70, 126, 136, 164]. О. М. Гурін після імплантації «Bio-

Oss» в епіфіз стегнової кістки щура виявив, що на 15, 30 і 60-у добу кількість новоутвореної кісткової тканини в ділянці дефекту становила 37,5; 38,2 та 41,8 % (табл. 2) [21].

Табл. 1.2

Гістоморфометричні показники складу кісткових дефектів після імплантації в їх порожнину остеопластичного матеріалу «Bio-Oss»

Автори	Матеріал	Місце імплантації	Термін (місяць)	Кісткова тканина, %	Bio-Oss, %	Сполучна тканина, %
P. Valentini [126]	Bio-Oss	maxilla (людина)	6	21,0	39,0	40,0
	Bio-Oss	maxilla (людина)	12	28,0	27,0	45,0
M. Yildirim [136]	Bio-Oss з кров'ю	maxilla (людина)	6	14,7	29,7	55,6
И. С. Алексева [70]	Bio-Oss	maxilla (людина)	6	33,6	20,7	41,0
А. Н. Гурин [21]	Bio-Oss	os femoris (щур)	0,5	37,5	-	-
		os femoris (щур)	1	38,2	-	-
		os femoris (щур)	2	41,8	-	-

Як бачимо з прикладів, резорбція різних видів кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів і їх заміщення новоутвореною сполучною і кістковою тканинами, тобто формування морфофункціональних детермінант інтеграційного процесу, має неоднакову швидкість. Ця характеристика імплантатів може бути корисною для травматологів. Наприклад, оскільки кальцій-фосфатному остеопластичному матеріалові властиве швидше розсмоктування (гідроксилапатит з колагеном, β -трикальційфосфат), то доцільніше його використовувати тоді, коли немає необхідності у тривалому перебуванні речовини в ділянці дефекту кістки, і навпаки, у випадку з ксенімпантатом бичачого походження [36, 125].

Насамкінець можна стверджувати, що кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали ефективно заміщують втрачену кісткову тканину, характеризуються практично ідеальною біосумісністю, безпечні для організму, оптимізують репаративний остеогенез завдяки остеокондуктивним, остеостимулювальним, вторинним остеоіндуктивним властивостям, а додавання антибіотика до складу деяких імплантів створює в місці імплантації антибактеріальний та протизапальний ефект. Різну швидкість резорбції і вираженість варіантів впливу кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів на репаративний остеогенез необхідно враховувати в разі їх використання в конкретній клінічній ситуації.

1.4 Ремоделювання кісткової тканини

Ремоделювання кісткової тканини – це постійний фізіологічний процес, основною функцією якого є оновлення кісткових структур, адаптація до дії механічної напруги, а також підтримання мінерального обміну кальцію і фосфору [23]. Крім того, роль ремоделюючого процесу чітко простежується і в кістково-пластичній медицині, оскільки він лежить в основі резорбції біогенних і біоактивних імплантатів і їх заміщення новою кістковою тканиною. Одним з пояснень, чому біогенні і біоактивні імплантати піддаються біодеградації, є те, що їх будова ніколи не відповідає умовам функціонального навантаження на новому місці. Це також характерно і для тих випадків, коли для трансплантації відбирається однойменна кістка або ділянка, аналогічна до втраченої. Тому в місці імплантації біогенних і біоактивних остеопластичних матеріалів утворюється нова кісткова тканина іншої будови, ніж імплантат, формується архітектоніка, яка відповідає конкретному навантаженню. При цьому перебудова імплантату відбувається не в ньому, а в тому регенераті, який заміщує остеопластичний матеріал, і цей регенерат піддається ремоделюванню відповідно до моментів

функціональної адаптації, а сам імплантат поступово розсмоктується [1, 46, 56, 61, 62]. Усе зазначене підлягає класичному закону біомеханіки кістки, який був відкритий ще у 1892 році лікарем-хірургом із Німеччини Юліусом Вольфом (Julius Wolff) [182]. Цей закон свідчить про те, що коли в кістці виникає напруження, істотно вище або нижче від її нормального рівня, це призводить до ремоделювання згідно з новими прикладними напруженнями, внаслідок чого старі кісткові структури розсмоктуються і заміщуються новими, а це означає, що біомеханічно вони стають більш стійкими [56, 78, 153]. Отже, основною причиною того, що впродовж усього життя відбувається оновлення кісткової тканини, а також резорбція в місці імплантації біогенних і біоактивних остеопластичних матеріалів, є класичний закон біомеханіки кістки. Останній реалізується через процес ремоделювання кісткової тканини, який забезпечують клітини скелетного (остеобласти) і позаскелетного походження (остеокласти) та складні механізми регуляції [23].

Процес ремоделювання кісткової тканини має три основні складові – функціональні завдання, виконавці цих завдань і молекулярні механізми контролю [53, 56, 78, 97, 183].

Функціональним завданням ремоделюючого процесу, по-перше, є підтримання оптимального фізико-механічного стану кісткової тканини, перешкодження її зношенню і забезпечення, таким чином, виконання опорної і захисної функцій кістки, а по-друге, підтримання гомеостазу кальцію та інших неорганічних речовин в організмі [53]. Виконавцями цих завдань є скупчення клітин остеобластичного і остеокластичного диферонів (диферон – це сукупність клітинних форм однієї лінії диференціювання, які перебувають на її різних рівнях – від стовбурової до спеціалізованої клітини, та її наступної дефінітивної форми) [25]. Аналізуючи ці два диферони, можна зазначити, що вони різняться між собою практично за всіма показниками, а саме – вони різні за походженням, будовою і функцією. Однак, незважаючи

на це, вони функціонують як одне ціле. Першим це явище виявив Н. М. Frost у 1963 році і назвав його основною кістковою метаболічною/мультицелюлярною одиницею ("basis bone metabolic/multicellular unit") [122], яка діє в замкнутому просторі ("bone remodeling compartment") [130]. У середньому кожні 10 секунд в організмі виникає нова "basis bone multicellular unit", яка виконує завдання ремоделюючого процесу і координовано здійснює повний його цикл. Останній складається з двох етапів – локальна резорбція кісткової тканини і її заміна на нову [163].

Таким чином, у кістковій тканині впродовж усього життя спостерігається боротьба і в той самий час єдність двох протилежностей – остеобластичного і остеокластичного диферонів. При цьому дуже чітко простежується боротьба цих двох диферонів, яка полягає в тому, що один (остеокластичний) руйнує кісткову тканину, а інший (остеобластичний) її створює. Однак у чому полягає їх єдність?

На вершині піраміди усіх клітинних елементів кісткової тканини розташовується остеоцит. Останнє твердження пов'язано з тим, що остеоцит здатен одночасно впливати на функціональну активність остеобластів і остеокластів, об'єднуючи ці дві протилежності [56, 78, 147, 168, 153]. Остеоцит – це клітина, яка має тіло і відростки. Тіло остеоцита знаходиться у кістковій лакуні, а його відростки в кісткових каналцях. При цьому остеоцити як найвища ланка диференціювання остеобластичного диферона мають оптимальне розташування в кістковій тканині для того, щоб сприймати будь-які зміни пружного напруження кісткової тканини, трансформувати механічні стимули в біохімічні сигнали та ініціювати процес ремоделювання в певному її локусі [78].

Під час сприйняття механічних навантажень частина остеоцитів гине. Це відбувається завдяки підсиленню експресії проапоптотичних білків, які кодуються геном *bax* (ген, що прискорює апоптоз). Загиблі остеоцити

вивільняють молекулярні сигнали, які є хемоатрактантами для попередників остеокластів [147]. Тобто остеоцит здатен загинути, для того щоб привабити остеокласти і зруйнувати менш пристосовану до конкретних умов існування кісткову тканину. Однак більша частина остеоцитів під дією механічних навантажень на кістку не гине, оскільки в прилеглих до ділянки апоптозу інтенсифікується експресія антиапоптотичних генів – bcl2 (ген, що блокує клітинну смерть) [168]. Остеоцити, які зберегли своє життя, підсумовують вплив механічного навантаження на кістку, перетворюють його на іонний струм, поширюють його по сітці, яка побудована з відростків остеоцитів, створюючи при цьому по всій поверхні кісткової тканини позитивні та негативні заряди (різницю потенціалів), на які реагують усі клітинні елементи кісткової тканини (так званий п'єзоелектричний ефект, або теорія механотрансдукції) [78, 153]. Свого часу відомий патологоанатом А. В. Русаков писав, що постійна динамічна мінливість кістки відбувається за рахунок п'єзоелектричного струму і гуморальних чинників, на які реагують усі клітинні елементи кісткової тканини. Ділянки кістки, на які діє стиск, стають електрично-негативними (активуються остеокласти) і піддаються резорбції, і навпаки, у ділянці прикладення розтягувальних чинників виникає позитивний заряд, і в цій ділянці утворюється нова кістка (активуються остеобласти) [56]. При цьому активовані внаслідок такого ефекту остеобласти є основним джерелом сигнальних молекул: M-CSF (моноцитарний гемопоетичний чинник), RANKL (ліганд рецептора активатора ядерного чинника), TNF (чинник некрозу пухлин), c-fos (білок гена раннього реагування), IGF-1 (інсуліноподібний чинник росту), IL-1 (інтерлейкін-1), які контролюють процес остеокластогенезу і функціональну активність остеокластів [149]. Активовані остеокласти забезпечують резорбцію кісткової тканини, під час якої з кісткового матриксу вивільняється велика кількість ростових чинників (інсуліноподібні ростові чинники, сімейство трансформувальних ростових чинників, кісткові

морфогенетичні білки), які, навпаки, стимулюють остеобластогенез і утворення нової кісткової тканини [134]. Окрім п'єзоелектричного струму, механічні подразники здатні викликати коливання рівня кальцію в остеобластах, що запускає ланцюгову реакцію, яка полягає у секреції остеобластами аденозинтрифосфату (АТФ). Останній діє на трансмембранний рецептор P2Y2 сусідніх остеобластів або на трансмембранний рецептор P2X7 прилеглих остеокластів, що активізує їх функціональну активність [129].

Ініціювати резорбційну активність остеокластів можуть також і локальні зниження концентрації Ca^{2+} , які сприймаються Calcium Sensing Receptor (CaSR) [103, 108], чутливості якого сприяє допоміжний кальційзв'язувальний білок кальциклін (calcium-binding protein calcicline) (S100A6 – представник сімейства білків S100, назва якого походить від здатності розчинятися у 100 % розчині сульфату амонію) [178] і райанодиновий рецептор 2 (ryanodine receptor 2, RyR2 – поєднує функцію сенсорного рецептора і трансмембранного каналу для іонів кальцію), який є гігантською макромолекулою, що складається з 4965 амінокислотних залишків [185]. Коливання концентрації іонізованого Ca^{2+} в рідких середовищах організму також запускає дію і гормональних чинників, які є сигналом для активації (паратгормон) або пригнічення (кальцитонін) функціональної активності остеокластів [49, 101, 144]. При цьому кальцитонін діє на остеокласти прямо, оскільки вони мають рецептори до цього гормону, а паратгормон прямо на остеокласти не діє, оскільки вони не мають до нього рецепторів. Однак рецептори до паратгормону мають остеобласти, які є певним посередником між паратгормоном і остеокластами, що також є доказом тісного взаємозв'язку двох клітинних диферонів кісткової тканини [49, 78].

На динаміку остеокластогенезу і функціональну активність остеокластів впливає і імунна система організму [183]. Це пов'язано з тим,

що остеокласти і клітини імунної системи (макрофаги, Т-клітини, В-клітини і natural killer) є похідними одного загального попередника – стовбурової гемопоетичної клітини. Унаслідок цього вони мають спільні за природою рецептори (Toll-like receptor – чудовий), сигнали (інтерлейкіни, інтерферони, чинники росту) і чинники транскрипції (c-Fos – фосфорильований ядерний білок, представники сімейства RANK, ядерний чинник активованих Т-клітин (NFAT, nuclear factor of activated T-cells, наприклад, NFATc1) [172], які забезпечують регуляцію їх диференціювання [127, 150]. Крім того, завдяки постійному контакту і обміну інформацією між остеокластами і клітинами остеобластичного диферона останні також, як і остеокласти, взаємодіють з імунною системою. Чинники регуляції, які функціонують в імунній системі (наприклад, nuclear factor of activated T-cells, NFAT), можуть за посередництва остеокластів ставати учасниками синтезу кісткової тканини [100, 145], а інші цитокіни й сигнальні молекули, які експресують клітини імунної системи, мають безпосередній вплив на диференціювання і функції остеобластичного диферона, який особливо виражений у кістковому мозку, де існує фізичний контакт обох систем (імунної та кісткової) [132].

Активування остеобластів і єдність резорбції кісткової тканини з її формуванням забезпечують і сигнальні молекули (інтерлейкін-6, ростовий чинник гепатоцитів, кісткові морфогенетичні білки-2,-4,-6,-7, ліганд ефрин В2, ліганд ефрин А2, сфінгозин-1-фосфат, глютамінова кислота, чинники транскрипції Snail1, Wnt), які синтезуються остеокластами [96, 97, 110, 119, 124, 148, 167]. Так, ростовий чинник гепатоцитів (hepatocyte growth factor, HGF) стимулює ріст, підвищує мобільність і міграцію остеогенних клітин. Глікопротеїнові чинники росту Wnt (Wnt – це об'єднання двох скорочених назв подібних генів – wingless (wg) у дрогофіли і int-1 – у мишей) діють через рецептори seven-pass, трансмембранні білки родини Frizzled family і разом з механічним стресом спричиняють підвищення в остеобластах β -катеніну (білок) і зменшення кількості склеростину (інгібітора Wnt-сигналів) в

остеоцитах і, як наслідок, прискорюють експресію генів, на які діють Wnt-білки. Останні ж блокують апоптоз остеобластів, підтримують їх життєздатність, прискорюють проліферацію і диференціювання стовбурових клітин [116, 138]. Interleukin-6 (IL-6) активує остеобласти через рецептори, які опосередковані трансмембранним глікопротеїном gp 130 (корцептор) [124]. Кісткові морфогенетичні білки (bone morphogenetic proteins, BMP-2,-4,-6,-7), діючи через внутрішньоклітинний білок Smad 4 (зв'язується з промоторами генів), регулюють активність генів-мішеней і стимулюють анаболічну активність остеобластів [119, 158, 166]. Ліганд ефрин В2 активує EphВ4-рецептори (сімейство рецепторів тирозинкіназ), які, використовуючи велику кількість інтрацелюлярних сигнальних шляхів, активують анаболічну активність остеобластів [110]. Остеокласти також стимулюють остеобласти до експресії остеомодуліну (кератансульфатний протеоглікан), який сприяє мінералізації кістки і є одним із маркерів його зрілості [148]. Сфінгозин-1-фосфат (SPP) як внутрішньоклітинний месенджер бере участь у рості, проліферації та збереженні життя клітин, захищає клітини від апоптозу, регулює рухливість клітин і є важливим регулятором ангиогенезу. Взаємодія ліганду ефрину А2 остеокластів з рецептором EphA2 остеобластів, а також репресія транскрипції транскрипційного чинника Runx2 і рецептора вітаміну D (VDR) на короткому плечі шостої хромосоми (на 6-й хромосомі 200 генів утворюють головний комплекс гістосумісності, з яким пов'язана імунна відповідь організму у трансплантаційній хірургії) мультипотентних клітин чинником транскрипції Snail1, навпаки, блокує остеобластогенез і стимулює диференціювання остеокластів і активує катаболічний аспект ремоделюючого процесу [97, 167]. У свою чергу руйнування кісткового матриксу за принципом зворотного зв'язку може призводити до пригнічення функціональної активності остеокластів. Це пояснюється тим, що під час резорбції кісткового матриксу вивільняються іони кальцію і латентні форми поліпептидних ростових чинників (трансформувальний чинник росту В,

макрофагальний колонієстимулювальний чинник, тромбоцитарний чинник росту), і коли концентрація кальцію у резорбційній кістковій лакуні починає перевищувати критичне значення (20 мМ), а ростові чинники активуються під впливом обмеженого протеолізу, остеокласти втрачають здатність утримуватися на мінералізованій кістковій поверхні і виконувати свою функцію [1]. Ефективність поєднання резорбції кісткової тканини з її формуванням відбувається також за наявності остеопротегерину (osteoprotegerin, OPG, із сімейства чинників некрозу пухлин Tumor necrosis factors, TNF) і тісного контакту взаємодіючих клітин, який забезпечують синтезована остеокластами глютамінова кислота, білкові канали – конексони (connection – з'єднання) і щілиноподібні з'єднання між клітинами. За рахунок останніх відбувається прямий обмін хімічними речовинами між остеобластичним і остеокластичним диферонами, що і лежить в основі єдності цих двох протилежностей [152, 165, 169].

Таким чином, під час ремоделювання кісткової тканини принципове значення має вплив різноманітних локальних і системних регуляторних чинників (сигналів), які потрапляють до остеобластичного і остеокластичного диферонів і, незважаючи на протилежне їх походження, будову і функцію, забезпечують єдність їх функціонування, послідовне активування, інгібування і, як наслідок, резорбцію і новоутворення кісткової тканини.

Проведений літературний огляд показав, що кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали є найпоширенішими і одними з найефективніших оптимізаторів репаративного остеогенезу, але сьогодні в умовах наявності великої кількості подібних препаратів немає достатньої інформації про порівняльний морфологічний їх вплив на загоєння дефектів компактною кістковою тканиною і їх ефективність за однакових умов імплантації.

Вищесказане стало підставою для цього експериментально-морфологічного дослідження.

Основні результати цього розділу опубліковані в роботах [38, 39, 40, 41].

БІБЛІОГРАФІЧНИЙ СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеоартрологии / Ю. И. Денисов-Никольский, С. П. Миронов, Н. П. Омеляненко, И. В. Матвейчук. Москва : ОАО «Типография «Новости», 2005. 336 с.
2. Алещенко И. Е., Ельцин А. Г. Биоимплантаты ТУТОПЛАСТ – современное решение проблем аллопластики в клинической хирургии // "Клинические и фундаментальные аспекты клеточных и тканевых биотехнологий" : материалы 2-го Всероссийского симпозиума с международным участием. Самара, 2004. С. 62–63.
3. Антибактериальная активность водорастворимых низкомолекулярных хитозанов в отношении различных микроорганизмов / Д. В. Герасименко, И. Д. Авдиенко, Г. Е. Банникова [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. 2004. Т. 40, № 3. С. 301–306.
4. Арбатский А. П., Трактина Е. П., Смирнова Л. А. Исследование химических свойств хитозана титриметрическим методом // Журнал прикладной химии. 2006. Т. 79, № 2. С. 272–274.
5. Арсеньев И. Г. Экспериментально-морфологическое обоснование клинического применения деградируемых биоимплантов в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей : дисс. кандидата мед. наук : [спец.] 14.00.22 "Травматология и ортопедия", 14.00.15 "Патологическая анатомия" / Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Москва, 2007. 200 с.
6. Артемьев А. А. Эстетическая и реконструктивная хирургия нижней конечности. Москва : ГЕОТАР-Медия, 2008. 248 с.

7. Баринов С. М., Комлев В. С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. Москва : Наука, 2005. 308 с.
8. Барыш А. Е. Моносегментарный и бисегментарный передний межтеловой металлокератомспондилит при хирургическом лечении заболеваний и повреждений шейного отдела позвоночника // Ортопедия, травматология и протезирование. 2009. № 4. С 35–39.
9. Бейсембаев А. А., Бабашев А. К. Применение хитозанового биогеля Васна и препаратов на его основе в лечении экспериментальных хирургических ран // Морфология и хирургия. Сборник научных трудов. Новосибирск, 2002. № 3. С. 170–172.
10. Бенуа Ф. Предимплантационная восстановительная хирургия. Задний мандибулярный донорский участок // Российский вестник дентальной имплантологии. 2007. № 3/4. С. 31–36.
11. Берченко Г. Н. Биоконпозиционный наноструктурированный препарат коллапан в инжиниринге костной ткани // Искусственные материалы в травматологии и ортопедии : сборник работ V научно-практического семинара. Москва, 2009. С. 7–13.
12. Берченко Г. Н. Синтетические кальций-фосфатные материалы в травматологии и ортопедии // «Применение искусственных кальций-фосфатных материалов в травматологии и ортопедии» : Сборник работ Всероссийской научно-практической конференции. Москва, 2010. С. 3–5.
13. Брехов В. Л. Новый биологический безопасный стимулятор остео- и хондрогенеза. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы, полученной с применением отечественных нанобиотехнологий // Нанотехнологии и охрана здоровья. 2010. № 1 (2). С. 36–40.
14. Бушуев О. М. Использование коллапана в комплексном лечении хронического остеомиелита : автореф. дис. на соискание наук. степени канд. мед. наук : [спец.] 14.00.22 "Травматология и ортопедия" /

Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Москва, 1999. 20 с.

15. Влияние окситоцина на репаративные процессы при замещении дефекта челюсти крысы деминерализованным косным матриксом / В. Н. Барков, А. А. Стадников, А. А. Матчин [и др.] // "Клинические и фундаментальные аспекты клеточных и тканевых биотехнологий" : материалы 2-го Всероссийского симпозиума с международным участием. Самара, 2004. С. 14–15.
16. Вреден Р. Р. Злокачественные опухоли конечностей. Злокачественные опухоли / под редакцией Н. Н. Петрова. Москва, 1934. Т. 2. 592 с.
17. Гальбрайт Л. С. Хитин и хитозан: строение, свойства, применение // Соросовский образовательный журнал. 2001. Т. 7, № 1. С. 51–56.
18. Гашек М. Р. Трансплантация костной ткани эмбрионов человека // Стоматология. 1959. № 3. С. 11–14.
19. Гречуха А. М. Применение биоактивного стеклокристаллического материала "Биоситалл–11" для замещения костных дефектов лицевого скелета (экспериментально-клиническое исследование) : дисс.. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : [спец.] 14.00.21 – "Стоматология" / "Центральный научно-исследовательский институт стоматологии". Москва, 2009. 92 с.
20. Григорьян А. С., Топоркова А. К. Проблемы интеграции имплантатов в костную ткань (теоретические аспекты). Москва : Техносфера, 2007. 128 с.
21. Гурин А. Н. Сравнительная оценка влияния различных остеопластических материалов на основе фосфатов кальция на заживления костных дефектов : дисс. кандидата мед. наук : [спец.] 14.00.21 – "Стоматология" // "Центральный научно-исследовательский

институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий". Москва, 2009. 161 с.

22. Деев Р. В. Регенерационный остеогистогенез и возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани // *Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей.* 2004. Т. 257. С. 110–120.
23. Дедух Н. В., Побел Е. А. Костная ткань в норме и при остеопорозе: препараты кальция и витамина D (обзор литературы) // *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2013. № 3. С. 92–98.
24. Десятниченко К. С., Курдюмов С. Г., Леонтьев В. К. Пути повышения активности, стимулирующей репаративный остеогенез, у материалов, имплантируемых в костный дефект // *Стоматолог.* 2006. № 11. С. 56–58.
25. Десятниченко К. С., Курдюмов С. Г. Тенденции в конструировании тканеинженерных систем для остеопластики // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2008. № 2. С. 62–69.
26. Дженкинс М. Дж. Полимеры в биологии и медицине. Москва : Научный мир, 2011, 256 с.
27. Жарков А. В. Атравматические методики наращивания альвеолярного отростка по вертикали с помощью направленной тканевой регенерации // *Российский вестник дентальной имплантологии.* 2007. № 3/4. С. 56–60.
28. Жердеев К. В. Применение имплантата коллапан-гель в детской костной патологии : дисс. канд. мед. наук. : [спец.] 14.00.22 "Травматология и ортопедия", 14.00.15 "Патологическая анатомия" / Федеральное государственное учреждение Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. Москва, 2007. 139 с.
29. Зацепин С. Т. Костная патология взрослых. Руководство для врачей. Москва : Медицина, 2001. 450 с.

30. Захарова Ю. С., Рузин Г. П. Минеральный и аминокислотный состав костной ткани плода и ее остеопозитическая способность // Проблемы аллопластики в стоматологии. Москва, 1984. С. 30–32.
31. Зелянин А. С., Трофимов Е. И., Симаков Е. И. Применение микрохирургических аутотрансплантатов при нарушении консолидации длинных трубчатых костей нижней конечности // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2002. № 4. С. 52–53.
32. Ильина А.В., Варламов В. П. Полиэлектролитные комплексы на основе хитозана (обзор) // Прикладная биохимия и микробиология. 2005. Т. 41, №1. С. 9–16.
33. Иммунологические предпосылки брешопластики у детей / В. И. Говалло, В. Д. Дедов, Р. Г. Майсурадзе [и др.] // Ортопедия и травматология. 1981. № 10. С. 17–19.
34. Кафтырев А. С. Применение биоситалла в хирургии костно-суставного туберкулеза (экспериментально-клиническое исследование): дис.. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: [спец.] 14.00.27 "Хирургия", 14.00.22 "Травматология и ортопедия" / Федеральное государственное учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии росздрава. Санкт-Петербург, 2006. 92 с.
35. Клиническая оценка нового остеокондуктивного материала «easy-graft®» при синуслифтинге и его действие на регенерацию костной ткани / А. В. Павленко, Р. Р. Илык, В. Ф. Токарский [и др.] // Современная стоматология. 2012. № 2. С. 112–118.
36. «Коллапан» – современный оптимизатор репаративного остеогенеза / А. К. Иорданишвили, В. Г. Гололобов, Ю. В. Басченко [и др.] // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. 2002. № 2. С. 6–8.

37. Комплексное лечение переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей с использованием отечественного биокомпозиционного препарата коллапан / Г. А. Кесян, Г. Н. Берченко, Р. З. Уразгильдеев [и др.] // Вестник российской АМН. 2008. № 9. С. 24–34.
38. Кореньков О. В. Використання біогенних та біоінертних матеріалів у кістково-пластичній хірургії // Ортопедия, травматология и протезирование. 2012. № 4. С. 120–128.
39. Кореньков О. В., Яшукова Є. В., Ушкаленко А. О. Використання біогенних і біоінертних матеріалів у кістково-пластичній хірургії // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених "Актуальні питання теоретичної і практичної медицини" (м. Суми, 10–12 квітня 2013 р.). Суми, 2013. С. 9.
40. Кореньков О. В., Стороженко А. В., Ваганян А. Г. Кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали для оптимізації репаративного остеогенезу // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених "Актуальні питання теоретичної і практичної медицини" (м. Суми, 16–18 квітня 2014 р.). Суми, 2014. С. 77–78.
41. Кореньков О. В. Оптимізація репаративного остеогенезу за допомогою кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів // Ортопедия, травматология и протезирование. 2014. № 1. С. 110–116.
42. Костно-пластическая хирургия: от костного трансплантата до современных биокомпозиционных материалов / В. Г. Германов, Г. М. Ковалерский, З. А. Черкашена [и др.] // Медицинская помощь. 2006. № 4. С. 16–19.
43. Коэн С., Бернар Р. Эндодонтия. Санкт-Петербург : Интерлайн, 2000. 345 с.

44. Кулаков А. А., Лосев Ф. Ф., Гветадзе Р. Ш. Зубная имплантация: основные принципы, современные достижения. Москва : ООО "Медицинское информационное агентство", 2006. 152 с.
45. Лосев Ф. Ф. Хирургические технологии для восстановления альвеолярных отростков челюстей. Применение коротких и узких имплантатов. Необходимость или мода? // Российский вестник дентальной имплантологии. 2007. № 3/4. С. 16–23.
46. Меркулов В. Н., Дорохин А. И., Омеляненко Н. П. Нарушение консолидации костей при переломах у детей и подростков. Методы диагностики и лечения. Москва : "САЙНС-ПРЕСС", 2009. 264 с.
47. Миргазизон А. М. Планирование лечения с использованием дентальной имплантации в переднем отделе верхней челюсти с учетом эстетических требований // Российский вестник дентальной имплантологии. 2007. № 3/4. С. 102–106.
48. Морфологические особенности заживления кости при использовании пористых титановых имплантатов в эксперименте / А. С. Артюшкевич, И. А. Швед, Е. В. Мишустина [и др.] // Современная стоматология. 2002. № 2. С. 43–45.
49. Морфофункциональная организация, реактивность и регенерация костной ткани / В. Г. Гололобов, А. К. Дулаев, Р. В. Деев, Е. Н. Цыган. Санкт-Петербург : Военно–медицинская академия, 2006. 47 с.
50. Муццарелли Р. А. А. Хитозан per os. Нижний Новгород : Вектор-Тис, 2001. 370 с.
51. Никольский В. Ю., Худякова Е. С., Габерман Д. В. Системная санация полости рта с использованием аллогенных костнопластических материалов // Парадонтология. 2006. № 3. С. 65–70.
52. Окислительная деструкция хитозана под действием пероксида водорода / К. Ю. Муринов, А. И. Волошин, Н. Н. Красногорская [и др.] // Журнал прикладной химии. 2007. Т. 80, № 1. С. 159–161.

53. Омеляненко Н. П., Слуцкий Л. И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Москва : Издательство «Известия», 2010. Т. 2. 450 с.
54. Оптимизация репаративного остеогенеза трансплантацией стромальных клеток костного мозга / А. К. Дулаев, Р. В. Деев, Н. С. Николаенко [и др.] // Клеточная трансплантология. 2004. Т. 3, № 3. С. 59–66.
55. Опыт заготовки деминерализованных костных трансплантатов и их применение в эксперименте и клинике / В. И. Савельев, А. А. Булатов, А. В. Калинин [и др.] // "Клинические и фундаментальные аспекты клеточных и тканевых биотехнологий" : материалы 2-го Всероссийского симпозиума с международным участием. Самара, 2004. С. 52–54.
56. Осипенкова-Вичтомова Т. К. Гистоморфологическая экспертиза костей. Москва : ОАО «Издательство «Медицина», 2009. 152 с.
57. Основные направления в разработке и применении биоматериалов в институте имени профессора М. И. Ситенко АМН Украины / Н. А. Корж, Н. В. Дедух, И. Б. Тимченко [и др.] // "Искусственные материалы в травматологии и ортопедии" : сборник работ V научно-практического семинара под редакцией профессора А. А. Очкуренко (г. Москва, 13 февраля 2009 г.). Москва, 2009. С. 48–53.
58. Павлов Е. Я., Бакиев Б. А., Шейнман В. Ю. О лечении переломов нижней челюсти в области доброкачественных новообразований // Актуальные вопросы стоматологии. 1991. № 5. С. 16–28.
59. Пальцев М. А. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Москва : ОАО "Издательство "Медицина", издательство "Шико", 2009. 272 с.
60. Панасюк А.Ф., Ларионов Е. В. Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани // Научно-практическая ревматология. 2000. № 2. С. 46–55.

61. Панкратов А. С., Лекишвили М. В., Копецкий И. С. Костная пластика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Остеопластические материалы: Руководство для врачей. Москва : Издательство БИНОМ, 2011. 272 с.
62. Параскевич В. Л. Дентальная имплантология: Основы теории и практики. – 3-е издание. Москва : ООО "Медицинское информационное агенство", 2011. 400 с.
63. Получения и свойства хитина и хитозана из гидроидного полипа / Е. М. Третениченко, В. М. Дацун, Л. Н. Игнатюк [и др.] // Журнал прикладной химии. 2006. Т. 79, № 8. С. 1353–1358.
64. Практические аспекты клинической дентальной имплантологии: Атлас-руководство / А. В. Васильев, С. Б. Улитовский, Н. В. Васильев, И. В. Шаронов. Санкт-Петербург : Человек, 2010. 200 с.
65. Рыбаков П. А., Минеев С. В. Костная пластика с использованием лиофилизированного губчатого аллотрансплантата. Результаты лечения с применением имплантатов системы "Конмет" и "Semados" // Российский вестник дентальной имплантологии. 2007. № 3/4. С. 48–54.
66. Свойства некоторых хитозансодержащих смесей и пленок на их основе / Н. Г. Бельникевич, Н. В. Боброва, С. В. Бронников [и др.] // Журнал прикладной химии. 2004. Т. 77, № 2. С. 316–320.
67. Севастьянова В. И., Кирпичникова М. П. Биосовместимые материалы: Учебное пособие. Москва : ООО "Издательство "Медицинское информационное агенство", 2011. 544 с.
68. Синтетические и натуральные биоматериалы - 3D матриксы для культуры аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при замещении костных дефектов в эксперименте / В. И. Чиссов, Н. С. Сергеева, И. К. Свиридова [и др.] // «Стволовые клетки и перспектива их использования в здравоохранении» :

- материалы конференции: Ежегодная Всероссийская и международная научная конференция (30–31 мая 2007 г.). Москва, 2007. С. 14–15.
69. Скрябин К. Г., Вихорева Г. А., Ворламова В. П. Хитин и хитозан: Получение, свойства и применение. Москва : Наука, 2002. 368 с.
70. Сравнительная оценка эффективности образования костной ткани при трансплантации тканеинженерной конструкции и остеопластического материала «Bio-Oss» в область дна верхнечелюстной пазухи / И. С. Алексеева, О. А. Рачинская, А. В. Волков [и др.] // Стоматология. 2012. № 6. С. 41–44.
71. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза / Г. Н. Берченко, Г. А. Кесян, Р. З. Уразгильдеев [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 4 (50). С. 327–333.
72. Сравнительные исследование замещение дефектов костной ткани остеопластическими материалами на основе α - и β -трикальцийфосфата / А. Н. Гурин, В. С. Комлев, И. В. Фадеева [и др.] // Стоматология. 2012. № 6. С. 16–21.
73. Сухарев М. Ф., Улитовский С. Б., Яременко А. И. Основы дентальной имплантологии. Санкт-Петербург : Человек, 2012. 256 с.
74. Уменьшение резорбции аутогенного костного трансплантата с помощью материала Био-Осс: Перспективное исследование / С. Maiorana, M. Beretta, S. Salina, F. Santoro // Perio IQ. 2007. № 9. С. 81–88.
75. Утеушев Р. Р., Мукатова М. Д. Хитин из панцирьсодержащих отходов речных раков Волго-Каспийского региона // Рыбная промышленность. 2006. № 1. С. 16–18.

76. Хоанг Т. А. Применение конструкций из пористого никелида титана при лечении переломов нижней стенки глазницы: дис.. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : [спец.] 14.01.14 "Стоматология" / ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. Москва, 2010. 108 с.
77. Хоббек Джон А., Уотсон Роджер М., Сизн Ллойд Дж. Дж. Руководство по дентальной имплантологии; пер. с англ. / под общей редакцией профессора М. З. Миргазизова. Москва : МЕДпресс-информ, 2010. 224 с.
78. Цыган Е. Н., Деев Р. В. Морфофункциональные основы остеопороза. Издание второе дополненное. Санкт-Петербург : Военно-медицинская академия, 2007. 120 с.
79. Чеботок Е. Н., Новиков В. Ю., Коновалова И. Н. Деполимеризация хитина и хитозана при щелочном деацетилировании // Журнал прикладной химии. 2006. Т. 79, № 7. С. 1172–1176.
80. Чирков С. Н. Противовирусная активность хитозана // Прикладная биохимия и микробиология. 2002. Т.38, №1. С. 5–13.
81. Шаповалов С. Г. Современные раневые покрытия в комбустиологии // ФАРМиндекс-Практик. 2005. № 8. С. 38–46.
82. Шейман В. Ю. Возмещение костных дефектов и деформации челюстей с использованием комбинированных консервированных эмбриональных тканей // Конструктивные и реконструктивные операции в челюстно-лицевой области. Москва, 1985. С. 53–55.
83. Штайгман М. Натуральный ксенотрансплантат из бычьей кости. Научные данные и клинические исследования // Дентальная имплантология и хирургия. 2013. № 3 (12). С. 46–56.
84. Шумаков В. И. Трансплантология. Руководство для врачей. Издание второе исправленное и дополненное. Москва : Медицинское информационное агентство, 2006. 960 с.

85. Этитейн Ю. В., Подорожная В. Т., Кириллова И. А. Методика оценки остеоиндуктивных свойств деминерализованного трансплантата до пересадки / Биоимплантология на пороге XXI века. Симпозиум по проблемам тканевых банков с международным участием : сборник научных трудов. Москва, 2001. С. 31–32.
86. Эффективность стимуляции остеорепарации методом имплантации эмбриональной костной ткани / О. А. Малахов, Г. Т. Сухих, Н. П. Омеляненко [и др.] // "Клинические и фундаментальные аспекты клеточных и тканевых биотехнологий" : материалы 2-го Всероссийского симпозиума с международным участием. Самара, 2004. С. 35–36.
87. Яунземе И. В. Пересадка кости плодов и эмбрионов при остеосинтезе трубчатых костей / Республиканская конференция по проблеме консервации и применению гомо- и гетеротканей в ортопедии и стоматологии. Киев, 1964. С. 207–208.
88. A retrospective analysis of peri-implant tissue responses at immediate load/provisionalized microthreaded implants / I. J. De Kok, S. S. Chang, J. D. Moriarty [et al.] // International Journal of Oral and Maxillofacial Implants. 2006. Vol. 21, № 3. P. 405–412.
89. An arteriovenous loop in a protected space generates a permanent, highly vascular, tissue-engineered construct / Z. Lokmic, F. Stillaert, W. Morrison [et al.] // FASEB Journal. 2007. Vol. 21, № 2. P. 511–522.
90. Arkudas A., Beier J., Heidner K. Axial prevascularization of porous matrices by an arteriovenous loop promotes survival and differentiation of transplanted autologous osteoblasts // Tissue Engineering. 2007. Vol. 13, № 7. P. 1549–1560.
91. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report / S. Lendeckel, A. Jodicke,

- P. Christophis [et al.] // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2004. Vol. 32. P. 370–373.
92. Barth A. Ueber histologische Befunde nach Knochenimplantationen // *Archiv Chirurgie*. 1893. Vol. 46. P. 409–417.
93. Barth A. Ueber Osteoplastik // *Arch. F. Klin. Chir.* 1908. Vol. 86. P. 859–872.
94. Becker S. Osteopromotion by a β -TCP / Bone Marrow Hybrid Implant for Use in Spine Surgery // *Spine*. 2006. Vol. 31, № 1. P. 11–17.
95. Behaviour of ChronOs™ inject in metaphyseal bone defects of distal radius fractures: tissue reaction after 6–15 months / R. Arora, S. Milz, C. Sprecher [et al.] // *Injury*. 2012. Vol. 43, № 10. P. 1683–1688.
96. Beta catenin levels influence rapid mechanical response in osteoblasts / N. Case, M. Ma, B. Sen [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. 2008. Vol. 283, № 43. P. 29196–29203.
97. Bidirectional signaling through ephrin A2 EphA2 enhances osteoclastogenesis and suppresses osteoblastogenesis / N. Irie, Y. Takeda, Y. Watartabe [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. 2009. Vol. 284, № 21. P. 14637–14644.
98. Biolotte W. G. *Biomaterials: Principles and Applications*. Boca Raton (Florida, USA) : S.R.C. Press L.L.C., 2003. P. 21–53.
99. β -TCP bone graft substitutes in a bilateral rabbit tibial defect model / W. R. Walsh, F. Vizesi, D. Michael [et al.] // *Biomaterials*. 2008. Vol. 29. P. 266–271.
100. Calcineurin/NFAT signaling in osteoblasts regulate bone mim / M. M. Winslow, M. Pan, M. Starbuck [et al.] // *Developmental Cell*. 2006. Vol. 10. P. 771–782.
101. Calcitonin receptor plays a physiological role to protect against hypercalcemia in rats / R. A. Davey, A. G. Turner, J. F. McManus [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008. Vol. 23, № 8. P. 1182–1193.

102. Carboxymethylcellulosestabilized collagenous rhOP-1 device-a novel carrier biomaterial for the repair of mandibular continuity defects / H. Wang, I. N. Springer, H. Schildberg [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research*. 2004. Vol. 68. A. P. 219–226.
103. Chang W., Shoback D. Extracellular Ca^{2+} -sensing molecules // *Cell Calcium*. 2004. Vol. 35, № 3. P. 183–196.
104. Determining optimal surface roughness of TiO_2 blasted titanium implant material for attachment, proliferation and differentiation of cells derived from human mandibular alveolar bone / K. Mustafa, J. Wroblewski, B. S. Lopez [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2009. Vol. 12. P. 515–525.
105. Development and evaluation of tetrapod-shaped granular artificial bones / S. Choi, I. Liu, K. Yamamoto [et al.] // *Acta Biomaterialia*. 2012. Vol. 8, № 6. P. 2340–2347.
106. Doi K., Tominaga S., Shibata T. Bone grafts with microvascular anastomoses of vascular pedicles: an experimental study // *Journal of Bone and Joint Surgery*. 1977. Vol. 59 A. P. 809–815.
107. Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphate-containing biocomposites and hybrid biomaterials for biomedical applications // *Journal of Functional Biomaterials*. 2015. Vol. 6, № 3. P. 708–832.
108. Dvorak M. M., Riccardi D. Ca^{2+} as an extracellular signal in bone // *Cell Calcium*. 2004. Vol. 35, № 3. P. 249–255.
109. Ectopic and in situ bone formation of adipose tissue-derived stromal cells in biphasic calcium phosphate nanocomposite / Y. Lin, T. Wang, L. Wu [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2007. Vol. 81, № 4. P. 900–910.
110. Edwards C. M. Mundy G. R. Eph receptors and ephrin signaling pathway a role in bone homeostasis // *International Journal of Medical Sciences*. 2008. Vol. 5, № 5. P. 263–272.

111. Effect of autogenous marrow and calcitonin on reaction to a ceramic / R. T. McDavid, M. E. Boone, A. H. Kafrawy [et al.] // *Journal of Dental Research*. 1979. Vol. 58. P. 1478–1482.
112. Effects of Initial Seeding Density and Fluid Perfusion Rate on Formation of Tissue-Engineered Bone / W. L. Grayson, S. Bhumiratana, C. Cannizzaro [et al.] // *Tissue Engineering - Part A*. 2008. Vol. 14, № 11. P. 1809–1820.
113. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans / R. E. Jung, R. Glauzer, P. Scharer [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2003. Vol. 14. P. 556–568.
114. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton / N. K. Lee, H. Sowa, E. Hinoi [et al.] // *Cell*. 2007. Vol. 130. P. 456–469.
115. Engineering of vascularized transplantable bone tissues: induction of axial vascularization in an osteoconductive matrix using an arteriovenous loop / U. Kneser, E. Polykandriotis, J. Ohnolz [et al.] // *Tissue Engineering*. 2006. Vol. 12. P. 1721–1731.
116. Enhanced mineralized tissue adhesion to titanium over polystyrene assessed by the nano-scratch test / F. Butz, H. Aita, K. Takeuchi [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2005. Vol. 74. P. 164–170.
117. Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs / S. S. Jensen, A. Yeo, M. Dard [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2007. Vol. 18, № 6. P. 752–760.
118. Evidence of osteoinduction by Grafton demineralized bone matrix in nonhuman primate spinal fusion / J. Louis-Ugbo, H. Murakami, H. S. Kim [et al.] // *Spine*. 2004. Vol. 29, № 4. P. 360–366.
119. Expression and synthesis of bone morphogenetic proteins by osteoclasts a possible path to anabolic bone remodeling / R. Garimella, S. E. Tagwt, I. Zhang [et al.] // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2008. Vol. 36, № 6. P. 569–577.

120. Extended-Term Culture of Bone Cells in a Compartmentalized Bioreactor / R. Dhuriati, X. Liu, C. V Gay [et al.] // *Tissue Engineering*. 2006. Vol. 12. P. 3045–3054.
121. Ferretti C. Ripamonti U. Human segmental mandibular defects treated with naturally derived bone morphogenetic proteins // *Journal of Craniofacial Surgery*. 2002. Vol. 13, № 3. P. 434–444.
122. Frost H. M., Thomas Ch. C. Dynamics of Bone remodeling // In: *Bone Biodynamics*. Springfield. 1963. P. 315–333.
123. Froum S., Stahl Froum S. S. Human intraosseous healing responses to the placement of tricalcium phosphate ceramic implants // *Journal of Periodontology*. 1987. Vol. 58, № 2. P. 103–109.
124. Glycoprotein 130 regulates bone turnover and bone size by distinct downstream signaling pathways / N. A. Sims, B. J. Jenkins, J.M.W. Quinn [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. 2004. Vol. 113. P. 379–389.
125. Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone / A. Mordenfeld, M. Hallman, C. B. Johansson [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2010. Vol. 21, № 9. P. 961–970.
126. Histological evaluation of Bio-Oss in a sinus floor elevation and implantation procedure: A human case report / P. Valentini, D. Abensur, D. Densari [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 1998. Vol. 9. P. 59–64.
127. Interplay between interferon and other cytokine systems in bone metabolism / H. Takayanagi, K. Sato, A. Takaoka [et al.] // *Immunological Reviews*. 2005. Vol. 208. P. 181–193.
128. Jepsen S. Bone morphogenetic proteins in periodontal regeneration // In: Vukicevic S and Sampath K. T (eds). *Bone Morphogenetic Proteins*. Basel: Birkhduser Verlag. 2002. P. 183–192.

129. Jorgensen N. R. Short-rang calcium signaling in bone // *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica Suppl.* 2005. № 118. P. 5–36.
130. Kaunitz I. D., Yamaguchi D. T. TNAP, TrAP, ecto-purincergic signaling, and bone remodeling // *Journal of Cellular Biochemistry.* 2008. Vol. 105, № 3. P. 655–662.
131. Li S. T. *Biomaterials: Principles and Applications.* Eds. J.B. Park, J.O.S. Bronzino. Boca Raton (Florida, USA): S.R.C. Press L.L.C. 2003. P. 115–139.
132. Lorenzo J., Horowitz M., Choi Y. Osteoimmunology, interaction of the bone and immune system // *Endocrine Reviews.* 2008. Vol. 29, № 4. P. 403–440.
133. Macewen W. Discussion on Development and Growth of Bone, Normal and Abnormal. Opening Paper // *Brit. Med. J.* 1912. № 2. P. 766–768.
134. Martin T. J., Sims N. A. Osteoclast derived activity in the coupling of bone formation to resorption // *Trends in Molecular Medicine.* 2005. Vol. 11, № 2. P. 76–81.
135. Martynenko V. V. 25 years of an employment of corundum implants in the surgery of the spinal column and joints // *Ceramics.* 2002. Vol. 69. P. 79–85.
136. Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material (Bio-Oss) in combination with venous blood: A histologic and histomorphometric study in humans / M. Yildirim, H. Spiekermann, S. Biesterfeld [et al.] // *Clinical Oral Implants Research.* 2000. Vol. 11. P. 217–229.
137. Maxillary sinus floor augmentation using a β -tricalcium phosphate (Cerasorb) alone compared to autogenous bone grafts / S. A. Zijdeveld, I. R. Zerbo, J. P van den Bergh. [et al.] // *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants.* 2005. Vol. 20. P. 432–440.
138. Mechanobiology of the skeleton / C. H. Turner, S. J. Warden, T. Bellido [et al.] // *Science signaling.* 2009. Vol. 2, № 68. P. 3.

139. Mehoning J. T., Bowers G. M., Bagley R. Comparison of bone graft materials: Part I. New bone formation with autografts and allografts determined by Strontium-85 // *Journal of Periodontology*. 1981. Vol. 52, № 6. P. 291–296.
140. Merli M., Bernardelli F., Esposito M. Увеличение высоты альвеолярного гребня: Новая методика с использованием микропластин для остеогенеза костного материала и резорбируемых барьерных мембран // *Perio IQ*. 2007. № 9. С. 75–80.
141. Mesenchymal stem cells combined with biphasic calcium phosphate ceramics promote bone regeneration / T. L. Livingston, S. Gordon, M. Archambault [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2003. Vol.14, № 3. P. 211–218.
142. Nakasa T., Ishida O., Sunagawa T. Prefabrication of vascularized bone graft using a combination of fibroblast growth factor-2 and vascular bundle implantation into a novel interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2005. Vol. 7, № 2. P. 350–355.
143. Nanostructuring of biomaterials – a pathway to bone grafting substitute / Th. Gerber, G. Holzner, W. Gotz [et al.] // *European Journal of Trauma*. 2006. № 2. P. 132–140.
144. Naot D., Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism // *Bone*. 2008. Vol. 43, № 5. P. 813–818.
145. NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation / T. Koga, Y. Matsumi, M. Asagiri [et al.] // *Nature Medicine*. 2005. Vol. 11, № 8. P. 880–885.
146. Nicoll E. A. The treatment of Gaps in Long Bones by Cancellous Insert Grafts // *Journal of Bone and Joint Surgery*. 1956. Vol. 38-B. P. 70–82.

147. Noble B.S. Bone microdamage and cell apoptosis // *European Cells and Materials*. 2003. Vol. 6, № 1. P. 46–56.
148. Osteoclastic activity induces osteomodulin expression in osteoblasts / K. Ninomiya, T. Mryamoto, J. Imai [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007. Vol. 362, № 2. P. 460–466.
149. Osteoclasts prefer aged bone / K. Henriksen, D. J. Lecming, L. Berjulsen [et al.] // *Osteoporosis International*. 2007. Vol. 18. P. 751–759.
150. Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system / D. H. Le, T. S. Kim, Y. Choi [et al.] // *BMB reports*. 2008. Vol. 41, № 7. P. 495–510.
151. Osteoinductive porous titanium implants: Effect of sodium removal by dilute HCl treatment / M. Takemodo, S. Fujibayashi, M. Neo [et al.] // *Biomaterials*. 2006. Vol. 27, № 13. P. 2682–2691.
152. Osteoprotegerin regulates bone formation through a coupling mechanism with bone resorption / M. Nakamura, N. Udagawa, S. Matsuura [et al.] // *Endocrinology*. 2003. Vol. 144, № 12. P. 441–449.
153. p 53 functions as a negative regulator of osteoblastogenesis osteoblast dependent osteoclastogenesis, and bone remodeling / X. Wang, H. Y. Kua, Y. Hu [et al.] // *Journal of Cell Biology*. 2006. Vol. 172, № 1. P. 115–125.
154. Pho R. W. H. *Microsurgical Technique in Orthopaedics*. Butterworth and Co / (publishers) Limited. Scotland. 1988. 128 p.
155. Pochon J. P. *Knochenersatzplastiken mit Tricalciumphosphatkeramik im Kindesalter* // *Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie*. 1990. Vol. 36. P. 146.
156. *Principles of regenerative medicine*. Academic Press is an imprint of Elsevier. First edition / A. Atala, R. Lanza, J. Thompson, R. Nerem. San Diego, United States : Elsevier Science Publishing Co Inc, 2008. 1473 p.
157. Qidwai H. Evaluation human adult mesenchymal stem cells and MG–63 cells on Vitoss, ChroOs granulat and ChronOs for use in bone tissue

- engineering: Thesis for degree of master of science. Pittsburg, USA, 2004, 68 p.
158. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate / L. Pedersen, M. Ruan, J. J. Westendorf [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States. 2008. Vol. 105, № 52. P. 20764–20769.
 159. Replacement of an avulsed phalanx with tissue-engineered bone / C. A. Vacanti, L. J. Bonassar, M. P. Vacanti [et al.] // New England Journal of Medicine. 2001. Vol. 344. P. 1511–1514.
 160. Rose Felicity R. A. J., Oreffo Richard O. C. Bone tissue engineering: hope vs hype // Biochemical and Biophysical Research Communication. 2002. Vol. 292. P. 1–7.
 161. Ruffieux K., Kohli M. Build-up of bone tissue. Materials research and clinical application instructions easy-graft[®] materials and easy-graft[®]CRYSTAL. Kiev, 2011. 64 p.
 162. Seidel P., Dingeldein E. cerabone[®] – Bovine Based Spongiosa ceramic // Materialwissenschaft und Werkstofftechnik. 2004. Vol. 35, № 4. P. 208–212.
 163. Sims N. A., Gooi I. N. Bone remodeling multiple cellular interaction required for coupling of bone formation and resorption // Seminars in Cell and Developmental Biology. 2008. Vol. 19. P. 444–451.
 164. Sinus augmentation utilizing anorganic bovine bone (Bio-Oss) with absorbable and nonabsorbable membranes placed over the lateral window: Histomorphometric and clinical analyses / S. S. Wallace, S. J. Froum, S. C. Cho [et al.] // International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry. 2005. Vol. 25. P.551–559.
 165. Skerry T. M. The role of glutamate in the regulation of bone mass and architecture / Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions. 2008. Vol. 8, № 2. P. 166–173.

166. Smad4 is required for maintaining normal murine postnatal bone homeostasis / X. Tan, T. Weng, L. Zhang [et al.] // *Journal of Cell Science*. 2007. Vol. 120. P. 2162–2170.
167. Snail controls bone mass by regulating Runx2 and VDR expression during osteoblast differentiation / C. A. Frutos, R. Dacquin, S. Vega [et al.] // *EMBO Journal*. 2009. Vol. 28, № 6. P. 686–696.
168. Spatial distribution of Bax and Bcl-2 in osteocytes after bone fatigue complementary role in bone remodeling regulation / O. Verborgt, N. A. Tatton, R. J. Majeska [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002. Vol. 17, № 8. P. 907–914.
169. Stains I. P., Civitelli R. Cell to cell interactions in bone // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005. Vol. 328. P. 721–727.
170. Stem cells associated with macroporous bioceramics for long bone repair: 6- to 7-year outcome of a pilot clinical study / M. Marcacci, E. Kon, V. Moukhachev [et al.] // *Tissue Engineering*. 2007. Vol. 13, № 5. P. 947–955.
171. Stoll T. New aspects in osteoinduction // *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*. 2004. Vol. 35, № 4. P. 198–202.
172. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone system // *Nature Reviews Immunology*. 2007. Vol. 7, № 4. P. 292–304.
173. Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation / S. Sartori, M. Silvestri, F. Forni [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2003. Vol. 14. P. 369–372.
174. Terry Canale S., James Beaty H. *Campbell's operative orthopaedics*. Tennessee. 2012. 4635 p.

175. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing / P. E. Engstrom, X. Q. Shi, G. Troinje [et al.] // *Journal of Periodontology*. 2001. Vol. 72, № 7. P. 525–530.
176. The osteogenic potential of adipose-derived stem cells for the repair of rabbit calvarial defects / J. R. Dudas, K. G. Marra, G. M. Cooper [et al.] // *Annals of Plastic Surgery*. 2006. Vol. 56 (5). P. 543–548.
177. Three-dimensional perfusion culture of human adipose tissue-derived endothelial and osteoblastic progenitors generates osteogenic constructs with intrinsic vascularization capacity / A. Scherberich, R. Galli, C. Jaquierey [et al.] // *Stem Cells*. 2007. Vol. 25, № 7. P. 1823–1829.
178. Tu Q., Pi M., Quarles L. D. Calcyclin mediates serum response element (SRE) activation by an osteoblastic extracellular cation-sensing mechanism // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003. Vol. 18, № 10. P. 1825–1833.
179. Urist M. R., Strates B. S. Bone morphogenetic protein // *Journal of Dental Research*. 1971. Vol. 50, № 6. P. 1392–1406.
180. Urist M. R., Hudak R. T. Radioimmunoassay of bone morphogenetic protein in serum: a tissue-specific parameter of bone metabolism // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1984. Vol. 176. P. 472–475.
181. Warnke P. H., Springer I. N., Wiltfang J. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man // *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 766–770.
182. Wolf J. *Das gesetz der Transformation der Knochen*. Berlin, 1892. 248 p.
183. Wu Y., Humphry M. B., Nakamura M. C. Osteoclasts – the innate immune cells of the bone // *Journal of Autoimmunity*. 2008. Vol. 41, № 3. P. 183–194.
184. Yoon S. T., Boden S. D. Osteoinductive molecules in orthopaedics: basic science and preclinical studies // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2002. Vol. 395. P. 33–43.

185. Zaidi M., Moonga B. S. Huang C. I. Calcium sensing and cell signaling processes in the local regulation of osteoclastic bone resorption // *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*. 2004. Vol. 79. № 1. P. 79–100.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика експериментальної моделі і розподіл тварин

Для виконання поставленої мети і завдань нами проведено експериментальне дослідження на 408 восьмимісячних білих щурах-самцях з вагою 250 ± 10 грамів. Усі процедури були виконані відповідно до чинних нормативних документів і схвалені комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 2/2 від 26.02.2016).

Експериментальні тварини перебували у віварії, їх харчування здійснювали повноцінними кормами для щурів з допоміжним прикормом у вигляді яєць, овочів і фруктів. Воду тварини споживали самостійно з поїлок. Поточне прибирання кліток виконувалося щоденно. Оперативне втручання проводили в асептичних умовах і під кетаміновим наркозом. Перед операцією тваринам внутрішньом'язово вводили спочатку 2,5 мг/кг ацепромазину, а через 5 хвилин – 50–75 мг/кг кетаміну (Calypsol, Gedeon Richter, Budapest-Hungary). Далі тварин фіксували на препараторському столі за 4 кінцівки животом донизу. Передопераційну підготовку операційного поля проводили шляхом виголювання шерстяного покриву в ділянці задньої поверхні стегна, а з метою антисептики – тричі її обробляли 3 % спиртовим розчином йоду. Після цього у середній третині стегна пошарово розсікали шкіру, фасцію, тупо розшаровували м'язи і за допомогою ранорозширювача або пінцета краї рани розводили у боки. Таким чином, оголювали середню частину діяфізу стегнової кістки для оптимального доступу. За допомогою портативної бормашини кулеподібною фрезою при малих обертах і з

охолодженням формували в діафізі стегнової кістки отвір діаметром 2,5 мм до кістковомозкового каналу.

Далі тварин поділили на 6 груп (табл. 2.1):

I група (48 щурів) – кістковий дефект залишали загоюватися під кров'яним згустком (контроль);

II група (72 щури) – дефект заповнювали β -трикальційфосфатом у формі блоку (β -ТКФ-б);

III група (72 щури) – дефект заповнювали біокомпозитним кальцій-фосфатним матеріалом на основі колагену 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, синтетичного наноструктурованого гідроксилапатиту та гентаміцину сульфату у формі гранул (Кол-СГА-Г-г);

IV група (72 щури) – дефект заповнювали β -трикальційфосфатом у формі гранул (β -ТКФ-г);

V група (72 щури) – дефект заповнювали природним гідроксилапатитом з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул (ПГА-г);

VI група (72 щури) – дефект заповнювали біфазним кальцій-фосфатним матеріалом з синтетичного гідроксилапатиту, β -трикальційфосфату і N-метил-2-піролідону у формі пасти (СГА- β -ТКФ-НМП-п).

Перед імплантацією β -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г, Кол-СГА-Г-г, ПГА-г змочували власною кров'ю щура, яку брали з хвостової вени, для заповнювання пор, видалення залишків повітря з матеріалів та забезпечення необхідної консистенції, що дозволяла б легко їх різати скальпелем і таким чином моделювати за формою дефекту.

Після внесення у кістковий дефект кальцій-фосфатних матеріалів рану наглухо ушивали шовковими нитками через усі шари м'якого покриву, шов оброблювали 3 % спиртовим розчином йоду. Потім тварину знімали з препаратормського столика і поміщали в окрему клітку на 2 години для відновлення після перенесеного втручання.

Розподіл тварин за групами і термінами експерименту

Термін спостереження	Група тварин і їх кількість					
	1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та	6-та
15-та доба	12	18	18	18	18	18
30-та доба	12	18	18	18	18	18
60-та доба	12	18	18	18	18	18
120-та доба	12	18	18	18	18	18
Загальна кількість	48	72	72	72	72	72
Усього 408 тварин						

Упродовж наступних 3 дів після операції для профілактики гнійних ускладнень післяопераційний шов обробляли 5 % розчином брильянтового зеленого або 3 % спиртовим розчином йоду, а для знеболення внутрішньом'язово вводили кеторолак (ОАО «Синтез», Курган, Росія) дозою 0,6 мг 2 рази на добу.

2.2. Характеристика використаних остеопластичних матеріалів

1. Синтетичний гідроксилапатит, β -трикальційфосфат і N-метил-2-піролідон (СГА- β -ТКФ-НМП-п, препарат «easy-graft™CRYSTAL», Degradable Solutions AG, Швейцарія) – 100 % синтетичний матеріал, у

вигляді гранул, які знаходяться у шприці і складаються на 60 % з синтетичного гідроксилапатиту (СГА) і на 40 % з β -трикальційфосфату (β -ТКФ). Кожна гранула має округлу або овальну форму і покрита тонкою до 10 мкм оболонкою із сополімера полілактидної і поліглікоїдної кислот (PLGA), яка здатна піддатися резорбції від 3 до 6 тижнів (рис. 2.1).

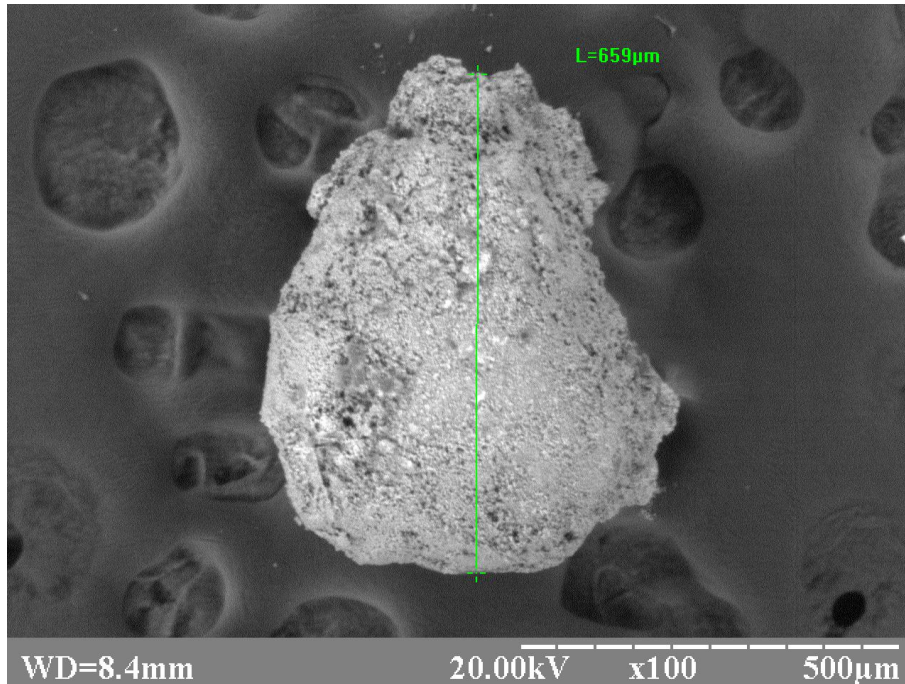


Рис. 2.1. Гранула остеопластичного матеріалу СГА- β -ТКФ-NMPP-гп розміром 659 мкм. Електронна сканограма.

Крім того, до складу препарату в окремому флаконі входить органічний розчинник BioLinker[®], який складається з води і N-метил-2-піролідону (NMPP) [20]. Перед введенням у кістковий дефект до гранул СГА- β -ТКФ-NMPP-п додавали BioLinker[®], який їх склеював і препарат набував консистенції пластичної пасти. Під час контакту з кров'ю паста починала твердіти, набувала вигляду стабільної пористої матриці і добре утримувалась у ділянці дефекту.

2. Біокомпозитний матеріал, який зроблений на основі особливо чистого синтетичного наноструктурованого гідроксилапатиту, колагену 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби і гентаміцину сульфату (Кол-СГА-Г-г, препарат «КоллапАн», Росія, фірма Інтермедапатит, реєстраційний номер ФСР 2011/10304). Гідроксилапатит складається з кристалів із субмікронним

розміром 20 нм, які утворюють агломерати близько 20 мкм, що наближує його за хімічними параметрами до біологічного гідроксилапатиту. Гранули матеріалу мають білий колір, м'яку консистенцію і розмір близько 3,5 мм (рис. 2.2, 2.3) [3, 8].

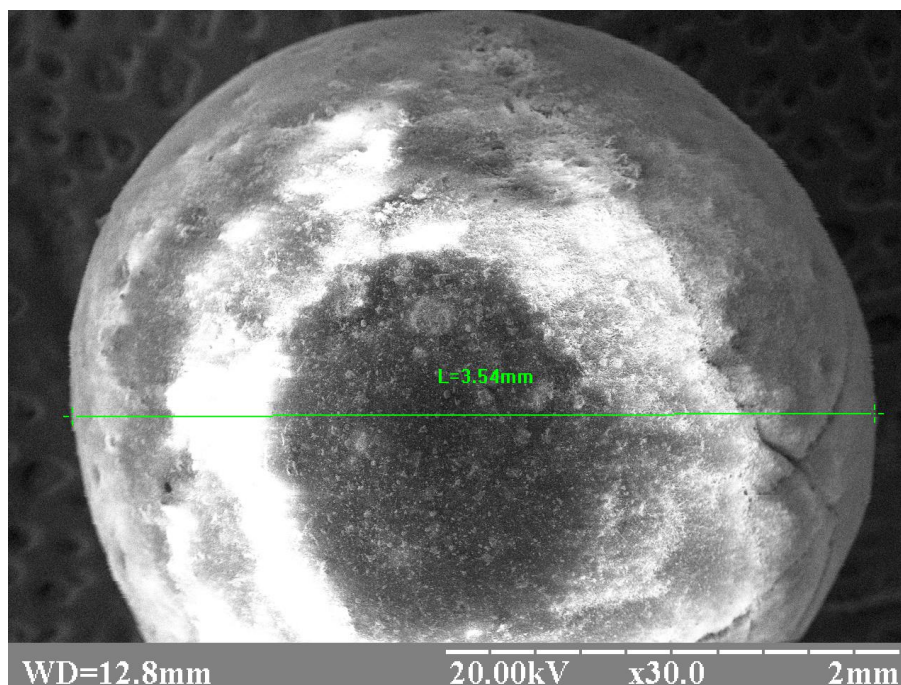


Рис. 2.2. Гранула Кол-СГА-Г-г розміром 3,54 мкм. Електронна сканограма.

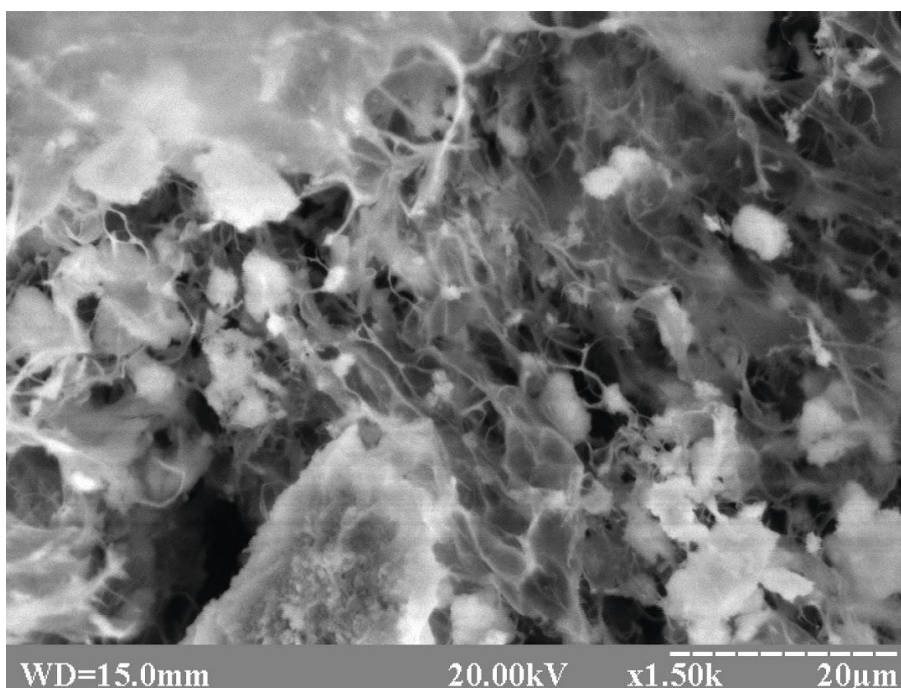


Рис. 2.3. Мікроструктура внутрішньої поверхні Кол-СГА-Г-г. Електронна сканограма.

3. Синтетичний β -трикальційфосфат (β -ТКФ-б, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, препарат «chronOS™», Synthes GmbH, Швейцарія, реєстраційний номер ФС 2006/147), який являє собою пористий блок розміром від 5x5x10 мм. За своїми фізичними властивостями у сухому стані β -трикальційфосфат є твердий пористий матеріал білого кольору. Змочування блоків β -трикальційфосфату фізіологічним розчином, кров'ю або кістковим мозком дозволяє заповнити пори і видалити залишки повітря з матеріалу. Після такої процедури матеріал набуває такої консистенції, яку зручно використовувати у хірургічному полі, легко різати скальпелем і моделювати за формою дефекту. Крім того, даний препарат має загальну пористість 70 % з розміром макропор від 100 до 500 мкм, які взаємозв'язані між собою (рис. 2.4, 2.5). β -трикальційфосфат містить також і мікропори, які визначаються як простір усередині структури матеріалу розміром до 10 мкм (рис. 2.6).

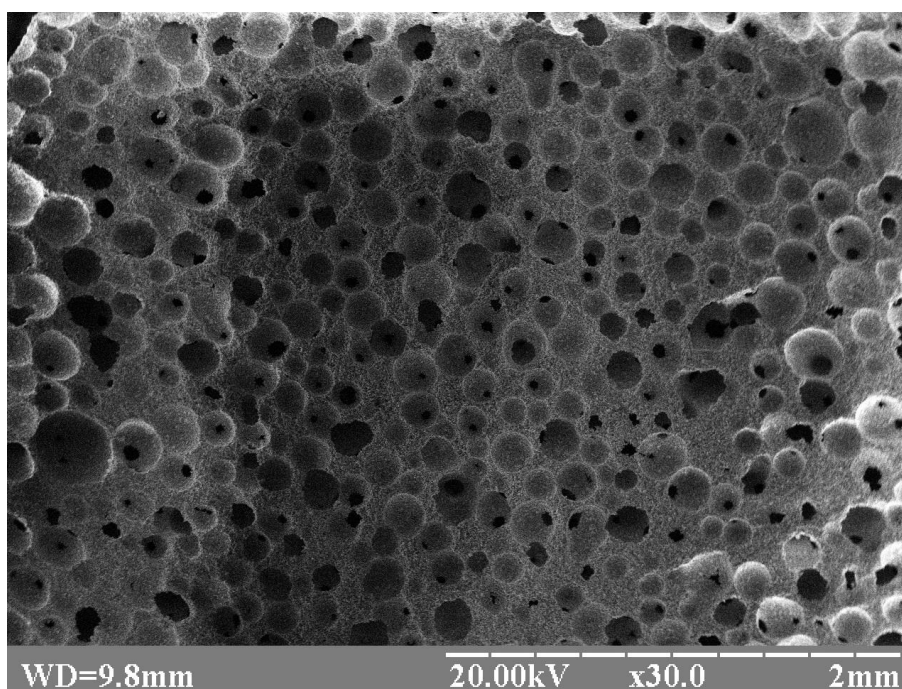


Рис. 2.4. Структура β -трикальційфосфату. Видно численні макропори. Електронна сканограма.

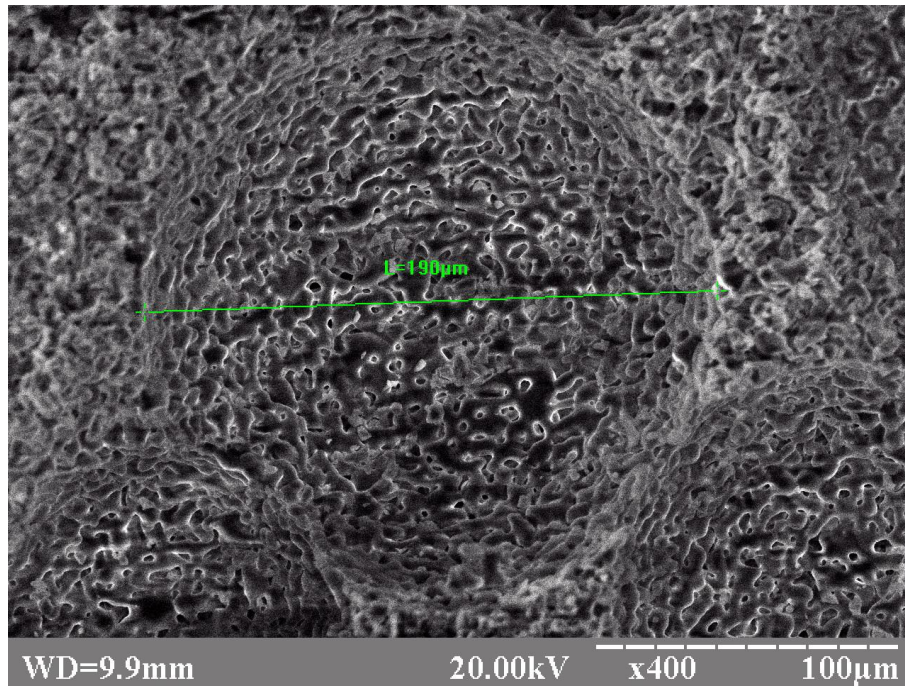


Рис. 2.5. Мікроструктура β -трикальційфосфату. Макропора розміром 190 мкм. Електронна сканограма.

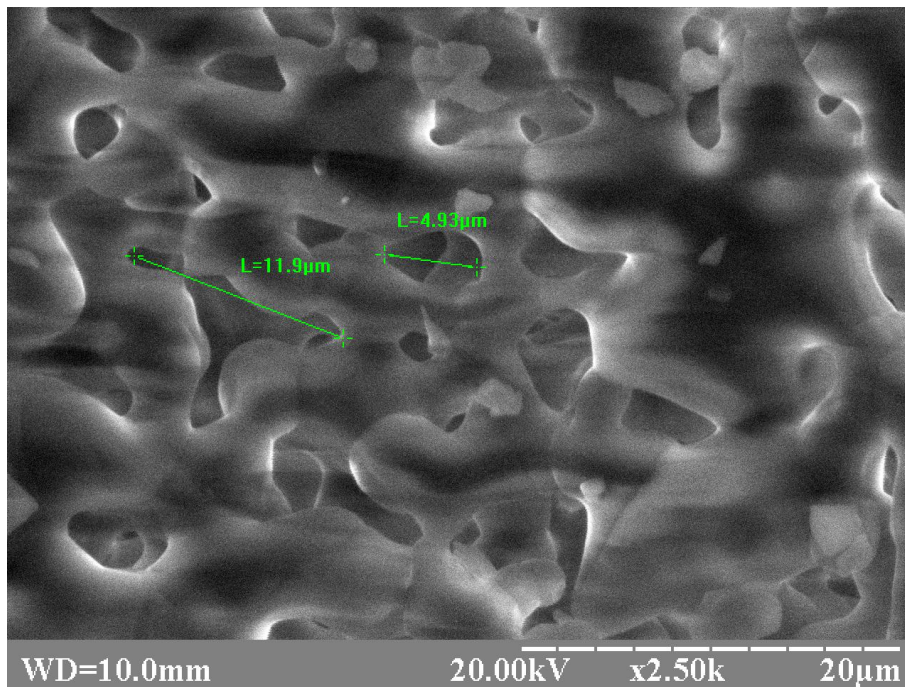


Рис. 2.6. Мікроструктура β -трикальційфосфату. Мікропори розміром до 10 мкм. Електронна сканограма.

Синтетична природа β -трикальційфосфату гарантує безпеку у клінічній практиці, запобігаючи ризику перенесення інфекційних захворювань. Усі клінічні випробування, які були проведені відповідно до міжнародних стандартів якості ISO 10993-1, продемонстрували виключну біосумісність матеріалу. Не було зафіксовано жодного побічного ефекту впродовж 25 років клінічного використання даного препарату [13, 14, 23].

4. Природний гідроксилапатит з губчастої речовини трубчастої кістки корів, у вигляді гранул розміром близько 2,5 мм (ПГА-г, Ca/P – 1,67, депротейнізований ксеноімплантат, препарат «cerabone®», Botiss, Німеччина, реєстраційний номер ФСЗ 2011/09299) (рис. 2.7).

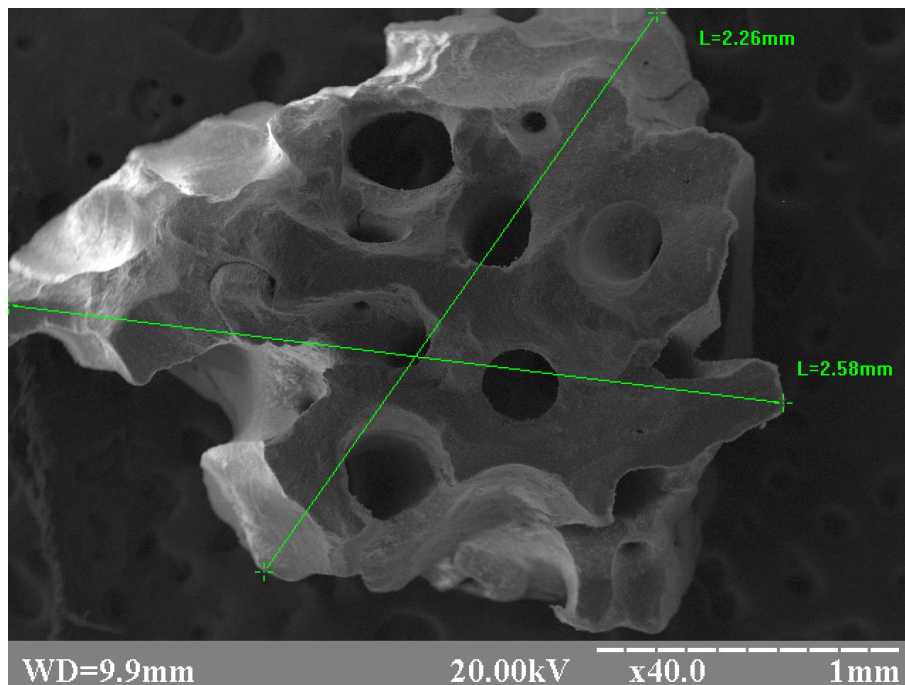


Рис. 2.7. Гранула природного гідроксилапатиту розміром 2,26 і 2,58 мкм. Електронна сканограма.

Кальцій-фосфатний матеріал під час свого виготовлення зазнає дії температури у 1200 °С. Унаслідок цього природний гідроксилапатит визнається вільним від пріонів і інших білків та є на 100 % безпечним щодо бичачої спонгіформної енцефалопатії, що підтверджується сертифікатом Міністерства охорони здоров'я Німеччини. Природний гідроксилапатит має тривимірну пористу структуру, шорстку і гідрофільну поверхню з розміром пор 200–350 мкм (рис. 2.8, 2.9) [16].

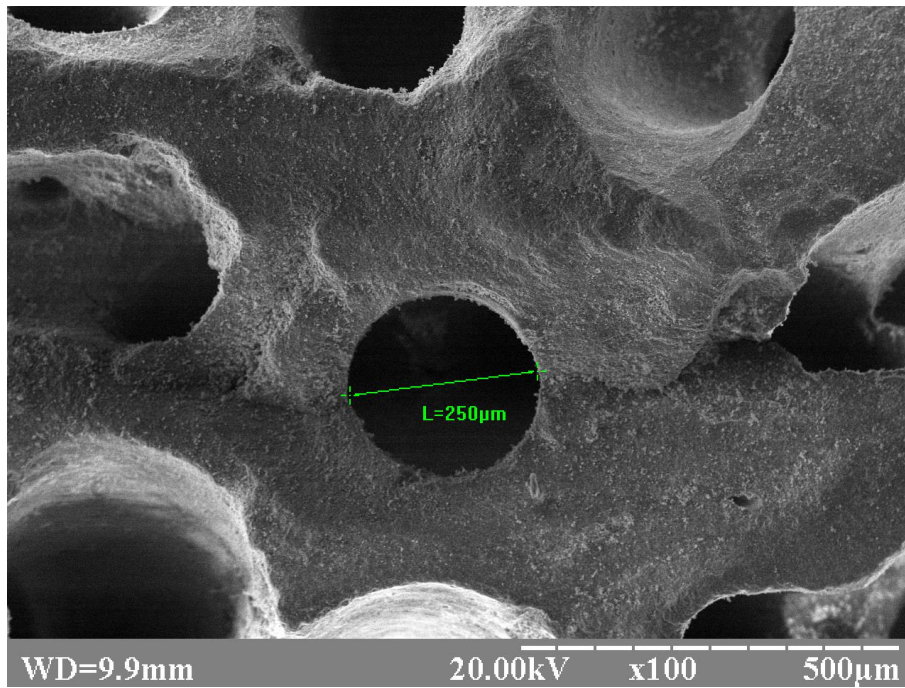


Рис. 2.8. Мікроструктура природного гідроксилапатиту. Видно пору розміром 250 мкм. Електронна сканограма.

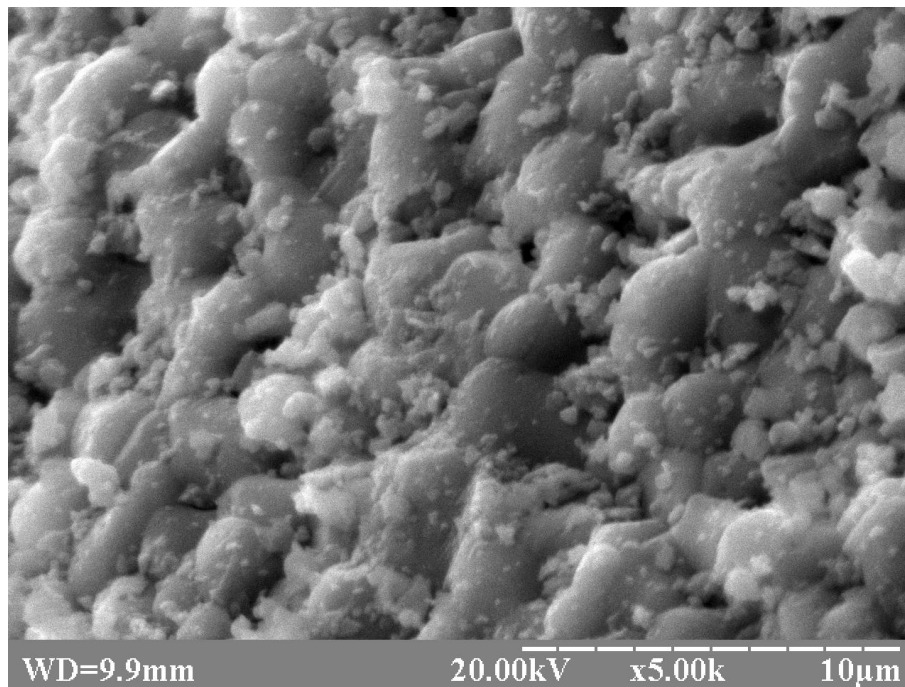


Рис. 2.9. Мікроструктура природного гідроксилапатиту. Електронна сканограма.

Гідрофільна поверхня остеопластичного матеріалу дає йому можливість дуже добре змішуватися з кров'ю або фізіологічним розчином і набувати оптимальної в'язкості і пластичності. Крім того, в 1 г природного гідроксилапатиту міститься приблизно 1 мг морфогенетичного протеїну кістки-2, з регуляторною дією якого пов'язують адекватність остеогенезу, диференціювання остеогенних клітин-попередників у остеобласти [22].

3. Синтетичний β -трикальційфосфат (β -ТКФ-г, чистота β -фази > 99%, Ca/P – 1,5, препарат «calc-i-oss[®]», Degradable Solutions Dental, Цюрих, Швейцарія, реєстраційний номер ФСЗ 2009/05030) у формі гранул (1–1,6 мм) із загальною пористістю 50 % і розміром мікропор від 1 до 6 мкм (рис. 2.10, 2.11, 2.12). Останні дозволяють гранулам остеопластичного матеріалу добре просочуватися стерильним фізіологічним розчином або власною кров'ю щура [21].

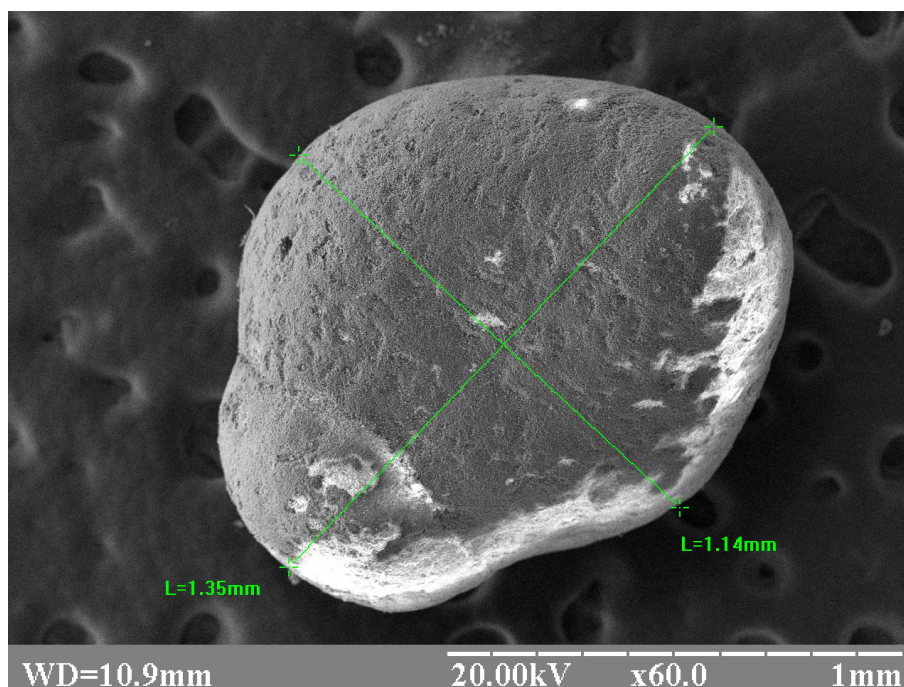


Рис. 2.10. Гранула β -ТКФ-г розміром 1,14 і 1,35 мкм. Електронна сканограма.

Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом декапітації під глибоким ефірним наркозом. Динаміку загоєння експериментального дефекту компактної кісткової тканини досліджували на 15-ту, 30-ту, 60-ту і

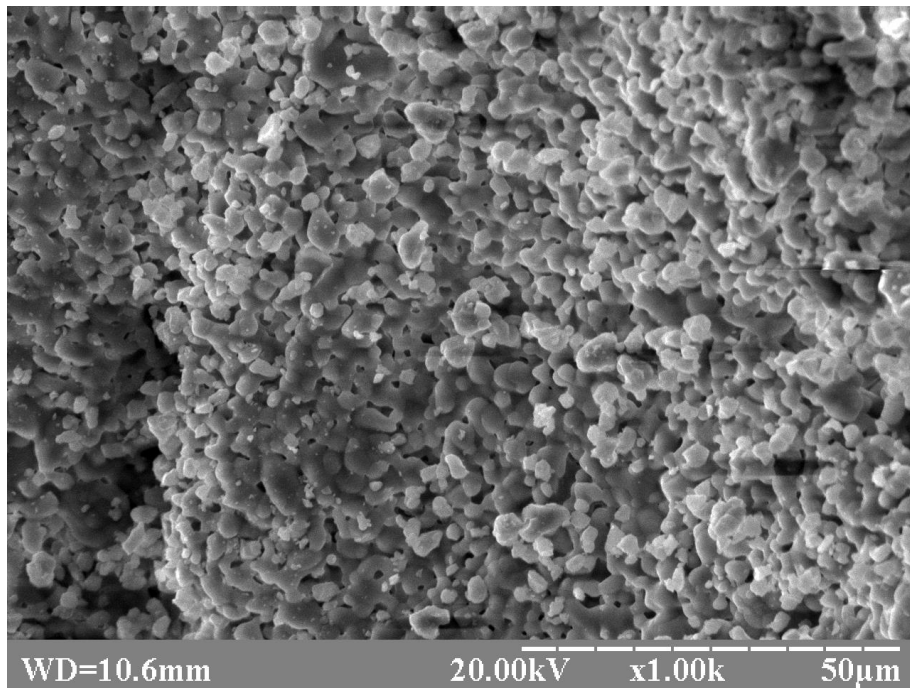


Рис. 2.11. Мікроструктура β -ТКФ-г. Електронна сканограма.

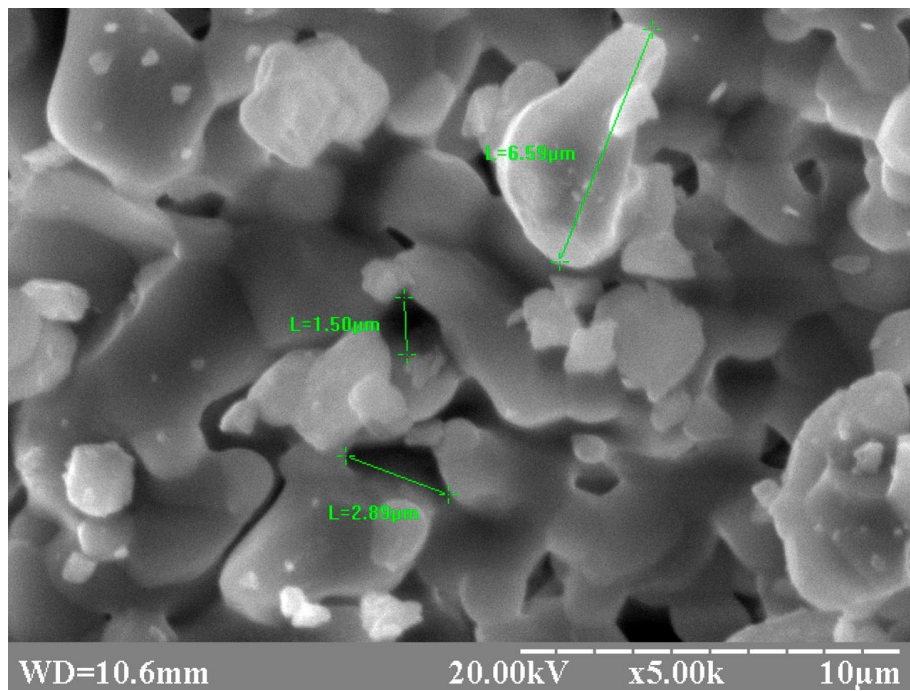


Рис. 2.12. Мікроструктура β -ТКФ-г. Видно кристали розміром 6,59 мкм і мікропори між ними розміром від 1,5 до 2,89 мкм. Електронна сканограма.

120-ту добу після імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів методами комп'ютерної томографії, динамічного мікроіндентування, світлової мікроскопії з морфометрією і растрової електронної мікроскопії.

2.3. Метод комп'ютерної томографії

Незважаючи на те що патологоанатомічний діагноз був, є і, напевно, буде найточнішим, проте в клінічній практиці у практикуючого лікаря не завжди є можливість взяти кістку для гістологічного аналізу. При цьому лікарі-ортопеди і травматологи у своїй практиці для оцінки загоєння переломів, дефектів кісток дуже часто користуються рентгенологічними методами. З останніх комп'ютерна томографія характеризується найбільшим ступенем точності, який досягається завдяки отриманню пошарових знімків різних ділянок кістки, що неможливо зробити при звичайній рентгенографії [15]. На наш погляд, практикуючому лікарю, напевно, буде інформативно побачити процес загоєння дефекту після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу з позиції того методу, з яким він найбільш часто стикається у своїй практиці. Ми маємо на увазі рентгенологічний. Звичайно, комп'ютерно-томографічне дослідження дороге, але ми його використовуємо з метою якомога краще розкрити саме рентгенологічні і денситометричні ознаки регенераторного процесу.

З метою отримання рентгенологічних і денситометричних показників динаміки загоєння травмованих стегнових кісток з імплантованими кальцій-фосфатними остеопластичними матеріалами проводили їх дослідження на 16-зрізовому спіральному комп'ютерному томографі «TOSHIBA Activion» (Toshiba, Японія) у прямій і аксіальній проекціях з подальшою мультипланарною реконструкцією [10]. При цьому досліджували динаміку біодеградації імплантатів, а також виразність післяопераційних ускладнень

через наявність або відсутність рарифікації материнської кістки. В одиницях Хаунсфілда заміряли оптичну щільність регенерату з остеопластичним матеріалом і прилеглого до нього кортикального шару материнської кістки. Для оцінки різниці названих показників визначали відносну оптичну щільність регенерату за формулою $ВОЩ = \frac{АЩР(НУ)}{АЩМК(НУ)} \times 100\%$, де ВОЩ – відносна оптична щільність регенерату (%); АЩР – абсолютна оптична щільність регенерату; АЩМК – абсолютна оптична щільність прилеглої до ділянки дефекту материнської кістки [1, 9].

Розуміючи те, що у процесі консолідації оптична щільність місця дефекту повинна поступово наближуватися до оптичної щільності материнської кістки, то, відповідно, чим менше буде різниця оптичної щільності між цими ділянками, тим про більш завершений процес консолідації це буде свідчити [7].

2.4. Метод растрової електронної мікроскопії

За допомогою цього методу спочатку отримували зображення остеопластичних матеріалів до їх імплантації у кістковий дефект. Для цього перед тим, як зразки готового виробу розмістити в растровий електронний мікроскоп «РЕМ–106 І», їх напиляли вуглецем у стандартній вакуумній установці типу ВУП–5. Досліджували розмір, геометрію імплантатів, їх пори і мікроструктуру. Далі на 15-ту, 30-ту, 60-ту, 120-ту добу після імплантації остеопластичних матеріалів виділяли кістку з імплантатом, звільняли її від м'яких тканин і розміщували в глутаральдегідний фіксатор на фосфатному буфері (рН 7,4) при температурі 4 °С. Через добу зразки відмивали у фосфатному буфері і фіксували в 1 % розчині OsO₄ на фосфатному буфері. Після фіксації матеріал зневоднювали в етанолі зростаючої концентрації (від 70° до 100°), безводному ацетоні, приклеювали на столики струмопровідним клеєм і напиляли вуглецем у стандартній вакуумній установці типу ВУП–5.

За допомогою растрового електронного мікроскопа «РЕМ–106 І» досліджували якісну мікроскопічну будову клітинних елементів сформованих тканинспецифічних структур регенерату в умовах знаходження в порожнині дефекту компактної кісткової тканини остеопластичних матеріалів β -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п.

2.5. Метод гістологічного дослідження

Фрагменти стегнових кісток з остеопластичними матеріалами фіксували у 10 % розчині формаліну, демінералізацію проводили у 5 % водному розчині Трилону Б (етилендіамінтетраоцтова кислота), що дозволяло максимально зберегти сформовані біля імплантованого матеріалу тканинспецифічні структури регенерату. Далі шматочки кісток проводили по висхідному ряду спиртів з подальшим приготуванням парафінових блоків. З кожного блока робилися серійні зрізи завтовшки 5–7 мкм на санному мікротомі «Reichert». Гістологічні зрізи, забарвлені гематоксиліном та еозином, аналізували у світловому мікроскопі «OLYMPUS», фотографували за допомогою цифрової фотокамери [24]. Оцінювали термін появи, якісні характеристики сформованих тканинспецифічних структур регенерату, характер їх взаємодії з остеопластичними матеріалами β -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п і факт їх біодеградації. Крім того, досліджували стан структури прилеглої до місця імплантації материнської кістки з метою встановлення або спростування післяопераційних ускладнень через наявність або відсутність у її складі ознак некробіозу і некрозу остеоцитів [1].

2.6. Метод морфометричного аналізу

Цей метод використаний нами з метою встановлення динаміки швидкості біодеградації остеопластичних матеріалів β -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п і їх заміни тканинспецифічними структурами регенерату. Мікросвітлини, які були отримані під час проведення світлової мікроскопії за допомогою програми обробки зображень «Видео-Тест» і «Видео-Размер», піддавали морфометричному аналізу [24]. Він полягав у визначенні в ділянці дефекту відносних відсотків кісткової, волокнистої сполучної тканини і залишків остеопластичного матеріалу як відношення площ зазначених компонентів (%) до загальної площі ділянки дефекту (100 %).

2.7. Метод динамічного мікроіндентування

Динамічне індентування травмованих кісток проводили на індентометрі «Мікрон-Гама», який був розроблений в Аерокосмічному інституті Національного авіаційного університету [2, 11]. Для цього поверхню стегнових кісток з імплантованими остеопластичними матеріалами відполіровували алмазною суспензією (розміром зерна 250 нм) і занурювали в епоксидну смолу (VariDur 10; Buehler, Lake Bluff, IL, USA). Після її затвердіння зразки відполіровували тонким шліфувальним карбідокремнієвим папером (EcoMet 250 Grinder Polisher; Buehler, Lake Bluff, IL, USA), обробляли 100 % спиртом і фіксували на двокоординатному столі індентометра. Далі за допомогою оптичного мікроскопа «Мікрон-Гама» ідентифікували ділянку імплантації остеопластичного матеріалу і прилеглої до неї материнської кістки, в яких проводили вимірювання мікротвердості та модуля Юнга. Для оцінки різниці названих показників визначали відносну мікротвердість регенерату і його відносний модуль Юнга за формулами:

$$BMP = \frac{AMP(\GammaПа)}{АММК(\GammaПа)} \times 100\%, \quad BMЮР = \frac{АМЮР(\GammaПа)}{АМЮМК(\GammaПа)} \times 100\%, \quad \text{де } BMP -$$

відносна мікротвердість регенерату (%); АМР – абсолютна мікротвердість регенерату; АММК – абсолютна мікротвердість прилеглої до ділянки дефекту материнської кістки, ВМЮР – відносний модуль Юнга регенерату (%); АМЮР – абсолютний модуль Юнга регенерату; АМЮМК – абсолютний модуль Юнга прилеглої до ділянки дефекту материнської кістки.

Як індентор використовували тригранну алмазну піраміду Берковича з основою у вигляді рівностороннього трикутника та кутом при вершині між протилежними гранями 65° (рис. 2.13).

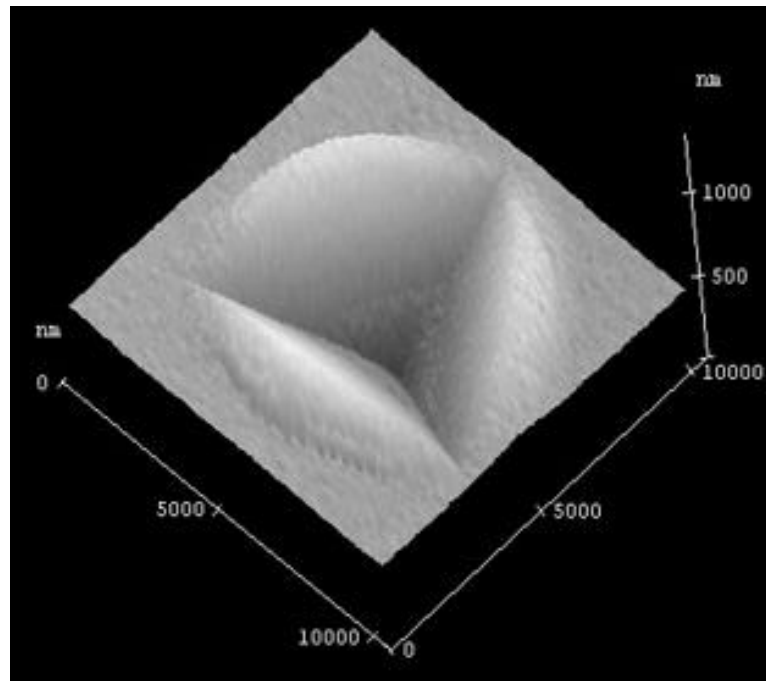


Рис. 2.13. 3 D-профіль відбитка, зроблений алмазною пірамідою Берковича.

Навантаження на індентор (P) установлювали 50 грамів, а швидкість (V) – 5 г/с. Крім того, при проведенні динамічного мікроіндентування були враховані умови нанесення відбитків – відстань від краю материнської кістки до відбитка $>2,5 d$ (d – довжина діагоналі відбитка), а відстань між сусідніми відбитками $>3 d$ [4].

За допомогою індентометра «Мікрон-Гама» ми мали змогу безперервно вдавлювати індентор у ділянку імплантації остеопластичних матеріалів і прилеглої до неї материнської кістки та реєструвати залежність глибини його проникнення (h) від сили вдавнення (P). При цьому індентометр «Мікрон-Гама» демонстрував діаграми навантаження ділянок імплантації остеопластичних матеріалів і прилеглої до них материнської кістки, які склалися з кривої навантаження і кривої розвантаження. На діаграмі відображалася робота, яка була витрачена індентором на подолання опору регенерату з остеопластичним матеріалом і материнської кістки (площина над гілкою навантаження), а також робота пружних сил, яка була витрачена на відновлення їх форми після вдавлювання (площа під гілкою розвантаження) (рис. 2.14).

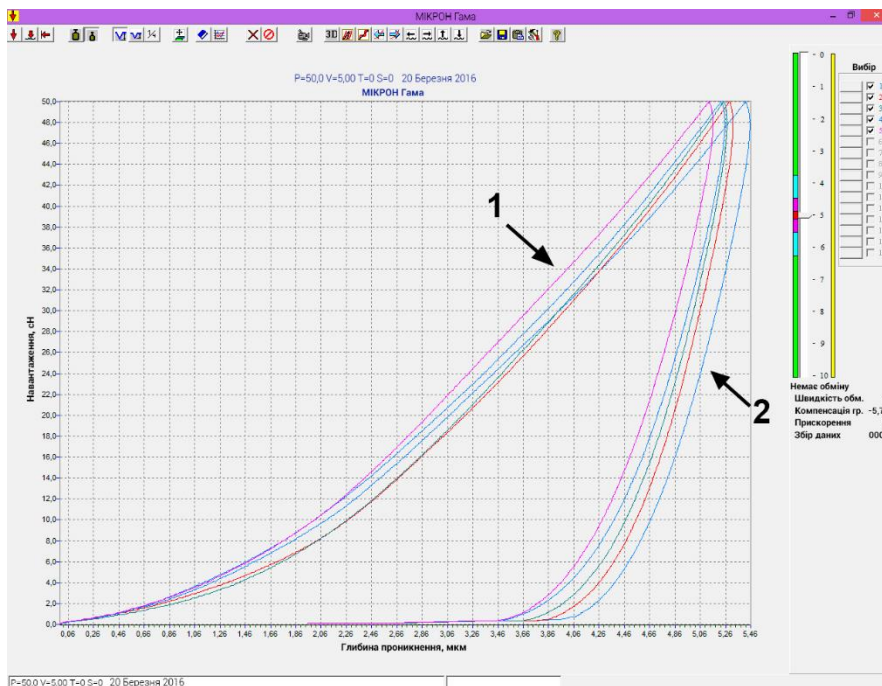


Рис. 2.14. Діаграма навантаження ділянки імплантації остеопластичних матеріалів тригранною алмазною пірамідою Берковича на індентометрі «Мікрон-Гама». Крива навантаження (1) і развантаження (2).

Після реєстрації діаграм навантаження у програмному забезпеченні «Мікрон-Гама» автоматично розраховувалися такі показники, як P – навантаження, г; V – швидкість навантаження, гр/с; h_1 – глибина

проникнення індентора при максимальному навантаженні, мкм; h_2 – глибина проникнення після зняття навантаження, мкм; H (Мейер) – мікротвердість за Мейером, ГПа; E – модуль пружності, ГПа, та ін. Усі перелічені показники можна було переглянути у таблиці розрахунків (рис. 2.15).

Таблиця розрахунків															
P=50,0 V=5,00 T=0 S=0 20 Березня 2016															
№	P, гр.	V, гр/с	T, с.	h1, мкм	hc, мкм	h2, мкм	H(Мартен)	Hн(Мейер)	H(Мейер)	E, ГПа	Аоб	Ауп	ε (пласт)	К пласт	Напр. GF
1	50,0	5,0	0	5,458	4,915	1,969	0,772	0,685	0,845	24,1	102,57	25,45	0,752	0,868	0,181
2	50,0	5,0	0	5,323	4,775	2,006	0,760	0,720	0,895	24,6	93,69	24,42	0,739	0,854	0,191
3	50,0	5,0	0	5,276	4,714	2,024	0,769	0,733	0,919	24,3	92,28	25,63	0,722	0,848	0,194
4	50,0	5,0	0	5,258	4,640	1,984	0,828	0,738	0,948	22,5	98,31	27,60	0,719	0,843	0,195
5	50,0	5,0	0	5,165	4,562	1,955	0,867	0,765	0,981	23,4	97,55	27,67	0,716	0,845	0,202
6	50,0	5,0	0	5,430	4,773	2,065	0,756	0,692	0,896	20,6	98,91	28,86	0,708	0,834	0,183
7	50,0	5,0	0	4,766	4,147	1,929	0,976	0,898	1,186	25,1	86,29	25,85	0,700	0,821	0,238
8	50,0	5,0	0	5,102	4,511	2,016	0,841	0,784	1,003	24,2	91,26	25,06	0,725	0,838	0,207
9	50,0	5,0	0	5,314	4,705	2,026	0,762	0,723	0,922	22,5	93,44	27,07	0,710	0,837	0,191
10	50,0	5,0	0	9,076	8,332	2,121	0,277	0,248	0,294	10,4	169,43	37,71	0,777	0,890	0,066
11	50,0	5,0	0	5,286	4,658	2,135	0,770	0,730	0,940	22,0	92,86	27,84	0,700	0,831	0,193
12	50,0	5,0	0	4,814	4,168	2,047	1,018	0,881	1,175	23,9	92,79	27,54	0,703	0,826	0,233
13	50,0	5,0	0	5,256	4,604	2,141	0,815	0,739	0,963	21,5	96,71	27,53	0,715	0,832	0,196
14	50,0	5,0	0	5,117	4,476	2,068	0,864	0,780	1,019	22,5	94,51	28,67	0,697	0,830	0,206
15	50,0	5,0	0	5,042	4,358	2,057	0,916	0,803	1,074	21,6	95,93	28,99	0,698	0,822	0,212
16	50,0	5,0	0	7,224	6,644	2,122	0,395	0,391	0,462	16,7	121,75	27,62	0,773	0,881	0,103

Рис. 2.15. Приклад розрахунків програмної обробки діаграм навантаження ділянки імплантації остеопластичних матеріалів на індентомірі «Мікрон-Гама».

При цьому розрахунок мікротвердості проводили за формулою $H_M = \frac{P_m}{A_c}$, де H_M – невідновлена мікротвердість за Мейером, $\frac{H}{мм^2}$, яка представляє середній тиск на поверхні відбитка і кількісно найбільш точно відображає фізичну сутність твердості [4]; P_m – максимальне навантаження на індентор, H ; A_c – проекція контактної площі, $мм^2$. Визначення модуля пружності за діаграмою навантаження базувалося на методі У. Олівера і Дж.

Фара [19] і розраховувалося за формулою $\frac{1}{E_r} = \frac{1-\nu^2}{E} + \frac{1-\nu_i^2}{E_i}$, де E , E_i і ν , ν_i – модулі пружності та коефіцієнти Пуассона для кістки та індентора (для

індентора $E_i = 1141$ ГПа і $\nu_i = 0,07$; для кістки $\nu=0,3$); E_r – зведений контактний модуль пружності, ГПа.

2.8. Метод статистичної обробки даних

Отримані числові показники опрацьовували статистично з обчисленням середнього арифметичного (M) і його стандартної похибки (m). Значущість відмінностей між порівнюваними показниками оцінювали за допомогою t -критерію Стьюдента з використанням статистичної комп'ютерної програми MS Excel XP. Відмінності вважали значущими за $p < 0,05$ [12].

Основні результати цього розділу опубліковані в роботах [5, 6, 17, 18].

БІБЛІОГРАФІЧНИЙ СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Григорьян А. С., Топоркова А. К. Проблемы интеграции имплантатов в костную ткань (теоретические аспекты). Москва : Техносфера, 2007. 128 с.
2. Игнатович С. Р., Закиев И. М. Универсальный микро-наноиндентометр «Микрон-гамма» // «Заводская лаборатория. Диагностика материалов». 2011. Т. 77, № 1. С. 61–67.
3. «Коллапан» – современный оптимизатор репаративного остеогенеза / А. К. Иорданишвили, В. Г. Гололобов, Ю. В. Басченко [и др.] // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. 2002. № 2. С. 6–8.
4. Колмаков А. Г., Тереньтьев В. Ф., Бакиров М. Б. Методы измерения твердости. Москва : «Интермет Инжиниринг», 2005. 150 с.
5. Кореньков О. В. Морфологічні особливості загоєння експериментального дефекту коркового шару довгої кістки за умов імплантації β -трикальційфосфату // Ортопедия, травматология и протезирование. 2015. № 3. С. 51–55.
6. Кореньков О. В. Регенерація довгої кістки після імплантації в її дефект β -трикальційфосфату // Ортопедия, травматология и протезирование. 2015. № 1. С. 21–24.
7. МакКиннис, Линн Н. Лучевая диагностика в травматологии и ортопедии. Клиническое руководство / пер. с англ. Н. А. Шестерни. Москва : Издательство Панфилова, 2015. 644 с.
8. Применение имплантата «Коллапан» в клинике детской костной патологии / А. И. Снетков, С. Ю. Батраков, А. Р. Франтов, А. М. Авакян // Биоматериалы. 2006. № 5. С. 2–4.
9. Степанов Р. В. Комплексная лучевая диагностика в оценке репаративного процесса при лечении больных с закрытыми диафизарными переломами костей голени : автореф. дис. на соискание

- наук, степени канд. мед. наук : [спец.] 14.01.13 "Лучевая диагностика, лучевая терапия" / Федеральное государственное учреждение "Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г. А. Илизарова". Москва, 2011. 22 с.
10. Стрэнг Д. Г., Догра В. Секреты компьютерной томографии. Грудная клетка, живот, таз. Москва, Санкт-Петербург : «Издательство БИНОМ» – «Издательство Диалект», 2012. 448 с.
 11. Фирстов С. А., Игнатович С. Р., Закиев И. М. Размерный эффект при микро/нано-индентировании и его компенсация с учетом особенности начального контакта // Проблемы прочности. 2009. № 2. С. 43–54.
 12. Халафян А. А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. Москва : Издательство Бином, 2011. 496 с.
 13. Behaviour of ChronOs™ inject in metaphyseal bone defects of distal radius fractures: tissue reaction after 6–15 months / R. Arora, S. Milz, C. Sprecher [et al.] // Injury. 2012. Vol. 43, № 10. P. 1683–1688.
 14. β -TCP bone graft substitutes in a bilateral rabbit tibial defect model / W. R. Walsh, F. Vizesi, D. Michael [et al.] // Biomaterials. 2008. Vol. 29. P. 266–271.
 15. Effects of CT image segmentation methods on the accuracy of long bone 3D reconstruction / K. Rathnayaka, T. Sahama, M. A. Schuetz [et al.] // Medical Engineering and Physics. 2011. Vol. 33. P. 226–233.
 16. Evaluation of a novel nanocrystalline hydroxyapatite paste and a solid hydroxyapatite ceramic for the treatment of critical size bone defects (CSD) in rabbits / F. X. Huber, I. Berger, N. McArthur [et al.] // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2008. Vol. 19, № 1. P. 33–38.
 17. Korenkov A. V., Sikora V. Z. Computed tomographic evaluation of the healing of experimental defect of a long bone of the skeleton after

- implantation into its cavity osteoplastic material «Cerabone®» // Georgian medical news. 2015. № 1. P. 89–93.
18. Korenkov A. V. Influence of β -tricalcium phosphate on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone // Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University. 2017. Vol. 6, №. 1. P. 25–32.
 19. Oliver W. C., Pharr G. M. An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments // Journal of Materials Research. 1992. Vol. 7. P. 1564–1583.
 20. Ruffieux K., Kohli M. Build-up of bone tissue. Materials research and clinical application instructions easy-graft® materials and easy-graft® CRYSTAL. Kiev, 2011. 64 p.
 21. Ruffieux K. Synthetic bone graft substitute for oral surgery calc-i-oss CLASIC // Implants extra international magazine of oral implantology. Bone regeneration. Special Edition Degradable Solutions AG. 2012. №. 1. P. 30–31.
 22. Seidel P., Dingeldein E. cerabone® – Bovine Based Spongiosa ceramic // Materialwissenschaft und Werkstofftechnik. 2004. Vol. 35, № 4. P. 208–212.
 23. Stoll T. New aspects in osteoinduction // Materialwissenschaft und Werkstofftechnik. 2004. Vol. 35, № 4. P. 198–202.
 24. Yuehuei H. A., Kylie L. M. Handbook of Histology Methods for Bone and Cartilage. Totowa, New Jersey, 2003, 587 p.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Загоєння експериментального дефекту діафізу стегнової кістки під кров'яним згустком (контроль)

На 15-ту добу експерименту в ділянці дефекту виявлений регенерат, який складався на $47,66 \pm 2,3$ % з грубоволокнистої кісткової та на $52,34 \pm 2,3$ % з сполучної тканини. Грубоволокниста кісткова тканина була представлена кістковими трабекулами, які утворювали дрібно- і великопетлисті сітчасті структури з численними первинними остеобластами та остеоцитами у їх складі (рис. 3.1).

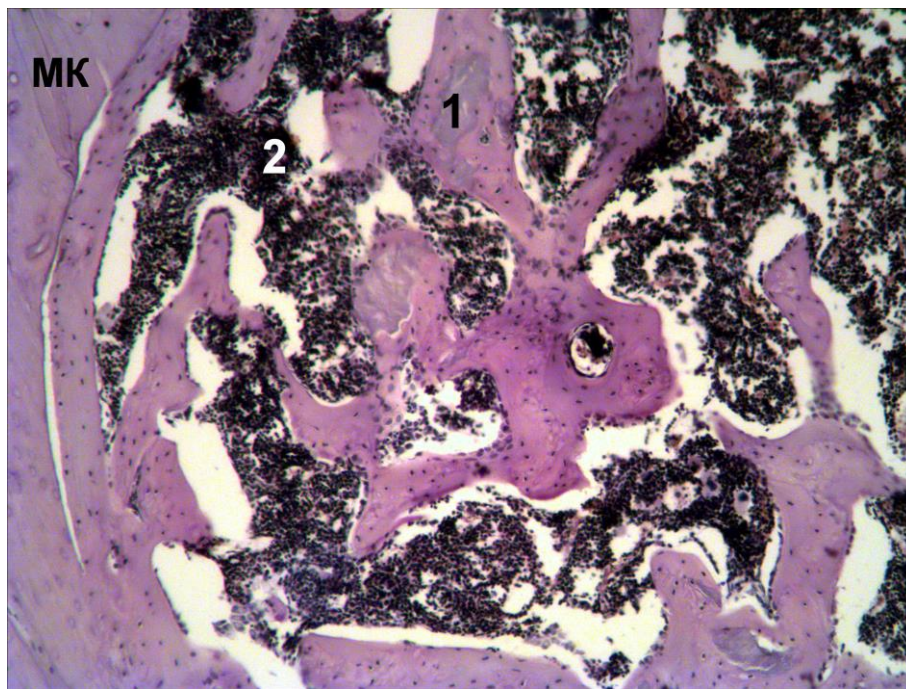


Рис. 3.1. Ділянка дефекту стегнової кістки щура контрольної групи на 15-ту добу після нанесення дефекту. Грубоволокниста кісткова тканина регенерату (1) і кістковий мозок (2) у її міжтрабекулярному просторі. Прилегла до ділянки дефекту материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

Первинні остеобласти розташовувалися на поверхні кісткових трабекул грубоволокнистої кісткової тканини в один або декілька рядів, утворювали кісткову тканину регенерату, замурувалися в останню і перетворювалися на первинні остеоцити. Первинні остеоцити знаходились у кісткових лакунах грубоволокнистої кісткової тканини, мали короткі відростки. Міжтрабекулярний простір кісткової тканини регенерату заповнювала сполучна тканина, а в більш глибоких зрізах кістковий мозок. Сполучна тканина регенерату складалася з фібробластів, колагенових волокон і судин. Межа між регенератом і прилеглою до ділянки дефекту материнською кісткою чітко простежувалася. Материнська кістка характеризувалася наявністю поодиноких порожніх остеоцитарних лакун, які перемежовувалися зі збереженими клітинами (рис. 3.2, 3.3).

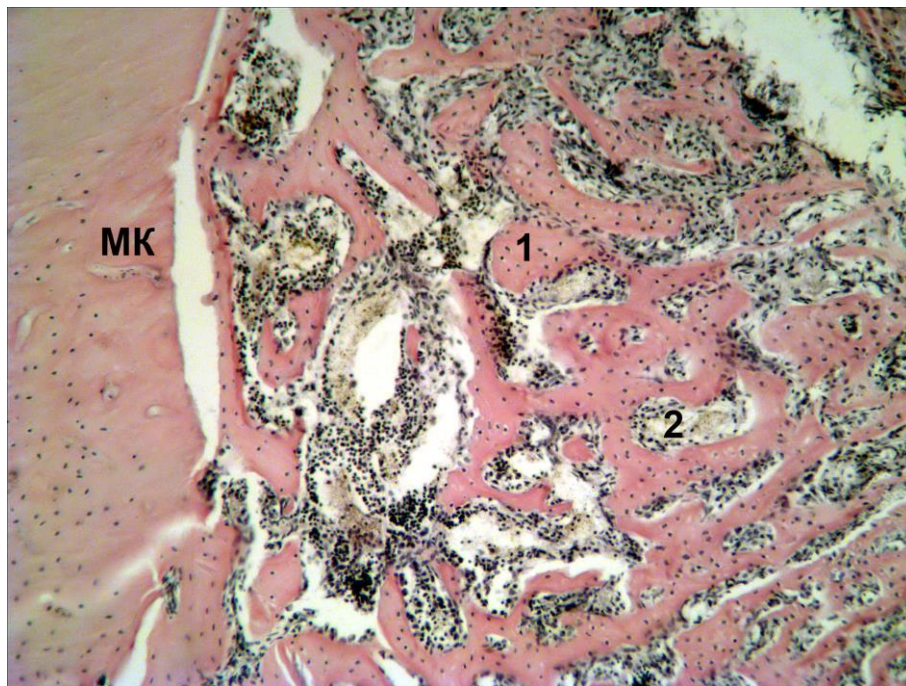


Рис. 3.2. Ділянка дефекту стегнової кістки щура контрольної групи на 15-ту добу після нанесення дефекту. Грубоволокниста кісткова тканина регенерату (1) і сполучна тканина (2) у її міжтрабекулярному просторі. Прилегла до ділянки дефекту материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

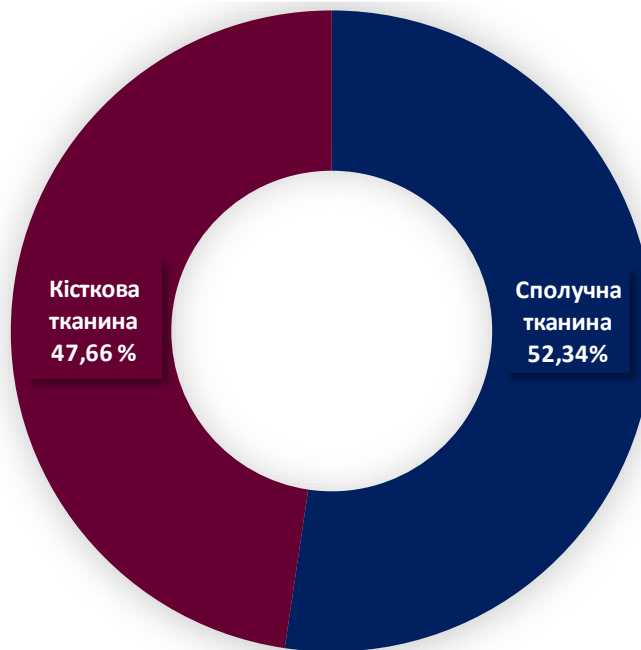


Рис. 3.3. Відсоткове співвідношення тканинспецифічних структур регенерату в дефекті стегнової кістки щура контрольної групи на 15-ту добу експерименту.

Комп'ютерно-томографічно на 15-ту добу експерименту візуалізувалася ділянка дефекту стегнової кістки округлої форми, яка мала чіткі межі з прилеглою до неї материнською кісткою (рис. 3.4, 3.5). Абсолютна оптична щільність регенерату становила 225 ± 36 НУ, а абсолютна оптична щільність материнської кістки 1729 ± 109 НУ. Регенерат за рахунок дуже низької абсолютної оптичної щільності в цей термін експерименту в ділянці дефекту не візуалізувався. Підрахунок відносної оптичної щільності регенерату з вищенаведених показників установив, що вона дорівнювала 13 %. Ознаки рарефікації материнської кістки не спостерігалися.

Методом динамічного мікроіндентування було встановлено, що під навантаженням 50 грамів піраміда Берковича проникала у прилеглу до ділянки дефекту материнську кістку на глибину $5,37 \pm 0,11$ мкм, а після зняття навантаження залишався відбиток глибиною – $2,02 \pm 0,0139$ мкм. Як видно з наведених цифр, глибина відбитка після зняття навантаження відновлювалася на 62,38 % (на 3,35 мкм) від початкового рівня (під навантаженням). Програмна обробка результатів діаграм навантаження

підраховувала мікротвердість, яка для прилеглої до ділянки дефекту материнської кістки становила $0,973 \pm 0,03$ ГПа. Крім того, методом динамічного мікроіндентування був установлений і модуль Юнга, який для прилеглої до ділянки дефекту материнської кістки дорівнював $23,5 \pm 0,53$ ГПа.

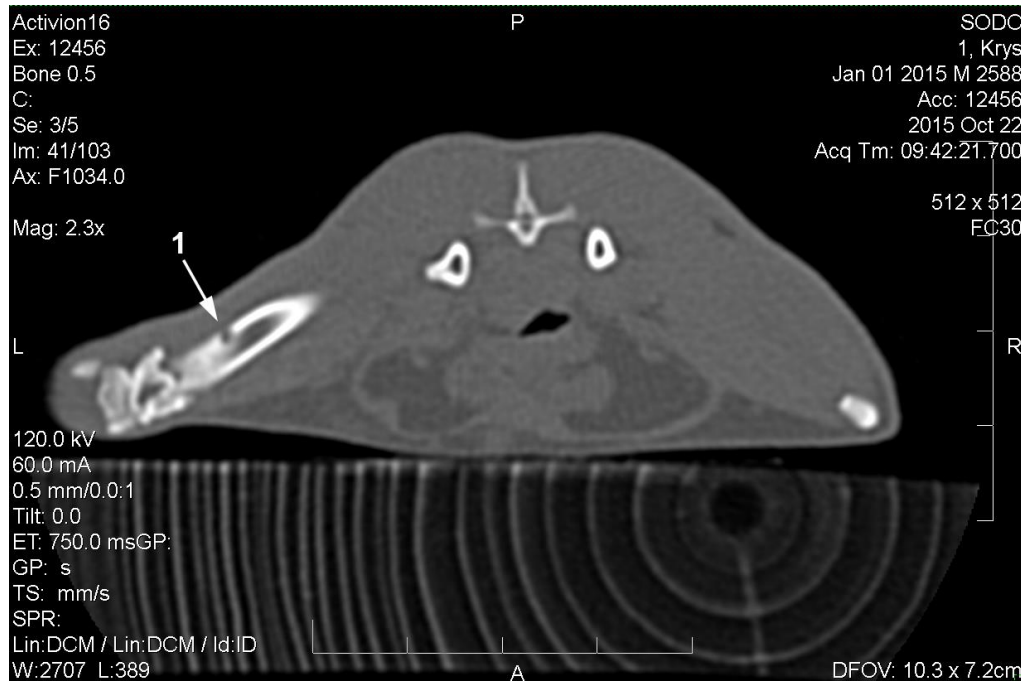


Рис. 3.4. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура контрольної групи на 15-ту добу після нанесення дефекту. Ліва стегнова кістка з дефектом округлої форми (1).

При цьому в регенераті середня глибина невідновленого відбитка, зробленого пірамідою Берковича під навантаженням 50 грамів, дорівнювала $14,34 \pm 0,6$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 83,33 % і становила $2,39 \pm 0,029$ мкм. Тобто глибина відбитка під навантаженням була на 167,03 % ($p < 0,05$), а після зняття навантаження на 18,31 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у материнської кістки. Однак невідновлена мікротвердість регенерату за Мейером і його модуль Юнга були, навпаки, на 89,31 % ($p < 0,05$) і 86,38 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у материнської кістки, і становили $0,104 \pm 0,005$ ГПа у першому і $3,2 \pm 0,07$ ГПа – у другому випадку відповідно. У свою чергу, відносні показники мікротвердості і модуля Юнга регенерату становили 10,69 % і 13,62 %.

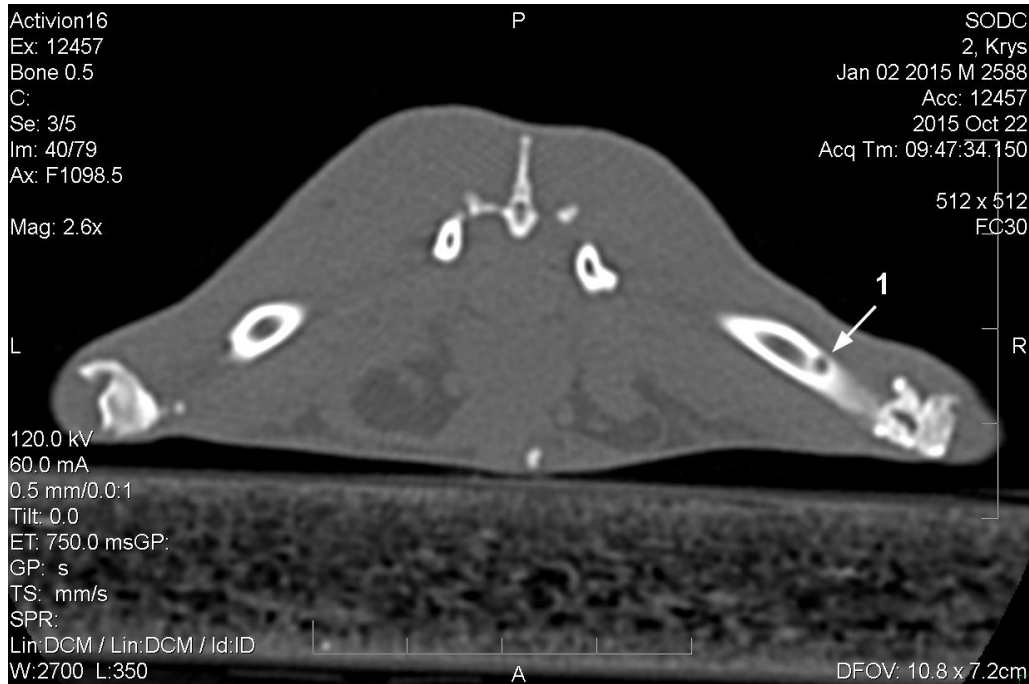


Рис. 3.5. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура контрольної групи на 15-ту добу після нанесення дефекту. Права стегнова кістка з дефектом округлої форми (1).

Таким чином, на 15-ту добу експерименту виявлені ознаки десмального остеогенезу з формуванням тканинспецифічних структур регенерату, про що свідчить заповнення ділянки дефекту кістковою і сполучною тканиною з фібробластами, первинними остеобластами і остеоцитами у їх складі. Абсолютна оптична щільність ділянки дефекту в 7,7 ($p < 0,05$) раза менше, ніж абсолютна оптична щільність материнської кістки, що свідчить про слабку мінералізацію новоутворених тканинспецифічних структур регенерату і, як наслідок, добру візуалізацію ділянки дефекту на комп'ютерній томограмі. Сформований на 15-ту добу регенерат характеризується слабкими механічними властивостями, про що свідчать значно глибші невідновлені і відновлені відбитки і, як наслідок, у 9,35 ($p < 0,05$) і 7,34 ($p < 0,05$) разу нижчі показники мікротвердості і модуля Юнга порівняно з прилеглою до ділянки дефекту материнською кісткою.

На 30-ту добу експерименту в ділянці дефекту кісток тварин контрольної групи визначали пластинчасту і грубоволокнисту кісткову тканину загальною площею ($75,9 \pm 2,72$) % на 59,33 % більшою, ніж на 15-ту добу експерименту. Решту площі дефекту заповнював кістковий мозок (рис. 3.6).

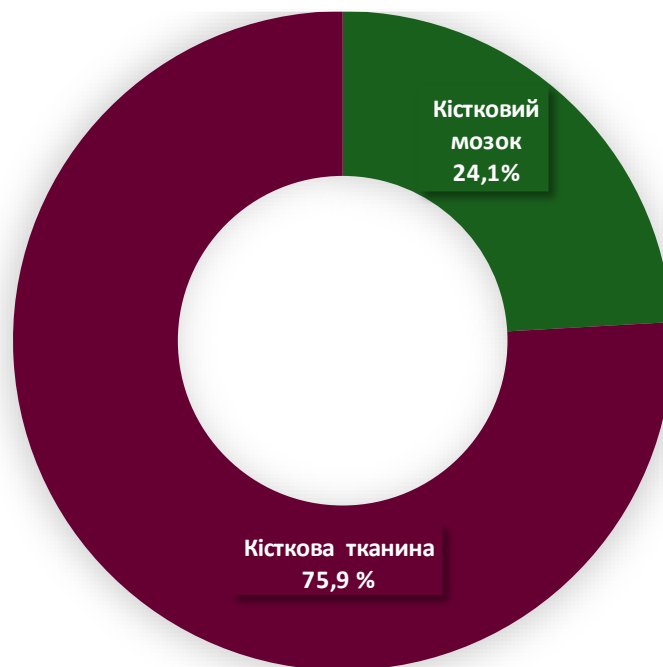


Рис. 3.6. Відсоткове співвідношення кісткової тканини регенерату і кісткового мозку в дефекті стегнової кістки щура контрольної групи на 30-ту добу експерименту.

Пластинчаста кісткова тканина за будовою наближалася до материнської, у ній були виявлені вторинні остеобласти, остецити і сформовані остеони. Однак переважно в дефекті відмічені крупні трабекули грубоволокнистої кісткової тканини. Останні утворювали великопетлясті сітчасті структури, у міжтрабекулярних просторах яких розташовувався кістковий мозок (рис. 3.7). У складі трабекул грубоволокнистої кісткової тканини визначалися кісткові лакуни з первинними остеобlastами і остеоцитами, а у прилеглий до ділянки дефекту материнській кістці – типові остецити без ознак їх некробіозу і некрозу.

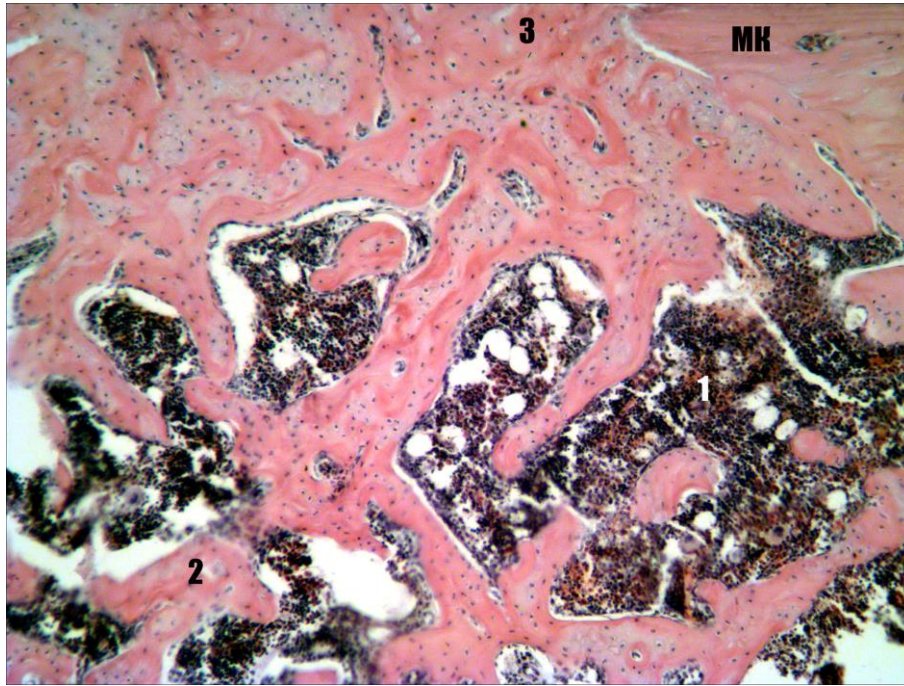


Рис. 3.7. Ділянка дефекту стегнової кістки щура контрольної групи на 30-ту добу після нанесення дефекту. Кістковий мозок (1) у міжтрабекулярному просторі кісткової тканини (2). Пластинчаста кісткова тканина регенерату (3), материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

Комп'ютерно-томографічно на 30-ту добу експерименту добре візуалізувалася ділянка дефекту, яка мала округлу, овальну форму і чітко відмежовувалася від країв материнської кістки. У порожнині дефекту почали простежуватися контури регенерату, абсолютна оптична щільність якого дорівнювала 526 ± 64 NU. Це, у свою чергу, було у 2,3 ($p < 0,05$) рази більше, ніж на 15-ту добу експерименту (рис. 3.7, 3.8). Однак абсолютна оптична щільність материнської кістки залишалася майже незмінною порівняно з попереднім терміном експерименту і становила 1746 ± 45 NU (проти 1729 ± 109 NU на 15-ту добу). За рахунок збільшення абсолютної оптичної щільності регенерату збільшувалася і його відносна оптична щільність, яка на 30-ту добу експерименту дорівнювала 30,1 % (проти 13 % на 15-ту добу). Ознак рарефікації материнської кістки у цей термін експерименту не спостерігали.



Рис. 3.8. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура контрольної групи на 30-ту добу після нанесення дефекту. Дефект правої стегнової кістки заповнений регенератом (1), який за щільністю менший, ніж прилегла до нього материнська кістка.

На 30-ту добу експерименту під час динамічного мікроіндентування було встановлено, що під навантаженням 50 грамів піраміда Берковича проникала у прилеглу до ділянки дефекту материнську кістку на глибину $5,103 \pm 0,12$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 60,49 % і становила $2,016 \pm 0,0146$ мкм. Порівняно з 15-ю добою це було на 4,97 % ($p > 0,05$) менше у першому і на 0,19 % ($p > 0,05$) – у другому випадку. Показники мікротвердості материнської кістки за Мейером і її модуль Юнга порівняно з попереднім терміном експерименту не мали достовірної різниці і становили $1,002 \pm 0,025$ ГПа у першому і $24,1 \pm 0,41$ ГПа – у другому випадку.

У свою чергу, у регенерат піраміда Берковича під 50-грамовим навантаженням проникала на глибину ($9,061 \pm 0,191$ мкм), яка була на 36,81 % ($p < 0,05$) меншою, ніж на 15-ту добу експерименту, і на 77,56 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у материнської кістки. Після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 75,31 % і становила $2,237 \pm 0,0184$ мкм.



Рис. 3.9. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура контрольної групи на 30-ту добу після нанесення дефекту. Дефект правої стегнової кістки заповнений регенератом (1), який за щільністю менший, ніж прилегла до нього материнська кістка.

Однак це було на 6,4 % ($p < 0,05$) менше, ніж на 15-ту добу експерименту, і на 10,96 % ($p < 0,05$) більше, ніж глибина відбитка у материнської кістки. Мікротвердість та модуль Юнга регенерату порівняно з попереднім терміном експерименту збільшилися на 194,23 % ($p < 0,05$) і 206,25 % ($p < 0,05$) та становили $0,306 \pm 0,018$ ГПа у першому і $9,8 \pm 0,29$ ГПа – у другому випадку. Однак при цьому наведені показники були на 69,46 % ($p < 0,05$) і 59,34 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у материнської кістки, через що відносна мікротвердість і модуль Юнга регенерату становили 30,54 % і 40,66 %.

Таким чином, на 30-ту добу експерименту у ділянці дефекту спостерігалися ознаки реорганізації і ремоделювання тканинспецифічних структур регенерату, про що свідчить зникнення з ділянки дефекту сполучної тканини і її заповнення не тільки грубоволокнистою, як на 15-ту добу, але і пластинчастою кістковою тканиною регенерату. Абсолютна оптична щільність регенерату порівняно з 15-ю добою експерименту значно зросла,

завдяки чому його контури у ділянці дефекту добре простежувалися. Однак внаслідок того, що абсолютна оптична щільність регенерату у 3,3 ($p < 0,05$) рази менша за абсолютну оптичну щільність материнської кістки, ділянка дефекту на 30-ту добу експерименту дуже добре візуалізувалась і мала чіткі межі. Механічні властивості материнської кістки залишалися майже на однаковому рівні з попереднім терміном спостереження, про що свідчить недостовірною різниця глибини її невідновлених, відновлених відбитків і показників мікротвердості і модуля Юнга між 15-ю і 30-ю добою експерименту. При цьому механічні властивості регенерату порівняно з попереднім терміном спостереження значно збільшилися, про що свідчить зменшення у 1,58 ($p < 0,05$) і 1,06 ($p < 0,05$) рази глибини невідновлених, відновлених відбитків і одночасне збільшення у 2,94 ($p < 0,05$) і 3,06 ($p < 0,05$) рази показників мікротвердості та модуля Юнга. Наведені механічні показники регенерата (мікротвердості та модуля Юнга) ще значно поступаються (у 3,27 ($p < 0,05$) і 2,45 ($p < 0,05$) рази) аналогічним показникам материнської кістки.

На 60-ту добу експерименту ділянка дефекту була заповнена пластинчастою кістковою тканиною регенерату. В останній спостерігалися значні за площею порожнини, заповнені кістковим мозком (рис. 3.10). Площа кісткової тканини регенерату порівняно з попереднім терміном експерименту збільшилася на 8,86 % ($p < 0,05$) та займала $82,63 \pm 1,48$, а порожнини з кістковим мозком $17,37 \pm 1,48$ % від усієї площі дефекту (рис. 3.11). У складі пластинчастої кісткової тканини регенерату виявлялася значна кількість вторинних остеоцитів і остеобластів. Остеоцити розташовувались у кісткових лакунах, а остеобласти виявлялися переважно у кісткових порожнинах на поверхні кісткової тканини. При цьому вторинні остеобласти мали послідовне розташування в один або два ряди. Як і раніше, чітко простежувалася межа між кістковою тканиною регенерату і прилеглою до неї

материнською кісткою. Остання характеризувалася наявністю типових остеоцитів у своєму складі.

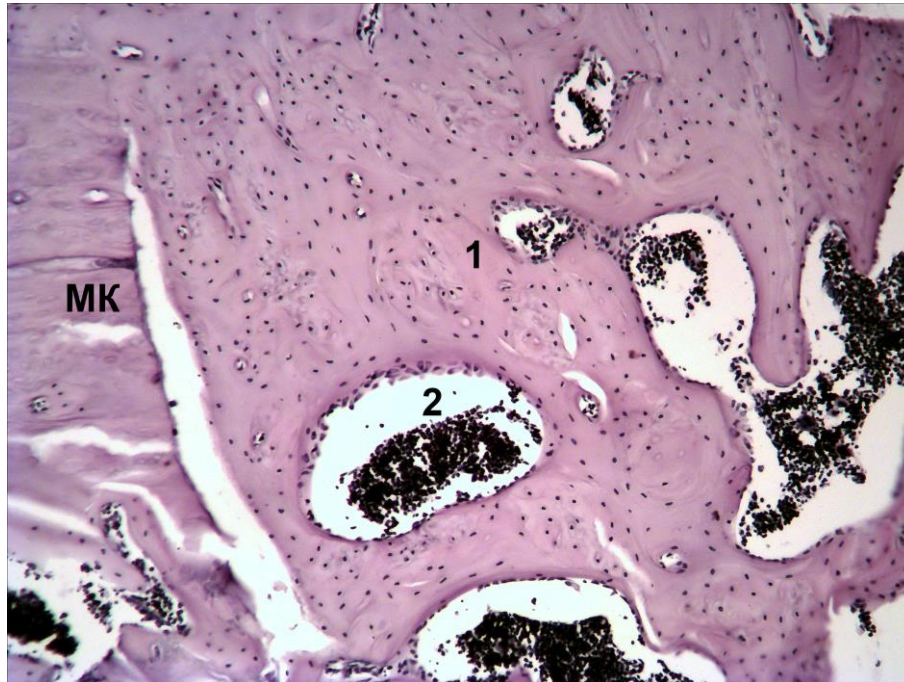


Рис. 3.10. Ділянка дефекту стегнової кістки щура контрольної групи на 60-ту добу після нанесення дефекту. Пластинчаста кісткова тканина регенерату (1) зі значними порожнинами, заповненими кістковим мозком (2). Прилегла до ділянки дефекту материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

Комп'ютерно-томографічно на 60-ту добу експерименту спостерігалось повне відновлення анатомічної (геометричної) форми травмованої кістки. Однак місце колишньої травми на комп'ютерній томограмі ще можна було розрізнити завдяки залишеній невеличкій за розміром ділянці зниженої щільності в кортикальному шарі діяфізу стегнової кістки (рис. 3.12). Так, абсолютна оптична щільність регенерату становила 1259 ± 73 , а абсолютна оптична щільність прилеглої до ділянки травми материнської кістки 1738 ± 51 , що порівняно з 30-ю добою експерименту було у 2,4 раза ($p < 0,05$) більше в першому випадку і майже не змінювалося у другому випадку. За рахунок збільшення абсолютної оптичної щільності регенерату збільшилася і відносна його оптична щільність, яка на 60-ту добу експерименту становила

72,43 % (проти 30,1 % на 30-ту добу експерименту). У материнській кістці в цей термін спостереження ознак рарефікації не виявлено.

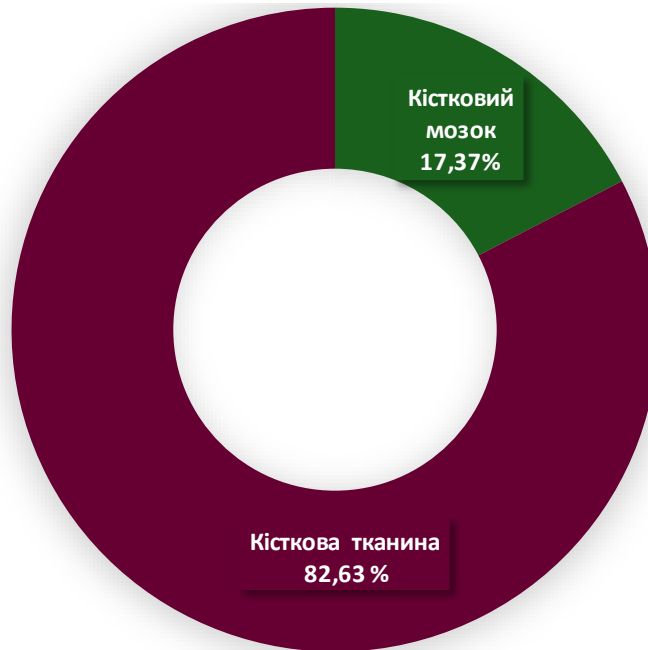


Рис. 3.11. Відсоткове співвідношення кісткової тканини регенерату і кісткового мозку в дефекті стегнової кістки щура контрольної групи на 60-ту добу експерименту.

На 60-ту добу експерименту методом динамічного мікроіндентування було встановлено, що глибина, на яку проникнув індендор під навантаженням 50 грамів у прилеглу до ділянки дефекту материнську кістку, становила $5,165 \pm 0,127$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася до $1,955 \pm 0,011$ мкм (на 62,14 %). Порівняно з 30-ю добою експерименту глибина невідновленого відбитка збільшилася на 1,21 % ($p > 0,05$), а відновленого відбитка, навпаки, зменшилася на 3,02 % ($p < 0,05$). Однак показники мікротвердості материнської кістки і її модуль Юнга порівняно з попереднім терміном експерименту не мали достовірної різниці і становили $0,981 \pm 0,022$ ГПа у першому і $23,4 \pm 0,48$ ГПа – у другому випадку.

У свою чергу, динамічне мікроіндентування регенерату встановило, що піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у нього на глибину ($6,494 \pm 0,143$ мкм), яка на 28,33 % ($p < 0,05$) була меншою, ніж на 30-

ту добу експерименту, і на 25,73 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у материнської кістки.

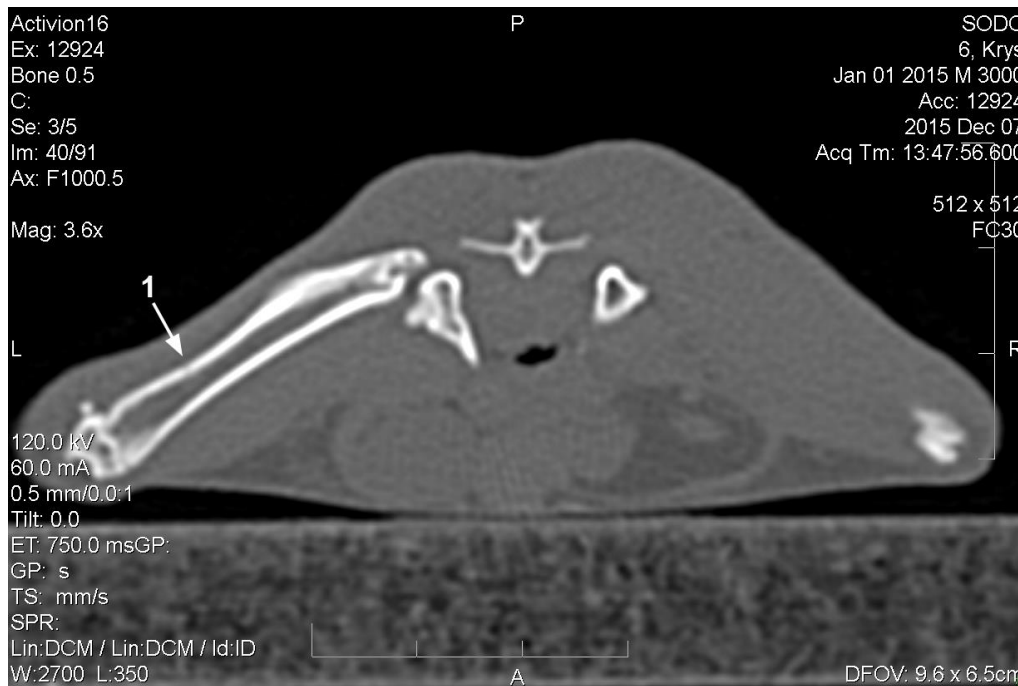


Рис. 3.12. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура контрольної групи на 60-ту добу після нанесення дефекту. Відновлення анатомічної форми травмованої кістки з ділянкою зниженої щільності у центральній частині колишньої травми (1).

Після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 67,57 % і становила $2,106 \pm 0,0141$ мкм. Однак це було на 5,85 % ($p < 0,05$) менше, ніж на 30-ту добу експерименту, і на 7,72 % ($p < 0,05$) більше, ніж глибина відбитка у материнської кістки. Унаслідок зменшення глибини невідновлених і відновлених відбитків мікротвердість регенерату і його модуль Юнга, навпаки, збільшилися на 94,11 % ($p < 0,05$) і 77,55 % ($p < 0,05$) порівняно з попереднім терміном експерименту і становили $0,594 \pm 0,016$ ГПа у першому і $17,4 \pm 0,37$ ГПа – у другому випадку. Однак мікротвердість і модуль Юнга регенерату були на 39,45 % ($p < 0,05$) і 25,64 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у материнської кістки, через що їх відносні показники становили 60,55 % і 74,36 % відповідно.

Таким чином, на 60-ту добу експерименту відбуваються активні процеси ремоделювання кісткової тканини регенерату, про що свідчить

заповнення ділянки дефекту пластинчастою кістковою тканиною регенерату, а також збільшення її площі, абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга з одночасним зменшення глибини невідновлених відбитків порівняно з 30-ю добою експерименту. Однак завершення репаративного остеогенезу на 60-ту добу експерименту ще не відбувається. Про це свідчить наявність у кістковій тканині регенерату значних за площею порожнин, заповнених кістковим мозком, що значно відрізняє її за будовою від материнської кістки. Крім того, материнська кістка чітко відокремлюється від кісткової тканини регенерату і перевищує її за денситометричними і механічними показниками.

На 120-ту добу експерименту ділянка дефекту була на 100 % заповнена кістковою тканиною регенерату, яка майже не відрізнялася за будовою від материнської кістки (рис. 3.13, 3.14).

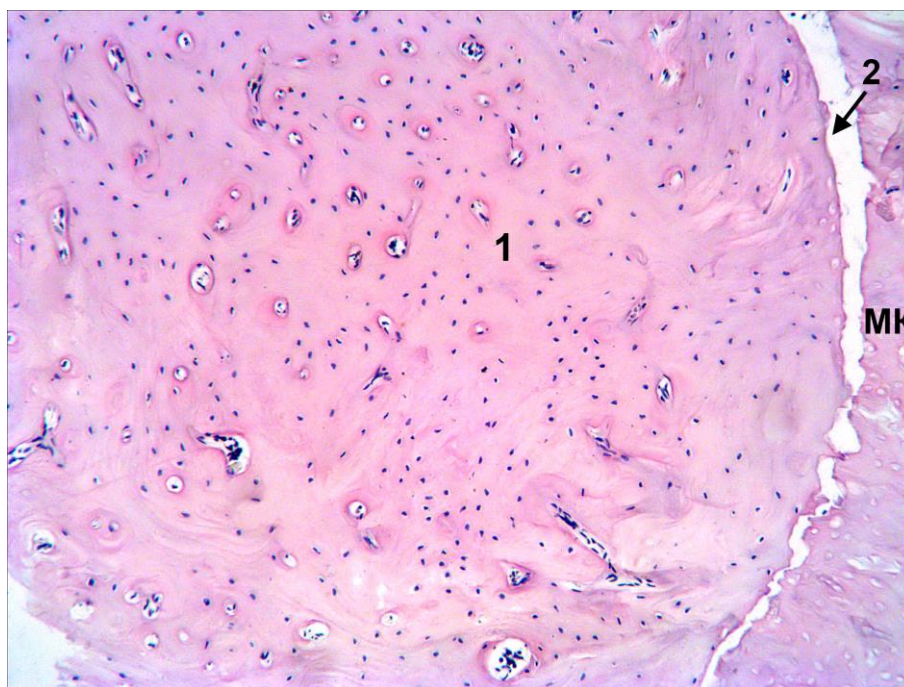


Рис. 3.13. Ділянка дефекту стегнової кістки щура контрольної групи на 120-ту добу після нанесення дефекту. Дефект на 100 % заповнений пластинчастою кістковою тканиною регенерату (1), однак між нею і материнською кісткою (МК) існує чітка межа (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. x 100.



Рис. 3.14. Відсоток кісткової тканини регенерату, яка заповнює ділянку колишньої травми стегнової кістки щура контрольної групи на 120-ту добу експерименту.

Кісткова тканина регенерату мала пластинчасту будову, про що свідчили сформовані остеони і вторинні остецити з довгими відростками у її складі. Слід зазначити, що під час гістологічного дослідження ділянка колишньої травми ще добре простежувалась, оскільки чітко простежувалася межа між пластинчастою кістковою тканиною регенерату і прилеглою до неї материнською кісткою.

Комп'ютерно-томографічно на 120-ту добу експерименту візуально визначити місце колишньої травми було важко, оскільки за щільністю і за геометричною формою ділянка дефекту і материнська кістка злилися між собою (рис. 3.15). За допомогою вимірювання було встановлено, що абсолютна оптична щільність регенерату порівняно з попереднім терміном експерименту збільшилася на 31,21 % ($p < 0,05$), а абсолютна оптична щільність материнської кістки майже не змінилася і становила 1652 ± 24 HU у першому і 1762 ± 33 HU – у другому випадку ($p < 0,05$). Таким чином, в останній термін експерименту абсолютна оптична щільність регенерату була менша за абсолютну оптичну щільність материнської кістки. Унаслідок цього

відносна оптична щільність регенерату не досягала 100 % і становила 93,7 %, що, за даними денситометричного дослідження, можна розглядати як незавершений регенераторний процес травмованої стегнової кістки.



Рис. 3.15. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура контрольної групи на 120-ту добу після нанесення дефекту. Відновлення дефекту лівої (1) і правої (2) стегнових кісток.

На 120-ту добу експерименту під час динамічного мікроіндентування було встановлено, що піраміда Берковича (індентор) під навантаженням 50 грамів проникала у прилеглу до ділянки дефекту материнську кістку на глибину $5,201 \pm 0,107$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 60,29 % і становила $2,065 \pm 0,0133$ мкм. Порівняно з 60-ю добою спостереження глибина невідновленого і відновленого відбитків збільшилася на 0,69 % ($p > 0,05$) і 5,62 % ($p < 0,05$). Однак при цьому показники мікротвердості материнської кістки та її модуль Юнга порівняно з попереднім терміном експерименту не мали достовірної різниці і становили $0,947 \pm 0,031$ ГПа у першому і $24,8 \pm 0,59$ ГПа – у другому випадку.

У свою чергу, динамічне мікроіндентування регенерату встановило, що піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала в нього на

глибину ($5,43 \pm 0,112$ мкм), яка була на 16,38 % ($p < 0,05$), а після зняття навантаження ($2,082 \pm 0,0151$ мкм) на 1,14 % ($p > 0,05$) меншою, ніж на 60-ту добу експерименту. Внаслідок цього показники мікротвердості регенерату і його модуль Юнга збільшилися на 50,84 % ($p < 0,05$) і 18,39 % ($p < 0,05$) порівняно з попереднім терміном експерименту і становили $0,896 \pm 0,023$ ГПа у першому і $20,6 \pm 0,39$ ГПа – у другому випадку. Однак у регенераті глибина невідновленого і відновленого відбитків була на 4,4 % ($p > 0,05$) і 0,82 % ($p > 0,05$) більшою, а мікротвердість та модуль Юнга на 5,39 % ($p > 0,05$) і 16,94 % ($p < 0,05$), навпаки, меншими, ніж у материнської кістки. Відповідно відносний показник мікротвердості і модуль Юнга регенерату становили 94,61 % і 83,06 %.

Таким чином, на 120-ту добу експерименту відбулася повна реорганізація тканинспецифічних структур регенерату і їх ремоделювання, про що свідчить заповнення ділянки дефекту тільки пластинчастою кістковою тканиною регенерату, у складі якої визначалися сформовані остеони і вторинні остеоцити з довгими відростками. Незважаючи на це, в останній термін експерименту повного відновлення травмованої кістки не відбулося, про що свідчить чітка межа між кістковою тканиною регенерату і прилеглою до неї материнською кісткою, а також недосягання показників абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга регенерату рівня аналогічних показників материнської кістки.

Можна зробити висновок, що за допомогою мікроскопічного, морфометричного, комп'ютерно-томографічного і механічного методів дослідження встановлені такі особливості загоєння експериментального дірчастого дефекту діафізу стегнових кісток щурів:

1. На всіх термінах експерименту в ділянці дефекту виявляються ознаки десмального остеогенезу, про що свідчить її заповнення сполучною і кістковою тканинами регенерату.

2. На 15-ту добу експерименту визначаються ознаки диференціювання клітин і формування тканинспецифічних структур, про що свідчить наявність у ділянці дефекту сполучної і грубоволокнистої кісткової тканини регенерату з фібробластами, первинними остеобластами і остеоцитами у їх складі. Тканинспецифічні структури регенерату слабо мінералізовані, про що свідчить їх абсолютна оптична щільність, яка у 7,7 раза менша за абсолютну оптичну щільність материнської кістки, відсутні контури регенерату, добра візуалізація ділянки травми і чіткі її межі з материнською кісткою на комп'ютерній томограмі. Крім того, регенерат характеризується слабкими механічними властивостями, про що свідчать значно нижчі показники мікротвердості і модуля Юнга (у 9,35 ($p < 0,05$) і 7,34 раза ($p < 0,05$)) порівняно з прилеглою до ділянки дефекту материнською кісткою.

3. На 30-ту добу експерименту переважає процес реорганізації тканинних структур регенерату і з'являються ознаки їх ремоделювання, про що свідчить зникнення з ділянки дефекту сполучної тканини і її заповнення переважно грубоволокнистою, а також пластинчастою кістковою тканиною. Крім того, у ділянці дефекту відбувається активний процес мінералізації структур регенерату, про що свідчить поява візуалізації його контурів на комп'ютерній томограмі, збільшення у 2,3 ($p < 0,05$), 2,94 ($p < 0,05$) і 3,06 ($p < 0,05$) раза абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга порівняно з попереднім терміном спостереження. Однак внаслідок того, що абсолютна оптична щільність тканинних структур регенерату у 3,3 раза менша за абсолютну оптичну щільність материнської кістки, на комп'ютерній томограмі ще дуже чітко візуалізується ділянка дефекту, яка має чіткі межі з прилеглою до неї материнською кісткою, а показники мікротвердості і модуля Юнга ще значно поступаються (у 3,27 ($p < 0,05$) і 2,46 ($p < 0,05$) раза) аналогічним показникам материнської кістки.

4. На 60-ту добу експерименту спостерігається повна реорганізація тканинспецифічних структур регенерату і їх активне ремоделювання, про

що свідчить наявність у ділянці дефекту тільки пластинчастої кісткової тканини регенерату і збільшення у 2,4 ($p < 0,05$) раза її абсолютної оптичної щільності порівняно з 30-ю добою. Значні за площею порожнини з кістковим мозком у складі кісткової тканини регенерату, чітка межа між нею і материнською кісткою, перевищення у 1,38 ($p < 0,05$), 1,65 ($p < 0,05$), 1,34 ($p < 0,05$) раза абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга материнської кістки аналогічних показників регенерату свідчать про відсутність повного завершення загоєння експериментального дефекту в цей термін експерименту.

5. На 120-ту добу експерименту відбувається ремоделювання тканинних структур регенерату, про що свідчить заповнення ділянки дефекту тільки пластинчастою кістковою тканиною і неможливість візуалізувати ділянку дефекту на комп'ютерній томограмі. Однак на 120-ту добу експерименту повного завершення репаративного остеогенезу не відбувається, про що свідчить чітке відокремлення пластинчастої кісткової тканини регенерату від материнської кістки, а також її абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга, які у 1,06 ($p < 0,05$), 1,05 ($p > 0,05$), 1,2 ($p < 0,05$) раза перевищують аналогічні показники ділянки колишньої травми.

3.2. Динаміка змін морфологічних показників загоєння експериментального дефекту діафізу стегнової кістки в умовах імплантації в його порожнину різних форм кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів

Цей підрозділ роботи присвячений дослідженню морфологічних особливостей загоєння експериментального дефекту діафізу стегнової кістки щурів після імплантації в його порожнину основних різновидів кальцій-фосфатних остеопластичних препаратів, які найчастіше використовуються в травматології для протезування кісткових дефектів. При цьому кальцій-фосфатні остеопластичні препарати були підібрані з урахуванням не тільки їх відмінностей за складом, але й за геометричною формою, розміром та виробником. У цьому підрозділі дисертаційної роботи ми демонструємо денситометричні, механічні і мікроскопічні критерії біосумісності кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів і вираженість післяопераційних ускладнень на їх імплантацію. Крім того, цей підрозділ роботи присвячений стадійності (15-та, 30-та, 60-та, 120-та доба), швидкості та якості репаративного процесу компактної кісткової тканини, розглядаються денситометричні, механічні властивості ділянок імплантації остеопластичних матеріалів, світлову і растрову електронну мікроскопічну характеристику тканиноспецифічних структур регенерату, динаміку і швидкість їх формування, характер взаємодії з кальцій-фосфатними імплантатами і швидкості їх резорбції. Для більш коректного подальшого порівняльного аналізу динаміки загоєння експериментального кісткового дефекту залежно від імплантованого в його порожнину кальцій-фосфатного остеопластичного матеріалу ми провели експеримент у стандартизованих умовах, використовуючи для цього тварин одного віку (8 місяців), однієї ваги (250 ± 10 г), створюючи для них однакові умови життя і завдаючи їм дефектів однакового розміру (2,5 мм).

3.2.1. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину β -трикальційфосфату у формі блока (β -ТКФ-б).

На 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-б у ділянці дефекту між остеопластичним матеріалом і материнською кісткою розташовувався тонкий прошарок сполучної або грубоволокнистої кісткової тканини, який щільно контактував з імплантатом. Останні утворювалися безпосередньо на зовнішній поверхні β -ТКФ-б і знаходилися з ним у тісному контакті (рис. 3.16). На растровій електронній сканограмі у складі сполучної тканини визначалися колагенові волокна, які були розташовані у різних напрямках, мали вигляд хвилястих, округлих тяжів завтовшки 1–2 мкм.

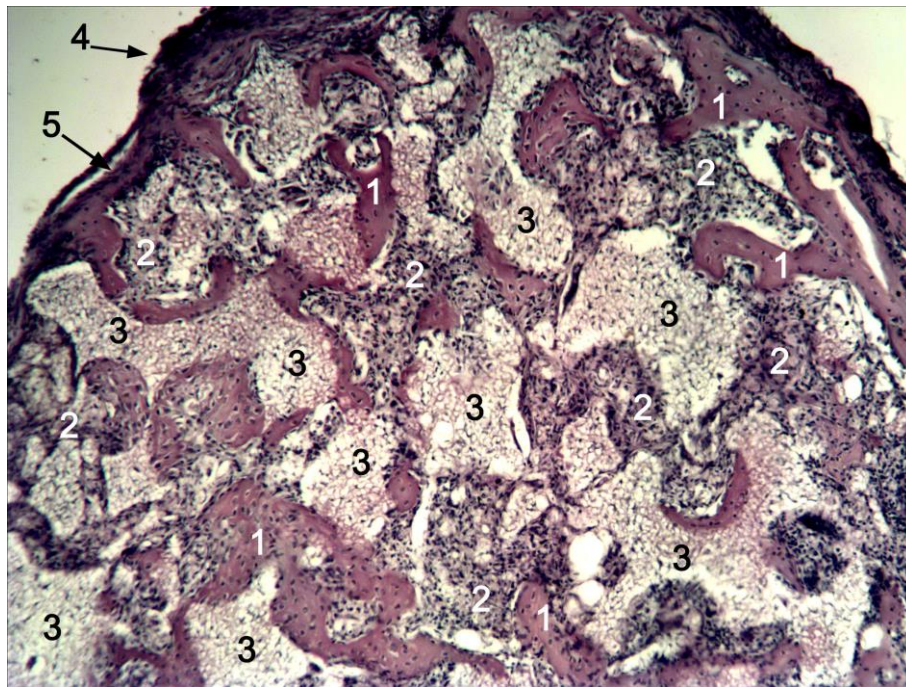


Рис. 3.16. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Мозаїчна структура регенерату, яка складається з ретикулофіброзної кісткової (1), сполучної тканини (2) і залишків імпланту (3). Формування сполучної (4) і кісткової (5) тканини на зовнішній поверхні остеопластичного матеріалу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.х100.

Сполучна і кісткова тканина регенерату утворювалася не тільки на зовнішній поверхні остеопластичного матеріалу, але й у порох

периферійного і центрального його відділів. При цьому кісткова тканина займала переважну площу дефекту – $(41,11 \pm 1,87)$ проти $(47,66 \pm 2,3)$ % у контролі. Сформована кісткова тканина регенерату розташовувалася безпосередньо на зовнішній поверхні β -ТКФ-б та була представлена сітчастими структурами з кісткових трабекул, за формою і розміром повторювала пори імплантату і містила численні остеобласти й остеоцити. У деяких місцях пори керамічного матеріалу округлої форми були повністю заповнені кістковою тканиною, в інших вона займала тільки периферійні відділи, а в центральній частині пори розташовувався остеїд або сполучна тканина (рис. 3.17).

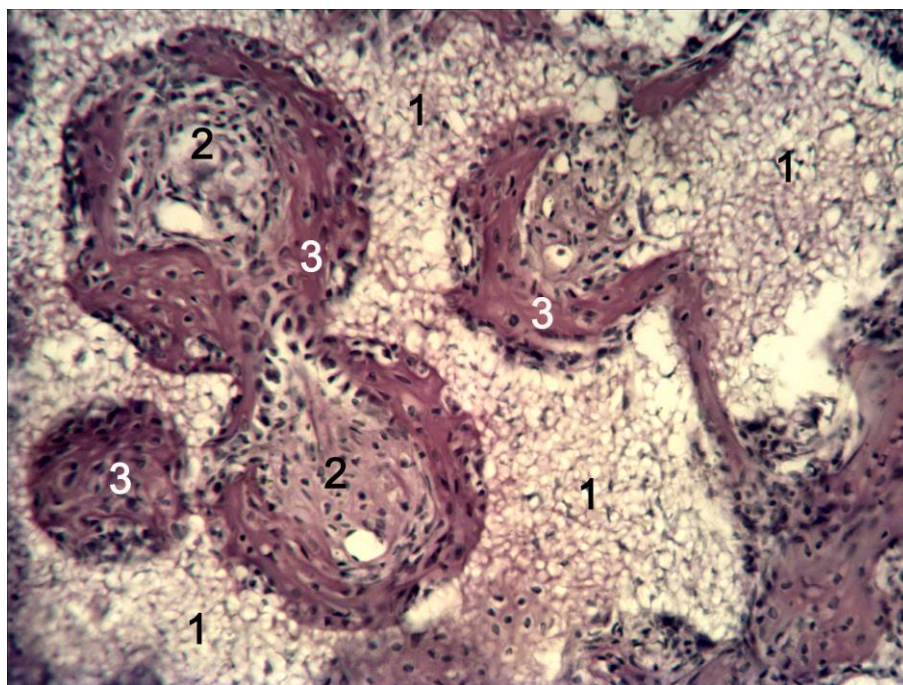


Рис. 3.17. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Остеопластичний матеріал (1), в порах якого утворилися остеїд (2) і кісткова тканина (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200.

У складі остеїду виявляли остеогенні клітини, преостеобласти/остеобласти, а також колагенові волокна, що проростали в мікропори імплантату. Остеогенні клітини мали округлу, шароподібну, овальну, витягнуту форму і розмір від 4 до 8 мкм, розташовувалися хаотично, не маючи закономірного взаємозв'язку між собою (рис. 3.18).

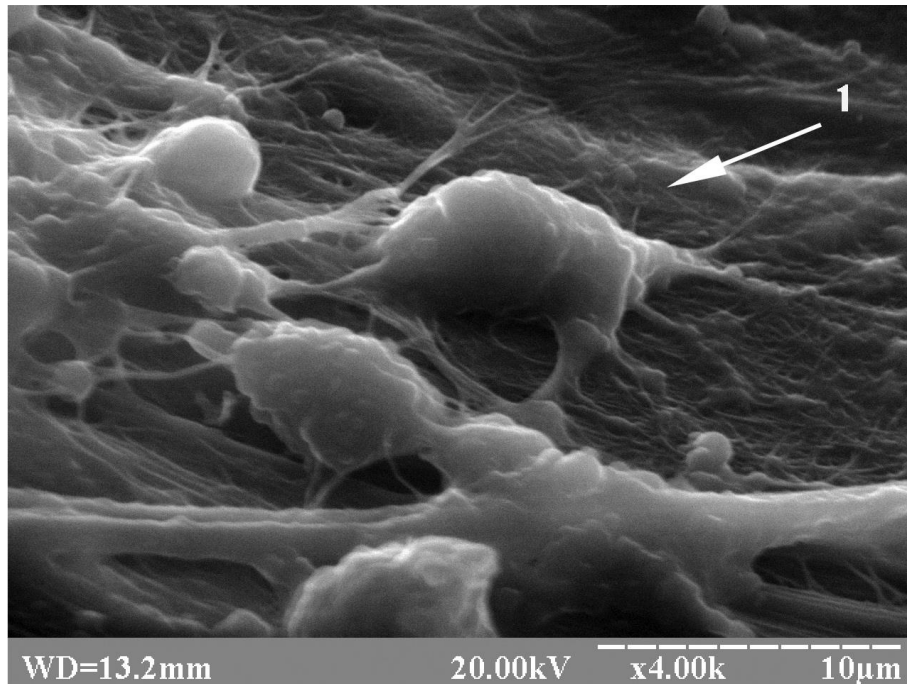


Рис. 3.18. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Остеогенні клітини (1) на поверхні остеїдної тканини, яка знаходиться у центральній частині макропори остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

Сполучна тканина була побудована з фіброblastів, колагенових волокон і судин та займала $(19,14 \pm 1,2) \%$ (проти $(52,34 \pm 2,3) \%$ у контролі) від усієї площі дефекту. Вона містилася в міжтрабекулярних просторах кісткової тканини регенерату, в порах, а також безпосередньо на поверхні периферійного і центрального відділів остеопластичного матеріалу. Останній на гістопрепаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином, мав світлий (сірий) колір, займав $(39,75 \pm 1,55) \%$ від усієї площі дефекту і містив у своїй вільній від кісткової та сполучної тканини частині остеогенні клітини з вогнищами остеогенезу, безклітинну речовину, колагенові волокна і судини (рис. 3.19, 3.20, 3.21). Слід зазначити, що в ділянці дефекту на 15-ту добу експерименту ознак асептичного запалення не виявлено, а прилегла до ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнська кістка містила типові остецити, тіла яких розташовувались у кісткових лакунах, а відростки у кісткових каналцях.

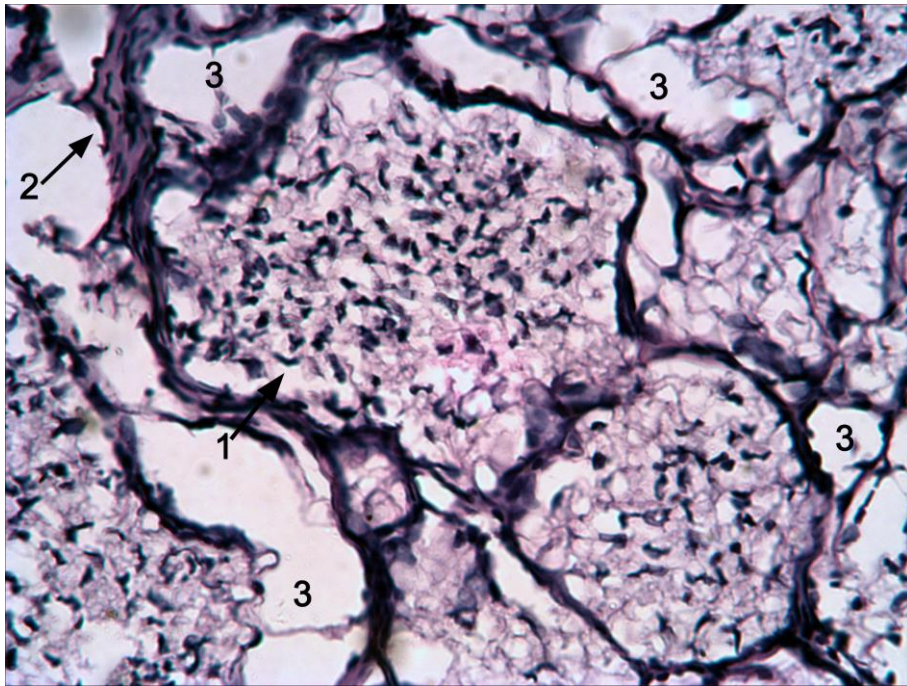


Рис. 3.19. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-6. Остеогенні клітини (1) у порах остеопластичного матеріалу, формування кісткової тканини (2) і проростання судин (3) між порами імплантату. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 400.

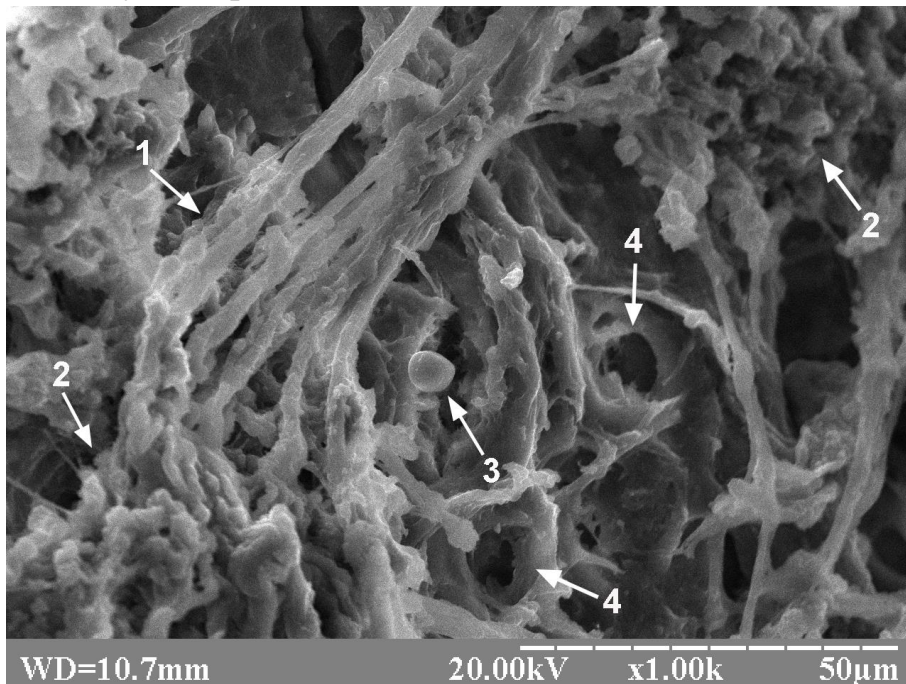


Рис. 3.20. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-6. Макропора остеопластичного матеріалу заповнена пучками колагенових волокон (1), безклітинною речовиною (2), інколи лімфоцитами (3), а також судинами (4). Електронна сканограма.



Рис. 3.21. Відсоткове співвідношення тканиноспецифічних структур регенерату і β -ТКФ-6 у ділянці дефекту діафізу стегнової кістки щура на 15-ту добу після його нанесення.

На 15-ту добу під час проведення комп'ютерно-томографічного дослідження добре візуалізували ділянку дефекту стегнової кістки з тінню остеопластичного матеріалу, який заповнював не тільки дефект кортикального шару кістки, а й кістковомозковий простір (рис. 3.22, 3.23). Імплантат мав овальну форму, однорідну консистенцію, межа між ним і материнською кісткою чітко простежувалася. Ознак рарефікації останньої не виявлено. У результаті вимірювання абсолютної оптичної щільності було встановлено, що для місця дефекту вона сягала надзвичайно високого значення, а саме $1500,2 \pm 49$ НУ. Це обумовлено наявністю в порожнині дефекту β -ТКФ-6, який ще не піддавався резорбції. Для прилеглої до місця травми материнської кістки показник абсолютної оптичної щільності становив $1619,2 \pm 31$ НУ, що лише на 7,9 % ($p > 0,05$) більше від показника абсолютної оптичної щільності ділянки імплантації, відносна оптична щільність якої дорівнює 92,6 %.

На 15-ту добу експерименту під час динамічного мікроіндентування прилеглої до ділянки імплантації β -ТКФ-6 материнської кістки було

встановлено, що піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала в неї на глибину $5,324 \pm 0,115$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 63,09 % і становила $1,965 \pm 0,0123$ мкм. За допомогою програмної обробки результатів діаграм навантаження були отримані показники мікротвердості і модуля Юнга для прилеглої до ділянки імплантації β -ТКФ-б материнської кістки, які становили $0,95 \pm 0,026$ ГПа і $21,4 \pm 0,43$ ГПа.

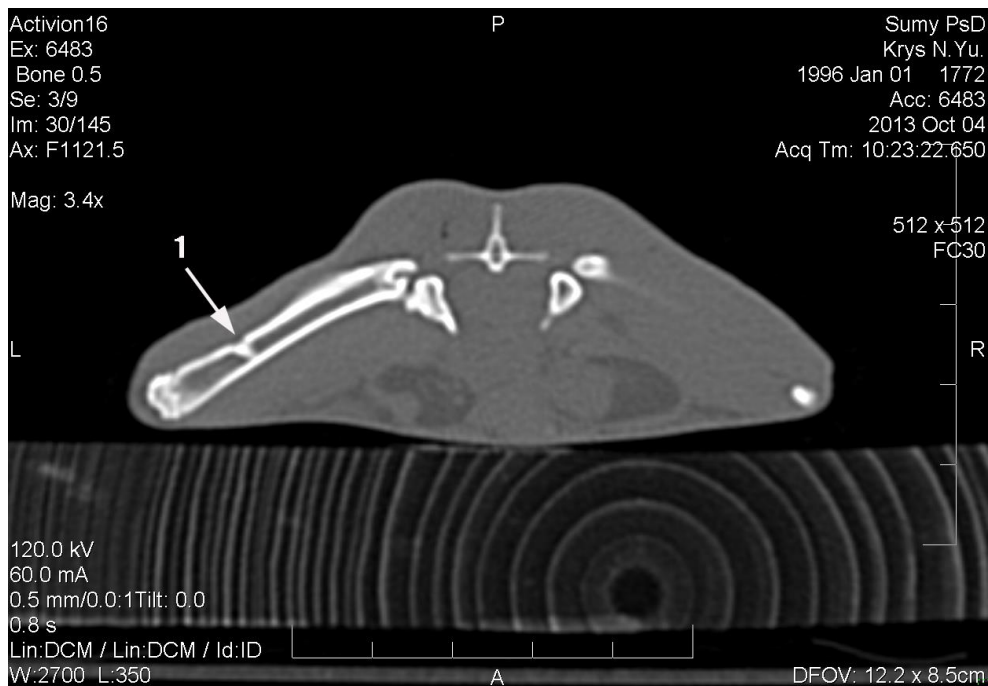


Рис. 3.22. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

У свою чергу, в ділянку імплантації β -ТКФ-б піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала на глибину $5,458 \pm 0,117$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 63,92 % і становила $1,969 \pm 0,0148$ мкм. Порівнюючи глибину проникнення індентора під навантаженням і після його зняття у ділянку імплантації β -ТКФ-б з аналогічними показниками материнської кістки, слід зазначити, що вона була недостовірно більшою на 2,51 % ($p > 0,05$) і 0,2 % ($p > 0,05$). Однак невідновлена мікротвердість і модуль Юнга регенерату з остеопластичним

матеріалом були, навпаки, на 11,05 % ($p < 0,05$), 6,07 % ($p > 0,05$) меншими, ніж у материнської кістки, і становили $0,845 \pm 0,028$ ГПа у першому і $20,1 \pm 0,5$ ГПа – у другому випадку. Відповідно відносна мікротвердість і модуль Юнга регенерату з β -ТКФ-б порівнювали 88,95 % і 93,93 %.



Рис. 3.23. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Ліва стегнова кістка з дефектом кортикальної пластинки, який заповнений остеопластичним матеріалом (1) на поперечному зрізі.

Таким чином, на 15-ту добу експерименту мікроскопічне і комп'ютерно-томографічне дослідження показало відсутність в ділянці дефекту запальної реакції, ознак рарефікації материнської кістки і наявність у її складі типових остеоцитів, що свідчить про гарну реакцію материнської кістки на імплантат. Остеопластичний матеріал на рівні коркового шару кістки піддався частковій резорбції (залишок $39,76 \pm 1,55\%$), а на його місці як у центральній частині дефекту, так і у періімплантаційній ділянці (між материнською кісткою і β -ТКФ-б) утворилася остеоїдна, кісткова і сполучна тканина, що свідчить про наявність у ділянці імплантації β -ТКФ-б тільки десмального остеогенезу. Крім того, у мікро- і макропорах залишеної частини імплантату виявлялися судини, колагенові волокна і остеогенні

клітини, які утворювали сполучну і кісткову тканину регенерату специфічної округлої форми, що свідчить про високу тропність остеогенних клітин до β -ТКФ-б і про його остеокондуктивні властивості. Однак комп'ютерно-томографічно не було зафіксовано помітних проявів інтеграційного і резорбційного процесу остеопластичного матеріалу, оскільки ще чітко простежувалися контури імплантату в кістковомозковому каналі, а також межа між ним і материнською кісткою з боку коркового шару кістки. Подібна відмінність комп'ютерно-томографічної характеристики ділянки імплантації β -ТКФ-б від мікроскопічної, на нашу думку, може бути пов'язано з недостатньою мінералізацією новоутвореної кісткової тканини на рівні коркового шару кістки і більш тривалою резорбцією остеопластичного матеріалу на рівні кістковомозкового каналу. Крім того, наявність β -ТКФ-б у ділянці кісткового дефекту обумовлює високу його щільність і значні, як для 15-ї доби експерименту, механічні властивості. Про це свідчить незначна різниця між абсолютною оптичною щільністю, мікротвердістю і модулем Юнга материнської кістки і ділянкою імплантації β -ТКФ-б.

На 30-ту добу експерименту більша частина β -ТКФ-б розташовувалася в центральній ділянці дефекту. Кісткова тканина переважала в периферійних відділах дефекту та мала переважно пластинчасту будову. Тобто в цей термін спостереження між кальцій-фосфатним матеріалом і материнською кісткою містилася вже тільки кісткова тканина з вторинними остеобластами та остеоцитами. Площа останньої порівняно з 15-ю добою експерименту збільшилася на 32,67 % і становила $(54,53 \pm 2,6) \%$ ($p < 0,05$), але це було на 28,15 % менше, ніж у контролі. Крім того, кісткова тканина регенерату переважно в периферійній частині дефекту була представлена суцільними полями із сформованими остеонами і без залишків імплантату (рис. 3.24). У центральних відділах дефекту кісткова тканина регенерату зі значною кількістю остеобластів і остеоцитів відповідно до пор керамічного матеріалу мала вигляд специфічних округлих новоутворень, між якими містилися

залишки остеопластичного матеріалу з остеогенними клітинами і невелика кількість сполучної тканини (рис. 3.25, 3.26). Вона побудована з фібробластів, колагенових волокон, судин і безпосередньо контактувала зі сформованою кістковою тканиною та остеопластичним матеріалом. Площа сполучної тканини та кальцій-фосфатного матеріалу порівняно з 15-ю добою експерименту зменшилася на 1,77 % ($p>0,05$) і 32,92 % ($p<0,05$) та становила $(18,8\pm 0,8)$ % у першому і $(26,67\pm 1,15)$ % – у другому випадку (рис. 3.27). У ділянці дефекту ознаки запальної реакції були відсутні, а у прилеглий до місця імплантації материнській кістці були наявні лакуни із типовими остеоцитами.

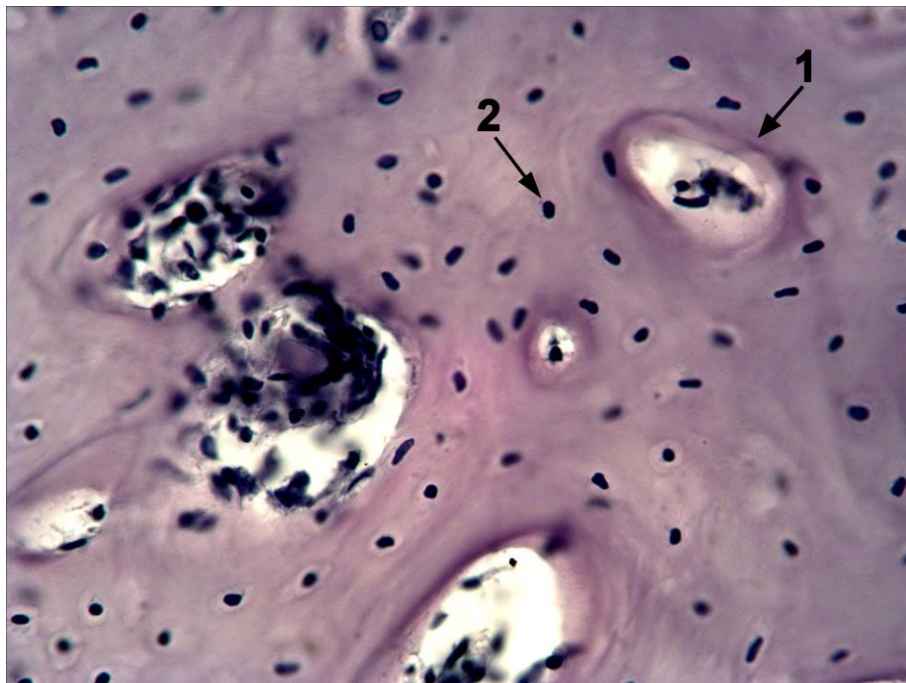


Рис. 3.24. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Частина суцільного поля кісткової тканини із сформованими остеонами (1) і зі значною кількістю типових остеоцитів (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 400.

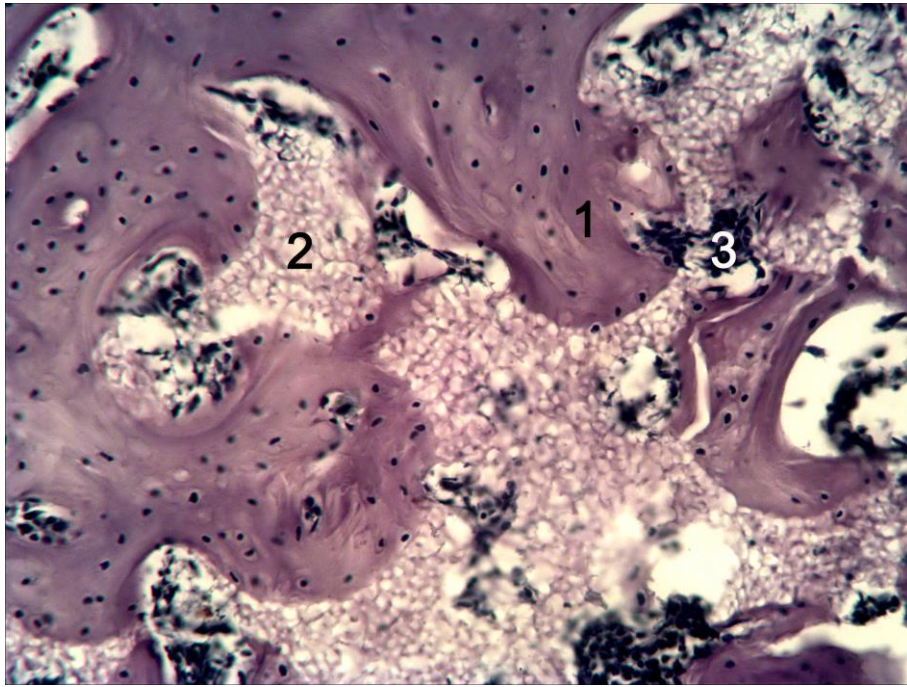


Рис. 3.25. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-у добу після імплантації β -ТКФ-б. Специфічні округлі новоутворення кісткової тканини (1) із залишками остеопластичного матеріалу (2) і сполучною тканиною (3) між ними. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200.

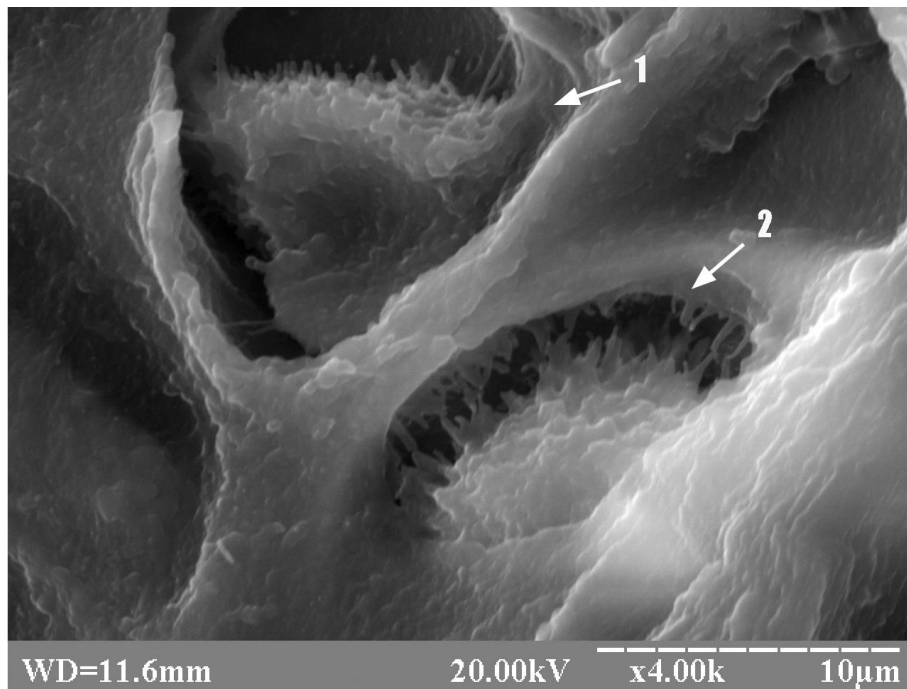


Рис. 3.26. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Остеобласт (1) і остецит (2) у лакунах сформованої кісткової тканини у макропорі остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.



Рис. 3.27. Відсоткове співвідношення тканиноспецифічних структур регенерату і остеопластичного матеріалу β -ТКФ-б у ділянці дефекту діафізу стегнової кістки щура на 30-ту добу після його нанесення.

На 30-ту добу експерименту під час проведення комп'ютерного томографічного дослідження виявлено, що з боку кістковомозкового каналу імплантат почав втрачати однорідність консистенції, межа між ним і материнською кісткою була менш чіткою, ніж на 15-ту добу спостереження (рис. 3.28, 3.29). У результаті вимірювання не зафіксовано достовірної різниці між показниками оптичної щільності на 15-ту та 30-ту добу експерименту ($p > 0,05$), яка сягала дуже високих значень, а саме $(1500,2 \pm 49)$ і $(1544,2 \pm 56)$ НУ відповідно. Це обумовлено наявністю в порожнині дефекту β -ТКФ-б, який ще не піддався резорбції. Для прилеглої до місця травми материнської кістки показник абсолютної оптичної щільності становив $1663,2 \pm 41$ НУ, що лише на 7,6 % ($p > 0,05$) більше від показника абсолютної оптичної щільності ділянки імплантації, відносна оптична щільність якої дорівнює 92,8 % (проти 92,6 % на 15-ту добу експерименту).

На 30-ту добу експерименту під час динамічного мікроіндентування було встановлено, що індентор під навантаженням 50 грамів проникав у

прилеглу до ділянки імплантації β -ТКФ-б материнську кістку на глибину ($5,258 \pm 0,108$ мкм), яка була на 1,24 % ($p > 0,05$) меншою, а після зняття навантаження ($1,984 \pm 0,0135$ мкм), навпаки, на 0,96 % ($p > 0,05$) більшою, ніж на 15-ту добу експерименту. Як і глибина невідновлених і відновлених відбитків, мікротвердість і модуль Юнга материнської кістки не мали достовірної різниці з аналогічними показниками 15-ї доби експерименту і становили $0,948 \pm 0,029$ ГПа і $22,5 \pm 0,46$ ГПа відповідно.

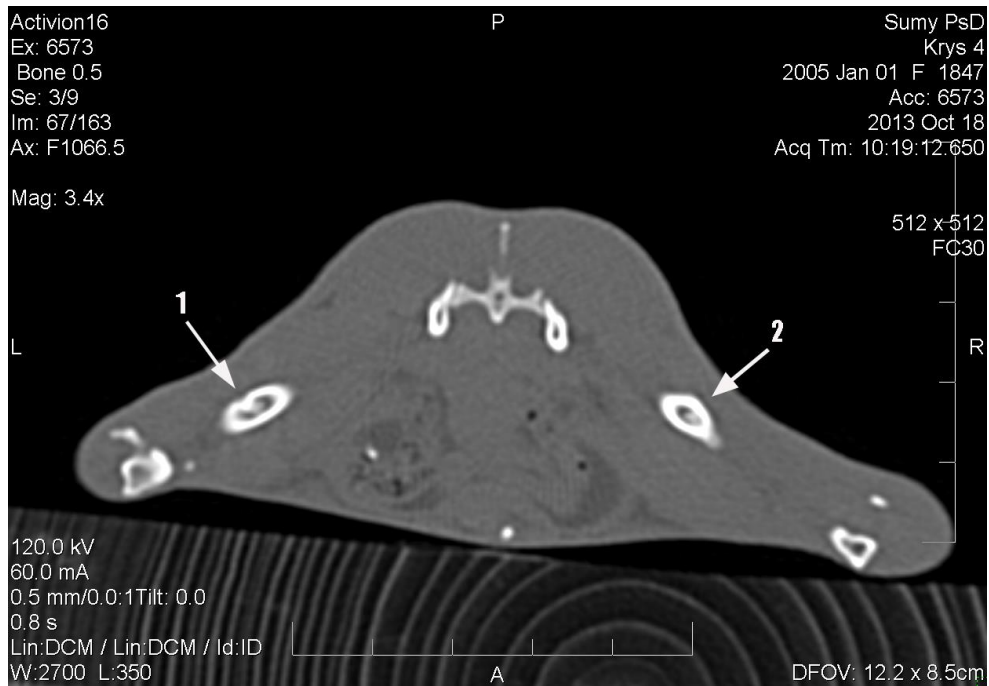


Рис. 3.28. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 30-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Ліва (1) і права (2) стегнові кістки з дефектом, заповненим остеопластичним матеріалом.

У свою чергу, в ділянку імплантації β -ТКФ-б індентор під навантаженням 50 грамів проникав на глибину $5,367 \pm 0,116$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 60,61 % і становила $2,114 \pm 0,0163$ мкм. Перший наведений показник не мав достовірної різниці, а ось другий перевищив аналогічний показник 15-ї доби експерименту на 7,36 % ($p < 0,05$). При цьому показник мікротвердості і модуль Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-б збільшилися на 4,14 % ($p > 0,05$), 9,95 % ($p < 0,05$) порівняно з попереднім терміном експерименту і становили

0,88±0,027 ГПа у першому і 22,1±0,53 ГПа – у другому випадку. Однак наведені показники були на 7,17 % ($p>0,05$), 1,78 % ($p>0,05$) меншими, ніж у материнської кістки, внаслідок чого відносна мікротвердість і модуль Юнга регенерату з β -ТКФ-б порівнювали 92,83 % і 98,22 % відповідно.



Рис. 3.29. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Ліва стегнова кістка з дефектом кортикальної пластинки, який заповнений остеопластичним матеріалом (1) на поперечному зрізі.

Таким чином, на 30-ту добу експерименту в периферійній частині дефекту відбулося злиття округлих новоутворень кісткової тканини в суцільні поля, де виявлялися сформовані остеони і значна кількість вторинних остеоцитів. Це свідчить про завершення реорганізації тканинних структур регенерату в періімплантаційній ділянці та відокремлення материнської кістки від β -ТКФ-б тільки кістковою тканиною регенерату, яка мала зрілу пластинчасту будову. У порах β -ТКФ-б виявлялися остеогенні клітини, що свідчить про їх тропність до остеопластичного матеріалу. Останній виявив тенденцію до резорбції і заміщення кістковою і сполучною тканиною регенерату, які у центральних відділах дефекту утворюються в

порах β -ТКФ-б і в безпосередньому контакті з ним набувають специфічної округлої форми, що доводить остеокондуктивні властивості остеопластичного матеріалу. Сполучна тканина ще залишалася в дефекті, її кількість майже не зменшилася ($18,8 \pm 0,8$ проти $19,14 \pm 1,2$ на 15-ту добу експерименту). Втрата однорідності консистенції імплантату з боку кістковомозкового каналу, зменшення чіткості межі між імплантом і материнською кісткою також свідчать про рентгенологічні ознаки резорбції остеопластичного матеріалу і його заміщення кістковою тканиною регенерату. Ділянка імплантації β -ТКФ-б характеризується високою абсолютною оптичною щільністю, мікротвердістю і модулем Юнга, про що свідчить відсутність їх достовірної різниці з аналогічними показниками материнської кістки. Однак слід зазначити, що мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-б хоча і не достовірно, але менші, ніж у материнської кістки. У ділянці дефекту ознаки запалення не виявляються, а материнська кістка, як і на 15-ту добу експерименту, без ознак рарефікації і з типовими остеоцитами у її складі, що доводить високу біосумісність β -ТКФ-б.

На 60-ту добу експерименту по всій площі дефекту безпосередньо в комірках і на поверхні кальцій-фосфатного матеріалу розташовувалася пластинчаста кісткова тканина, представлена окремими специфічними формуваннями округлої форми (рис. 3.30). Останні за формою і розмірами відповідали порам імплантату, були з'єднані між собою «мостиками» із кісткової тканини і містили значну кількість вторинних остеобластів і остеоцитів (рис. 3.31). Між окремими ділянками кісткової тканини округлої форми у безпосередньому зв'язку з ними виявлені залишки остеопластичного матеріалу, а в глибших зрізах – ще й елементи кісткового мозку. Між часточками імплантату відмічені остеогенні клітини, інколи остеокласти і невеликі осередки остеогенної тканини. Крім того, переважно в периферійних відділах дефекту спостерігалися ділянки, де кісткова тканина

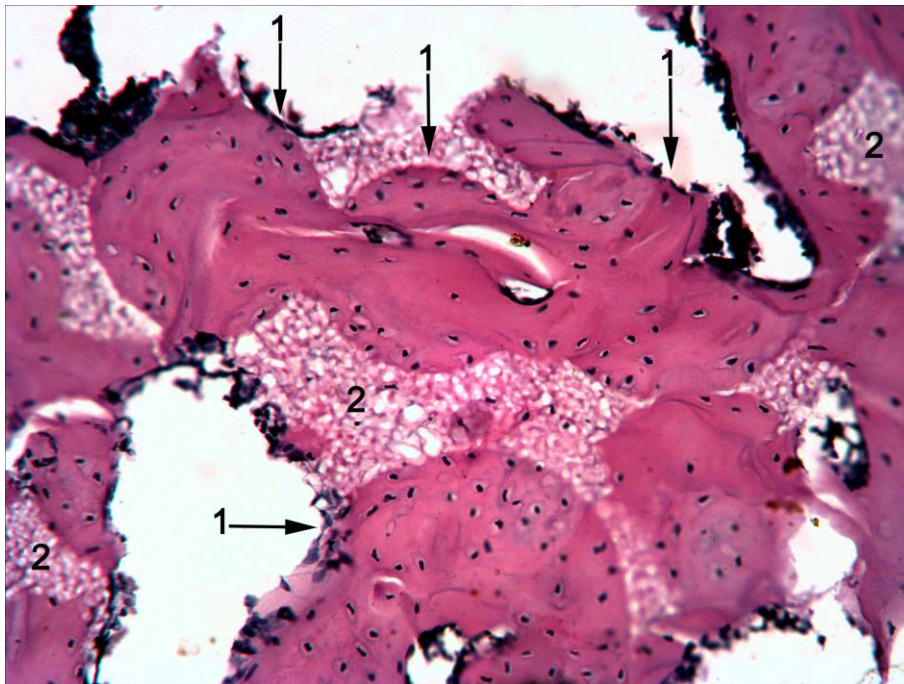


Рис. 3.30. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-6. Кісткова тканина (1) повторює форму макропор. Залишки остеопластичного матеріалу (2). Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. х 200.

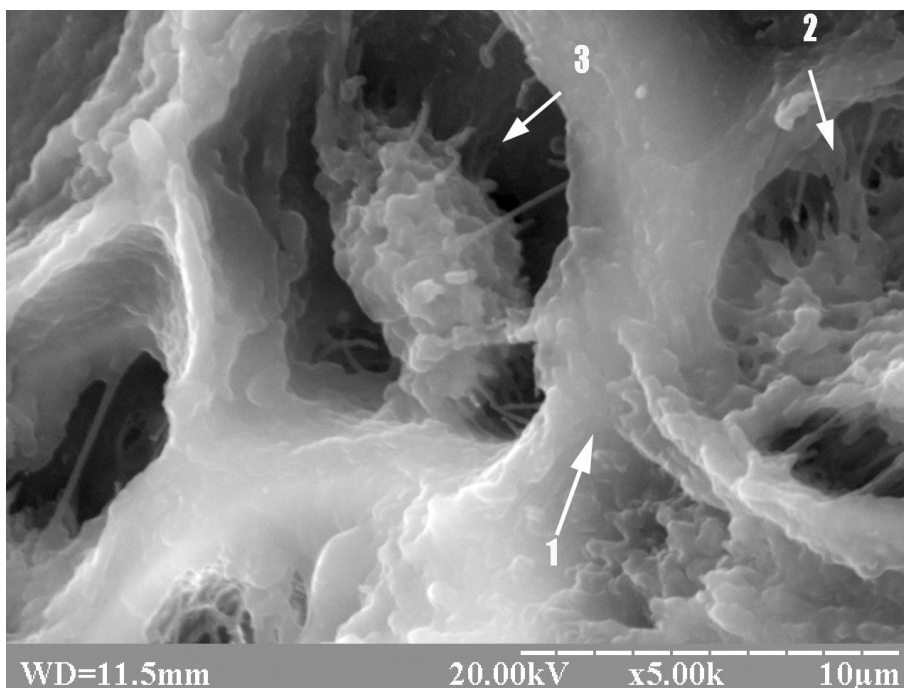


Рис. 3.31. Електронна сканограма. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-6. Кісткова тканина регенерату в макропорах кальцій-фосфатного матеріалу (1), у лакунах якої знаходяться остеоцити (2) та остеобласти (3).

була представлена суцільними полями з високою кількістю типових остеоцитів і замуrowаними у її матрикс залишками кальцій-фосфатного матеріалу. Між прилеглою до ділянки імплантації β -ТКФ-б материнською кісткою і регенератом з остеопластичним матеріалом існує чітка межа. Відносна площа β -ТКФ-б за два місяці експерименту зменшилася до $(22,55 \pm 1,25)$ % (проти $26,67 \pm 1,15$ на 30-ту добу експерименту) ($p < 0,05$) і замістилася кістковою тканиною, відносна площа якої становила $(77,45 \pm 1,25)$ % (проти $54,53 \pm 2,6$ % на 30-ту добу експерименту) ($p < 0,05$) (рис. 3.32).

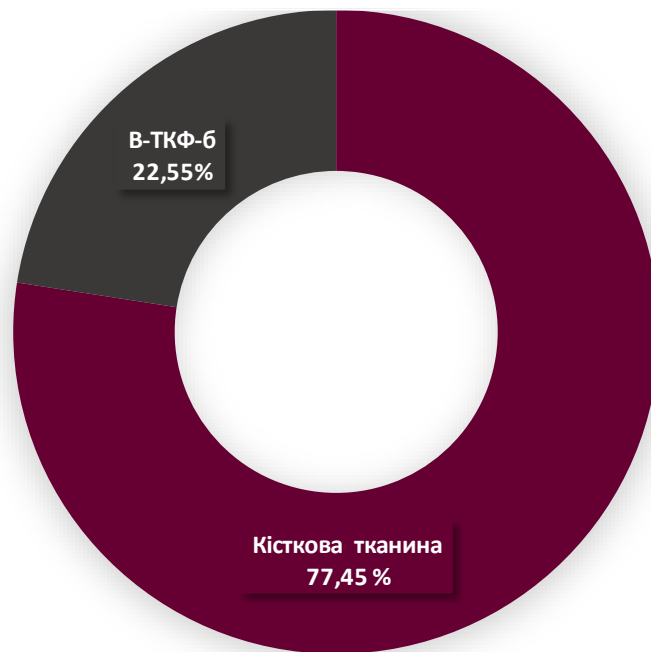


Рис. 3.32. Відсоткове співвідношення кісткової тканини регенерату і β -ТКФ-б у ділянці дефекту діяфізу стегнової кістки щура на 60-ту добу після його нанесення.

У ділянці дефекту ознаки запалення не виявлялися, а материнська кістка характеризувалася добре розвинутими типовими вторинними остеоцитами, які розташовувалися в кісткових лакунах і мали довгі відростки.

На 60-ту добу під час комп'ютерно-томографічного дослідження ділянка дефекту стегнової кістки з тінню остеопластичного матеріалу ще

добре візуалізувалася, хоча менш чітко, ніж у попередні терміни спостереження. Так, з боку кістковомозкового каналу імплантат був ще добре помітним, але втрачав однорідність консистенції, а на рівні кортикальної пластинки кістки розмір ділянки дефекту зменшився, межа між імплантатом і материнською кісткою слабше простежувалася порівняно з 15–30-ю добою експерименту і виявлялася лише за наявності невеликої заглибини (рис. 3.33, 3.34).

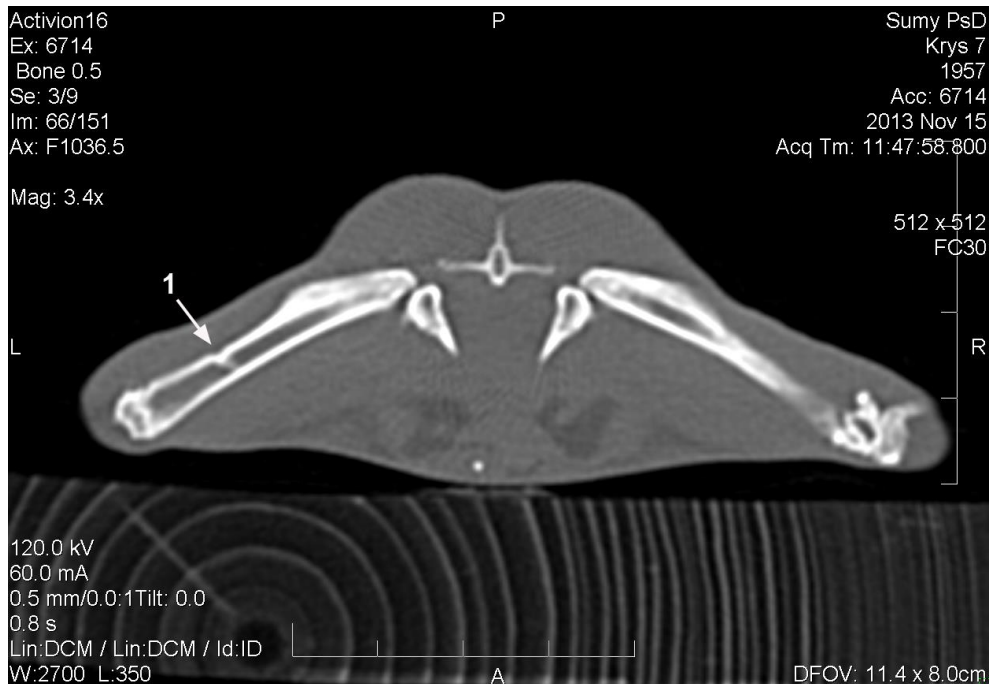


Рис. 3.33. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

У материнській кістці ознак рарефікації не виявлено. Абсолютна оптична щільність ділянки імплантації β -ТКФ-б становила (1423 ± 12) HU, а для прилеглої материнської кістки – $(1597,8 \pm 55)$ HU, що на 7,8 % ($p > 0,05$) менше у першому і на 3,93 % ($p > 0,05$) – у другому випадку порівняно з попереднім терміном експерименту. Обчислення отриманих показників відносної оптичної щільності місця імплантації засвідчило, що вона дорівнює 89 % (проти 92,8 % на 30-ту добу експерименту). Таке зменшення, на нашу думку, пов'язане з резорбцією остеопластичного матеріалу і заміщенням його компонентами регенерату.



Рис. 3.34. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1) на поперечному зрізі.

На 60-ту добу експерименту методом динамічного мікроіндентування було встановило, що піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у прилеглу до ділянки імплантації β -ТКФ-б материнську кістку на глибину ($5,573 \pm 0,115$ мкм), яка на 5,99 % ($p > 0,05$), а після зняття навантаження глибина відбитка ($2,149 \pm 0,0143$ мкм) на 8,31 % ($p < 0,05$) перевищувала показники 30-ї доби експерименту. Внаслідок цього мікротвердість і модуль Юнга материнської кістки зменшилися на 13,5 % ($p > 0,05$) і 1,77 % ($p > 0,05$) порівняно з попереднім терміном експерименту і становили $0,82 \pm 0,024$ ГПа у першому і $22,1 \pm 0,44$ ГПа – у другому випадку.

У свою чергу, за допомогою динамічного мікроіндентування ділянки імплантації β -ТКФ-б було встановлено, що під навантаженням 50 грамів індентор проникав в неї на глибину ($5,846 \pm 0,124$ мкм), яка на 8,92 % ($p < 0,05$) перевищувала аналогічний показник 30-ї доби експерименту і на 4,89 % ($p > 0,05$) показник материнської кістки. Після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 64,91 % і становила $2,051 \pm 0,0153$ мкм. Однак це

було на 2,98 % ($p < 0,05$) менше, ніж на 30-ту добу експерименту, і на 4,56 % ($p < 0,05$), ніж у материнської кістки. Показник мікротвердості і модуль Юнга регенерату з β -ТКФ-б порівняно з попереднім терміном експерименту зменшилися на 15,56 % ($p < 0,05$) і 7,69 % ($p < 0,05$) та становили $0,743 \pm 0,019$ ГПа у першому і $20,4 \pm 0,42$ ГПа – у другому випадку відповідно. При цьому мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-б були на 9,39 % ($p < 0,05$) і 7,29 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у материнської кістки, внаслідок чого їх відносні показники становили 90,61 % і 92,31 %.

Таким чином, на 60-ту добу експерименту в ділянці імплантації β -ТКФ-б зникла сполучна тканина, а ділянка дефекту була заповнена лише пластинчастою кістковою тканиною і залишками β -ТКФ-б, що свідчить про завершення реорганізації тканинних структур регенерату. Крім того, чітко простежувалася тенденція до подальшої резорбції кальцій-фосфатного матеріалу і збільшення в об'ємі і зрілості кісткової тканини регенерату. Кісткова тканина регенерату представлена окремими з'єднаними між собою округлими формуваннями (які за формою і розміром є прямими відбитками макропор β -ТКФ-б) і суцільними полями з високим вмістом вторинних остеоцитів та остеобластів, що свідчить про активний процес її ремоделювання і про остеокондуктивні властивості β -ТКФ-б. Комп'ютерно-томографічно також виявлялися ознаки резорбції остеопластичного матеріалу і його заміна кістковою тканиною регенерату, про що свідчить втрата однорідності консистенції імплантату з боку кістковомозкового каналу, зменшення розміру дефекту, абсолютної оптичної щільності ділянки імплантації β -ТКФ-б, показника мікротвердості і модуля Юнга порівняно з попереднім терміном експерименту. Також слід зазначити, що ділянка імплантації остеопластичного матеріалу, як і на 30-ту добу експерименту, була без ознак запалення, а материнська кістка без ознак рарефікації і з типовими остеоцитами у її складі, що свідчить про високу біосумісність β -ТКФ-б. При цьому мікроскопічна відмінність регенерату від материнської

кістки, чітка межа між ними, недосягання абсолютної оптичної щільності регенерату з остеопластичним матеріалом, мікротвердості і модуля Юнга аналогічних показників материнської кістки свідчать про незавершення регенерації кісткового дефекту на 60-ту добу експерименту.

На 120-ту добу експерименту ділянка дефекту переважно була заповнена добре мінералізованою пластинчастою кістковою тканиною, яка утворювалася по всій території дефекту, безпосередньо на поверхні й у порах β -ТКФ-б, заміщуючи його. На гістологічних зрізах кісткова тканина мала вигляд окремих частин специфічної округлої геометричної форми (відповідно до пор імплантату), які тісно контактували між собою і містили типові остеобласти, остеоцити, а інколи й остеокласти (рис. 3.35). Остеобласти мали овальну форму, численні відростки розташовувалися переважно у кісткових лакунах і мали розмір близько 10–15 мкм (рис. 3.36).

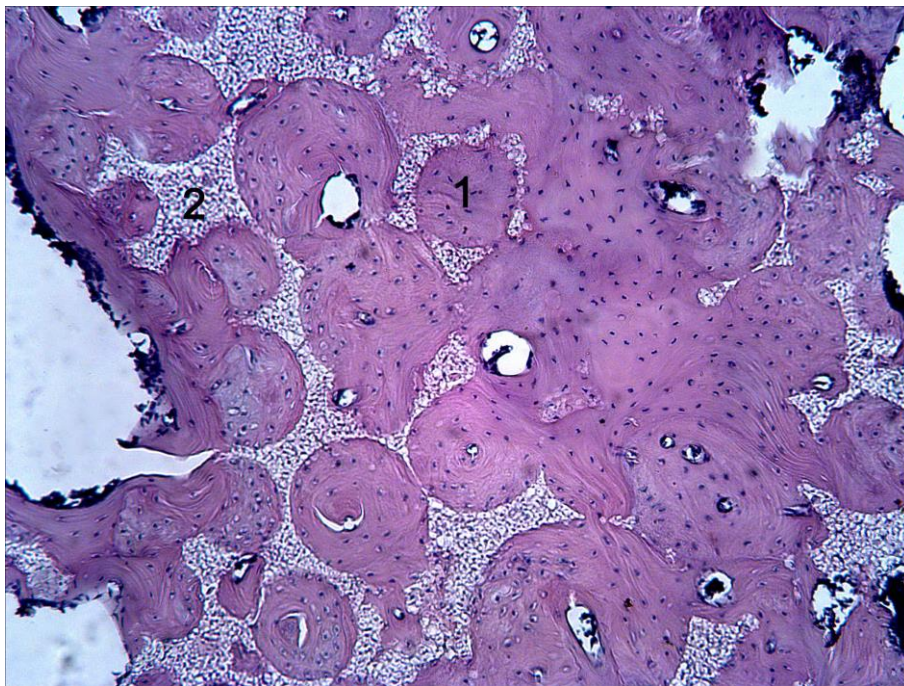


Рис. 3.35. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Кісткова тканина регенерату, побудована з окремих частинок специфічної округлої форми (1), між якими розташовуються залишки остеопластичного матеріалу (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36×100 .

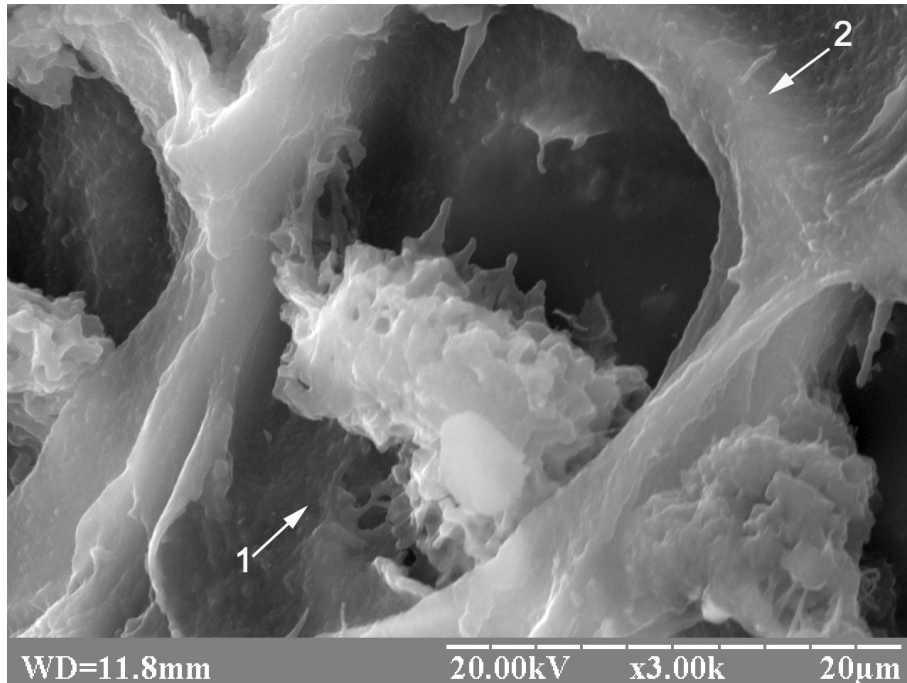


Рис. 3.36. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Остеобласт (1) у лакуні кісткової тканини (2), яка утворилася у макропорі остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

Результатом життєдіяльності вторинних остеобластів була пластинчаста кісткова тканина регенерату, а самі клітини перетворювалися на вторинні остеоцити, які мали зв'язок між собою за допомогою довгих клітинних відростків. У цей термін виявлено зони, де округлі ділянки пластинчастої кісткової тканини зливалися між собою в суцільні поля. Останні розташовувалися переважно у периферійних відділах дефекту, а в товщі їх матриксу все ще спостерігали залишки остеопластичного матеріалу (рис. 3.37). Відносна площа кісткової тканини регенерату в цей термін експерименту збільшилася порівняно з 60-ю добою на 6,32 % ($p < 0,05$), а кальцій-фосфатного матеріалу, навпаки, зменшилася на 21,73 % ($p < 0,05$) і становила $(82,35 \pm 1,09)$ і $(17,65 \pm 1,09)$ % відповідно (рис. 3.38). Материнська кістка, як і в попередній термін експерименту, мала нормальну будову.

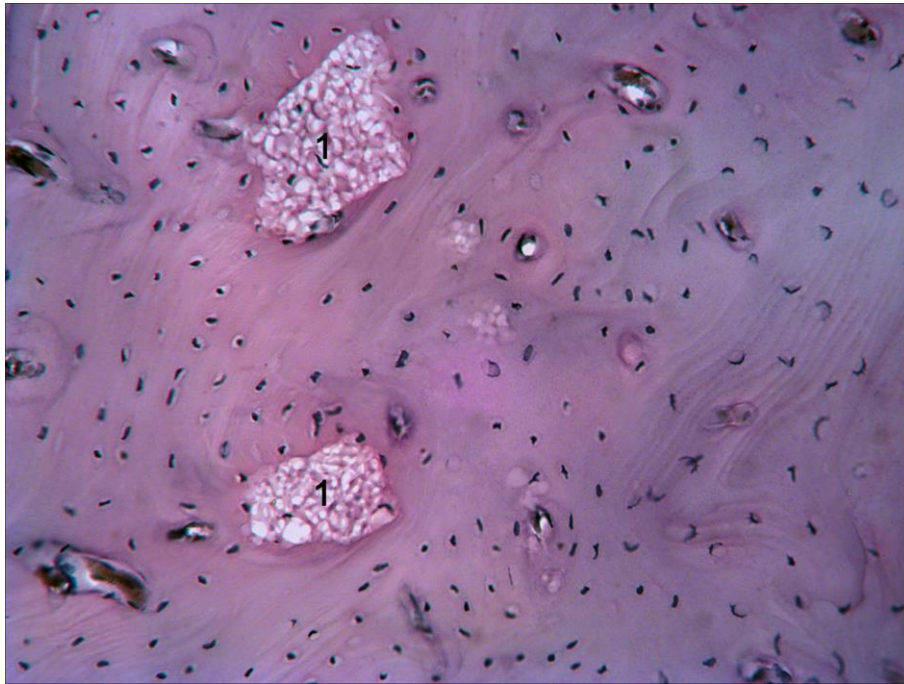


Рис. 3.37. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Залишки остеопластичного матеріалу (1) з остеогенними клітинами замуровані у суцільні поля пластинчастої кісткової тканини, яка за будовою наближається до материнської кістки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200.

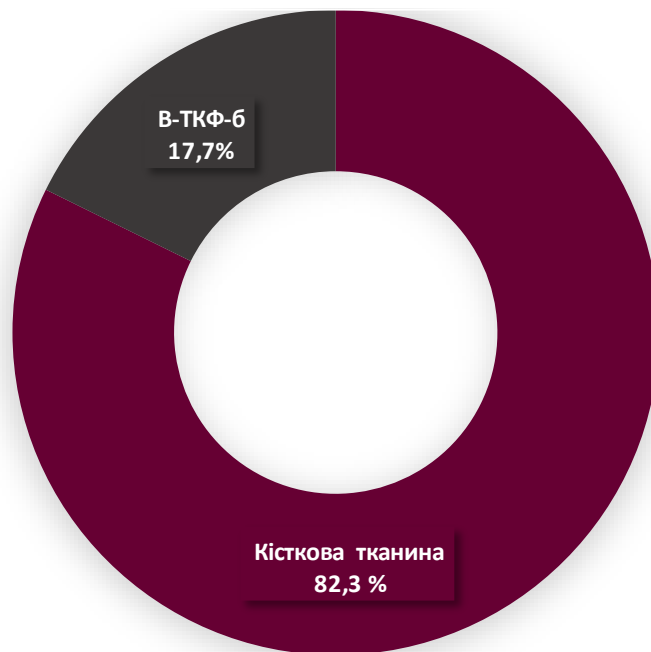


Рис. 3.38. Відсоткове співвідношення кісткової тканини регенерату і β -ТКФ-б у ділянці дефекту діяфізу стегнової кістки щура на 120-ту добу після його нанесення.

Комп'ютерно-томографічно на 120-ту добу експерименту ділянка дефекту візуалізувалася тільки через тінь залишку остеопластичного матеріалу в кістковомозковому каналі і ледь помітну заглибину в кортикальній пластинці стегнової кістки. В одних випадках у кістковомозковому каналі тінь імплантату майже втратила однорідність консистенції і зберігала слабо помітну заглибину в кортикальній пластинці, в інших – з боку кістковомозкового каналу на місці остеопластичного матеріалу знаходився новоутворений ендостальний регенерат, абсолютна оптична щільність якого була порівнянною із абсолютною оптичною щільністю материнської кістки. При цьому спостерігалось відновлення анатомічної форми кортикального шару стегнової кістки (рис. 3.39, 3.40, 3.41). У материнській кістці ознак рарефікації не виявлено.

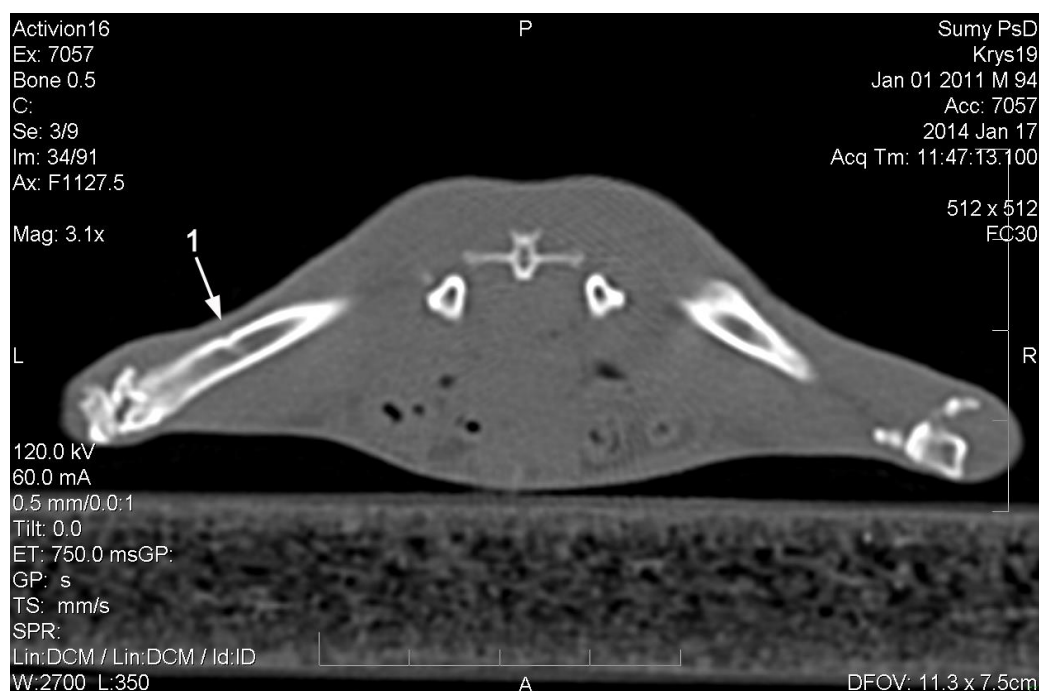


Рис. 3.39. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Дефект у лівій стегновій кістці, заповнений остеопластичним матеріалом (1).

Абсолютна оптична щільність для місця імплантації β -ТКФ-б на 120-ту добу дорівнювала (1762 ± 60) HU, а для прилеглої до ділянки травми материнської кістки – (1750 ± 49) HU, що на 23,82 % ($p < 0,05$) більше в

першому і на 9,52 % ($p < 0,05$) – у другому випадку порівняно з 60-ю добою експерименту. Обчислена відносна оптична щільність місця імплантації дорівнювала 100,6 %.

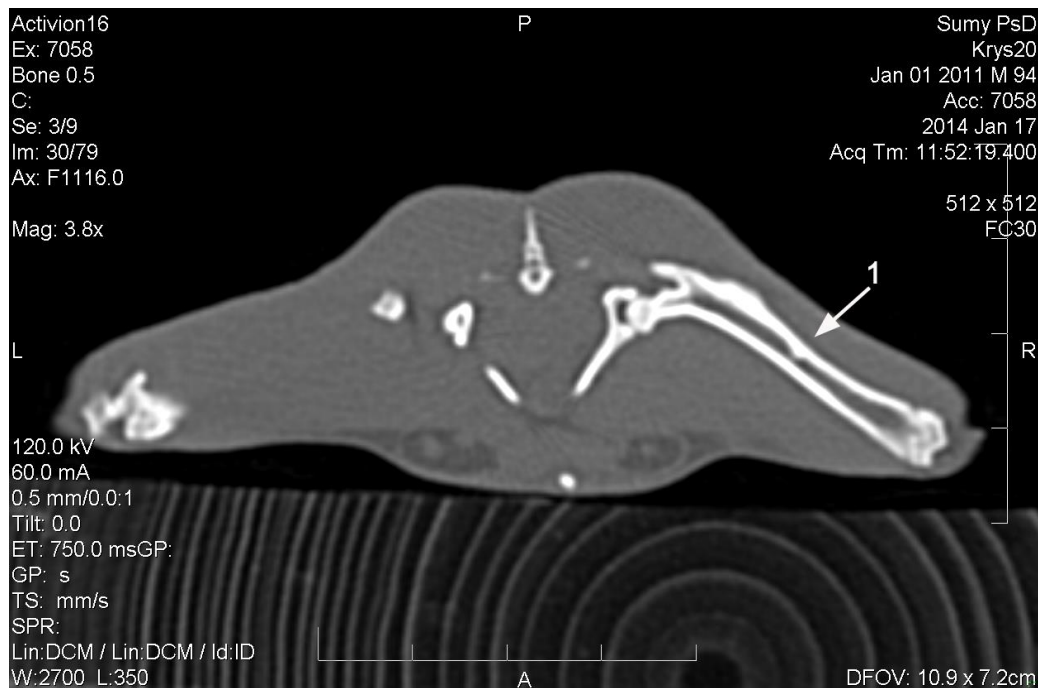


Рис. 3.40. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Відновлення щільності та анатомічної форми кортикального шару правої стегнової кістки на місці введення замісного матеріалу зі збереженням ендостального регенерату (1).

На 120-ту добу експерименту методом динамічного мікроіндентування було встановлено, що піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у прилеглу до ділянки імплантації β -ТКФ-б материнську кістку на глибину ($5,045 \pm 0,114$ мкм), яка була на 9,47 % ($p < 0,05$), а після зняття навантаження глибина відбитка ($2,057 \pm 0,0134$ мкм) була на 4,28 % ($p < 0,05$) меншою від аналогічних показників 60-ї доби експерименту. Внаслідок цього мікротвердість і модуль Юнга материнської кістки, навпаки, перевищили аналогічні показники попереднього терміну експерименту на 25,24 % ($p < 0,05$) і 7,24 % ($p < 0,05$) та становили $1,027 \pm 0,035$ ГПа у першому і $23,7 \pm 0,51$ ГПа – у другому випадку. У свою чергу, динамічне мікроіндентування ділянки імплантації β -ТКФ-б показало, що під навантаженням 50 грамів індентор проникав в неї на глибину ($5,042 \pm 0,107$

мкм), яка на 13,75 % ($p < 0,05$) була меншою, ніж на 60-ту добу експерименту, і майже однаковою з глибиною відбитка у материнської кістки.

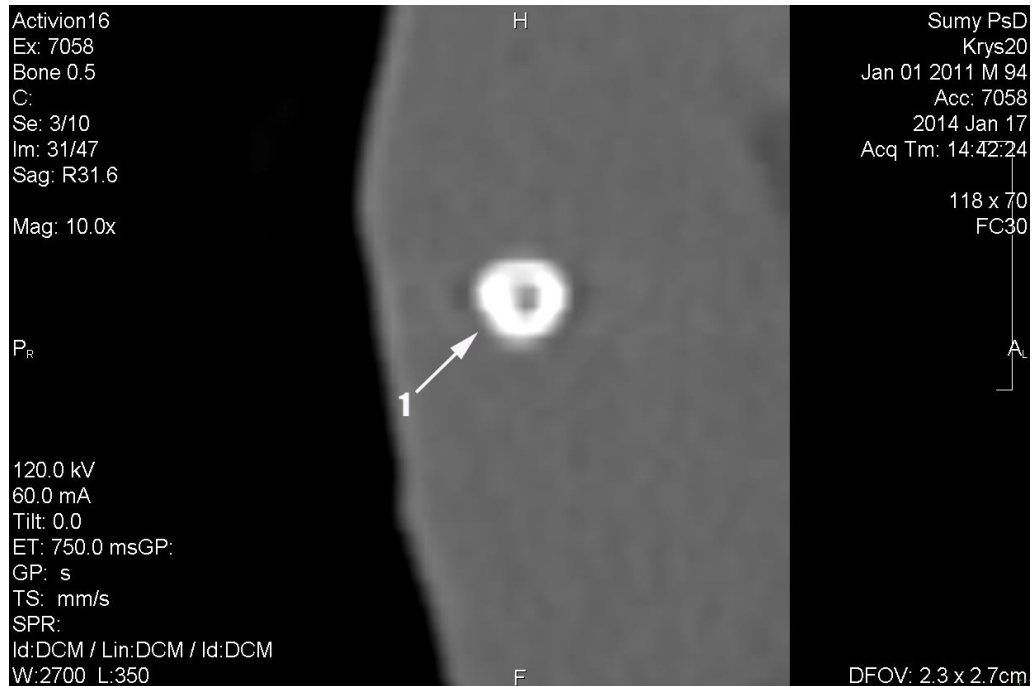


Рис. 3.41. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-б на поперечному зрізі. Відновлення щільності та анатомічної форми кортикального шару правої стегнової кістки на місці введення замісного матеріалу зі збереженням ендостального регенерату (1).

Після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 60,78 % і становила $1,977 \pm 0,012$ мкм. Однак це було на 3,6 % ($p < 0,05$) менше, ніж на 60-ту добу експерименту, і на 3,89 % ($p < 0,05$) – ніж глибина відбитка у материнської кістки. Наслідком зменшення глибини невідновлених і відновлених відбитків стало збільшення на 44,55 % ($p < 0,05$) і 20,59 % ($p < 0,05$) показників мікротвердості і модуля Юнга регенерату з остеопластичним матеріалом порівняно з попереднім терміном експерименту, які становили $1,074 \pm 0,033$ ГПа у першому і $24,6 \pm 0,49$ ГПа – у другому випадку відповідно. Крім того, наведені показники ділянки імплантації β -ТКФ-б були хоча і недостовірно, але на 4,58 % ($p > 0,05$) і 3,79 % ($p > 0,05$) більшими, ніж у материнської кістки, внаслідок чого відносні

показники мікротвердості і модуля Юнга становили 104,58 % і 103,79 % відповідно.

Таким чином, на 120-ту добу експерименту залишок β -ТКФ-б у ділянці його імплантації становив $(17,65 \pm 1,09)$ % і був повністю інтегрований у новоутворену пластинчасту кісткову тканину, яка в одних випадках майже не відрізнялася від материнської кістки, а в інших зберігала специфічну округлу форму. Все це свідчить про те, що в останній термін експерименту відбувається ремоделювання кісткової тканини регенерату, однак про повне завершення репаративного остеогенезу, з мікроскопічної точки зору, говорити ще зарано, оскільки регенерат відрізняється від материнської кістки не тільки наявністю в ній залишку β -ТКФ-б, але й геометричною формою. Комп'ютерно-томографічно встановлено майже повне відновлення анатомічної форми кортикального шару кістки, але зі збереженням невеличкої заглибини на зовнішній поверхні кортикальної пластинки кістки і залишків ендостального кісткового мозоля. Вирівнювання абсолютної оптичної щільності ділянки імплантації β -ТКФ-б, показників її мікротвердості і модуля Юнга з аналогічними показниками материнської кістки свідчить про повне відновлення дефекту з позиції денситометрії і біомеханіки. Материнська кістка, як і в попередні терміни експерименту, характеризується відсутністю ознак рарефікації і наявністю у своєму складі типових остеоцитів, що свідчить про високу біосумісність β -ТКФ-б.

Насамкінець можна зробити висновок, що за допомогою мікроскопічного, морфометричного, комп'ютерно-томографічного і механічного методів дослідження виявлені такі особливості загоєння експериментального дірчастого дефекту діафізу стегнової кістки щурів після імплантації в його порожнину β -трикальційфосфату у формі блока (β -ТКФ-б):

1. β -ТКФ-б має високу біосумісність, про що свідчить відсутність у ділянці дефекту на всіх етапах спостереження запальної реакції, ознак

некробіозу і некрозу остеоцитів у прилеглий до місця імплантації материнській кістці та ознак її рарефікації.

2. Після імплантації β -ТКФ-б у порожнину дефекту діафізу стегнової кістки щура він упродовж усього експерименту займав як кортикальну частину, так і кістковомозковий простір.

3. У порах β -ТКФ-б виявлялися остеогенні клітини і невеликі вогнища остеогенезу, що свідчить про високу тропність кісткових клітин до кальцій-фосфатного матеріалу.

4. На всіх етапах спостереження відмічено ознаки тільки десмального остеогенезу (без утворення хрящової тканини), про що свідчить наявність у ділянці дефекту сполучної і/або кісткової тканини з інтегрованими в їх структури залишками остеопластичного матеріалу.

5. Кісткова тканина регенерату на всьому етапі експерименту поступово заміщує імплантат і інтегрує його залишки у свої структури.

6. Більша частина кісткової тканини регенерату з високою кількістю остеогенних клітин, остеобластів, остеоцитів на всіх етапах спостереження представлена окремими новоутвореннями специфічної округлої форми, які за формою і розмірами є прямими відбитками пор β -ТКФ-б, що доводить його остеокондуктивні властивості. Менша частина представлена суцільними полями кісткової тканини, яка за будовою відрізнялася від материнської кістки тільки наявністю в її складі залишків остеопластичного матеріалу.

7. На всіх етапах експерименту між частинами кісткової тканини або в її складі знаходилися залишки остеопластичного матеріалу, до 30-ї доби – сполучна тканина, а з 60-ї доби експерименту з'являються ще й елементи кісткового мозку. На 15-ту добу експерименту утворюється тільки незріла (грубоволокниста) кісткова тканина, яка займала $41,1 \pm 1,87$ % від усієї площі дефекту, а починаючи з 30-ї доби її кількість та зрілість зростали і становили $54,53 \pm 2,6$ – на 30-ту добу, $77,45 \pm 1,25$ % – на 60-ту добу і $82,35 \pm 1,09$ % – на 120-ту добу експерименту.

8. Сполучна тканина побудована з фіброblastів, колагенових волокон та судин і оточена кістковою тканиною регенерату, материнською кісткою і залишками остеопластичного матеріалу, а її кількість не перевищувала $19,14 \pm 1,2$ % від усієї площі дефекту і виявлялася лише на 15-ту і 30-ту добу експерименту, а потім зникла.

9. β -ТКФ-б на гістограмі при забарвленні гематоксилін-еозином має світлий (сірий) колір, а у його порах виявляються остеогенні клітини, інколи остеокласти, вогнища остеогенезу, безклітинна речовина, колагенові волокна і судини. За даними морфометрії, максимальна швидкість резорбції остеопластичного матеріалу в ділянці його імплантації відбувається на ранніх термінах спостереження, а потім її швидкість уповільнюється: на 15-ту добу залишок остеопластичного матеріалу становить $39,75 \pm 2,85$ %, на 30-ту добу – $26,67 \pm 1,15$ %, на 60-ту добу – $22,55 \pm 1,25$ % і на 120-ту добу – $17,65 \pm 1,09$ %.

10. Мікроскопічно на 120-ту добу експерименту повного завершення репаративного остеогенезу в ділянці імплантації β -ТКФ-б не відбувається, оскільки пластинчаста кісткова тканина регенерату ще відрізняється від материнської кістки не тільки інтегрованими в свої структури залишками остеопластичного матеріалу, але й геометричною формою.

11. Комп'ютерно-томографічно на ранніх термінах спостереження (15-та доба) не зафіксовано помітних проявів інтеграційного і резорбційного процесу остеопластичного матеріалу, оскільки ще чітко простежувалися контури імплантату в кістковомозковому каналі, а також межа між ним і материнською кісткою з боку кортикальної пластинки кістки. Подібні відмінності на 15-ту добу експерименту між мікроскопічною і комп'ютерно-томографічною характеристикою ділянки імплантації β -ТКФ-б можуть бути пов'язані з недостатньою мінералізацією новоутвореної у порах імплантату кісткової тканини на рівні кортикального шару кістки і більш тривалою резорбцією остеопластичного матеріалу на рівні кістковомозкового каналу.

12. Починаючи з 30-ї доби експерименту з'явилися і збільшувались до 120-ї доби ознаки резорбції досліджуваного матеріалу з його заміщенням кістковою тканиною регенерату, про що свідчили поступова втрата однорідності консистенції імплантату з боку кістковомозкового каналу (до ледь помітної тіні) і зменшення на рівні кортикальної частини кістки розміру дефекту з поступовим його з'єднанням за щільністю і формою з материнською кісткою.

13. У віддалені терміни спостереження (120-та доба) не встановлено відновлення початкової форми і цілісності кістки, оскільки в кортикальній пластинці стегнової кістки ще залишилася ледь помітна заглибина або новоутворена щільна ендостальна мозоля.

14. Абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки дефекту на ранніх термінах експерименту (15–30 діб) переважно обумовлені денситометричними і механічними показниками остеопластичного матеріалу, оскільки вони незначно поступаються аналогічним показникам материнської кістки.

15. На 60-ту добу експерименту абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга знижуються порівняно з 15–30-ю добою і стають меншими, ніж аналогічні показники материнської кістки. Це свідчить про резорбцію остеопластичного матеріалу і його заміну кістковою тканиною регенерату, яка ще не набула достатньої зрілості, щоб зрівнятися з материнською кісткою.

16. В останній термін експерименту абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-б вирівнюються з аналогічними показниками материнської кістки, що, за даними денситометричного і механічного дослідження, можна оцінити як повне відновлення цілісності кістки.

3.2.2. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину біокомпозитного кальцій-фосфатного матеріалу на основі колагену 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, синтетичного гідроксилапатиту та гентаміцину сульфату у формі гранул (Кол-СГА-Г-г).

На 15-ту добу експерименту дефект був заповнений кістковою і сполучною тканинами регенерату, які утворювалися безпосередньо на поверхні біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г, розчленовували його гранули на окремі дрібні фрагменти і замурували їх у свої структури. Кісткова тканина регенерату була представлена кістковими балочками, які утворювали дрібно- і великопетлисті сітчасті структури, у складі яких виявлялися численні остеобласти та остеоцити (рис. 3.42). Первинні остеобласти і остеоцити розміром близько 10–15 мкм мали сплющену форму і численні відростки (рис. 3.43).

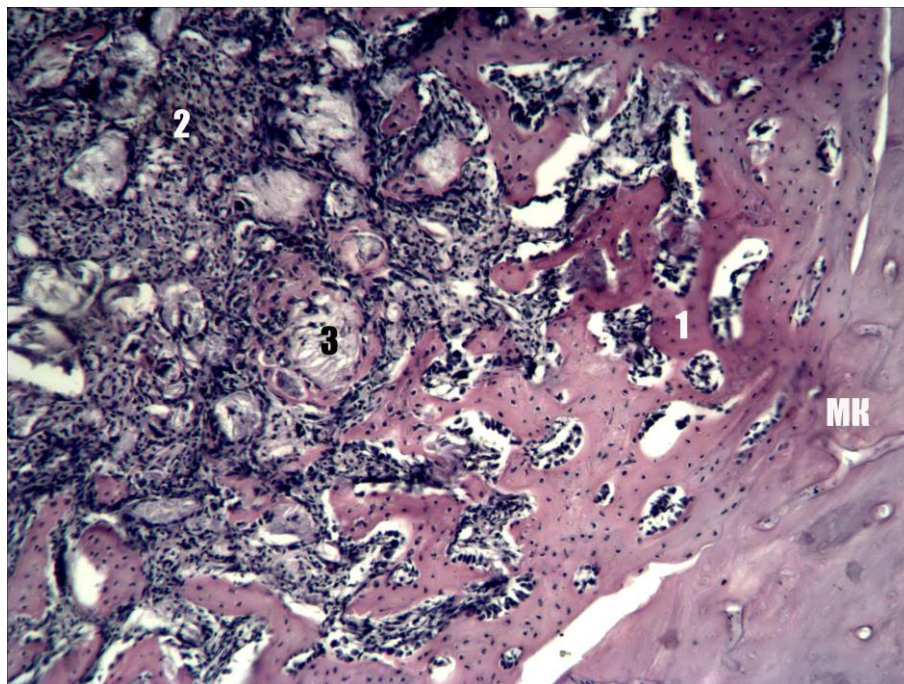


Рис. 3.42. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Біля країв материнської кістки (МК) розташовується грубоволокниста кісткова тканина (1), а на віддаленні від неї – переважно сполучна тканина (2), у структурі якої знаходяться частинки імплантованого матеріалу (3). Гематоксилін та еозин. Зб. x 100.

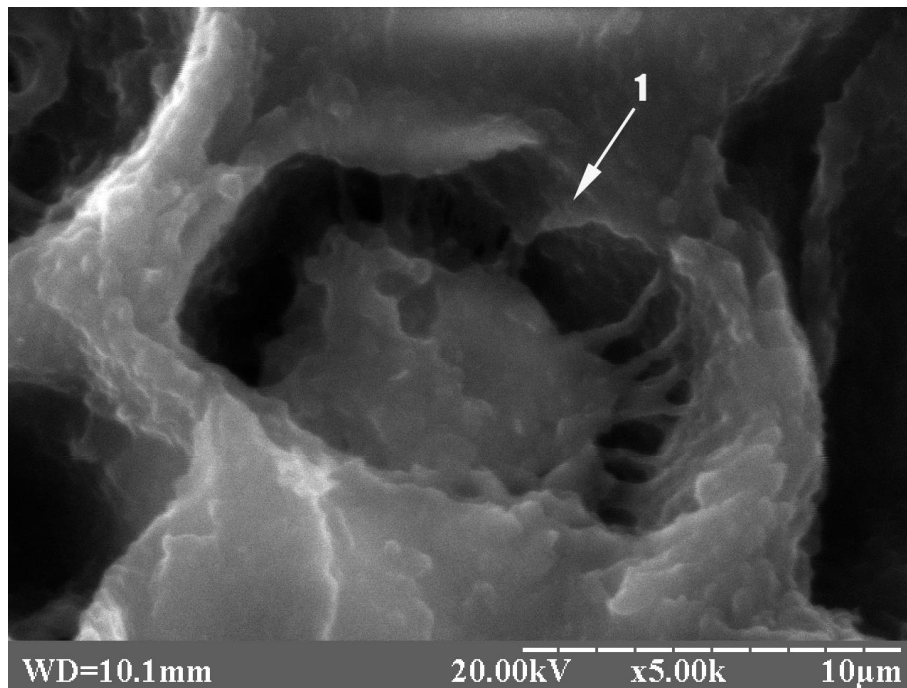


Рис. 3.43. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Первинний остеоцит (1) у складі грубоволокнистої кісткової тканини, яка утворилася на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

Тіла остеоцитів розташовувалися у кісткових лакунах, а відростки – в кісткових канальцях. При цьому кісткова тканина займала $55,46 \pm 2,56$ % усієї площі дефекту. Міжбалочковий простір був заповнений сполучною тканиною і незначною кількістю Кол-СГА-Г-г при забарвленні гематоксилін-еозином мав вигляд сірої безструктурної маси і займав $25,48 \pm 1,4$ % від усієї площі дефекту. Всередині самого імпланту визначалися фібро- і остеобластичні клітинні елементи, які утворювали дрібні вогнища фібро- і остеогенезу. Також слід зазначити, що у периферійних відділах дефекту переважала кісткова тканина регенерату, а у центральних – сполучна тканина. Остання була побудована з великої кількості фібробластів, колагенових волокон, судин, містила у своєму складі частинки імплантованого матеріалу, а її кількість становила $19,06 \pm 1,13$ % від усієї площі дефекту (рис. 3.44, 3.45, 3.46).

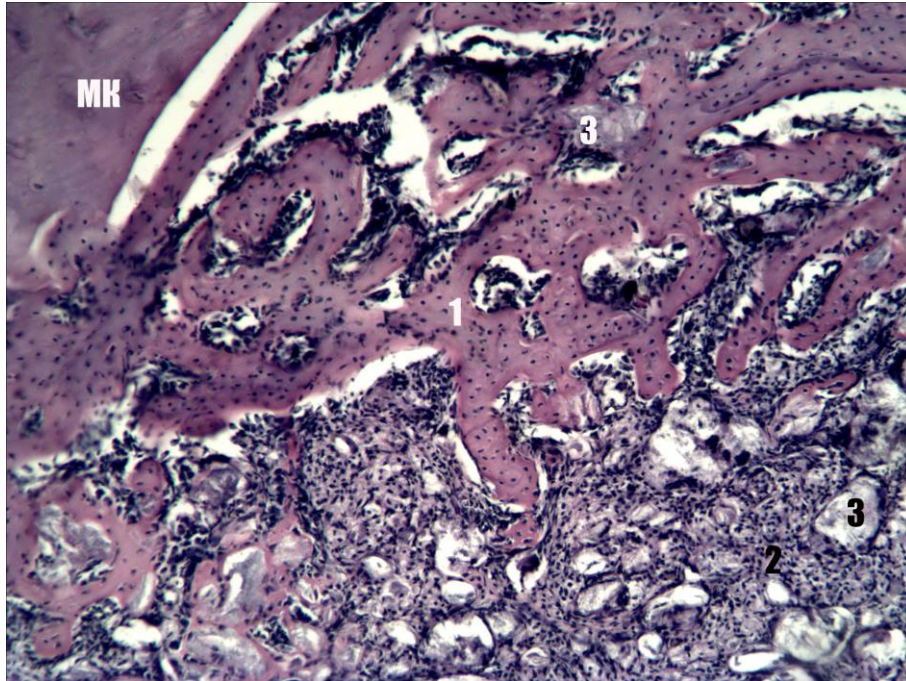


Рис. 3.44. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Біля країв материнської кістки (МК) розташовується грубоволокниста кісткова тканина (1), а на віддаленні від неї переважно сполучна тканина (2), у структурі яких знаходяться частинки імплантованого матеріалу (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

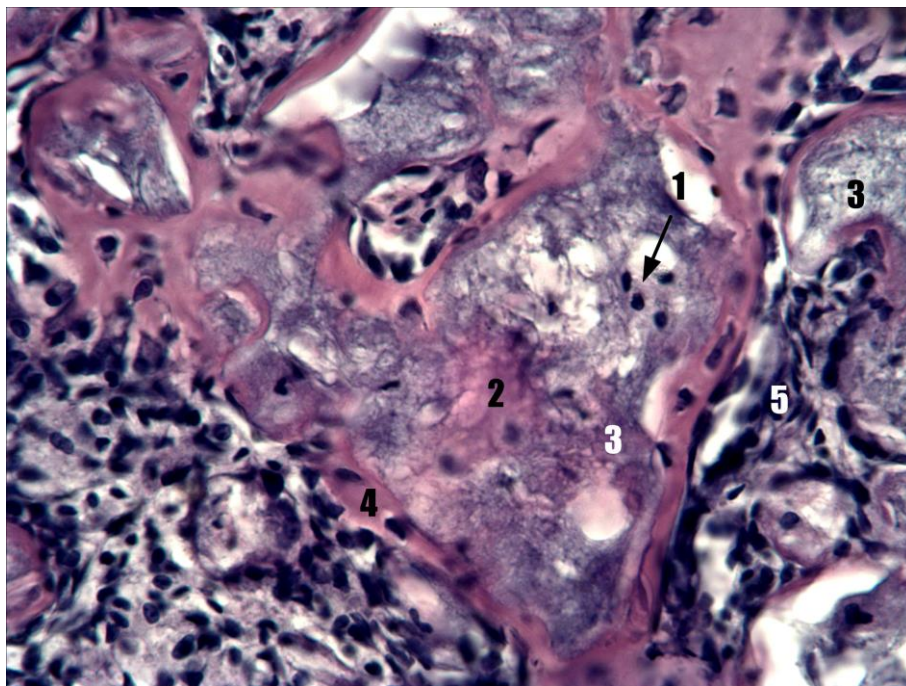


Рис. 3.45. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації матеріалу Кол-СГА-Г-г. Остеогенні клітини (1), вогнища остеогенезу (2) всередині біокомпонентного матеріалу (3) на зовнішній поверхні якого формуються кісткова (4) і сполучна (5) тканини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 400.

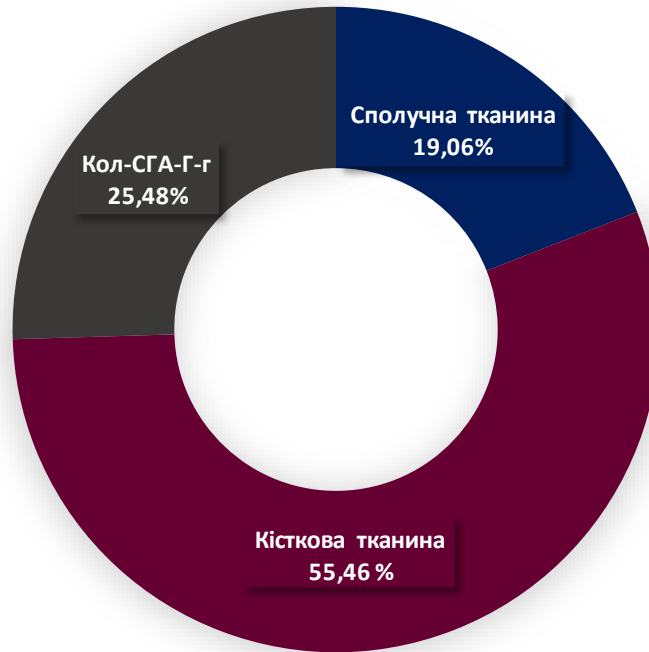


Рис. 3.46. Відсоткове співвідношення тканиноспецифічних структур регенерату і біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г у ділянці дефекту діяфізу стегнової кістки щура на 15-ту добу після його нанесення.

У ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г ознаки запалення не виявлялися, а прилегла до ділянки дефекту материнська кістка характеризувалася наявністю у своєму складі кісткових лакун із типовими остеоцитами.

Комп'ютерно-томографічно на 15-ту добу експерименту добре візуалізувалася ділянка дефекту стегнової кістки з тінню остеопластичного матеріалу овальної форми, який заповнював не тільки дефект кортикального шару кістки, але й частину її кістковомозкової порожнини. Імплантат мав однорідну консистенцію, межа між ним і материнською кісткою чітко простежувалася, причому було видно, що абсолютна оптична щільність біокомпозитного матеріалу менша від абсолютної оптичної щільності материнської кістки. Остання на 15-ту добу спостереження ознак рарефікації не мала (рис. 3.47, 3.48). У цей термін спостереження абсолютна оптична щільність ділянки імплантації Кол-СГА-Г-г становила 1165 ± 31 HU, а прилеглої до місця травми материнської кістки – $1630,1 \pm 61$ HU. Відносна

оптична щільність ділянки імплантації остеопластичного матеріалу становила 71,5 %.

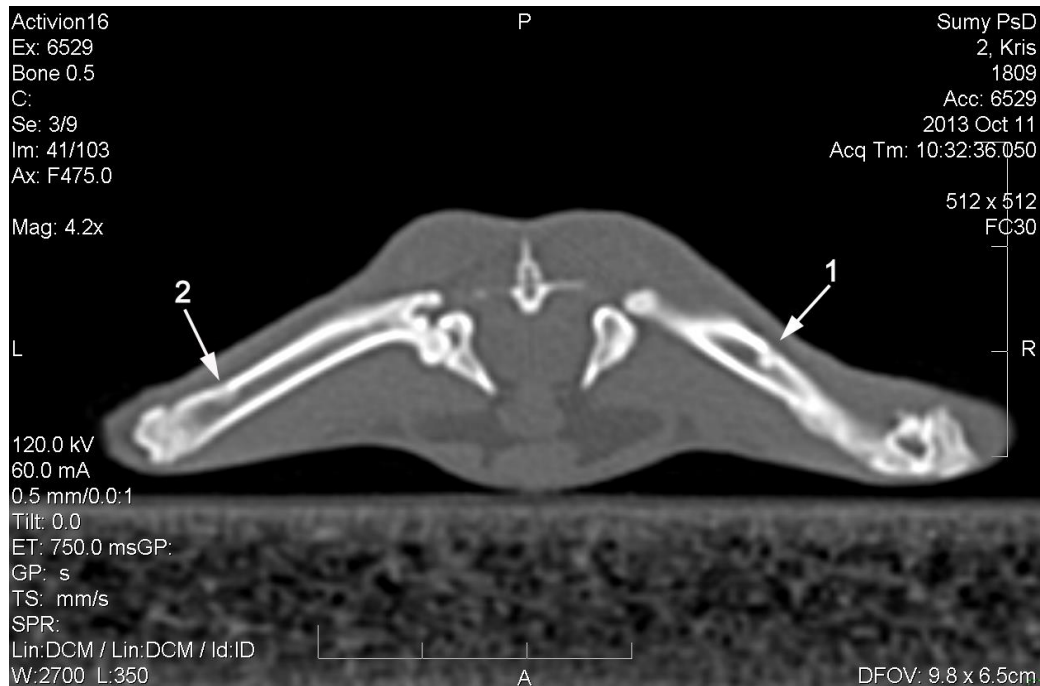


Рис. 3.47. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 15-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Права (1) і ліва (2) стегнові кістки з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом.

На 15-ту добу експерименту методом динамічного мікроіндентування було встановлено, що під навантаженням 50 грамів піраміда Берковича проникала у прилеглу до ділянки імплантації біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г материнську кістку на глибину $5,286 \pm 0,109$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 59,61 % і становила $2,135 \pm 0,014$ мкм. При цьому показник мікротвердості материнської кістки і її модуль Юнга становили $0,94 \pm 0,029$ ГПа і $22 \pm 0,45$ ГПа.

У свою чергу, піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у ділянку імплантації Кол-СГА-Г-г на глибину ($6,61 \pm 0,147$ мкм), яка була на 25,04 % ($p < 0,05$), а після зняття навантаження ($2,226 \pm 0,0168$ мкм) на 4,26 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у материнської кістки. Унаслідок цього невідновлена мікротвердість і модуль пружності регенерату з біокомпозитним матеріалом Кол-СГА-Г-г були, навпаки, на 39,04 % ($p < 0,05$)

і 23,18 % ($p < 0,05$) меншими, ніж аналогічні показники материнської кістки, та становили $0,573 \pm 0,022$ ГПа у першому і $16,9 \pm 0,41$ ГПа – у другому випадку. Відповідно відносна мікротвердість і відносний модуль Юнга регенерату з остеопластичним матеріалом становили 60,96 % і 76,82 %.

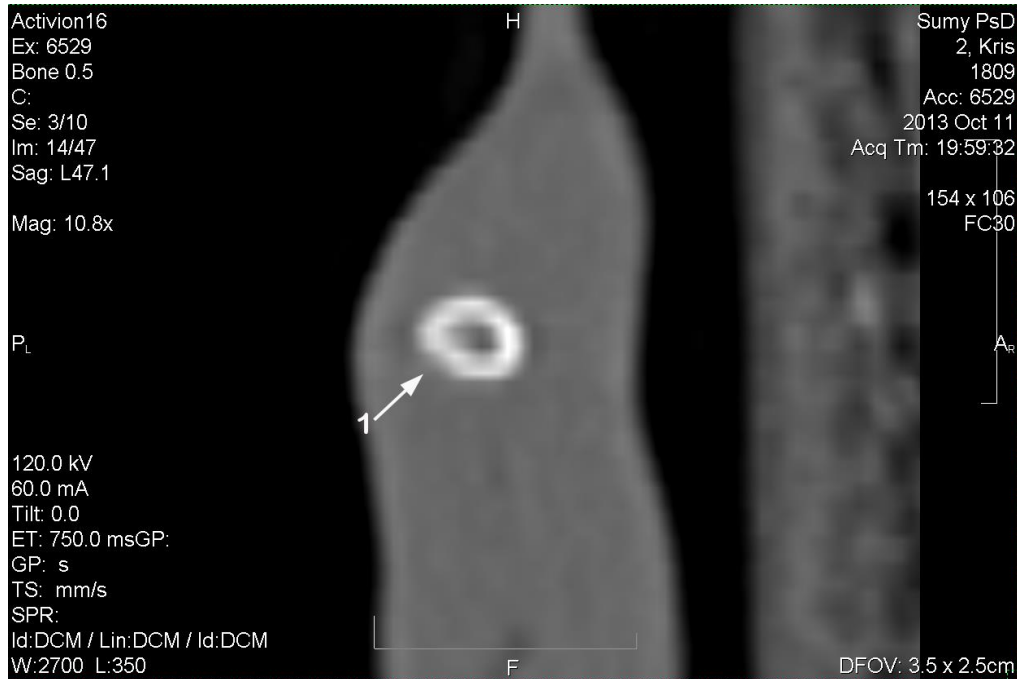


Рис. 3.48. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Права стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1) на поперечному зрізі.

Таким чином, на 15-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г у ділянці дефекту виявлялися ознаки тільки десмального остеогенезу, про що свідчить його заповнення кістковою, сполучною тканинами (без хрящової) і залишками остеопластичного матеріалу. Наявність у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г сполучної і грубоволокнистої кісткової тканини з фібробластами, первинними остеобластами і остеоцитами у їх складі свідчить про ознаки диференціювання клітин і утворення тканиноспецифічних структур регенерату. У ділянці дефекту гранули біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г роздрібнюється і існують у вигляді окремих частинок, які дуже добре інтегрують з тканиноспецифічними структурами регенерату, про що свідчать їх утворення безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу і тісне

їх замурування у свої структури. До імплантату виявляється тропність клітин osteo- і фібробластичного диферонів, які проникають всередину частинок Кол-СГА-Г-г і утворюють там вогнища osteo- і фіброгенезу. Комп'ютерно-томографічне дослідження показало, що імплантат заповнював дефект кортикального шару кістки і кістковомозковий простір. Абсолютна оптична щільність місця імплантації Кол-СГА-Г-г (1165 ± 31 НУ), його мікротвердість ($0,573 \pm 0,022$ ГПа) і модуль Юнга ($16,9 \pm 0,41$ ГПа) помітно менші за аналогічні показники материнської кістки (1630 ± 61 НУ, $0,94 \pm 0,029$ ГПа і $22 \pm 0,45$ ГПа), що свідчить про слабку мінералізацію тканинних структур регенерату і малу щільність біокомпозитного матеріалу. Ділянка імплантації Кол-СГА-Г-г без ознак запалення, а прилегла до неї материнська кістка без ознак рарефікації і з типовими остеоцитами у своєму складі, що свідчить про добру реакцію кісткової тканини на остеопластичний матеріал.

На 30-ту добу експерименту ділянка дефекту була заповнена кістковою тканиною регенерату, яка порівняно з попереднім терміном спостереження збільшилася на 24,7 % ($p < 0,05$) і становила $69,16 \pm 2,9$ % від усієї площі дефекту. Переважно у центральних відділах дефекту виявлялися новоутворені трабекули грубоволокнистої кісткової тканини з первинними остеобластами і остеоцитами у її складі, а міжтрабекулярний простір був заповнений залишками біокомпозитного матеріалу і сполучною тканиною регенерату. Первинні остеобласти розташовувалися у кісткових лакунах, мали розмір близько 10–15 мкм, сплющену, полігональну форму і короткі відростки (рис. 3.49, 3.50). У периферійних відділах дефекту знаходилася переважно пластинчаста кісткова тканина зі сформованими остеонами і вторинними остеобластами, остеоцитами у її складі. У кістковій тканині були ще наявні інтегровані у її структури залишки біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г, всередині і на зовнішній поверхні яких знаходилися остеогенні клітинні елементи. При цьому виявлялися місця безпосереднього контакту кісткової тканини і остеопластичного матеріалу, а також місця, де між ними

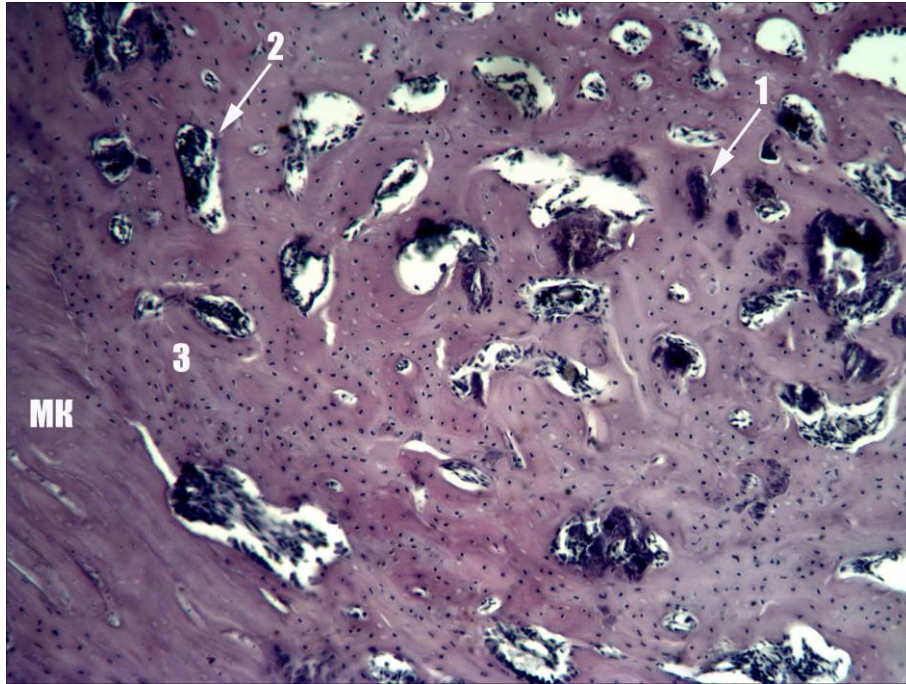


Рис. 3.49. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Залишки остеопластичного матеріалу (1) і сполучна тканина з імплантом (2) у складі кісткової тканини регенерату (3), яка піддається компактизації і щільно прилягає до краю материнської кістки (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 100.

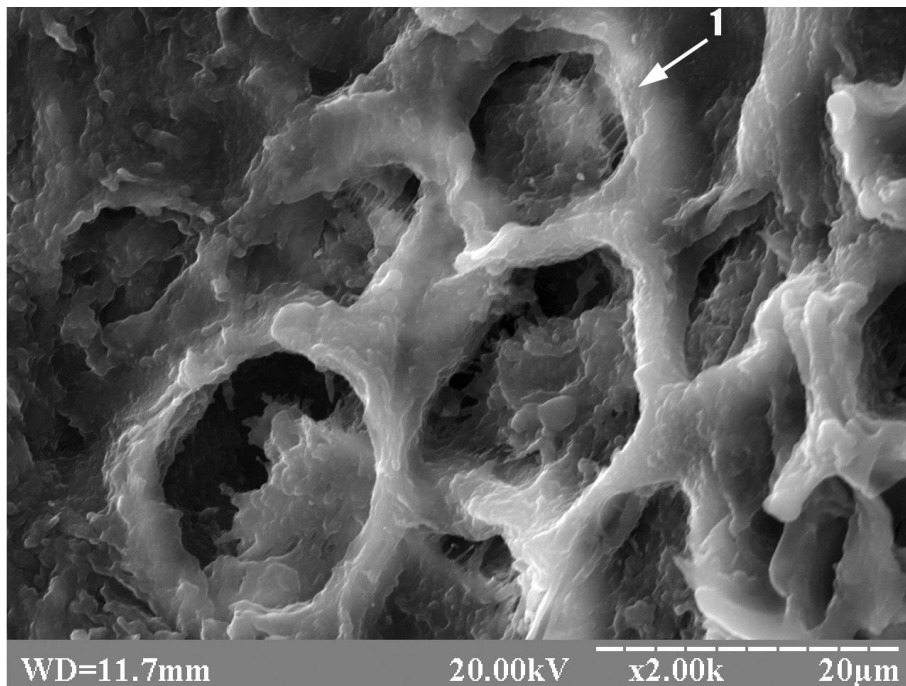


Рис. 3.50. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Первинні остеобласти (1) у лакунах грубоволокнистої кісткової тканини, яка формується на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

розташовувалися прошарки сполучної тканини з судинами, фібробластами і колагеновими волокнами (рис. 3.51).

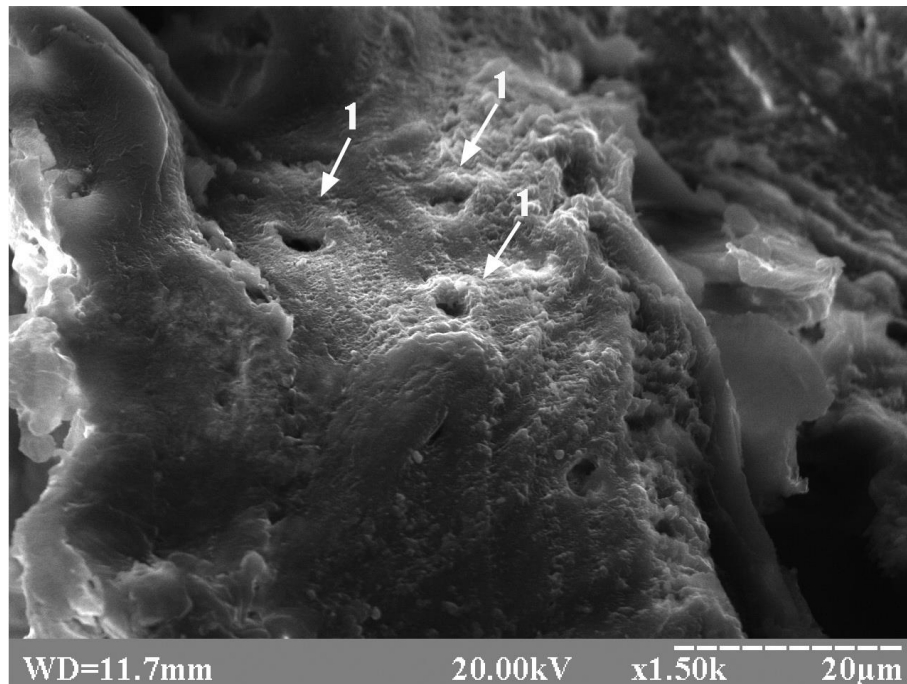


Рис. 3.51. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Судини (1) у складі сполучною тканини, яка розташовується біля остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

Площа біокомпозитного матеріалу порівняно з 15-ю добою зменшилася на 35,67 % ($p < 0,05$), а сполучної тканини на 24,18 % ($p < 0,05$) і становила $16,39 \pm 0,93$ % у першому і $14,45 \pm 1,1$ % – у другому випадку (рис. 3.52). Також слід зазначити, що на 30-ту добу експерименту, як і в попередній термін спостереження, у ділянці дефекту ознаки запалення не виявлялися, а прилегла до ділянки дефекту материнська кістка характеризувалася наявністю у своєму складі типових остеоцитів.

Комп'ютерно-томографічно на 30-ту добу експерименту межа між остеопластичним матеріалом і материнською кісткою на рівні кортикального шару кістки була вже не чітка і практично не простежувалася. Місце імплантації визначалося лише за рахунок залишеної частини

остеопластичного матеріалу у кістковомозковій порожнині і незначної заглибини на зовнішній частині кортикального шару кістки (рис. 3.53, 3.54).

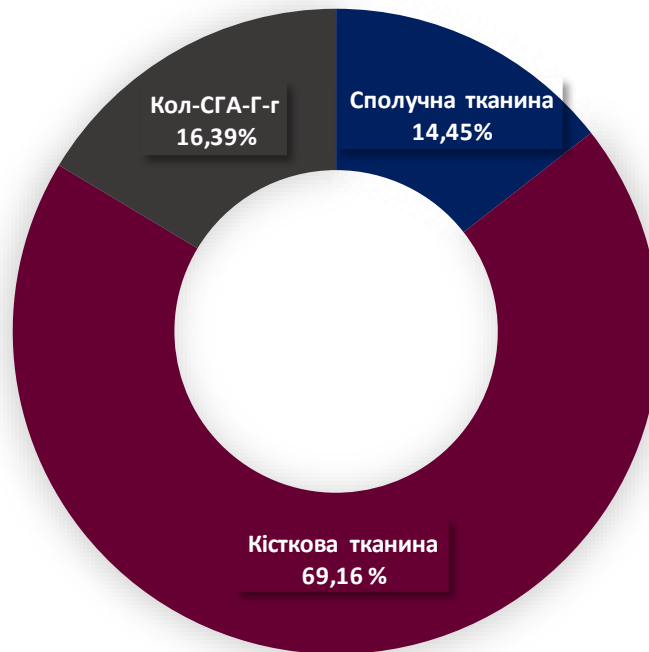


Рис. 3.52. Відсоткове співвідношення тканиноспецифічних структур регенерату і біокомполітного матеріалу Кол-СГА-Г-г у ділянці дефекту діяфізу стегнової кістки щура на 30-ту добу після його нанесення.

Абсолютна оптична щільність на 30-ту добу місця імплантації біокомполітного матеріалу Кол-СГА-Г-г і прилеглої до місця травми материнської кістки значно збільшувалася – на 35,15 і 9,99 % ($p < 0,05$) порівняно з 15-ю добою експерименту, становлячи $1575,2 \pm 67$ і 1793 ± 22 НУ відповідно. Відносна оптична щільність місця імплантації становила 87,8 %, що на 22,79 % було більше, ніж у попередній термін спостереження. У материнській кістці, як і на 15-ту добу експерименту, ознак рарефікації не виявлялося.

На 30-ту добу експерименту під час динамічного мікроіндентування було встановлено, що під навантаженням 50 грамів піраміда Берковича проникала у прилеглу до ділянки імплантації біокомполітного матеріалу Кол-СГА-Г-г материнську кістку на глибину $5,072 \pm 0,107$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 60,15 % і становила

2,021±0,0123 мкм. Однак порівняно з 15-ю добою глибина невідновленого відбитка зменшилась на 4,04 % ($p>0,05$), а відновленого на 5,34 % ($p<0,05$). Унаслідок цього показники мікротвердості і модуля Юнга материнської кістки збільшилися на 7,55 % ($p>0,05$) і 12,72 % ($p<0,05$) порівняно з попереднім терміном експерименту та становили 1,011±0,031 ГПа у першому і 24,8±0,57 ГПа – у другому випадку.

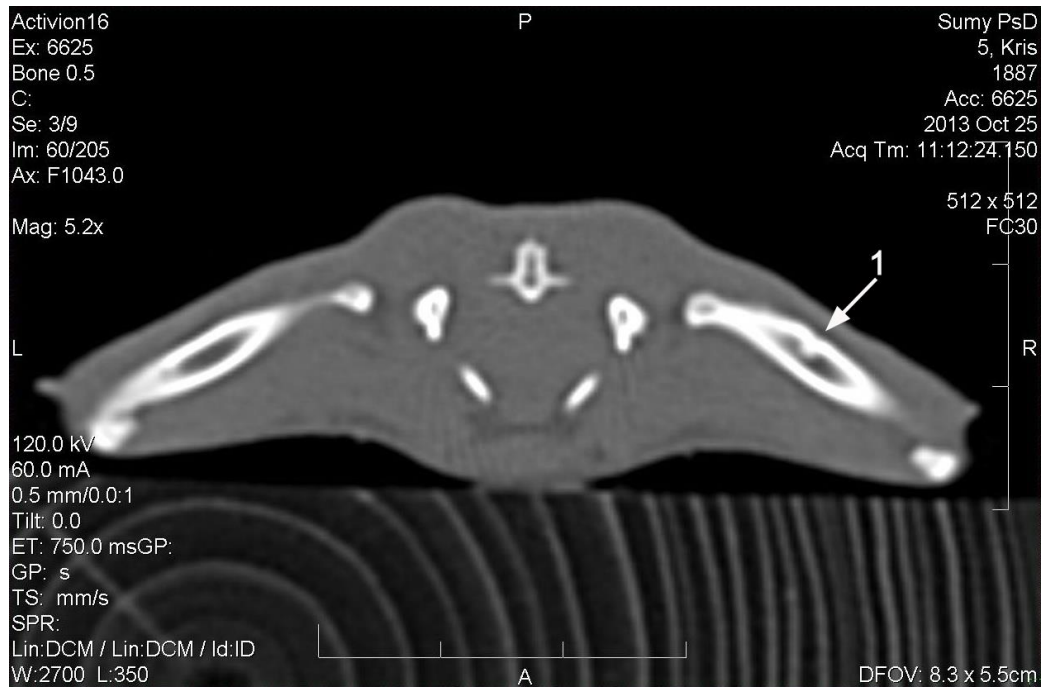


Рис. 3.53. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 30-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

У свою чергу, динамічне мікроіндентування регенерату з біокомпозитним матеріалом Кол-СГА-Г-г дозволило встановити, що під 50-грамовим навантаженням піраміда Берковича проникала в нього на глибину ($5,657\pm 0,128$ мкм), яка була на 14,41 % ($p<0,05$) меншою, ніж на 15-ту добу експерименту, і на 11,53 % ($p<0,05$) більшою, ніж у материнської кістки. Після зняття навантаження глибина відбитка ($2,038\pm 0,014$ мкм) була на 8,44 % ($p<0,05$) меншою, ніж на 15-ту добу експерименту, і на 0,84 ($p>0,05$) більшою, ніж у материнської кістки. Зменшення глибини невідновлених і відновлених відбитків призвело до збільшення показників мікротвердості ($0,789\pm 0,024$ ГПа) і модуля Юнга ($22,2\pm 0,39$ ГПа) регенерату з

біокомпозитним матеріалом Кол-СГА-Г-г порівняно з попереднім терміном експерименту на 37,69 % ($p < 0,05$) і 31,36 % ($p < 0,05$). Однак досліджувані механічні показники регенерату з біокомпозитним матеріалом Кол-СГА-Г-г були на 21,96 % ($p < 0,05$) і 10,48 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у материнської кістки, через що їх відносні показники мікротвердості і модуль Юнга становили 78,04 % і 89,52 %.



Рис. 3.54. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Права стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1) на поперечному зрізі.

Таким чином, у ділянці дефекту на 30-ту добу експерименту ми спостерігали ознаки реорганізації тканиноспецифічних структур і резорбції біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г, про що свідчило дозрівання кісткової тканини регенерату і збільшення її в об'ємі при одночасному зменшенні площі сполучної тканини та імплантату порівняно з попереднім терміном спостереження. При цьому частинки Кол-СГА-Г-г у ділянці їх імплантації існували у вигляді декількох варіантів: замуrowані (інтегровані) у пластинчасту кісткову тканину регенерату; розташовувалися у міжбалочкових просторах грубоволокнистої кісткової тканини з остеогенними клітинами або з елементами сполучної тканини. Все це

свідчить про гарну інтеграцію Кол-СГА-Г-г з тканинними структурами регенерату і про високу тропність остеогенних клітин до біокомпозитного матеріалу. Комп'ютерно-томографічно відбулося наближення абсолютної оптичної щільності місця імплантації Кол-СГА-Г-г до абсолютної оптичної щільності материнської кістки, внаслідок чого межа між ділянкою імплантації і материнською кісткою на рівні кортикального шару майже не простежувалася. Останню можна було відрізнити лише за рахунок залишеної частини остеопластичного матеріалу в кістковомозковому каналі і за невеликою заглибиною у кортикальній пластинці кістки. Збільшення кількості та зрілості кісткової тканини регенерату призводить не тільки до збільшення абсолютної оптичної щільності регенерату з біокомпозитним матеріалом Кол-СГА-Г-г, але й показника його мікротвердості та модуля Юнга. Однак механічні показники ділянки імплантації Кол-СГА-Г-г ще не досягають аналогічних показників материнської кістки. Відсутність запалення у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, наявність типових остеоцитів у складі материнської кістки і відсутність ознак її рарефікації свідчать про високу біосумісність остеопластичного матеріалу.

На 60-ту добу експерименту растрово-електронно-мікроскопічне дослідження поверхневих шарів ділянки дефекту встановило, що у недекальцинованих зразків ще чітко візуалізувалися фрагменти біокомпозитного матеріалу, але після декальцинації в деяких місцях вони залишали на своєму місці порожнини, що підтверджувало і гістологічне дослідження. Мікроскопічно у ділянці дефекту було встановлено повне зникнення сполучної тканини, а також відмічалось дозрівання і збільшення на 27,8 % ($p < 0,05$) кількості кісткової тканини регенерату і одночасне зменшення на 29,16 % ($p > 0,05$) площі остеопластичного матеріалу порівняно з попереднім терміном спостереження (рис. 3.55, 3.56). Таким чином, ділянка дефекту на 60-ту добу експерименту була заповнена новоутвореною кістковою тканиною, яка мала грубоволокнисту і пластинчасту будову з

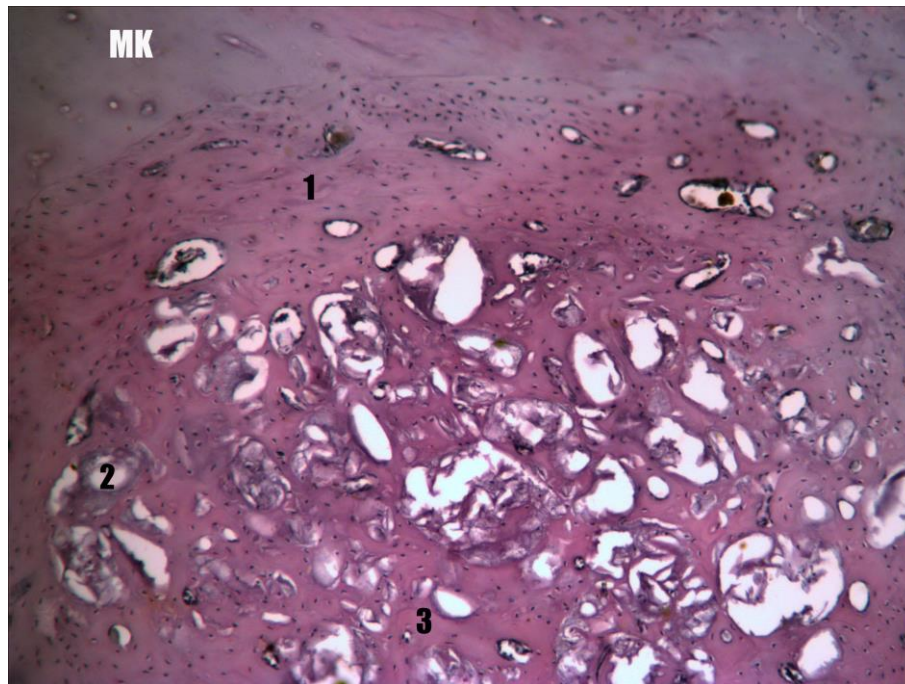


Рис. 3.55. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Пластинчаста кісткова тканина регенерату (1) щільно прилягає до краю материнської кістки (МК). Залишки остеопластичного матеріалу (2) у міжбалочкових просторах грубоволокнистої кісткової тканини (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

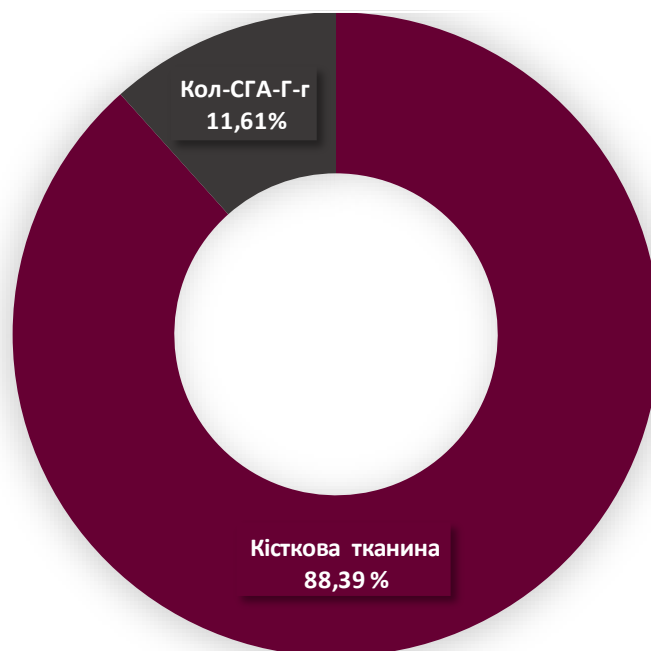


Рис. 3.56. Відсоткове співвідношення кісткової тканини регенерату і біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г у ділянці дефекту діафізу стегнової кістки щура на 60-ту добу після його нанесення.

інтегрованими в її структури залишками біокомпозитного матеріалу, площа яких становила $88,39 \pm 2,31$ % і $11,61 \pm 2,31$ % відповідно. Пластинчаста кісткова тканина займала переважно периферійні відділи дефекту, містила в своєму складі значну кількість вторинних остеобластів, остеоцитів і щільно прилягала до країв материнської кістки. У центральних же відділах дефекту переважала грубоволокниста кісткова тканина, на поверхні кісткових балочок і в кісткових лакунах якої знаходилися первинні остеобласти і остеоцити. Первинні остеобласти і остеоцити з короткими відростками знаходилися у кісткових лакунах і мали розмір близько 10–15 мкм (рис. 3.57).

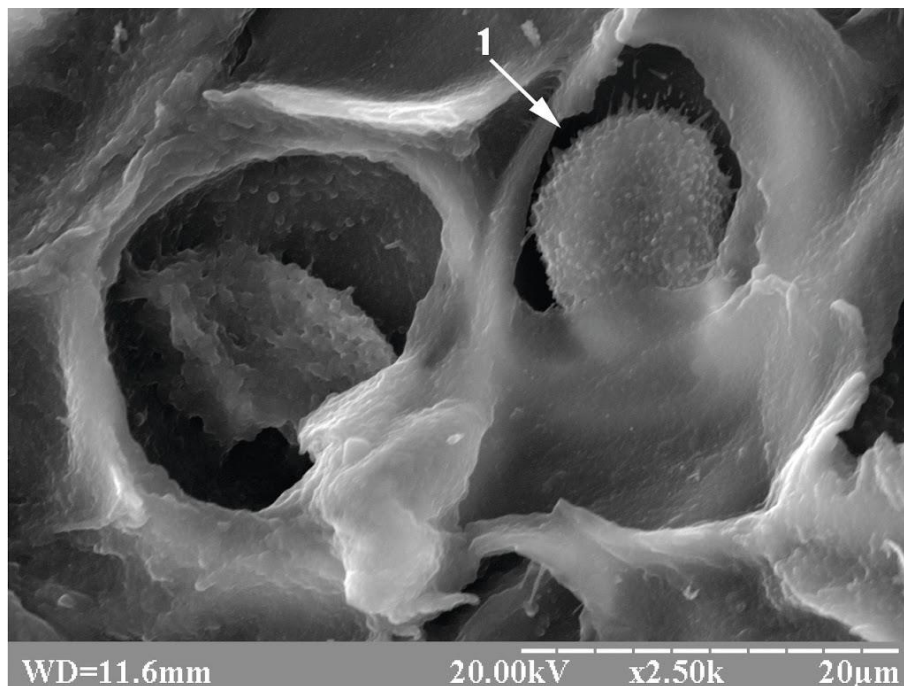


Рис. 3.57. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Первинний остеобласт (1) у лакуні грубоволокнистої кісткової тканини, яка утворилася безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

У міжтрабекулярних просторах кісткової тканини регенерату спостерігалися залишки остеопластичного матеріалу, які піддавалися резорбції (3.58, 3.59). Імплантований біокомпозитний матеріал Кол-СГА-Г-г при забарвленні гематоксилином і еозином набував вигляду сірої безструктурної маси, містив у своєму складі остеогенні клітинні елементи і

вогнища остеогенезу. Ознаки запалення у ділянці дефекту не виявлялися, а прилегла до ділянки імплантації Кол-СГА-Г-г материнська кістка характеризувалася наявністю у своєму складі кісткових лакун із типовими остеоцитами.

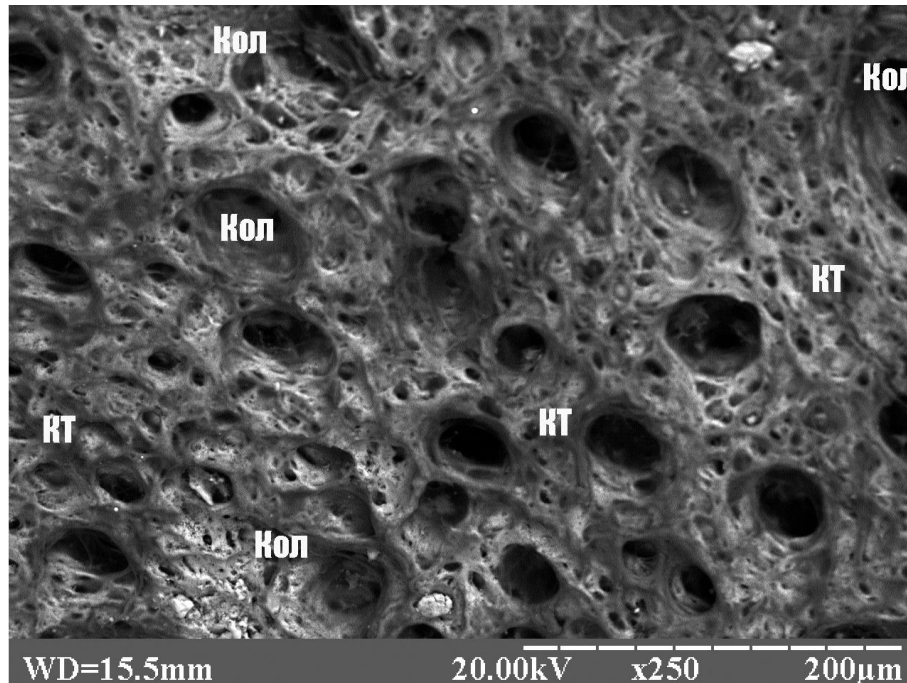


Рис. 3.57. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Депозити остеопластичного матеріалу (Кол) у міжбалочкових просторах грубоволокнистої кісткової тканини (КТ). Електронна сканограма.

Комп'ютерно-томографічне дослідження показало, що на 60-ту добу експерименту в одних випадках місце імплантації біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г мало зовні вже відновлений кортикальний шар і візуалізувалося тільки завдяки невеликому його потовщенню з боку кістковомозкової порожнини (рис. 3.60, 3.61). В інших випадках мала місце невелика заглибина в зовнішній частині кортикального шару кістки з добре вираженим ендостальним мозолем. Останній утворювався на місці остеопластичного матеріалу, повторював його контури, мав чіткі межі і майже таку саму абсолютну оптичну щільність, як і материнська кістка (рис. 3.62). Ознаки розрідження материнської кістки не визначалися. Оптична щільність місця

імплантації біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г становила 1757 ± 86 НУ, а прилеглої до місця травми материнської кістки – 1791 ± 29 НУ, що на 11,55 % ($p < 0,05$) було більше в першому і майже без змін у другому випадку порівняно з 30-ю добою експерименту. Відносна оптична щільність місця імплантації була на 10,4 % більше за таку саму на 30-ту добу експерименту, але все ще становила 98 % від оптичної щільності материнської кістки.

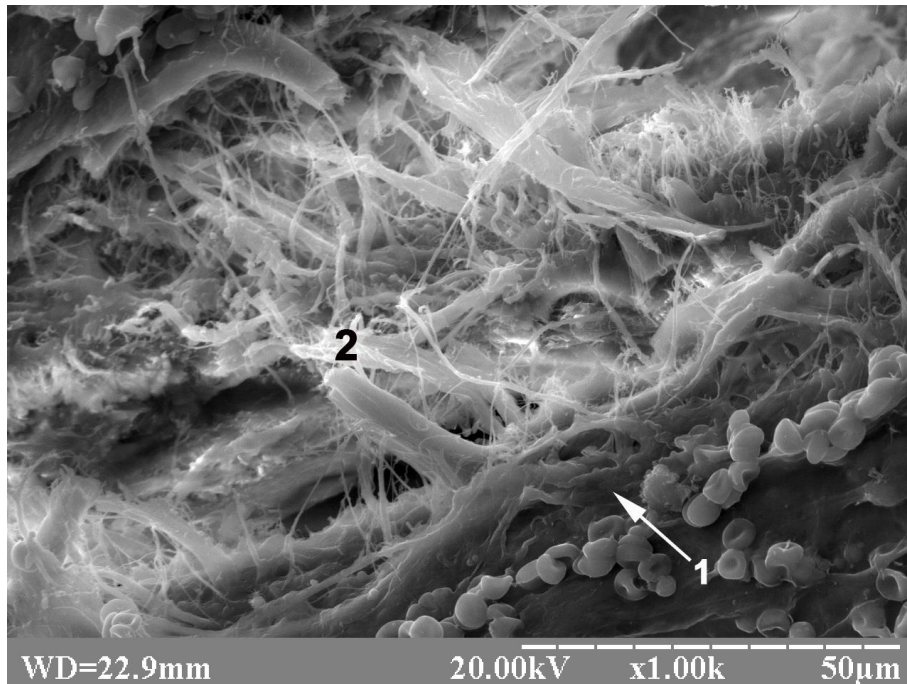


Рис. 3.59. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Кісткова тканина регенерату (1) оточує остеопластичний матеріал (2), який піддається резорбції. Електронна сканограма.

Динамічне мікроіндентування на 60-ту добу експерименту встановило, що піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у прилеглу до ділянки імплантації Кол-СГА-Г-г материнську кістку на глибину ($4,924 \pm 0,107$ мкм), яка на 2,92 % ($p > 0,05$), а після зняття навантаження глибина відбитка ($1,875 \pm 0,0122$ мкм) на 7,22 % ($p < 0,05$) була меншою, ніж аналогічні показники попереднього терміну експерименту. Внаслідок зменшення глибини невідновлених і відновлених відбитків материнської кістки її мікротвердість і модуль Юнга порівняно з 30-ю добою експерименту

збільшилися на 8,01 % ($p>0,05$) і 0,4 % ($p>0,05$) та становили $1,092\pm 0,018$ ГПа у першому і $24,9\pm 0,43$ ГПа – у другому випадку.

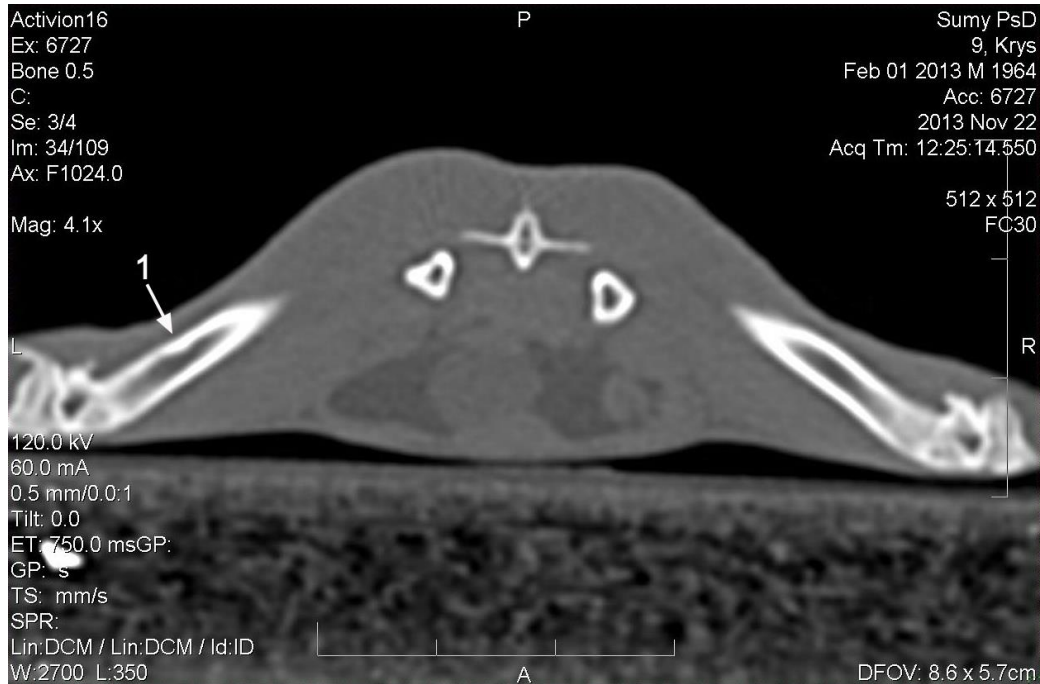


Рис. 3.60. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 60-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Відновлення цілісності зовнішньої частини кортикального шару кістки при одночасному її потовщенні з боку ендоста (1).

У свою чергу, динамічне мікроіндентування ділянки імплантації Кол-СГА-Г-г установило, що під навантаженням 50 грамів індентор проникав у неї на глибину ($5,117\pm 0,113$), яка була на 9,54 % ($p<0,05$) меншою, ніж на 30-ту добу експерименту, і на 3,91 % ($p>0,05$) більшою, ніж у материнської кістки. Після зняття навантаження глибина відбитка ($2\pm 0,0143$ мкм) майже не відрізнялася від показника 30-ї доби експерименту і на 6,66 ($p<0,05$) була більшою, ніж у материнської кістки. Зменшення глибини невідновлених відбитків, які залишала на поверхні регенерату з остеопластичним матеріалом піраміда Берковича, призвело до того, що його мікротвердість і модуль Юнга порівняно з попереднім терміном експерименту збільшилися на 29,15 % ($p<0,05$), 36,83 % ($p<0,05$) і 4,95 % ($p<0,05$) і становили $1,019\pm 0,025$ ГПа у першому і $23,3\pm 0,27$ ГПа – у другому випадку. При цьому показники

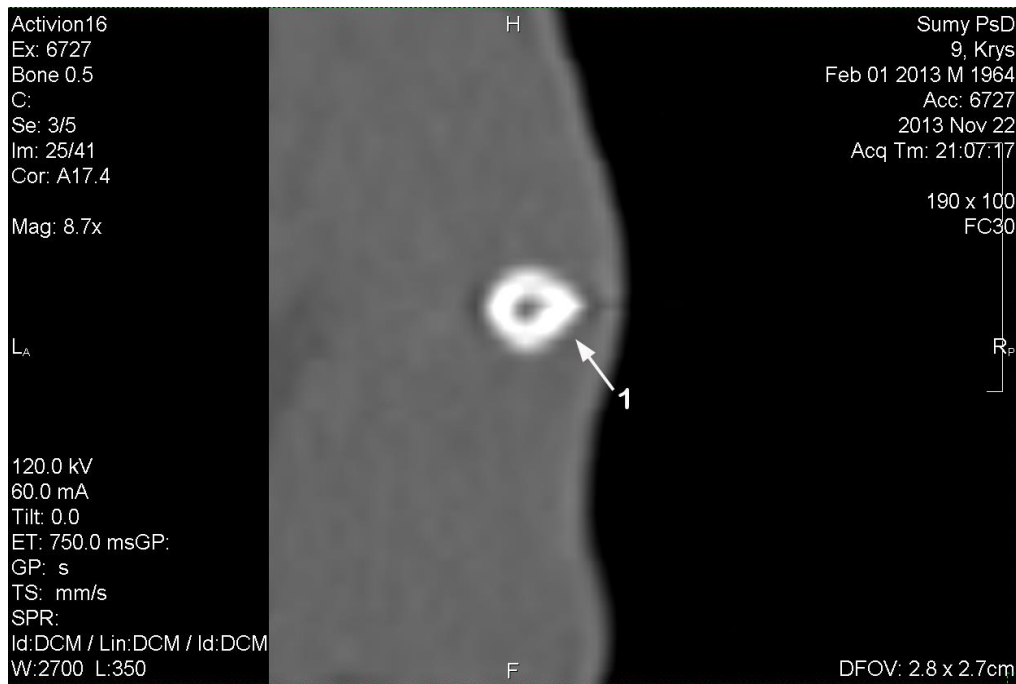


Рис. 3.61. Комп'ютерна томограма лівої стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Поперечний зріз кістки на рівні імплантації остеопластичного матеріалу з відновленим за щільністю кортикальним шаром (1).

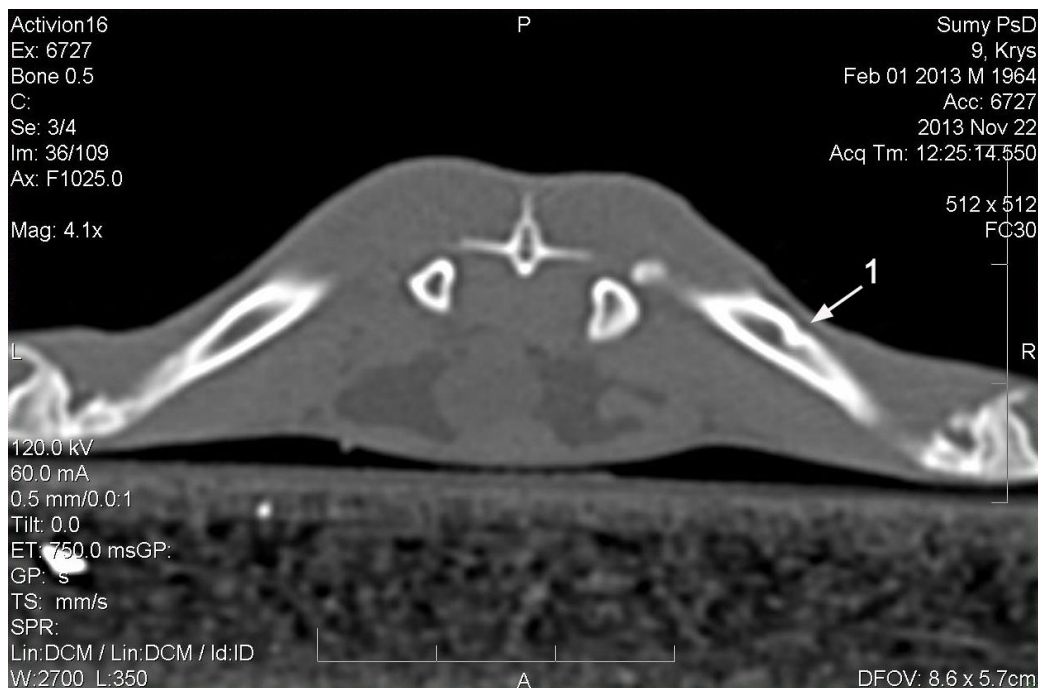


Рис. 3.62. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 60-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Велика за розміром ендостальна мозоль і невелике заглиблення в кортикальному шарі правої стегнової кістки (1).

мікротвердості і модуля Юнга регенерату з біокомпозитним матеріалом Кол-СГА-Г-г були на 6,68 % ($p < 0,05$) і 6,42 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у материнської кістки, через що їх відносні показники становили 93,31 % і 93,57 %.

Таким чином, у цей термін спостереження у ділянці дефекту зникла сполучна тканина, а процес остеогенезу порівняно з попередніми термінами спостереження мав тенденцію до збільшення зрілості та кількості кісткової тканини. Формування останньої відбувалося у безпосередньому контакті з біокомпозитним матеріалом Кол-СГА-Г-г, який піддавався поступовій резорбції. Усе це свідчить про завершення реорганізації тканинних структур регенерату, про активне їх ремоделювання і про гарну інтеграцію Кол-СГА-Г-г з кістковою тканиною регенерату. Залишки ендостальної кісткової мозолі і невелике заглиблення в зовнішній частині кортикального шару кістки свідчать про відсутність на 60-ту добу експерименту відновлення початкової форми травмованої кістки. Крім того, за даними денситометричного і механічного дослідження, ще не відбувається повного відновлення кортикального шару кістки, оскільки показники абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга регенерату з остеопластичним матеріалом не досягли аналогічних показників материнської кістки. Наявність лакун із типовими остеоцитами у складі материнської кістки разом з відсутністю ознак її рарефікації і запальної реакції у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г свідчить про високу біосумісність остеопластичного матеріалу.

На 120-ту добу вже не виявлялася грубоволокниста кісткова тканина, а ділянка дефекту була заповнена тільки вторинною кістковою мозолею зрілого характеру. Про зрілість новоутвореної кісткової тканини регенерату свідчили її виражена пластинчаста будова, сформовані остеони, які були орієнтовані вздовж осі кістки, а також розташовані у кісткових лакунах вторинні остеоцити з довгими відростками (рис. 3.63, 3.64).

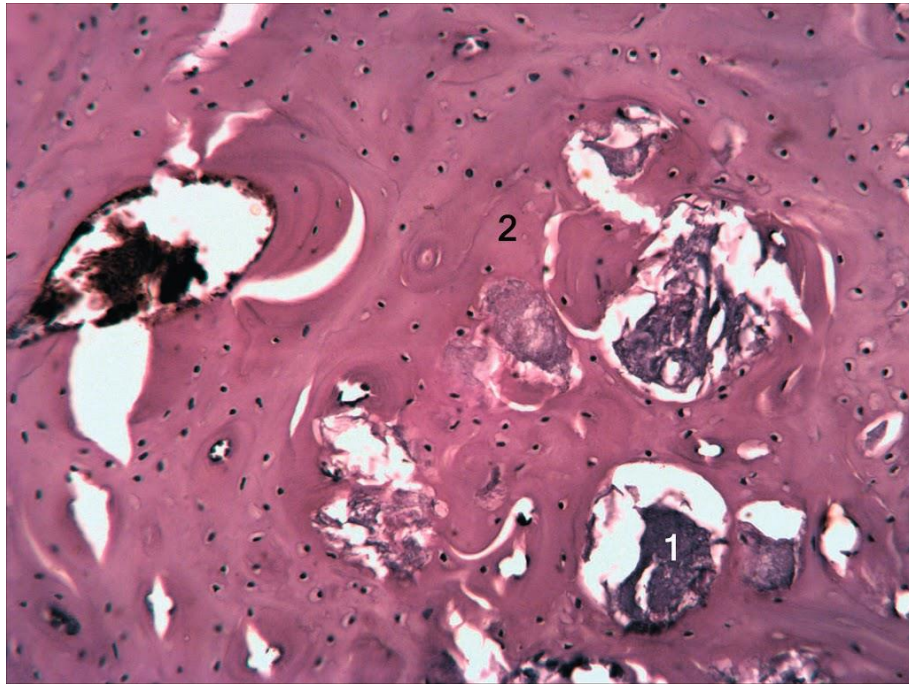


Рис. 3.63. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Депозити остеопластичного матеріалу (1) інтегровані у пластинчасту кісткову тканину регенерату (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200.

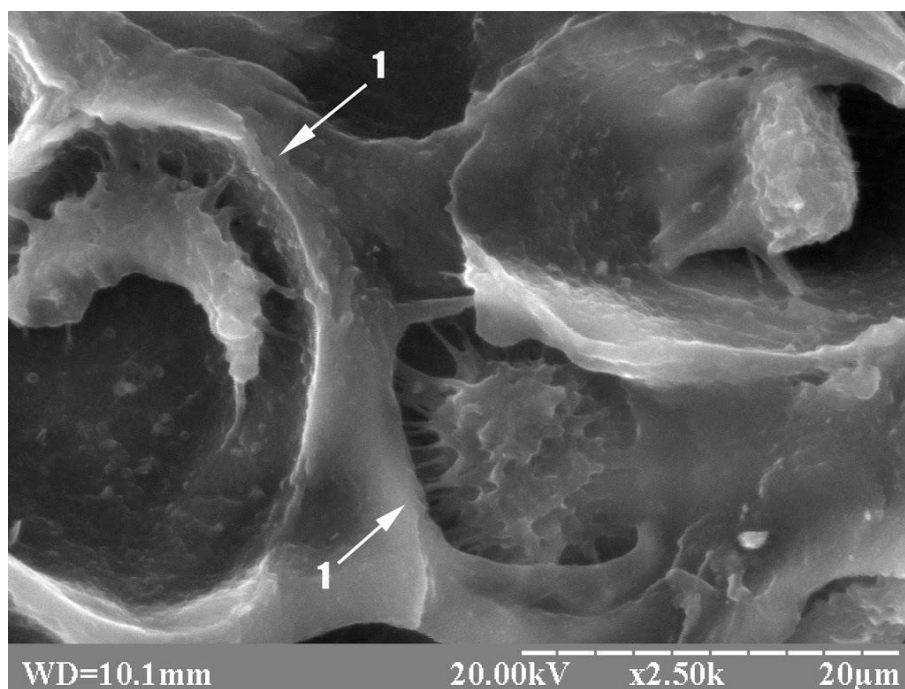


Рис. 3.64. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Вторинні остецити з відростками (1) у лакунах пластинчастої кісткової тканини, яка утворилася безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

У масивах кісткової тканини зустрічалися залишки дрібних частинок Кол-СГА-Г-г з остеогенними клітинними елементами, вогнищами остеогенезу і явищами лізису (рис. 3.65, 3.66). Площа новоутвореної пластинчастої кісткової тканини збільшилася порівняно з попереднім терміном спостереження на 5,07 % ($p>0,05$), а остеопластичного матеріалу, навпаки, зменшилася – на 38,67 % ($p>0,05$) і становила $92,88\pm 1,75$ % у першому і $7,12\pm 1,75$ % – у другому випадках (рис. 3.67). Ознаки запалення у ділянці імплантації біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г не виявлялися, а прилегла до країв дефекту материнська кістка, як і в попередні терміни спостереження, характеризувалася наявністю лакун із типовими остеоцитами.

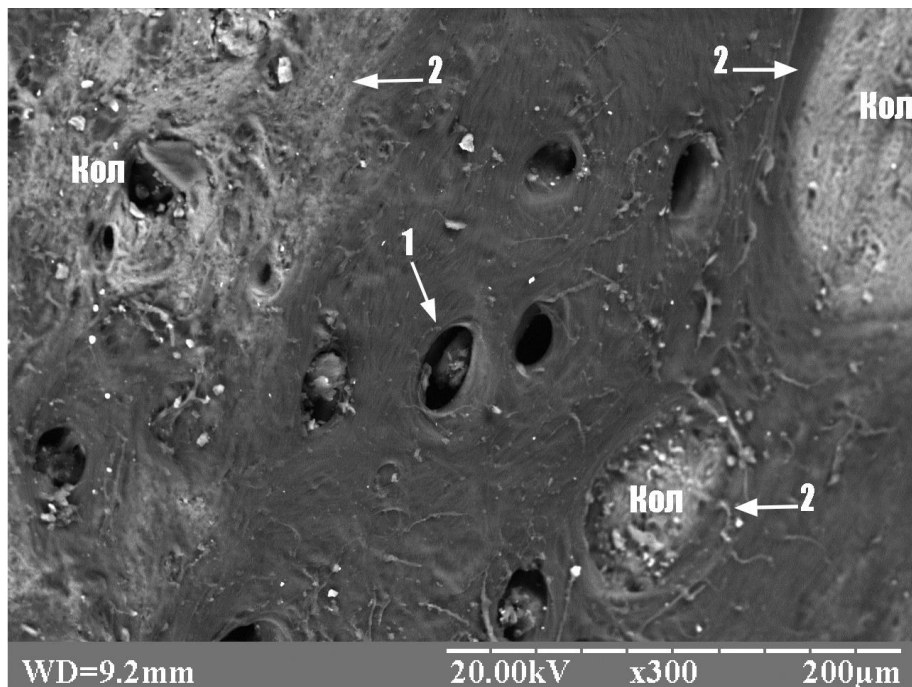


Рис. 3.65. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Остеони (1) пластинчастої кісткової тканини з замуrowаними у свої масиви частинками біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г (Кол) (2). Електронна сканограма.

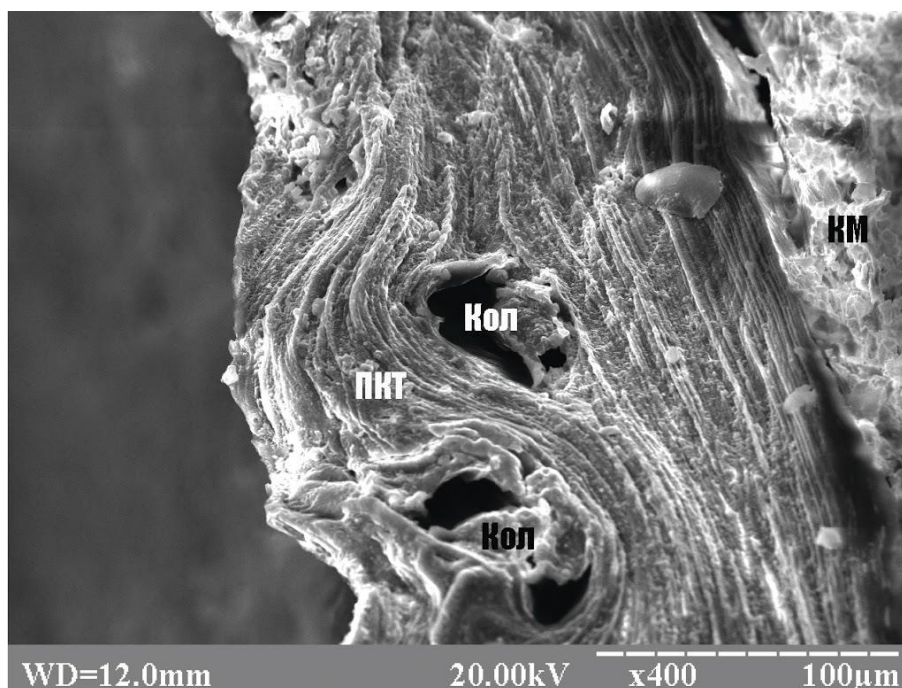


Рис. 3.66. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Залишки біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г (Кол) у структурі пластинчастої кісткової тканини регенерату (ПКТ), поряд з якою знаходиться кістковий мозок (КМ). Електронна сканограма.

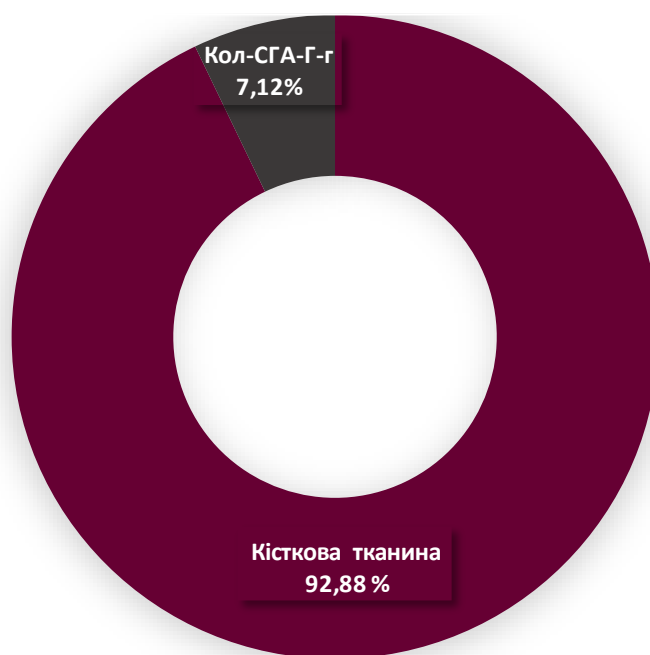


Рис. 3.67. Відсоткове співвідношення кісткової тканини регенерату і біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г у ділянці дефекту діяфізу стегнової кістки щура на 120-ту добу після його нанесення.

Комп'ютерно-томографічно на 120-ту добу експерименту зовні відбувалося повне відновлення кортикального шару стегнової кістки, який зрівнювався за щільністю і формою з материнською кісткою. Однак місце імплантації остеопластичного матеріалу ще добре візуалізувалося завдяки ледь помітному потовщенню кортикального шару з боку кістковомозкової порожнини або через велику ендостальну мозолю, яка утворювалася на місці біокомпозитного матеріалу (рис. 3.68, 3.69). Остання за щільністю зрівнювалася з материнською кісткою, яка ознак розрідження не мала. Оптична щільність місця імплантації остеопластичного матеріалу і прилеглої до місця травми материнської кістки майже не змінювалася порівняно з такою на 60-ту добу експерименту і становила 1777 ± 57 і 1714 ± 44 НУ відповідно ($p > 0,05$). Ці зміни хоча і не достовірні, але призвели до збільшення відносної оптичної щільності місця імплантації до 103,6 %.

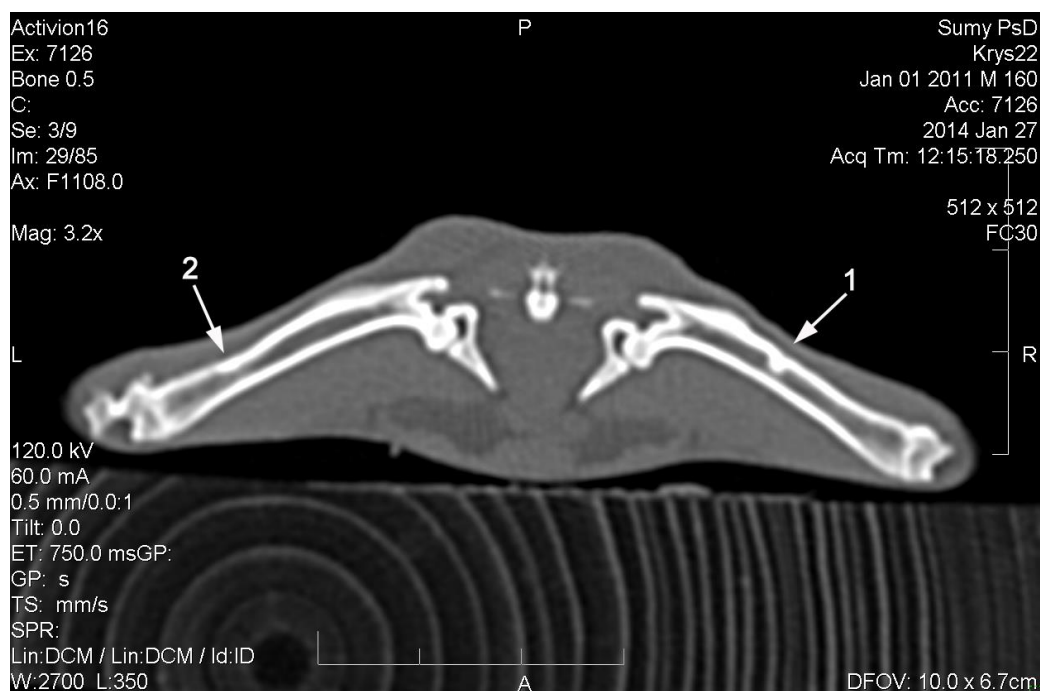


Рис. 3.68. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 120-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Відновлення кортикального шару правої (1) і лівої (2) стегнових кісток з наявністю ендостальної мозолі, формування якої відбулося чітко по контурах остеопластичного матеріалу.

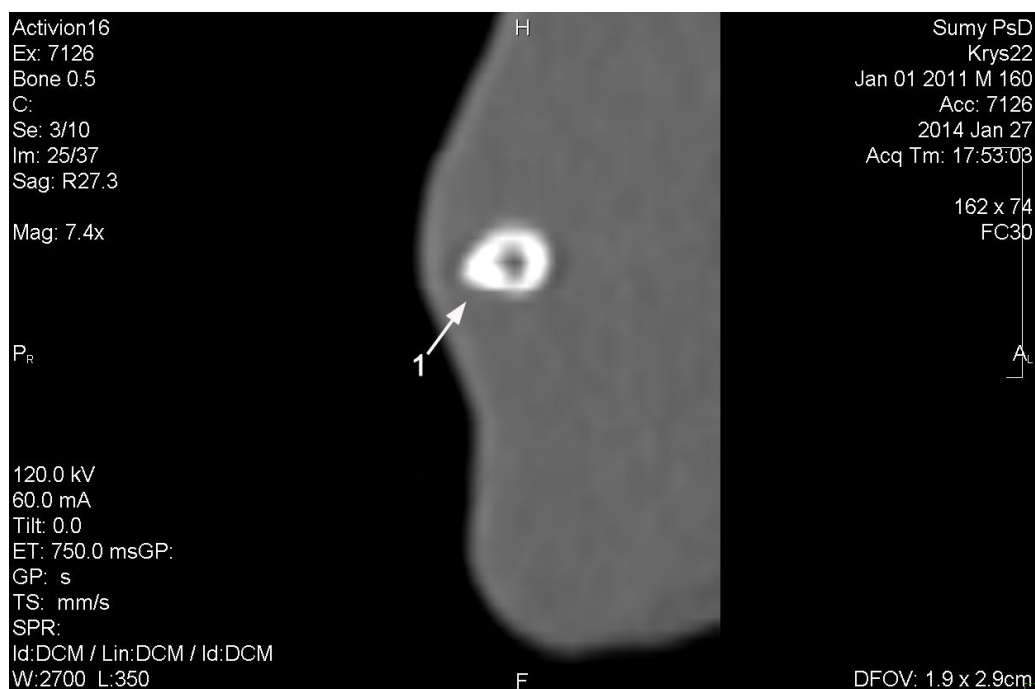


Рис. 3.69. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Права стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1) на поперечному зрізі.

На 120-ту добу експерименту динамічне мікроіндентування встановило, що піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у прилеглу до ділянки імплантації Кол-СГА-Г-г материнську кістку на глибину ($5,124 \pm 0,125$ мкм), яка на 4,06 % ($p > 0,05$), а після зняття навантаження глибина відбитка ($2,108 \pm 0,0146$ мкм) на 12,42 % ($p < 0,05$) була більшою, ніж на 60-ту добу експерименту. Показники мікротвердості і модуль Юнга материнської кістки порівняно з 60-ю добою експерименту були зменшені на 9,43 % ($p < 0,05$) і 13,25 % ($p < 0,05$) та становили $0,989 \pm 0,035$ ГПа у першому і $21,6 \pm 0,47$ ГПа – у другому випадку.

У свою чергу, за допомогою динамічного мікроіндентування ділянки імплантації Кол-СГА-Г-г було встановлено, що під навантаженням 50 грамів індентор проникав в неї на глибину ($4,933 \pm 0,104$ мкм), яка на 3,59 % ($p > 0,05$) була меншою, ніж на 60-ту добу експерименту, і на 3,72 % ($p > 0,05$), ніж у материнської кістки. Після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 59,37 % і становила $2,004 \pm 0,0124$ мкм, що було на 0,2 % ($p > 0,05$) більше, ніж на 60-ту добу експерименту, і на 4,93 % ($p < 0,05$), ніж у

материнської кістки. Показники мікротвердості і модуль Юнга регенерату з біокомпозитним матеріалом Кол-СГА-Г-г порівняно з попереднім терміном експерименту збільшилися на 6,28 % ($p > 0,05$) і 8,15 % ($p < 0,05$) та становили $1,083 \pm 0,036$ ГПа у першому і $25,2 \pm 0,51$ ГПа – у другому випадку. При цьому досліджувані механічні показники були на 9,5 % ($p > 0,05$) і 16,67 % ($p < 0,05$) більшими, ніж у материнської кістки. Відповідно відносні показники мікротвердості і модуля Юнга регенерату з біокомпозитним матеріалом «КоллапАн» становили 109,5 % і 116,67 %.

Таким чином, в останній термін спостереження відбулася повна реорганізація тканинспецифічних структур регенерату, про що свідчить наявність у ділянці дефекту тільки пластинчастої кісткової тканини. Щодо остеопластичного матеріалу, то можна засвідчити, що на 120-ту добу експерименту він не піддався повній резорбції, але всі залишені частинки Кол-СГА-Г-г були повністю інтегровані у пластинчасту кісткову тканину регенерату. Комп'ютерно-томографічні і механічні характеристики свідчать про повне відновлення травмованої кістки, оскільки дефект кістки не візуалізується, абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації остеопластичного матеріалу не тільки зрівнялися, але й перевищили аналогічні показники материнської кістки. Крім того, слід зазначити, що повного відновлення початкової форми травмованої кістки не відбувається, про що свідчить залишена ендостальна мозоль. Остеопластичний матеріал Кол-СГА-Г-г, як і в попередні терміни експерименту, виявив високу біосумісність, про що свідчить відсутність запальної реакції у ділянці його імплантації, наявність лакун із типовими остеоцитами у материнської кістки і відсутність ознак її рарефікації.

Насамкінець можна зробити висновок, що за допомогою мікроскопічного, морфометричного, комп'ютерно-томографічного і механічного методів дослідження встановили такі особливості загоєння дірчастого дефекту діафізу стегнової кістки щура після імплантації в його

порожнину остеопластичного матеріалу Кол-СГА-Г-г (гранули з чистого синтетичного наноструктурованого гідроксилапатиту, колагену 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби та гентаміцину сульфату:

1. Остеопластичний матеріал Кол-СГА-Г-г характеризується високою біосумісністю, про що свідчить відсутність на всіх термінах експерименту запальної реакції у ділянці дефекту, ознак некробіозу, некрозу остеоцитів у прилеглий до ділянки імплантації материнській кістці і ознак її рарефікації.

2. Імплантовані гранули Кол-СГА-Г-г на всьому терміні експерименту заповнюють не тільки порожнину дефекту коркового шару кістки, але й частину її кістковомозкової порожнини.

3. Упродовж усього терміну експерименту в ділянці дефекту Кол-СГА-Г-г виявляє остеокондуктивні властивості, про що свідчить розташування остеогенних клітин на поверхні і всередині частинок остеопластичного матеріалу та утворення ними вогнищ фібро- (15–30-та доба) і остеогенезу.

4. На всіх термінах спостереження виявляються ознаки тільки десмального остеогенезу, про що свідчать відсутність в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г хрящової тканини і наявність на 15–30-ту добу сполучної та кісткової тканини, а починаючи з 60-ї доби і до кінця експерименту тільки кісткової тканини регенерату.

5. У ділянці дефекту гранули Кол-СГА-Г-г розділяються на окремі дрібні частинки, які дуже добре інтегрують з тканиноспецифічними структурами регенерату, про що свідчать утворення та дозрівання кісткової і сполучної тканини безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу і тісне його замурування у свої структури.

6. Кісткова тканина регенерату з високим вмістом первинних, вторинних остеобластів, остеоцитів з кожним терміном спостереження збільшується в об'ємі: на 15-ту добу – $55,46 \pm 2,56$ %; на 30-ту добу – $69,16 \pm 2,9$ %; на 60-ту добу – $88,39 \pm 2,31$ %; на 120-ту добу – $92,88 \pm 1,75$ %.

7. Сполучна тканина регенерату має зрілу будову, складається з великої кількості фіброblastів, колагенових волокон, судин, утворюється у міжбалочкових просторах грубоволокнистої кісткової тканини і безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу Кол-СГА-Г-г. Кількість сполучної тканини з кожним терміном зменшується і на 15-ту добу експерименту становить $19,06 \pm 1,13$, на 30-ту добу – $14,45 \pm 1,1$, а в наступні терміни зовсім не виявляється.

8. Остеопластичний матеріал Кол-СГА-Г-г у ділянці дефекту впродовж експерименту існує у вигляді чотирьох варіантів: а) інтегрований у сполучну тканину; б) розташовується з елементами сполучної тканини у міжбалочкових просторах грубоволокнистої кісткової тканини; в) знаходиться з остеогенними клітинами у міжбалочкових просторах грубоволокнистої кісткової тканини; г) замуrowаний у пластинчасту кісткову тканину регенерату.

9. Остеопластичний матеріал Кол-СГА-Г-г на всьому терміні експерименту піддається резорбції, максимальна швидкість якої відбувається на ранніх термінах експерименту, а потім уповільнюється: на 15-ту добу залишок Кол-СГА-Г-г становить $25,48 \pm 1,4$ %, на 30-ту добу – $16,39 \pm 0,93$ %, на 60-ту добу – $11,61 \pm 0,84$ % і на 120-ту добу – $7,12 \pm 0,49$ %.

10. На 15-ту добу експерименту абсолютна оптична щільність місця імплантації Кол-СГА-Г-г (1165 ± 31 НУ), його мікротвердість ($0,573 \pm 0,021$ ГПа) і модуль Юнга ($16,9 \pm 0,41$ ГПа) є значно меншими за аналогічні показники материнської кістки (1630 ± 61 НУ, $0,94 \pm 0,029$ ГПа і $22 \pm 0,45$ ГПа), що свідчить про слабку мінералізацію тканинних структур регенерату і малу щільність, твердість та жорсткість остеопластичного матеріалу.

11. На ранніх термінах спостереження (15-та доба) відсутні помітні рентгенологічні прояви інтеграційного і резорбційного процесу остеопластичного матеріалу, оскільки ще чітко простежуються контури імплантату в кістковомозковій порожнині, а також межа між ним і

материнської кісткою з боку кортикального шару кістки. Однак мікроскопічно на ранніх термінах спостереження виявляється інша картина – часточки імплантату інтегрують у грубоволокнисту і сполучну тканину регенерату. Подібна відмінність результатів комп'ютерно-томографічного дослідження від мікроскопічного, на нашу думку, може бути пов'язана з недостатньою мінералізацією сформованої кісткової тканини регенерату на ранніх термінах спостереження і наявністю імплантату в кістковомозковій порожнині.

12. Комп'ютерно-томографічно і механічно з 30-ї доби експерименту і далі наростають ознаки формування і дозрівання кісткової тканини регенерату, про що свідчить поступове зменшення розміру дефекту, наближення абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга ділянки імплантації біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г до аналогічних показників материнської кістки.

13. В останній термін експерименту (120-та доба) комп'ютерно-томографічно відсутні деформації на зовнішній поверхні кортикального шару кістки, а абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації остеопластичного матеріалу не тільки зрівнюються, але й перевищують аналогічні показники материнської кістки, що, за даними денситометричного і механічного дослідження, можна оцінити як повне відновлення цілісності кістки. Однак у кінці експерименту відсутнє повне відновлення первісної форми кістки, оскільки залишається щільна, напівсферичної форми ендостальна мозоль, яка утворилася чітко по контурах остеопластичного матеріалу.

14. Мікроскопічно на 120-ту добу відбувається повна реорганізація тканинспецифічних структур регенерату, про що свідчить заповнення ділянки дефекту тільки пластинчастою кістковою тканиною, а біокомпозитний матеріал Кол-СГА-Г-г не піддається повній резорбції, однак

усі залишені його частинки повністю інтегровані у кісткову тканину регенерату.

3.2.3. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину β -трикальційфосфату у формі гранул (β -ТКФ-г)

На 15-ту добу експерименту в ділянці дефекту виявлялися крупні і дрібні фрагменти β -ТКФ-г, які були інтегровані у кісткову і сполучну тканину регенерату. На зовнішній поверхні і всередині β -ТКФ-г розташовувалася значна кількість остеогенних клітин, які утворювали вогнища фібро- і остеогенезу (рис. 3.70).

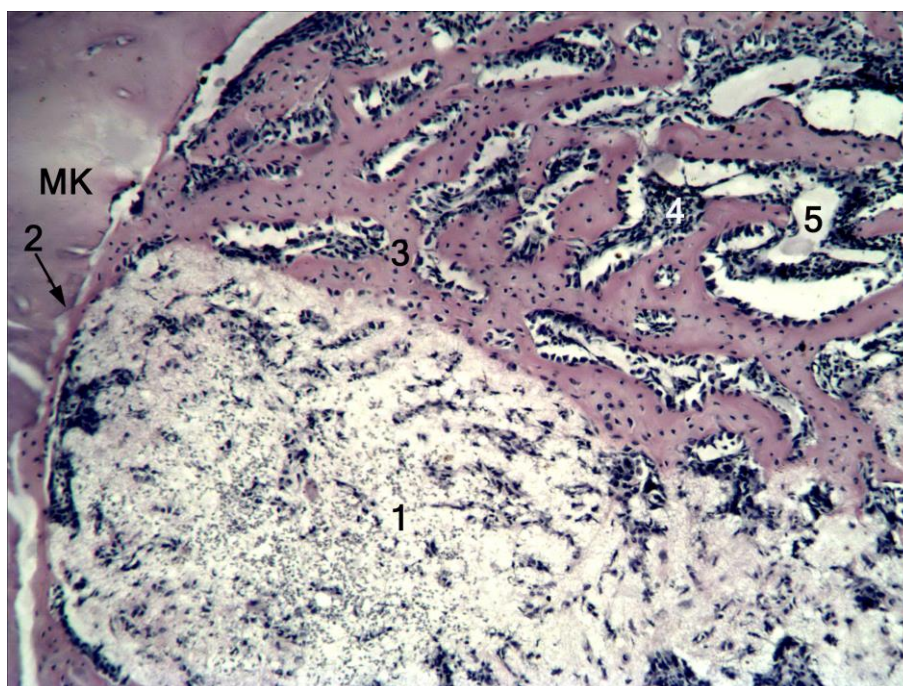


Рис. 3.70. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Крупний фрагмент остеопластичного матеріалу (1) з остеогенними клітинами і вогнищами фіброгенезу, який відокремлений від материнської кістки (МК) тонким прошарком кісткової тканини (2). У міжбалочковому просторі кісткової тканини (3) знаходяться сполучна тканина (4) і дрібні залишки β -ТКФ-г (5). Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. х 100.

У ділянці дефекту виявлялися місця, де між β -ТКФ-г і кістковою тканиною регенерату знаходився тонкий прошарок сполучної тканини, а також місця безпосереднього контакту кісткової тканини з кальцій-фосфатним матеріалом. Кісткова тканина регенерату була представлена кістковими трабекулами, які містили у своєму складі значну кількість первинних остеобластів, остеоцитів та інтегровані фрагменти β -ТКФ-г (рис. 3.71).

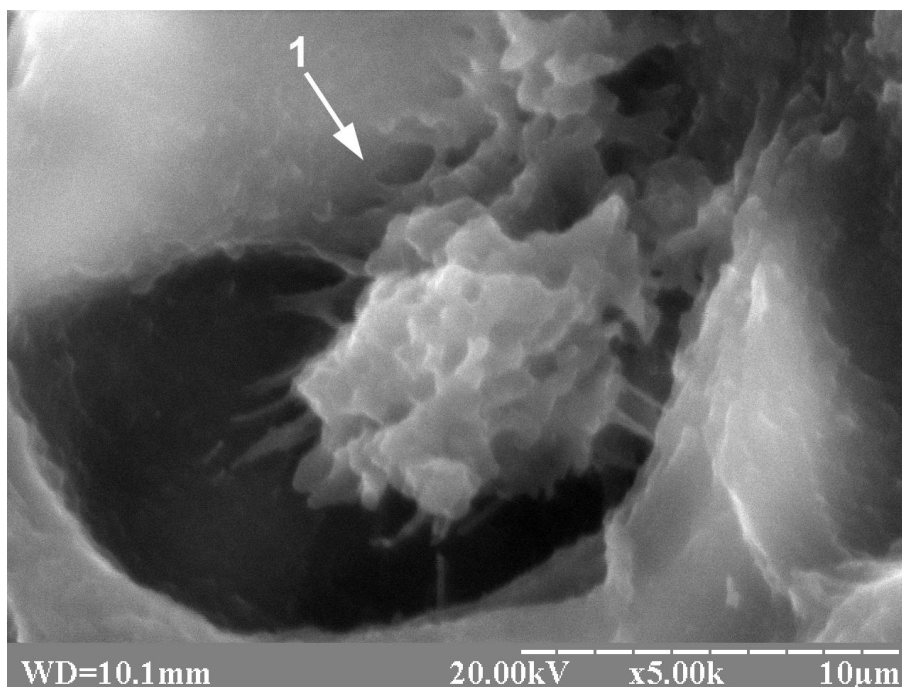


Рис. 3.71. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Первинний остеоцит (1) у складі грубоволокнистої кісткової тканини, яка утворилася на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

Кісткові балочки утворювали дрібно- і великопетлисті сітчасті структури з загальною площею $47,32 \pm 2,29$ %. У міжтрабекулярних просторах кісткової тканини розташовувалися залишки кальцій-фосфатного матеріалу і сполучна тканина регенерату, які займали $33,57 \pm 1,53$ % і $19,11 \pm 0,95$ % від усієї площі дефекту. Сполучна тканина складається з колагенових волокон, фібробластів, судин різного діаметра, містить інтегровані у своїй структурі невеличкі фрагменти β -ТКФ-г, які на гістологічних препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, мали світлий (білий) колір (рис. 3.72, 3.73, 3.74).

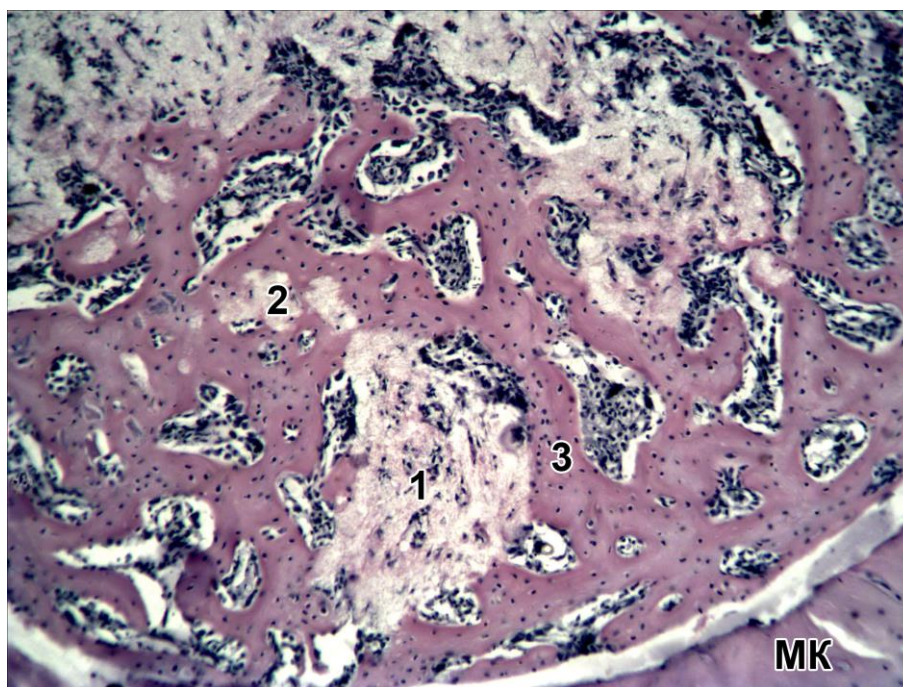


Рис. 3.72. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Osteoplasticний матеріал з остеогенними клітинами і вогнищами фібро-, остеогенезу у міжтрабекулярних просторах (1) і всередині балочок (2) кісткової тканини регенерату (3). Прилегла до ділянки імплантації материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. x 100.

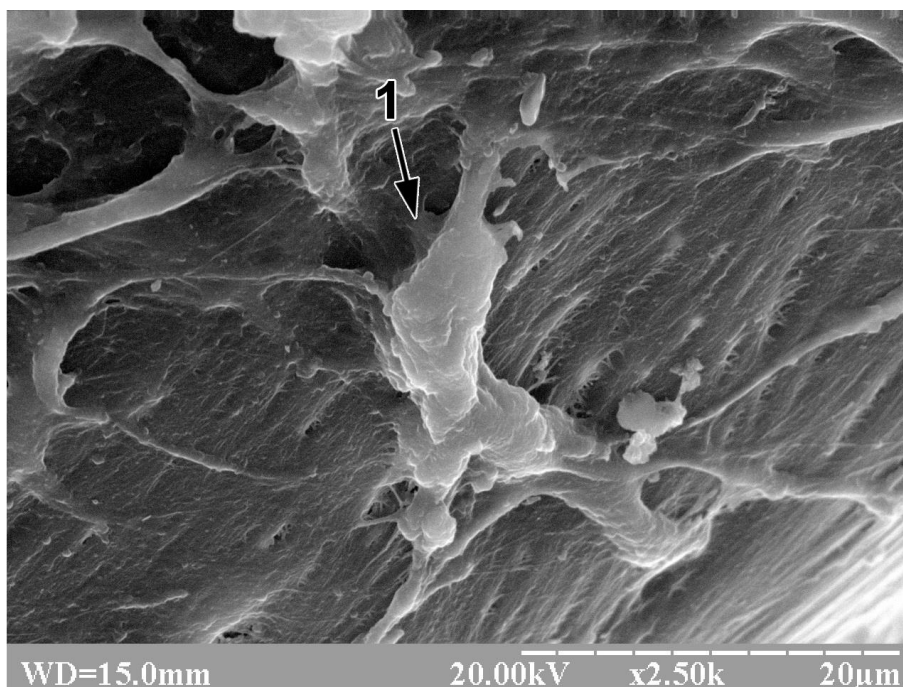


Рис. 3.73. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Фібробласт (1) у складі сполучної тканини регенерату, яка оточує osteoplasticний матеріал. Електронна сканограма.

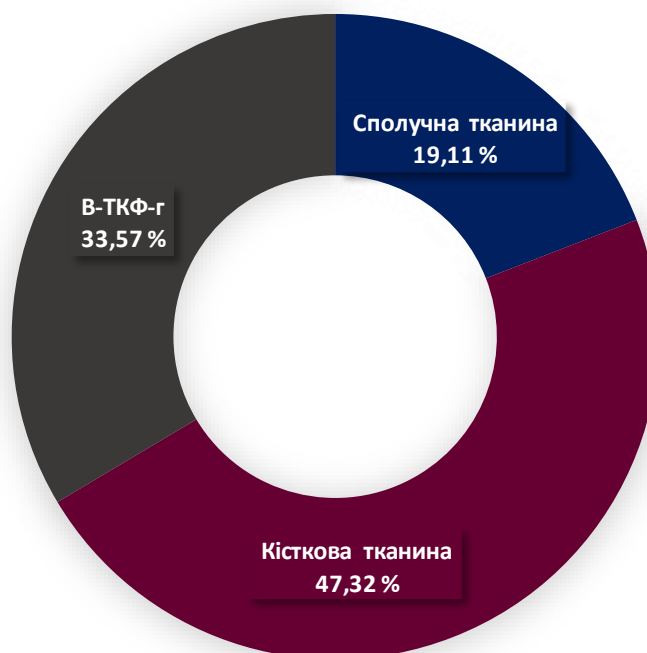


Рис. 3.74. Відсоткове співвідношення тканиноспецифічних структур регенерату і β -ТКФ-г у ділянці дефекту діяфізу стегнової кістки щура на 15-ту добу після його нанесення.

У ділянці дефекту ознак запалення не виявлено, а прилегла до ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнська кістка характеризувалася наявністю у своїй структурі кісткових лакун з типовими остеоцитами.

Під час проведення комп'ютерно-томографічного дослідження на 15-ту добу експерименту виявлено добре візуалізовану ділянку дефекту стегнової кістки з тінню гранул остеопластичного матеріалу овальної і округлої форми, однорідної консистенції, які заповнювали дефект кортикального шару кістки і частину кістковомозкового простору. Крім того, чітко простежувалася межа між материнською кісткою і імплантатом, абсолютна оптична щільність якого була візуально більшою за абсолютну оптичну щільність материнської кістки (рис. 3.75, 3.76). Остання ознак рарифікації не мала. Вимірюванням абсолютної оптичної щільності встановлено, що для місця імплантації β -ТКФ-г вона становила 2044 ± 43 НУ, а для прилеглої до місця травми материнської кістки – 1656 ± 33 НУ. У свою чергу, відносна оптична

щільність місця імплантації становила 123,4 %. Такий високий показник відносної оптичної щільності місця імплантації був обумовлений високою щільністю β -ТКФ-г.

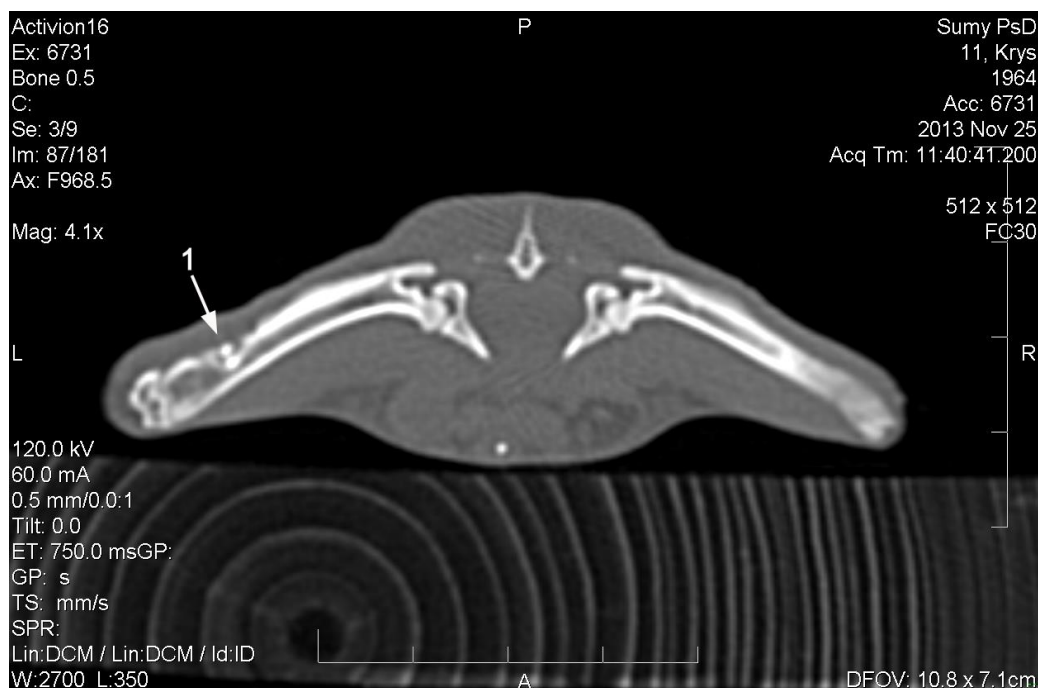


Рис. 3.75. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Дві гранули остеопластичного матеріалу в порожнині дефекту лівої стегнової кістки (1).

На 15-ту добу експерименту методом динамічного мікроіндентування було встановлено, що під навантаженням 50 грамів піраміда Берковича проникала у прилеглу до ділянки імплантації β -ТКФ-г материнську кістку на глибину $5,335 \pm 0,109$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 61,34 % і дорівнювала $2,062 \pm 0,0132$ мкм. При цьому мікротвердість і модуль Юнга материнської кістки становили $0,922 \pm 0,031$ ГПа і $22,5 \pm 0,51$ ГПа відповідно.

У свою чергу, піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у ділянку імплантації β -ТКФ-г на глибину ($4,766 \pm 0,104$ мкм), яка на 10,66 % ($p < 0,05$), а після зняття навантаження глибина відбитка ($1,942 \pm 0,0114$ мкм) була на 5,81 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у материнської кістки. Унаслідок цього невідновлена мікротвердість ($1,186 \pm 0,038$ ГПа) і

модуль Юнга ($27,3 \pm 0,54$ ГПа) регенерату з β -ТКФ-г були, навпаки, більшими, ніж аналогічні показники материнської кістки, на 28,63 % ($p < 0,05$) і 21,33 % ($p < 0,05$). Відповідно відносні показники мікротвердості і модуля Юнга регенерату з остеопластичним матеріалом становили 128,63 % і 121,33 %.



Рис. 3.76. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Права стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1), на поперечному зрізі.

Таким чином, у ділянці імплантації на 15-ту добу експерименту β -ТКФ-г розділяється і існує у вигляді великих і дрібних фрагментів. Останні добре інтегрують з тканинспецифічними структурами регенерату, про що свідчить розташування залишків кальцій-фосфатного матеріалу всередині балочок кісткової тканини, у її міжтрабекулярних просторах і у сполучній тканині регенерату. При цьому в порожнині дефекту існують вже місця безпосереднього контакту кісткової тканини з імплантатом і місця, де між ними розташовується сполучна тканина. У ділянці імплантації β -ТКФ-г спостерігаються ознаки десмального остеогенезу з диференціюванням клітин і формуванням тканинспецифічних структур регенерату, про що свідчить заповнення дефекту сполучною і грубоволокнистою кістковою тканиною з

фібробластами, первинними остеобластами та остеоцитами у їх складі. До β -ТКФ-г виявляють тропність остеогенні клітини, про що свідчить їх розташування на поверхні і всередині остеопластичного матеріалу і утворення там вогнищ osteo- і фіброгенезу. Комп'ютерно-томографічно імплантовані гранули β -ТКФ-г виявлені не тільки у порожнині дефекту кортикального шару кістки, але й у кістковомозковому просторі. Абсолютна оптична щільність β -ТКФ-г набагато вища за абсолютну оптичну щільність сформованих тканинспецифічних структур регенерату і прилеглої до місця імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнської кістки, внаслідок чого між ними існує чітка межа. Імплантований β -ТКФ-г забезпечує не тільки високу щільність ділянки дефекту, але й мікротвердість і модуль Юнга, які були набагато більшими за аналогічні показники материнської кістки. У ділянці імплантації β -ТКФ-г відсутні ознаки запалення, а материнська кістка характеризується типовими остеоцитами і відсутністю ознак рарефікації, що є виявом високої біосумісності остеопластичного матеріалу.

На 30-ту добу експерименту у ділянці дефекту були виявлені крупні і дрібні фрагменти β -ТКФ-г, однак їх кількість, порівняно з попереднім терміном спостереження зменшилася на 16,2 % ($p < 0,05$) і становила $28,13 \pm 1,27$ % від усієї площі дефекту. Всередині залишку β -ТКФ-г, як і на 15-ту добу експерименту, знаходилися остеогенні клітини з вогнищами фібро- і остеогенезу, інколи зустрічалися ще й остеокласти. Окрім кальцій-фосфатного матеріалу, порожнина дефекту була заповнена сполучною і кістковою тканиною регенерату, яка мала не тільки грубоволокнисту, але й пластинчасту будову з формованими остеонами та вторинними остеобластами і остеоцитами у їх складі. Порівняно з 15-ю добою експерименту кількість кісткової тканини збільшилася на 21,76% ($p < 0,05$), а сполучної тканини, навпаки, зменшилася на 25,48% ($p < 0,05$) і становила $57,62 \pm 1,64$ % у першому і $14,24 \pm 1,08$ % – у другому випадку відповідно (рис. 3.77, 3.78, 3.79).

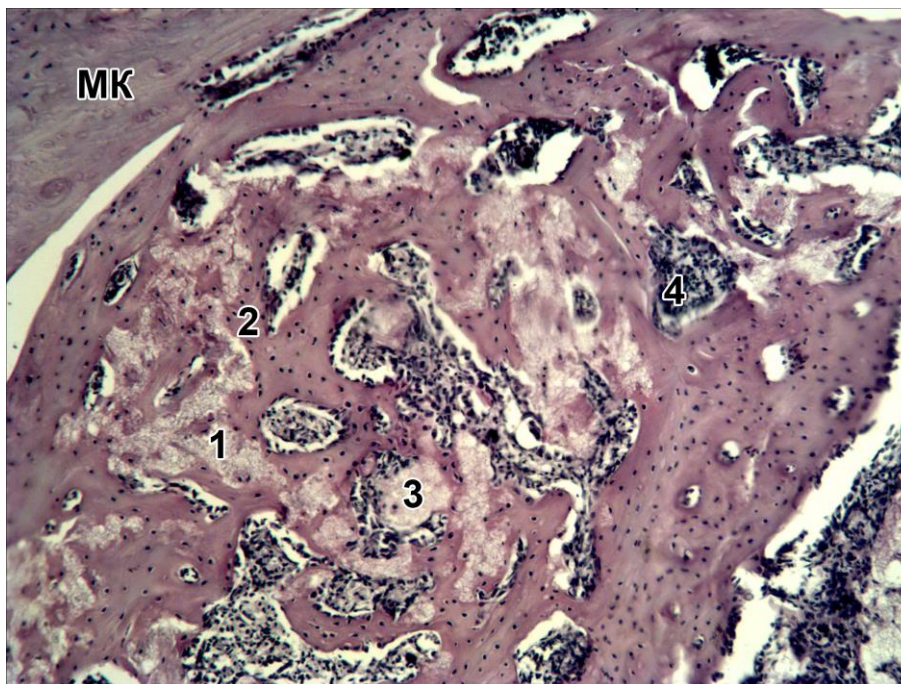


Рис. 3.77. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Фрагменти гранул остеопластичного матеріалу (1) всередині трабекул кісткової тканини регенерату (2) та у її міжтрабекулярних просторах (3) разом зі сполучною тканиною (4). Прилегла до ділянки імплантації материнська кістка (МК). Гематоксилін та еозин. Зб. x 100.

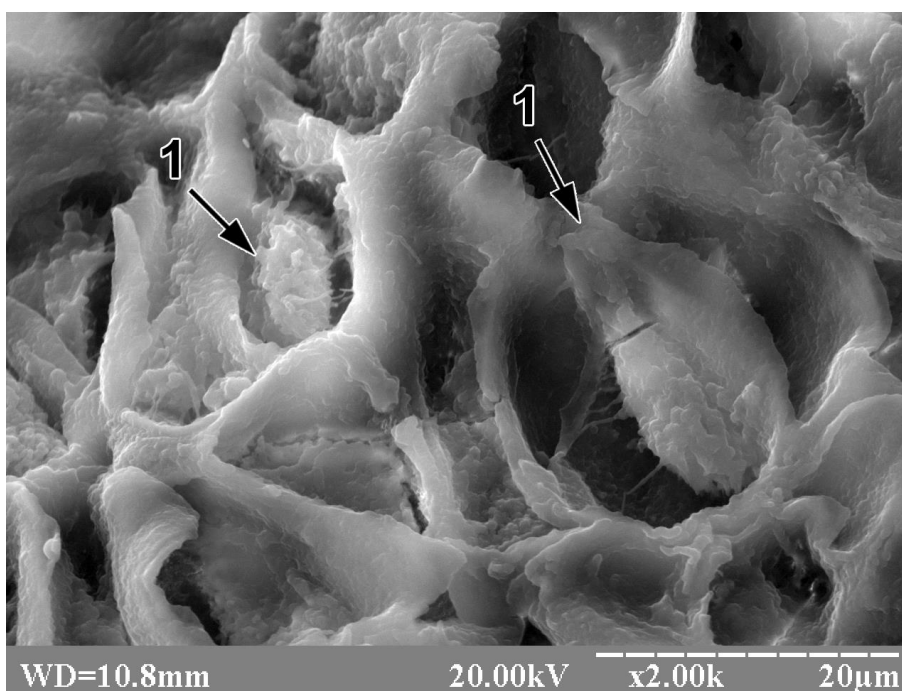


Рис. 3.78. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Первинні остеобласти (1) у складі грубоволокнистої кісткової тканини, яка формується безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

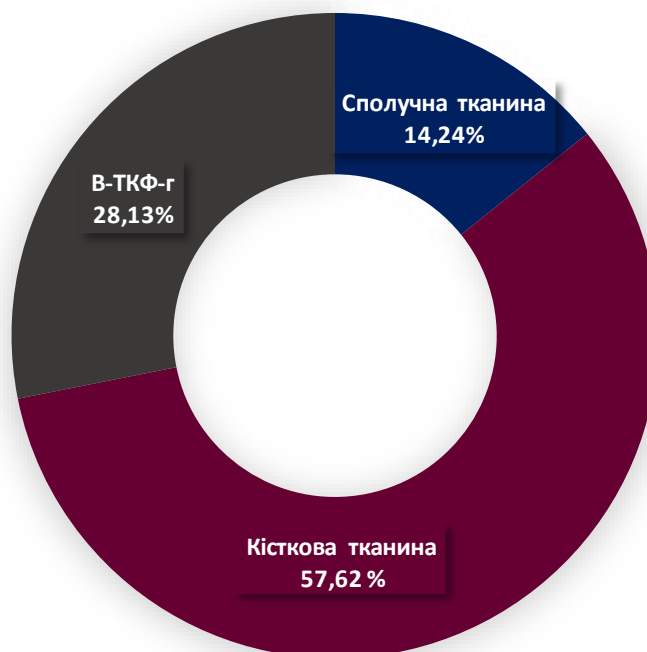


Рис. 3.79. Відсоткове співвідношення тканиноспецифічних структур регенерату і β -ТКФ-г у ділянці дефекту діяфізу стегнової кістки щура на 30-ту добу після його нанесення.

У ділянці дефекту відмічалися місця, де кісткова тканина з високим вмістом первинних остеобластів і остеоцитів утворювалася безпосередньо на поверхні β -ТКФ-г та інтегрувала його дрібні фрагменти у свої структури. Однак у міжбалочкових просторах грубоволокнистої кісткової тканини залишки кальцій-фосфатного матеріалу розташовувалися разом зі сполучною тканиною. На поверхні крупних фрагментів кальцій-фосфатного матеріалу утворювалася не тільки кісткова, але й сполучна тканина регенерату, яка складалася з колагенових волокон, фібробластів і кровоносних судин (рис. 3.80). Слід також зазначити, що на 30-ту добу експерименту, як і в попередній термін спостереження, у ділянці дефекту не було ознак запалення, а прилегла до ділянки імплантації остеопластичного матеріалу материнська кістка характеризувалася наявністю у своїй структурі типових остеоцитів.

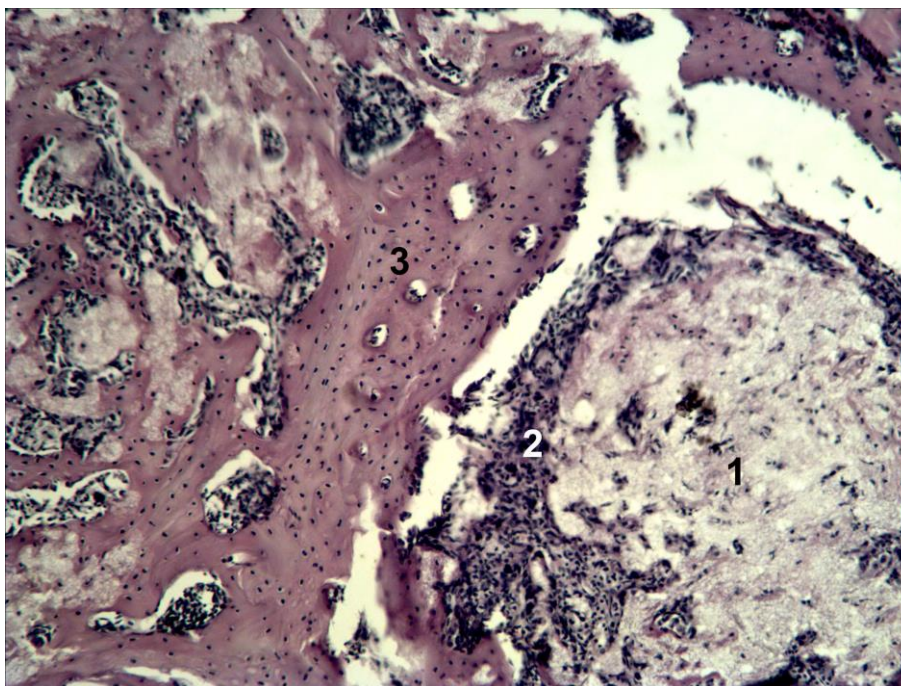


Рис. 3.80. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Крупний фрагмент гранули остеопластичного матеріалу (1) оточений сполучною тканиною (2), зовні від якої розташовується пластинчаста кісткова тканина (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

На 30-ту добу експерименту під час комп'ютерно-томографічного дослідження виявлено, що ділянка імплантації остеопластичного матеріалу починає зливатися за щільністю з материнською кісткою, яка в цей термін ознак рарефікації не виявляла. Межа між кальцій-фосфатним матеріалом і материнською кісткою на рівні кортикального шару кістки вже менш чітко простежується, ніж на 15-ту добу експерименту. Місце імплантації визначається за рахунок залишеної частини остеопластичного матеріалу в кістковомозковому просторі і деформації у зовнішній частині кортикального шару кістки (рис. 3.81, 3.82). Вимірюванням абсолютної оптичної щільності на 30-ту добу експерименту встановлено, що для місця імплантації β -ТКФ-г вона становила 1789 ± 49 НУ, а для прилеглої до місця травми материнської кістки – 1752 ± 51 НУ, що на 12,5 % ($p < 0,05$) менше у першому і на 5,82 % ($p > 0,05$) більше у другому випадку, ніж на 15-ту добу експерименту.

Підрахунок відносної оптичної щільності місця імплантації β -ТКФ-г показав, що вона на 30-ту добу експерименту зменшувалася на 17,34 % порівняно з 15-ю добою експерименту і становила 102 %.

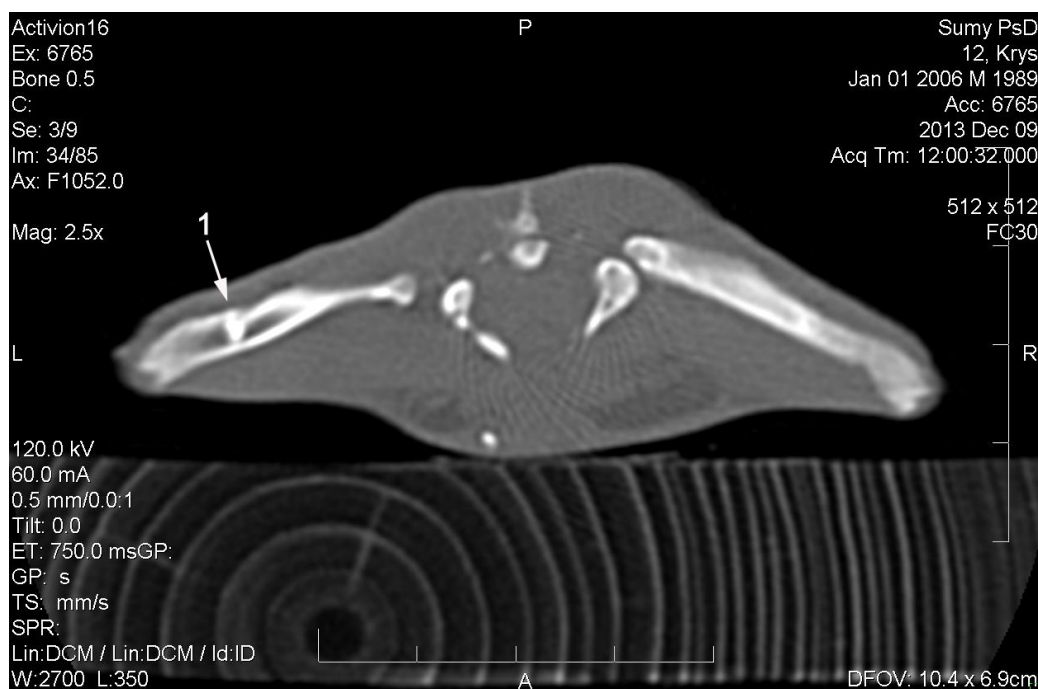


Рис. 3.81. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 30-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

На 30-ту добу експерименту за допомогою динамічного мікроіндентування було встановлено, що під навантаженням 50 грамів піраміда Берковича проникала у прилеглу до ділянки імплантації β -ТКФ-г материнську кістку на глибину $5,121 \pm 0,111$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 59,61 % і становила $2,068 \pm 0,0133$ мкм. Порівняно з 15-ю добою це було на 4,01 % ($p > 0,05$) менше в першому і майже без змін у другому випадку. Показник мікротвердості материнської кістки ($1,015 \pm 0,024$ ГПа) збільшився на 10,08 % ($p < 0,05$), а модуль Юнга ($22,7 \pm 0,5$ ГПа) залишився майже незмінним порівняно з попереднім терміном експерименту.

У свою чергу, динамічне мікроіндентування регенерату з β -ТКФ-г встановило, що під 50-грамовим навантаженням піраміда Берковича

проникала в нього на глибину ($4,805 \pm 0,103$ мкм), яка була на 0,81 % ($p > 0,05$) більшою, ніж на 15-ту добу експерименту, і на 6,17 % ($p > 0,05$), ніж у материнської кістки.



Рис. 3.82. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Права стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1) на поперечному зрізі.

Після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 58,06 % і становила $2,015 \pm 0,0129$ мкм, що було на 3,75 % ($p < 0,05$) більше, ніж на 15-ту добу експерименту, і на 2,56 ($p < 0,05$) менше, ніж у материнської кістки. Збільшення глибини відновлених і невідновлених відбитків на поверхні регенерату з β -ТКФ-г призвело до зменшення його мікротвердості ($1,13 \pm 0,035$ ГПа) і модуля Юнга ($25,1 \pm 0,59$ ГПа) порівняно з попереднім терміном експерименту на 4,72 % ($p > 0,05$) і 8,05 % ($p < 0,05$). При цьому досліджувані механічні показники регенерату з β -ТКФ-г були на 11,33 % ($p < 0,05$) і 10,57 % ($p < 0,05$) більшими, ніж у материнської кістки, внаслідок чого їх відносний показник мікротвердості і модуль Юнга становили 111,33 % і 110,57 %.

Таким чином, на 30-ту добу в ділянці дефекту порівняно з попереднім терміном експерименту визначалася тенденція до зменшення кількості кальцій-фосфатного матеріалу, сполучної тканини і збільшення кількості та зрілості кісткової тканини регенерату. Отже, можна зробити висновок, що в цей термін експерименту в ділянці імплантації β -ТКФ-г превалюють ознаки реорганізації тканинних структур регенерату. До імпланту виявляють тропність остеогенні клітинні елементи, про що свідчить їх розташування на зовнішній поверхні та всередині β -ТКФ-г і утворення ними вогнищ фібро- і остеогенезу. Кісткова і сполучна тканина регенерату формуються безпосередньо на поверхні β -ТКФ-г, подрібнюють фрагменти остеопластичного матеріалу і замурують їх у свої структури. Цей факт свідчить про добру інтеграцію β -ТКФ-г з тканинспецифічними структурами регенерату. При цьому дрібні фрагменти кальцій-фосфатного матеріалу переважно інтегрують у кісткову тканину регенерату, а між крупними фрагментами β -ТКФ-г і кістковою тканиною регенерату залишається прошарок сполучної тканини. Зменшення абсолютної оптичної щільності ділянки імплантації β -ТКФ-г порівняно з попереднім терміном спостереження ($1789,1 \pm 49$ НУ проти 2044 ± 43 НУ на 15-ту добу), поступове її злиття з материнською кісткою ($1752,6 \pm 51$ НУ) і зменшення чіткості межі між ними (імплантованим матеріалом і материнською кісткою) є рентгенологічними ознаками резорбції остеопластичного матеріалу і його інтеграції з тканинними структурами регенерату. Однак незважаючи на це, на 30-ту добу експерименту на комп'ютерній томограмі добре видно остеопластичний матеріал у кістковомозковому каналі і деформації на зовнішній поверхні кортикального шару кістки, внаслідок чого місце імплантації β -ТКФ-г ще дуже добре візуалізується. Зменшення механічних характеристик ділянки імплантації β -ТКФ-г також свідчить про резорбцію кальцій-фосфатного матеріалу. При цьому мікротвердість ($1,13 \pm 0,035$ ГПа) і модуль Юнга ($25,1 \pm 0,59$ ГПа) ділянки дефекту ще перевищують аналогічні

показники материнської кістки ($1,015 \pm 0,024$ ГПа, $22,7 \pm 0,5$ ГПа), що, на нашу думку, пов'язано з наявністю в його порожнині β -ТКФ-г. Ознаки запалення у ділянці імплантації β -ТКФ-г, не виявляються, а прилегла до неї материнська кістка характеризується відсутністю ознак рарефікації і наявністю у її складі остеоцитарних лакун із типовими остеоцитами, що свідчить про високу біосумісність остеопластичного матеріалу.

На 60-ту добу експерименту ділянка дефекту була заповнена пластинчастою кістковою тканиною регенерату з інтегрованими у її структури дрібними залишками остеопластичного матеріалу. При цьому кісткова тканина у периферійній частині дефекту мала суцільний характер без β -ТКФ-г, а у центральній – переривчастий характер, між окремими частинами якої знаходились залишки кальцій-фосфатного матеріалу, а в більш глибоких зрізах – ще й елементи кісткового мозку (рис. 3.83).

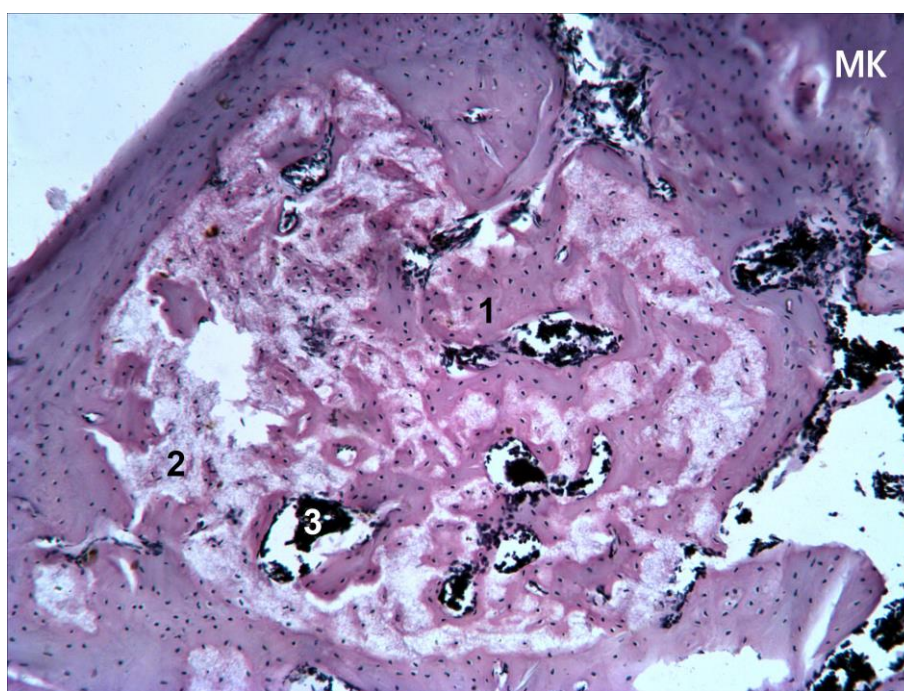


Рис. 3.83. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Пластинчаста кісткова тканина регенерату (1), між окремими частинами якої знаходяться залишки остеопластичного матеріалу (2) і елементи кісткового мозку (3). Прилегла до ділянки імплантації материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

У лакунах кісткової тканини регенерату добре простежуються вторинні остеоцити і остеобласти з відростками, а всередині і на зовнішній поверхні остеопластичного матеріалу – остеогенні клітини з вогнищами остеогенезу (рис. 3.84). Біля кровонесних судин каналів остеонів спостерігалися скупчення (асоціація) остеобластів і їх попередників, які утворювали добре мінералізовану пластинчасту кісткову тканину (рис. 3.85, 3.86). Площа останньої порівняно з попереднім терміном експерименту збільшилася на 28,91 % ($p < 0,05$), а кальцій-фосфатного матеріалу, навпаки, зменшилася на 8,56 % ($p > 0,05$) і становила $74,28 \pm 2,06$ % у першому і $25,72 \pm 2,06$ % – у другому випадку (рис. 3.87). Крім того, слід зазначити, що у ділянці дефекту ознаки запальної реакції не виявлялися, а у прилеглий до неї материнській кістці виявлялися кісткові лакуни з типовими остеоцитами.

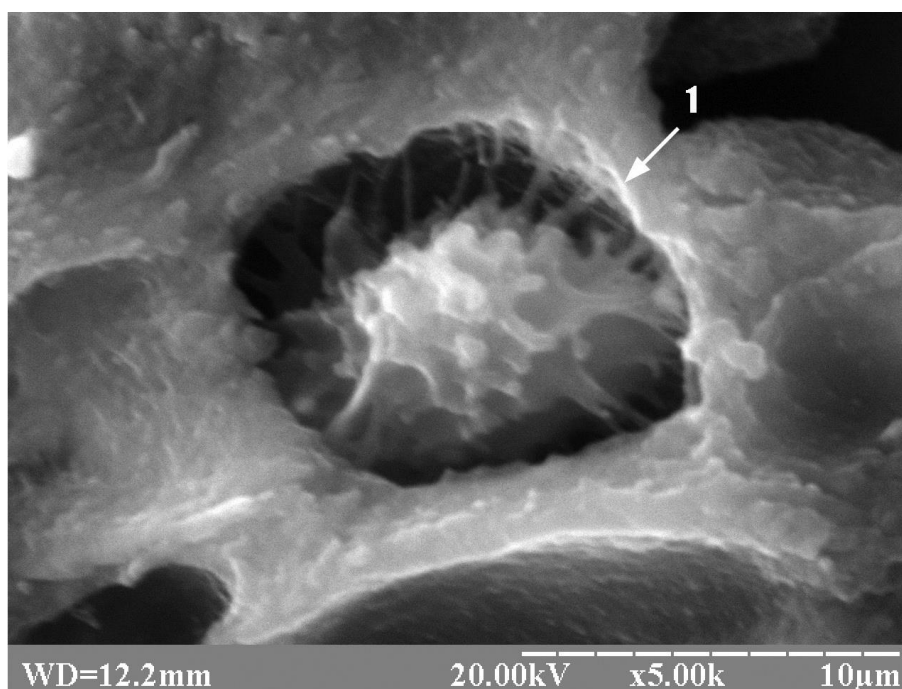


Рис. 3.84. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Остеоцит (1) з відростками у лакуні пластинчастої кісткової тканини, яка утворилася на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

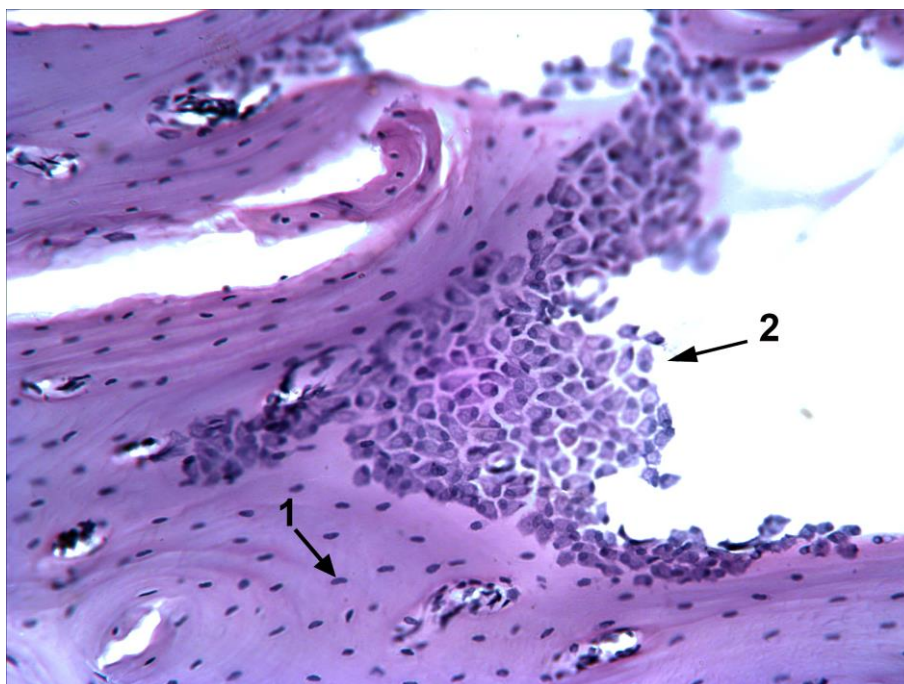


Рис. 3.85. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Остеоцити і асоційовані остеобласти (2) у складі пластинчастої кісткової тканини, яка утворилася на місці резорбції остеопластичного матеріалу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200.

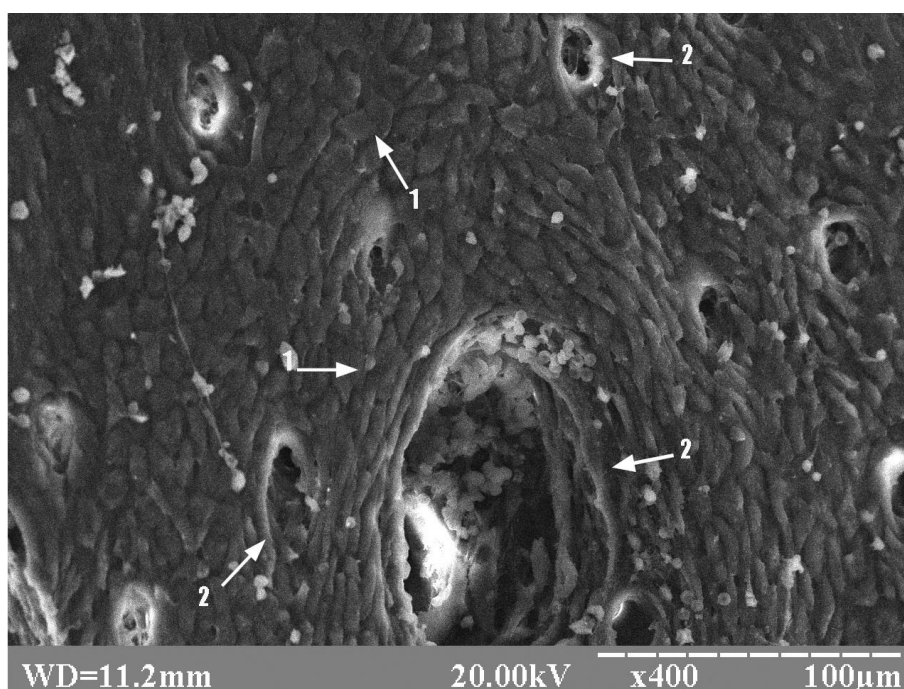


Рис. 3.86. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Асоціація остеобластів (1) біля кровоносних судин (2) пластинчастої кісткової тканини, яка утворилася на місці резорбції остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

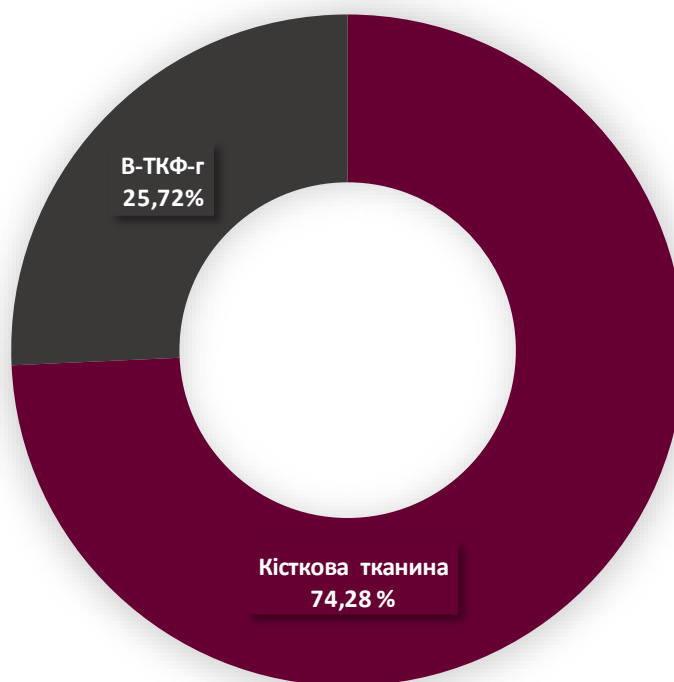


Рис. 3.87. Відсоткове співвідношення кісткової тканини регенерату і β -ТКФ-г у ділянці дефекту діафізу стегнової кістки щура на 60-ту добу після його нанесення.

На 60-ту добу комп'ютерно-томографічне дослідження показує, що в одних випадках у ділянці дефекту ще зберігалися контури гранул остеопластичного матеріалу, частина яких знаходилися на рівні кортикального шару кістки, зливаючись за щільністю з материнською кісткою, а частина – у кістковомозковому каналі. В інших випадках відбувалося відновлення за щільністю і формою кортикального шару кістки на рівні імплантації кальцій-фосфатного матеріалу з наявністю невеликої ділянки зниженої щільності в центральній частині при одночасному збереженні контурів гранул округлої форми β -ТКФ-г з ознаками їх розсмоктування у кістковомозковому каналі (рис. 3.88, 3.89, 3.90). При цьому в материнській кістці ознаки рарефікації не визначалися. У свою чергу, оптична щільність ділянки імплантації β -ТКФ-г становила 1622 ± 25 NU, а для прилеглої до місця травми материнської кістки – 1733 ± 65 NU, що на 10,26 % ($p < 0,05$) менше в першому і майже без змін у другому випадку. Підрахунок з названих цифр відносної оптичної щільності ділянки імплантації β -ТКФ-г

показав, що вона становила 93,5% (проти 102 % на 30-у добу експерименту), що на 8,3 % менше, ніж на 30-ту добу експерименту.

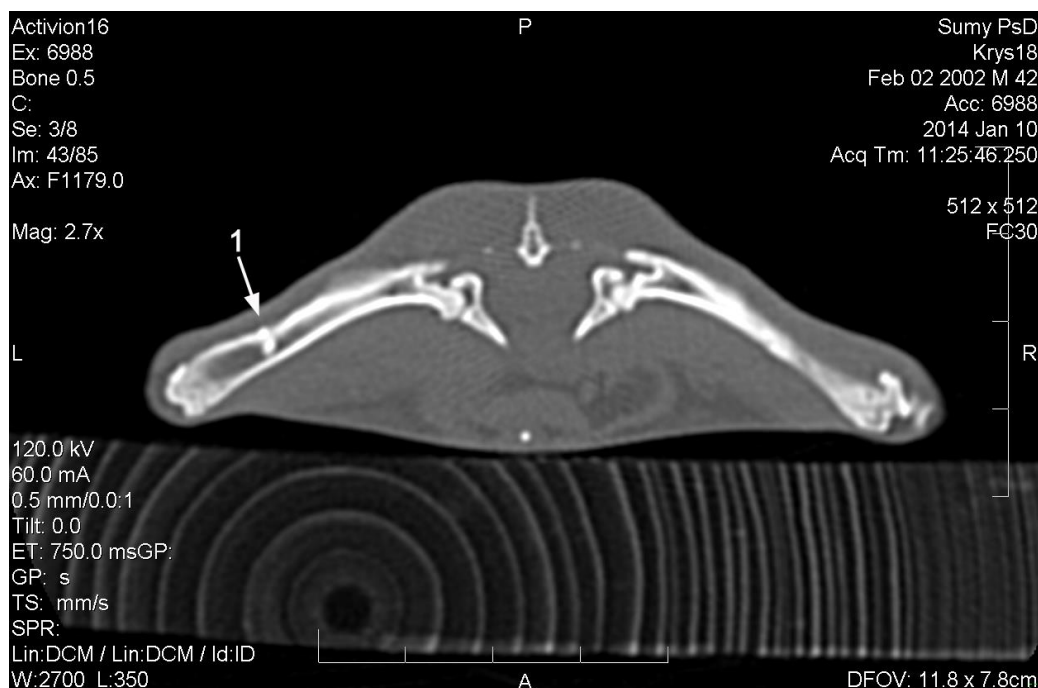


Рис. 3.88. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Гранули остеопластичного матеріалу на рівні кортикального шару лівої стегнової кістки та у кістковомозковому каналі (1).

За допомогою динамічного мікроіндентування на 60-ту добу експерименту було встановлено, що піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у прилеглу до ділянки імплантації β -ТКФ-г материнську кістку на глибину ($5,226 \pm 0,109$ мкм), яка на 2,05 % ($p > 0,05$) була більшою, а після зняття навантаження глибина відбитка ($1,973 \pm 0,0132$ мкм) на 4,59 % ($p < 0,05$), навпаки, була меншою від показників попереднього терміну експерименту. Наведені зміни глибини невідновлених і відновлених відбитків на поверхні прилеглої до ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнської кістки призвели до зменшення на 5,61 % ($p > 0,05$) показника мікротвердості ($0,958 \pm 0,029$ ГПа) і одночасно до збільшення на 4,84 % ($p > 0,05$) модуля Юнга ($23,8 \pm 0,52$ ГПа) порівняно з 30-ю добою експерименту.

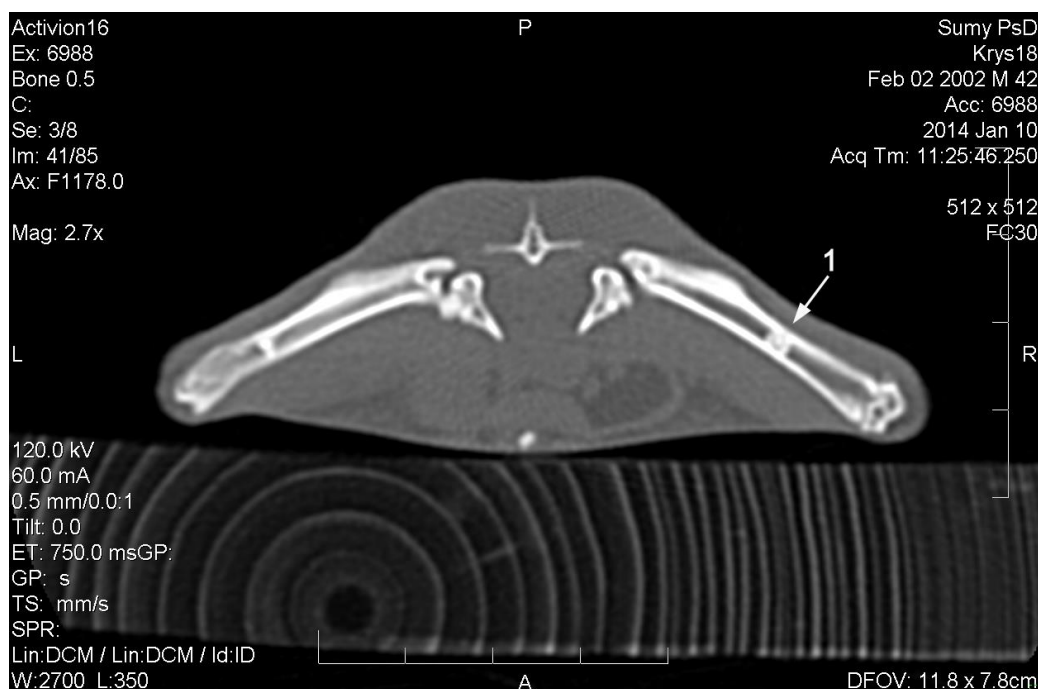


Рис. 3.89. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Відновлення цілісності кортикального шару кістки з невеликою ділянкою просвітління в його центральній частині і залишки гранул β -ТКФ-г у кістковомозковому каналі з ознаками розсмоктування (1).

У свою чергу, динамічне мікроіндентування ділянки імплантації β -ТКФ-г встановило, що під навантаженням 50 грамів індентор проникав у неї на глибину ($5,537 \pm 0,118$ мкм), яка була на 15,23 % ($p < 0,05$) більшою, ніж на 30-ту добу експерименту, і на 5,95 % ($p > 0,05$) більшою, ніж у материнської кістки. Після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 63,77 % і становила $2,006 \pm 0,0152$ мкм, що була майже однаковою з показниками 30-ї доби експерименту і материнської кістки. Збільшення глибини невідновлених відбитків, які залишала на поверхні регенерату з кальцій-фосфатним матеріалом піраміда Берковича, призвело до того, що їх мікротвердість і модуль Юнга зменшилися на 22,92 % ($p < 0,05$) і 12,35 % ($p > 0,05$) порівняно з попереднім терміном експерименту і становили $0,871 \pm 0,023$ ГПа у першому і $22 \pm 0,45$ ГПа – у другому випадку. Крім того, мікротвердість і модуль Юнга регенерату з β -ТКФ-г були вже на 9,08 %

($p < 0,05$) і 7,56 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у материнської кістки, внаслідок чого їх відносні показники становили 90,92 % і 92,44 % відповідно.



Рис. 3.90. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації β-ТКФ-г. Права стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1) на поперечному зрізі.

Таким чином, на 60-ту добу експерименту в ділянці дефекту порівняно з попереднім терміном спостереження відбуваються подальша резорбція кальцій-фосфатного матеріалу і його заміна кістковою тканиною регенерату. При цьому на 60-ту добу спостерігається повна реорганізація тканинспецифічних структур регенерату, про що свідчить наявність у ділянці дефекту пластинчастої кісткової тканини з одночасною відсутністю сполучної і грубоволокнистої кісткової тканини. Остеопластичний матеріал добре інтегрує з кістковою тканиною регенерату, про що свідчить її утворення і дозрівання безпосередньо на поверхні і всередині залишків β-ТКФ-г. Комп'ютерно-томографічне і механічне дослідження також підтверджує продовження процесу резорбції імплантату як на рівні кортикального шару кістки, так і у кістковомозковому каналі, та його заміщення кістковою тканиною регенерату. Про вищенаведене свідчить наявність візуальних ознак розсмоктування остеопластичного матеріалу в

кістково-мозковому каналі, зменшення порівняно з 30-ю добою експерименту абсолютної оптичної щільності ділянки імплантації β -ТКФ-г, показників її мікротвердості і модуля Юнга. При цьому абсолютна оптична щільність і механічні характеристики ділянки імплантації β -ТКФ-г стали меншими, ніж у материнської кістки, однак до 60-ї доби все було навпаки. Крім того, слід зазначити, що у ділянці імплантації β -ТКФ-г, як і раніше, ознаки запалення не виявлялися, а прилегла материнська кістка без ознак рарефікації і з типовими остеоцитами у її складі, що свідчить про високу біосумісність остеопластичного матеріалу.

На 120-ту добу експерименту ділянка дефекту була заповнена новоутвореною кістковою тканиною регенерату, яка мала добре мінералізовану пластинчасту будову зі сформованими остеонами і відрізнялася від материнської кістки лише наявністю інтегрованих у свої структури залишків остеопластичного матеріалу і елементів кісткового мозку (рис. 3.91).

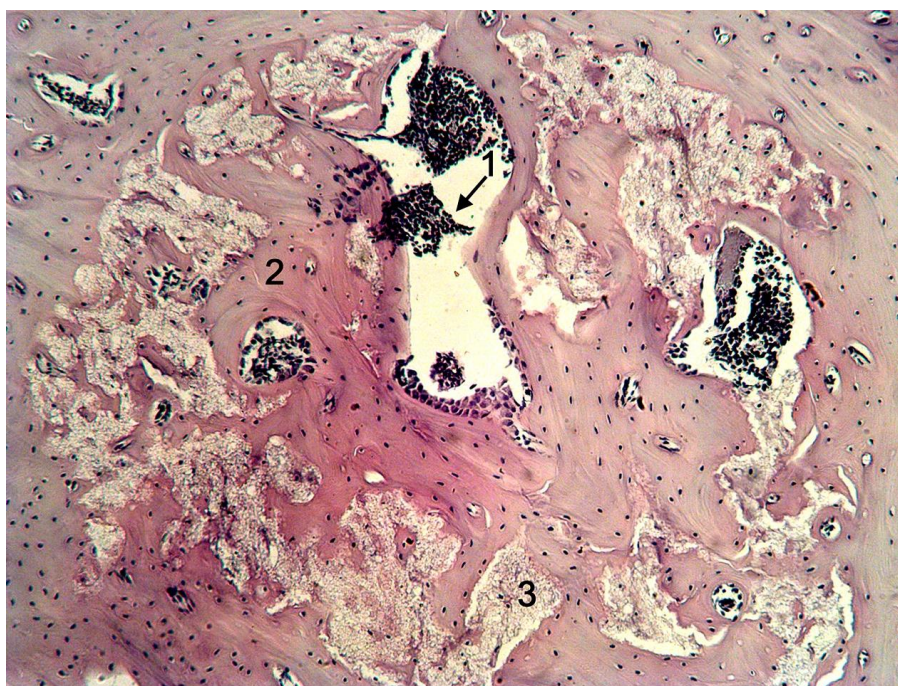


Рис. 3.91. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Кістковий мозок (1) і пластинчаста кісткова тканина регенерату (2) з інтегрованими в її структури залишками остеопластичного матеріалу (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

Усередині і на зовнішній поверхні залишених частинок кальцій-фосфатного матеріалу виявлялися остеогенні клітини, які утворювали вогнища остеогенезу. У складі кісткової тканини регенерату виявлялися вторинні остеоцити, остеобласти і помірна кількість остеокластів, які забезпечували її резорбцію. Вторинні остеобласти мали овальну форму і численні відростки, за допомогою яких вони взаємодіяли між собою і диференціювалися у вторинні остеоцити (рис. 3.92). Останні розміром близько 10–15 мкм розташовувалися у кісткових лакунах і мали довші відростки, ніж остеобласти, а остеокласти на електронній сканограмі мали еліпсоїдну форму зі сплющеною основою розміром близько 100 мкм (рис. 3.93).

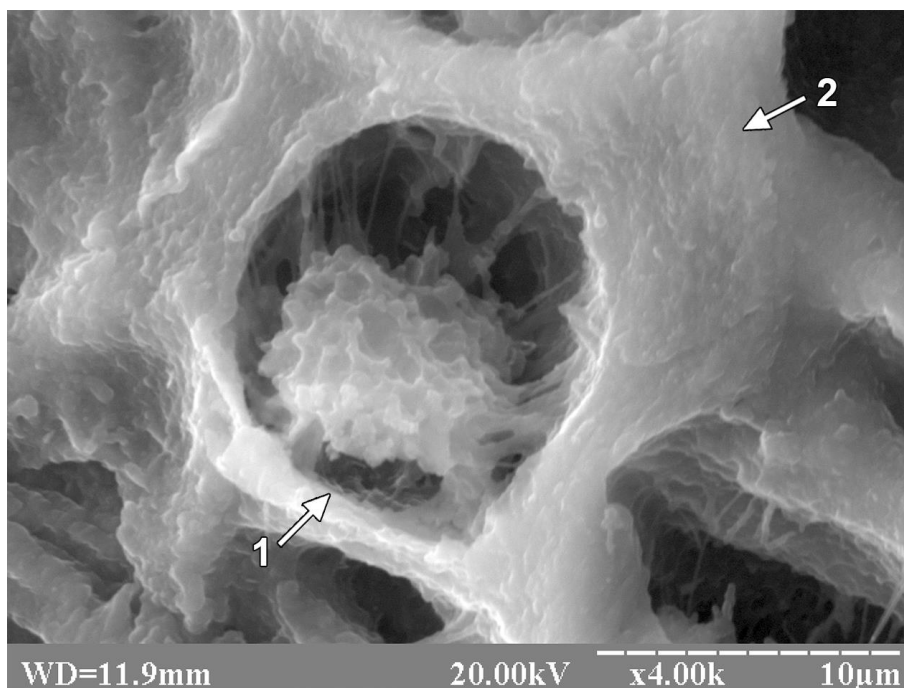


Рис. 3.92. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Вторинний остеоцит з відростками (1) у кістковій лакуні пластинчастого кісткового матриксу (2), який утворився безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

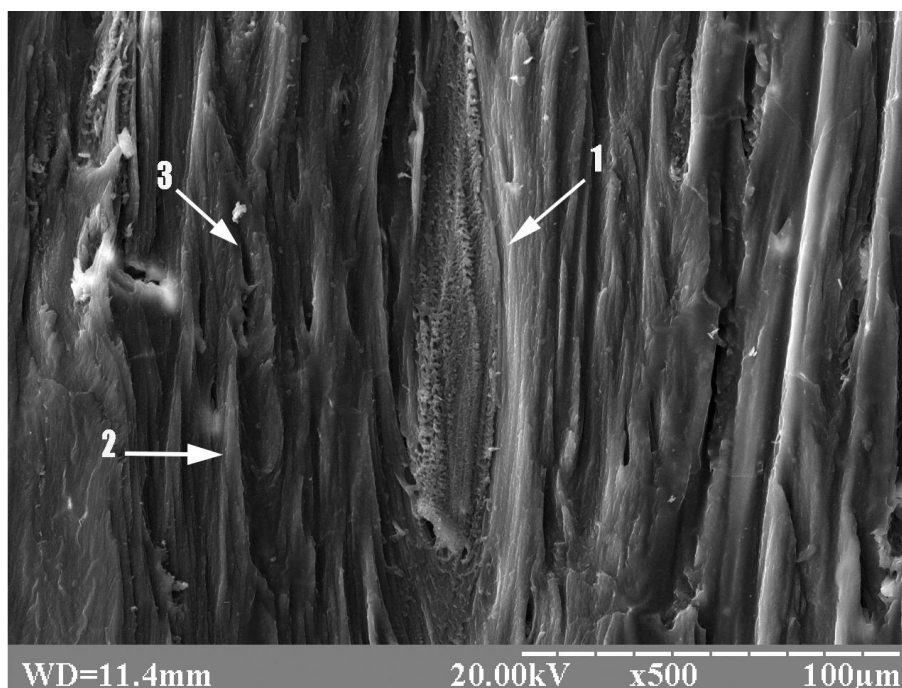


Рис. 3.93. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Остеокласт (1) на поверхні пластинчастого кісткового матриксу, який утворився безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу і складається з кісткових пластин (2) і судинних каналів (3). Електронна сканограма.

Площа остеопластичного матеріалу порівняно з попереднім терміном спостереження зменшилася на 28,81 % ($p < 0,05$) і становила $18,31 \pm 1,54$ % від усієї площі дефекту. Паралельно зменшенню кількості кальцій-фосфатного матеріалу відбулося пропорційне збільшення кісткової тканини регенерату, площа якої становила $81,69 \pm 1,54$ % (рис. 3.94). Слід також зазначити, що прилегла до місця імплантації β -ТКФ-г материнська кістка, як і в попередні терміни спостереження, містила у своєму складі типові остеоцити без ознак їх некробіозу і некрозу.

Комп'ютерно-томографічно на 120-ту добу експерименту відбувалося повне відновлення кортикального шару стегнової кістки, який повністю зливався за щільністю і формою з материнською кісткою. Однак місце імплантації β -ТКФ-г ще можна було візуалізувати через залишки гранул

кальцій-фосфатного матеріалу в кістковомозковому каналі, щільність яких уже наблизилась до м'яких тканин (рис. 3.95, 3.96).

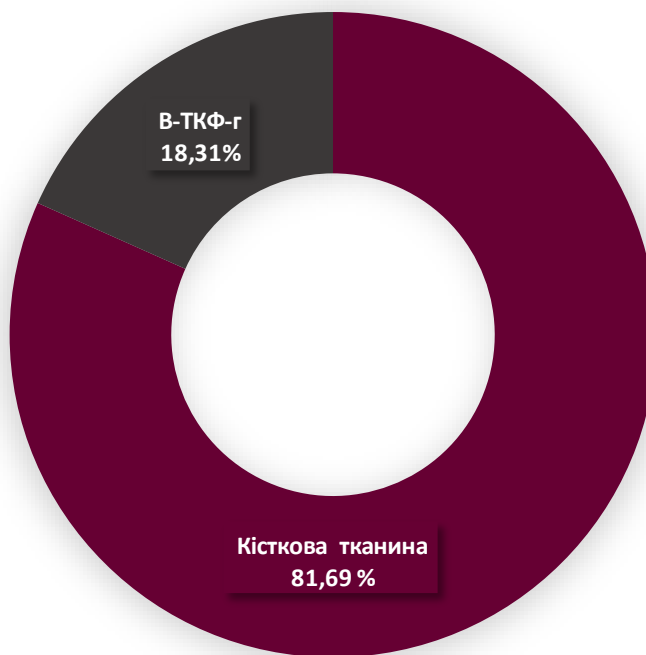


Рис. 3.94. Відсоткове співвідношення кісткової тканини регенерату і β-ТКФ-г у ділянці дефекту діафізу стегнової кістки щура на 120-ту добу після його нанесення.

Вимірювання абсолютної оптичної щільності встановило, що для місця імплантації β-ТКФ-г та прилеглої до місця травми материнської кістки вона становить 1837 ± 53 NU (проти $1622,5 \pm 25$ NU на 60-ту добу експерименту) ($p < 0,05$) у першому і $1828,5 \pm 38$ NU (проти $1733,9 \pm 65$ NU на 60-ту добу експерименту) – у другому випадку ($p > 0,05$). Ці зміни призвели до збільшення відносної оптичної щільності місця імплантації до 100,4% (проти 93,5% на 60-ту добу експерименту).

На 120-ту добу експерименту за допомогою динамічного мікроіндентування було встановлено, що піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у прилеглу до ділянки імплантації β-ТКФ-г материнську кістку на глибину ($4,865 \pm 0,104$ мкм), яка була 6,9 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у попередній термін експерименту. Однак після зняття навантаження глибина відбитка ($2,019 \pm 0,0124$ мкм), навпаки, була більшою

на 2,33 % ($p < 0,05$), ніж на 60-ту добу експерименту. Показник мікротвердості і модуль Юнга материнської кістки порівняно з 60-ю добою експерименту збільшилися на 20,45 % ($p < 0,05$) і 6,72 % ($p > 0,05$) і становили $1,154 \pm 0,034$ ГПа у першому і $25,4 \pm 0,59$ ГПа – у другому випадку.

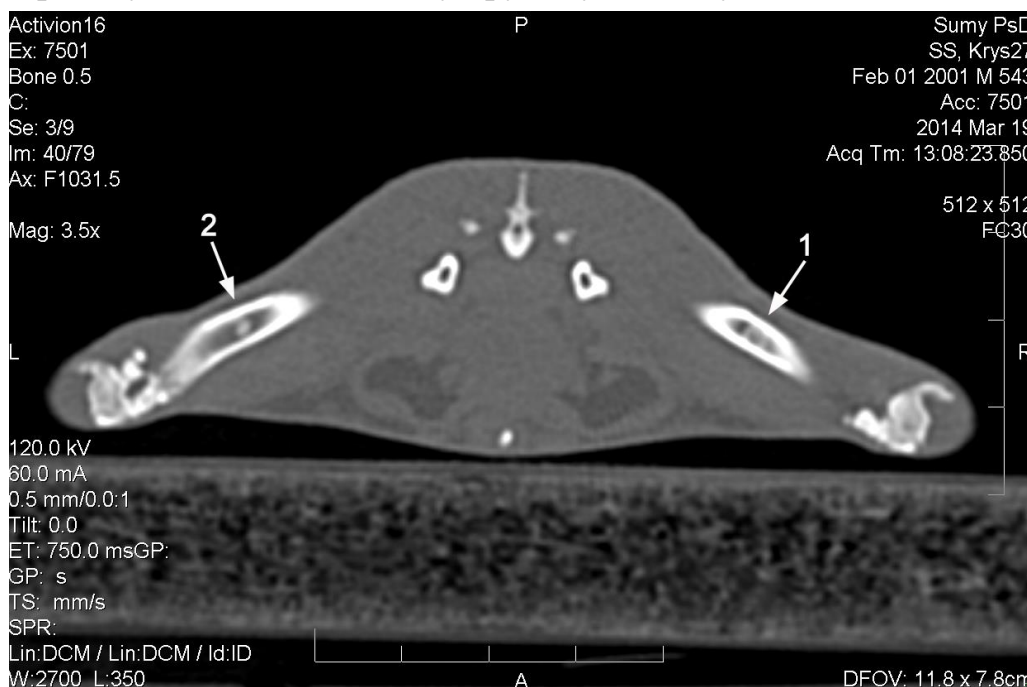


Рис. 3.95. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Відновлення кортикального шару правої (1) і лівої (2) стегнової кістки із залишками остеопластичного матеріалу в кістковомозковому каналі, щільність яких порівнянна з м'якими тканинами.

У свою чергу, за допомогою динамічного мікроіндентування ділянки імплантації β -ТКФ-г було встановлено, що під навантаженням 50 грамів індентор проникав в неї на глибину ($4,814 \pm 0,109$ мкм), яка на 13,05 % ($p < 0,05$) була меншою, ніж на 60-ту добу експерименту, і майже однаковою з глибиною відбитків у материнської кістки. Після зняття навантаження глибина відбитка ($2,047 \pm 0,0134$ мкм) була на 2,04 % ($p > 0,05$) більше, ніж на 60-ту добу експерименту, і на 1,38 ($p < 0,05$), ніж у материнської кістки. Наведені зміни глибини невідновлених відбитків призвели до того, що показник мікротвердості регенерату з остеопластичним матеріалом β -ТКФ-г і його модуль Юнга порівняно з попереднім терміном експерименту збільшилися на 34,9 % ($p < 0,05$) і 17,27 % ($p < 0,05$) та становили $1,175 \pm 0,037$

ГПа у першому і $25,8 \pm 0,44$ ГПа – у другому випадку. Крім того, в останній термін експерименту мікротвердість і модуль Юнга регенерату з β -ТКФ-г були на 1,82 % ($p > 0,05$) і 1,57 % ($p > 0,05$) більшими, ніж у материнської кістки, внаслідок чого їх відносні показники становили 101,82 % і 101,57 % відповідно.



Рис. 3.96. Комп'ютерна томограма правої стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-г на поперечному зрізі. Відновлений кортикальний шар (1) із залишками остеопластичного матеріалу в кістковомозковому каналі.

Таким чином, на 120-ту добу експерименту відбувається майже повне відновлення ділянки дефекту, про що свідчить її заповнення пластинчастою кістковою тканиною регенерату. Остання відрізняється від материнської кістки лише наявністю у своєму складі залишків кальцій-фосфатного матеріалу. Внаслідок цього можна стверджувати, що в останній термін спостереження повної резорбції остеопластичного матеріалу не відбувається, але залишені частинки імпланту повністю інтегровані у новоутворену кісткову тканину. Комп'ютерно-томографічне дослідження також установило повне відновлення кортикального шару стегнової кістки, оскільки він повністю зливається за формою і щільністю з материнською кісткою.

Останнє підтверджується не тільки візуально, але й абсолютною оптичною щільністю, мікротвердістю і модулем Юнга місця імплантації β -ТКФ-г, які в цей термін експерименту зрівнялися з аналогічними показниками материнської кістки. При цьому єдине, що видає місце імплантації кальцій-фосфатного матеріалу – це наявність його залишків у кістковомозковому каналі, але їх щільність наблизилась до м'яких тканин. У ділянці імплантації β -ТКФ-г, як і на всьому терміні експерименту, ознаки запалення не виявляються, а материнська кістка – без ознак рарефікації і з типовими остеоцитами у її складі, що свідчить про високу біосумісність остеопластичного матеріалу.

Насамкінець можна зробити висновок, що за допомогою мікроскопічного, морфометричного, комп'ютерно-томографічного і механічного методів дослідження встановлені такі особливості загоєння дірчастого дефекту діафізу стегнової кістки щура після імплантації в його порожнину β -трикальційфосфату у формі гранул (β -ТКФ-г):

1. β -ТКФ-г має високу біосумісність, про що свідчить відсутність ознак запалення у ділянці його імплантації, некрозу, некробіозу остеоцитів материнської кістки і її рарефікації на всіх термінах спостереження.

2. Після імплантації гранули β -ТКФ-г займають не тільки порожнину дефекту кортикального шару кістки, але й частину її кістковомозкового простору.

3. На всіх термінах експерименту виявляються ознаки тільки десмального остеогенезу, про що свідчить відсутність у ділянці імплантації β -ТКФ-г хрящової і наявність сполучної (15–30 доба) і кісткової тканини регенерату.

4. До β -ТКФ-г виявляють тропність остеогенні клітини, про що свідчить їх розташування як на зовнішній поверхні, так і всередині імплантату та утворення ними вогнищ фібро- і остеогенезу.

5. На ранніх термінах експерименту в ділянці дефекту кальцій-фосфатний матеріал частково піддається роздрібненню, а в переважній більшості існує у вигляді крупних фрагментів, які інтегрують як зі сполучною, так і з кістковою тканиною регенерату.

6. На ранніх термінах спостереження (15-та доба) відсутні помітні рентгенологічні ознаки резорбції β -ТКФ-г, а ділянка його імплантації характеризується високою абсолютною оптичною щільністю (2044 ± 43 НУ), мікротвердістю ($1,186 \pm 0,038$ ГПа) і модулем Юнга ($27,3 \pm 0,54$ ГПа), які навіть перевищують аналогічні показники материнської кістки (1656 ± 33 НУ, $0,922 \pm 0,031$ ГПа, $22,5 \pm 0,51$ ГПа).

7. Комп'ютерно-томографічно починаючи з 30-ї доби експерименту з'являються і надалі наростають рентгенологічні ознаки резорбції β -ТКФ-г, новоутворення, дозрівання кісткової тканини регенерату та її інтеграції з імплантатом, про що свідчить згладжування контурів кальцій-фосфатного матеріалу, зменшення чіткості межі між ним та материнською кісткою, деформації на рівні кортикального шару кістки. Крім того, на підтвердження факту резорбції остеопластичного матеріалу і його заміни тканинспецифічними структурами регенерату свідчать зниження абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-г та їх поступове вирівнювання з аналогічними показниками материнської кістки.

8. Мікроскопічно також з кожним терміном спостереження у ділянці дефекту відбувається зменшення розміру і кількості кальцій-фосфатного матеріалу при одночасному збільшенні кількості та зрілості новоутвореної безпосередньо на поверхні імплантату кісткової тканини регенерату та повне зникнення сполучної тканини на 60-ту добу експерименту.

9. Починаючи з 60-ї доби експерименту у ділянці дефекту знаходяться тільки залишки остеопластичного матеріалу і пластинчаста кісткова тканина регенерату з високим вмістом вторинних остеобластів і остеоцитів у своєму

складі. Однак кісткова тканина регенерату в цей термін спостереження в переважній більшості має переривчастий характер будови, між окремими частинами якої знаходяться залишки β -ТКФ-г.

10. В останній термін експерименту мікроскопічно спостерігається майже повне відновлення ділянки дефекту, про що свідчить його заповнення пластинчастою кістковою тканиною регенерату, яка відрізняється від материнської кістки лише наявністю інтегрованих у свої структури залишків кальцій-фосфатного матеріалу ($18,31 \pm 1,54$ %).

11. На 120-ту добу на комп'ютерній томограмі відбувається повне зникнення дефекту і відновлення анатомічної форми кортикального шару кістки, але зі збереженням залишків гранул кальцій-фосфатного матеріалу в кістковомозковому каналі, які за щільністю наближаються до м'яких тканин. Крім того, в останній термін експерименту вирівнюються абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга місця імплантації остеопластичного матеріалу з аналогічними показниками материнської кістки, що, за даними денситометричного і механічного дослідження, можна оцінити як повне відновлення цілісності кістки.

3.2.4. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину природного гідроксилапатиту з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул (ПГА-г)

На 15-ту добу експерименту в кістковому дефекті виявлялися гранули імплантованого ПГА-г, які після забарвлення гематоксиліном та еозином набували темно-зеленого кольору і займали $43,93 \pm 2,28$ % від усієї площі дефекту. Висока щільність ПГА-г зумовлювала викришування частинок імплантату під час зрізування зразка для гістологічного дослідження. Завдяки цьому на місці кальцій-фосфатного матеріалу інколи спостерігали порожнини. Між окремими фрагментами ПГА-г і безпосередньо на їх по-

верхні утворювалися кісткова і сполучна тканини регенерату. Усередині залишків остеопластичного матеріалу остеогенних клітин або вогнищ остео- і фіброгенезу не виявляли. Кісткова і сполучна тканини займали відповідно $(34,00 \pm 1,45) \%$ і $(22,07 \pm 1,14) \%$ всієї площі дефекту. У порожнині дефекту відмічали ділянки, де між кістковою тканиною і кальцій-фосфатним матеріалом розташовувалася сполучна тканина, а також місця безпосереднього контакту ПГА-г з кістковою тканиною регенерату. Вона була представлена кістковими трабекулами, які утворювали велико- і дрібнопетлисті сітчасті структури. У міжтрабекулярних просторах розташовувалися залишки остеопластичного матеріалу і сполучна тканина регенерату. У складі кісткової тканини регенерату виявили первинні остеобласти, остеоцити, остеогенні клітини, а у прилеглий до ділянки імплантації материнській кістці спостерігали остеоцитарні лакуни з типовими остеоцитами (рис. 3.97, 3.98). Також слід зазначити, що ознак запалення у ділянці імплантації ПГА-г не було виявлено.

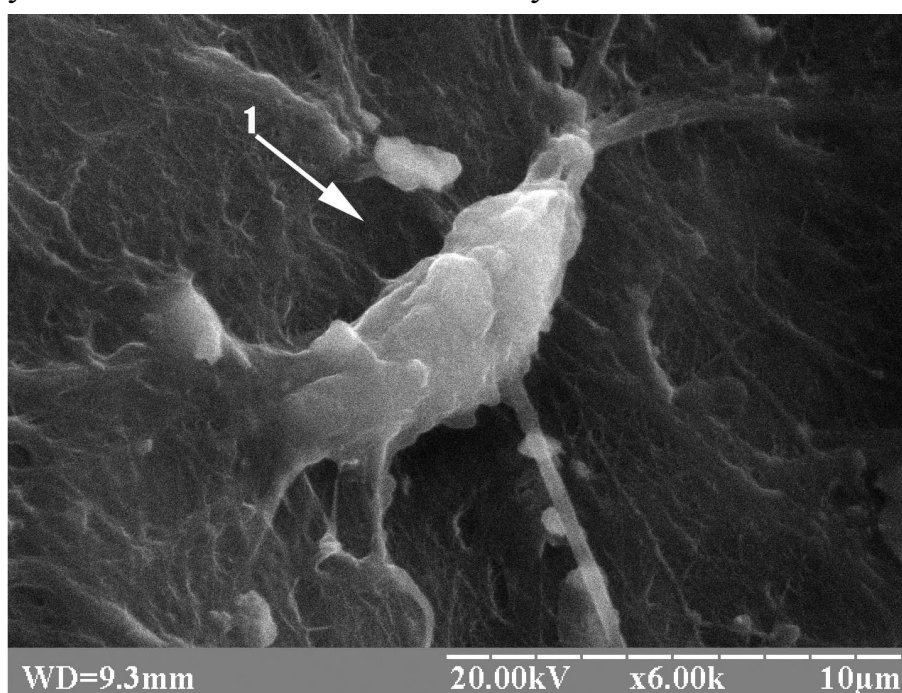


Рис. 3.97. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації ПГА-г. Остеобласт (1) на поверхні кісткової трабекули регенерату, яка утворилася безпосередньо на остеопластичному матеріалі. Електронна сканограма.



Рис. 3.98. Відсоткове співвідношення тканиноспецифічних структур регенерату і ПГА-г у ділянці дефекту діафізу стегнової кістки щура на 15-ту добу після його нанесення.

На 15-ту добу під час проведення комп'ютерно-томографічного дослідження виявлено добре візуалізовану ділянку дефекту діафізу стегнової кістки з тінню кальцій-фосфатного матеріалу, який заповнював не тільки дефект кортикального шару кістки, але й частину кістковомозкової порожнини. Імплантат на комп'ютерній томограмі мав овальну або округлу форму, однорідну консистенцію, чіткі межі і щільність, яка візуально більша за щільність материнської кістки (рис. 3.99, 3.100). Остання на 15-ту добу експерименту ознак рарефікації не виявляла. Вимірюванням абсолютної оптичної щільності встановлено, що у ділянці імплантації ПГА-г вона становила 2715 ± 197 HU, а для прилеглої до місця травми материнської кістки – 1678 ± 43 HU. Відповідно відносна оптична щільність ділянки імплантації мала дуже високий показник, а саме 161,7 %, що, у свою чергу, обумовлено надзвичайно високою щільністю ПГА-г.

На 15-ту добу експерименту методом динамічного мікроіндентування було встановлено, що під навантаженням 50 грамів піраміда Берковича

проникала у прилеглу до ділянки імплантації ПГА-г материнську кістку на глибину $5,314 \pm 0,11$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 61,87 % і дорівнювала $2,026 \pm 0,0147$ мкм. При цьому мікротвердість і модуль Юнга материнської кістки становили $0,924 \pm 0,027$ ГПа і $22,9 \pm 0,48$ ГПа відповідно.

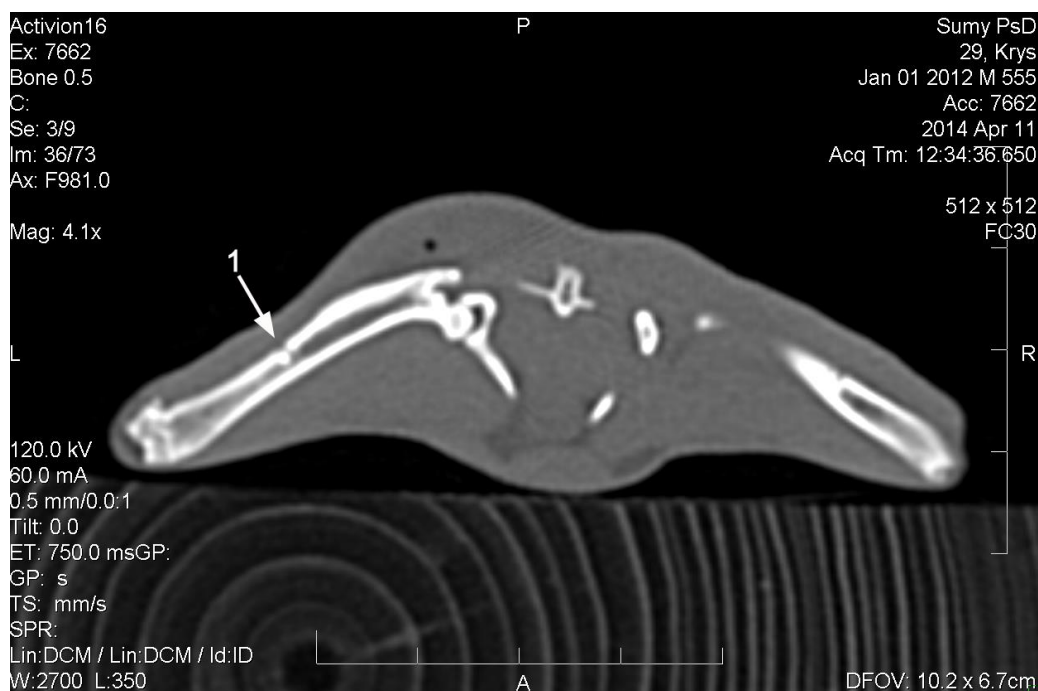


Рис. 3.99. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 15-ту добу після імплантації ПГА-г. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

У свою чергу, піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у ділянку імплантації ПГА-г на глибину $(4,46 \pm 0,115)$ мкм, яка на 16,07 % ($p < 0,05$), а після зняття навантаження глибина відбитка $(1,929 \pm 0,0114)$ мкм була на 4,78 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у материнської кістки. Унаслідок достовірно меншої глибини невідновлених і відновлених відбитків, які залишав індентор на поверхні регенерату з остеопластичним матеріалом ПГА-г, його невідновлена мікротвердість $(1,347 \pm 0,04)$ ГПа і модуль Юнга $(29,2 \pm 0,67)$ ГПа були, навпаки, більшими, ніж аналогічні показники материнської кістки на 45,77 % ($p < 0,05$) і 27,51 % ($p < 0,05$). Відповідно відносні показники мікротвердості і модуля Юнга регенерату з кальцій-фосфатним матеріалом становили 145,77 % і 127,51 %.



Рис. 3.100. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації ПГА-г. Права стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1) на поперечному зрізі.

Таким чином, на 15-ту добу експерименту більша частина дефекту заповнена кальцій-фосфатним матеріалом. Імплантат характеризується високою біосумісністю, про що свідчить відсутність у ділянці його імплантації ознак запалення, рарефікації материнської кістки та наявність у її складі кісткових лакун з типовими остеоцитами. ПГА-г добре інтегрує у сполучну і кісткову тканини регенерату, про що свідчить їх утворення безпосередньо на зовнішній поверхні остеопластичного матеріалу. Однак усередині ПГА-г ні остеогенних клітин, ні вогнищ фібро- і остеогенезу не виявляється, що, на нашу думку, пов'язано з високою щільністю і відсутністю мікропор у цього кальцій-фосфатного матеріалу. У ділянці імплантації ПГА-г спостерігаються вогнища десмального остеогенезу, диференціювання клітин і утворення тканиноспецифічних структур регенерату, про що свідчить наявність в ній сполучної та кісткової тканин регенерату і відсутність хрящової. Комп'ютерно-томографічних ознак резорбції кальцій-фосфатного матеріалу в цей термін експерименту немає, про що свідчить збереження чіткості контурів імплантату і межі між ним і материнською кісткою. Сам же

ПГА-г характеризується надзвичайно високою щільністю і механічними властивостями, про що свідчать абсолютна оптична щільність (2715 ± 197 НУ), мікротвердість ($1,347 \pm 0,04$ ГПа) і модуль Юнга ($29,2 \pm 0,67$ ГПа) ділянки його імплантації, яка у 1,61, 1,45 і 1,27 раза більша за аналогічні показники материнської кістки (1678 ± 43 НУ, $0,924 \pm 0,027$ ГПа і $22,9 \pm 0,48$ ГПа).

На 30-ту добу експерименту у ділянці дефекту спостерігали новоутворену кісткову тканину, яка мала не тільки грубоволокнисту, але й пластинчасту будову. Кісткова тканина розділяла ПГА-г на окремі частинки і запаювала їх у свої структури (рис. 3.101).

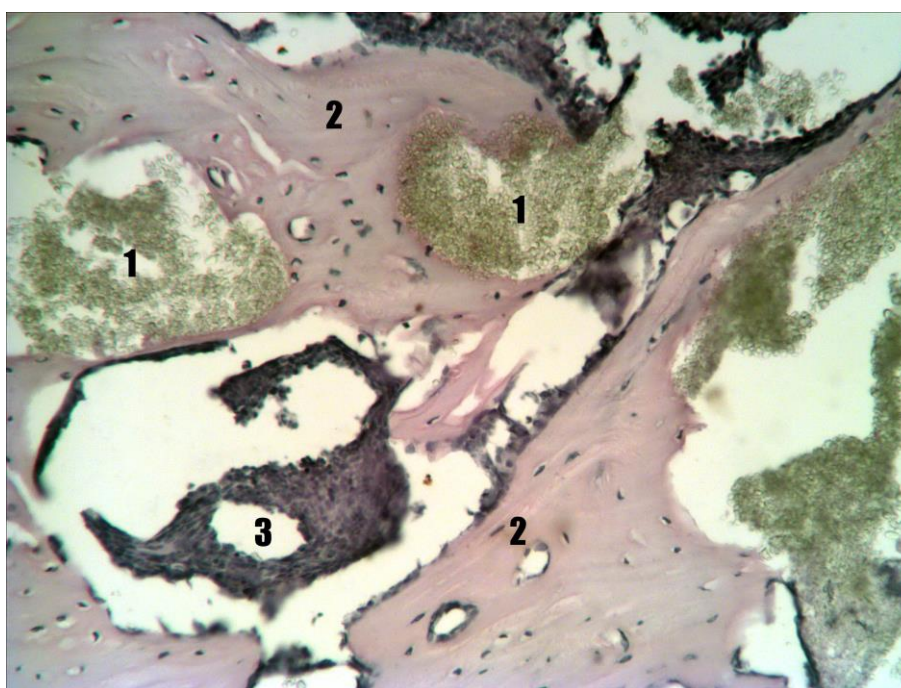


Рис. 3.101. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації ПГА-г. Остеопластичний матеріал (1) інтегрований у кісткову тканину регенерату (2), між окремими частинами якої розташовується сполучна тканина (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200.

При цьому в центральних ділянках кальцій-фосфатного матеріалу, як і на 15-у добу експерименту, не виявлено остеогенних клітин або вогнищ osteo- і фіброгенезу. У лакунах і на поверхні кісткової тканини регенерату містилися остеогенні клітини, первинні, вторинні остеобласти, остецити, інколи остеокласти (рис. 3.102, 3.103).

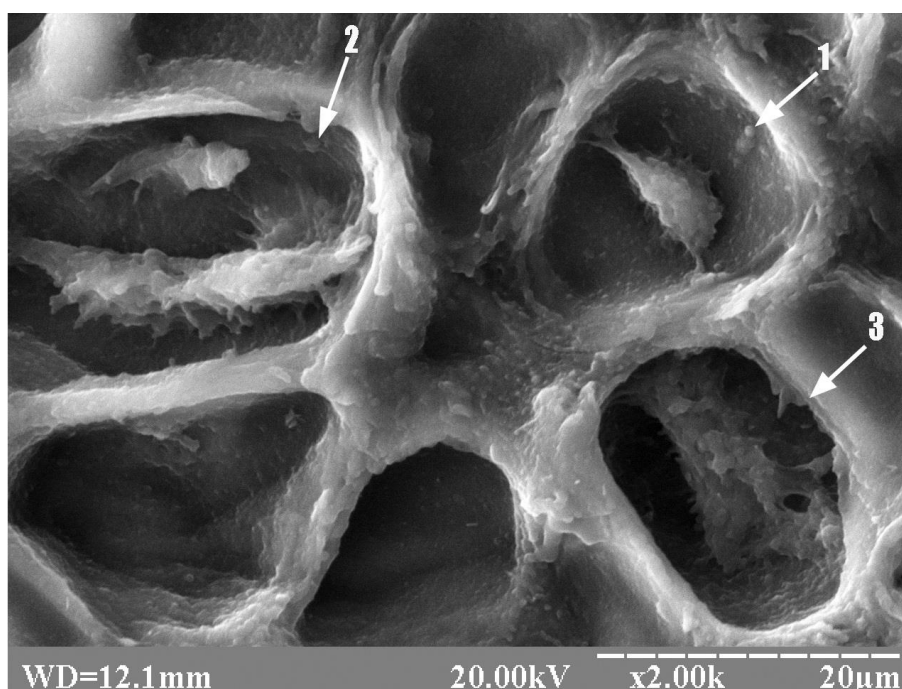


Рис. 3.102. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації ПГА-г. Osteогенна клітинна (1), первинний остеобласт (2) і остеоцити (3) у лакунах грубоволокнистої кісткової тканини, яка утворилася на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

Osteогенні клітини мали полігональну, шароподібну, веретеноподібну або витягнуту форму, а їх розмір варіював від 5 до 10 мкм. Останні диференціювалися у первинні остеобласти і остеоцити, які мали сплющену форму, короткі відростки і утворювали трабекули грубоволокнистої кісткової тканини. У цей термін експерименту у ділянці дефекту виявлялися і вторинні остеобласти овальної форми з численними довгими відростками, які утворювали пластинчасту кісткову тканину. Занурюючись в кісткові пластинки або залишаючись між ними, вторинні остеобласти перетворювалися у вторинні остеоцити, які знаходилися у клітинних лакунах, мали довгі відростки, а їх розмір був близько 10–15 мкм. У прилеглої до місця імплантації материнській кістці виявляли типові вторинні остеоцити з довгими відростками. Площа кісткової тканини регенерату порівняно з попереднім терміном спостереження збільшилася на 15,47 % і

становила $(39,26 \pm 1,32) \%$ ($p < 0,05$), але це було на $48,27 \%$ ($p < 0,05$) менше, ніж у тварин контрольної групи.

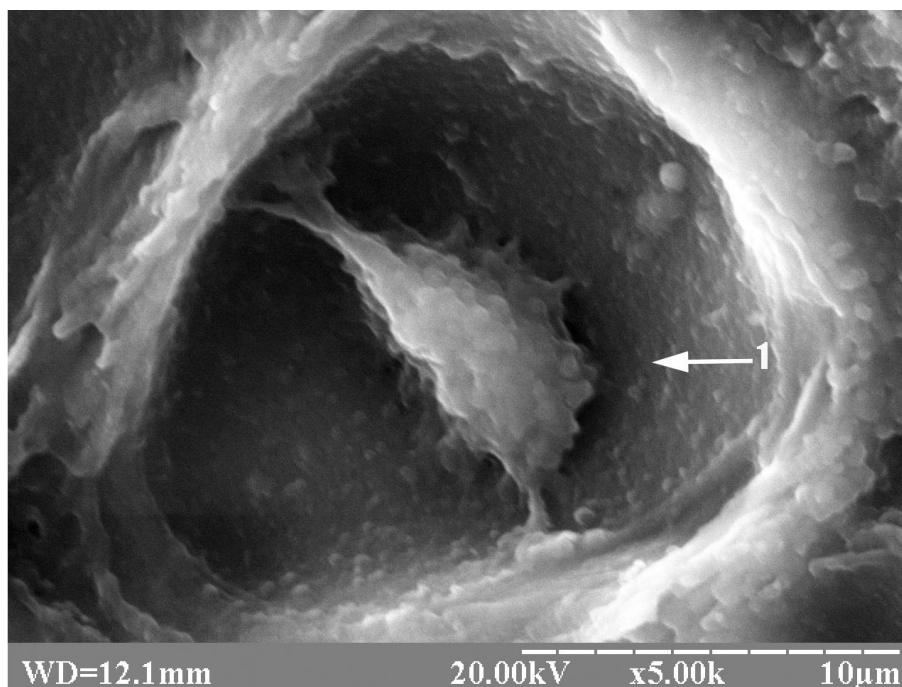


Рис. 3.103. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації ПГА-г. Остеогенна клітинна полігональної форми (1). Електронна сканограма.

Площа кальцій-фосфатного матеріалу майже не змінилася, зменшилася лише на 3% ($p > 0,05$) порівняно з 15-ю добою і становила $(42,61 \pm 1,55) \%$. Окрім кісткової тканини, гранули імплантату оточувала сполучна тканина, морфологічна структура якої була представлена колагеновими волокнами, фібробластами і кровоносними судинами, а її площа порівняно з попереднім терміном спостереження зменшилася на $17,85 \%$ ($p < 0,05$) і становила $(18,13 \pm 0,99) \%$ (рис. 3.104).

На 30-ту добу експерименту під час проведення комп'ютерно-томографічного дослідження виявлено добре візуалізовану ділянку дефекту стегнової кістки з тінню кальцій-фосфатного матеріалу овальної, округлої форми, щільність якої візуально була більша за щільність материнської кістки. Імплантат, як і на 15-ту добу експерименту, мав чіткі контури, межа



Рис. 3.104. Відсоткове співвідношення тканиноспецифічних структур регенерату і ПГА-г у ділянці дефекту діяфізу стегнової кістки щура на 30-ту добу після його нанесення.

між ним і материнською кісткою чітко простежувалася (рис. 3.105, 3.106, 3.107). Абсолютна оптична щільність ділянки імплантації остеопластичного матеріалу і проксимального відділу материнської кістки залишалася без змін і становила 2703 ± 81 NU у першому і 1689 ± 18 NU – у другому випадку. Однак у дистальному відділі прилеглої до місця імплантації материнської кістки виявлялися ознаки її рарефікації. Про це свідчила її абсолютна оптична щільність, яка порівняно з 15-ю добою зменшилася на 43,55% ($p < 0,05$) і становила 947 ± 42 NU. Відносна оптична щільність ділянки імплантації становила 159,9 % (при використанні для розрахунку показника абсолютної оптичної щільності проксимального відділу материнської кістки) і 285,3 % (при використанні для розрахунку показника абсолютної оптичної щільності дистального відділу материнської кістки) (у середньому 198,8 %). Вищенаведені показники обумовлені надзвичайно високою щільністю ПГА-

г, а також зниженням абсолютної оптичної щільності дистального відділу материнської кістки.

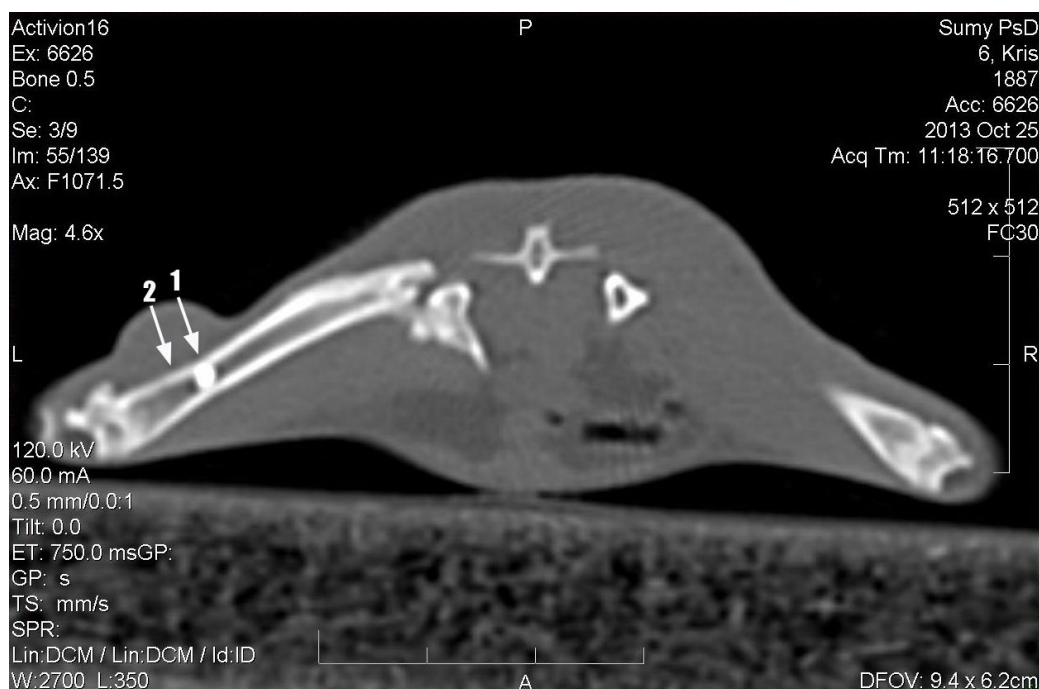


Рис. 3.105. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 30-ту добу після імплантації ПГА-г. Дефект кортикального шару правої стегнової кістки з остеопластичним матеріалом (1). Прилегла до ділянки імплантації дистальна частина материнської кістки з ознаками рарефікації (2).

На 30-ту добу експерименту під час проведення динамічного мікроіндентування було встановлено, що глибина, на яку проникала піраміда Берковича у проксимальний і дистальний відділи прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської кістки, значно різнилася. Так, у проксимальному відділі прилеглої до ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнської кістки глибина невідновленого відбитка ($5,254 \pm 0,111$ мкм) була на 23,24 % меншою, ніж її глибина у дистальному відділі ($6,845 \pm 0,139$ мкм). Крім того, глибина невідновленого відбитка у проксимальному відділі материнської кістки була на 0,92 % ($p > 0,05$) меншою, а у дистальному, навпаки, на 28,81 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у попередній термін експерименту. Після зняття навантаження у проксимальному відділі материнської кістки глибина відбитків

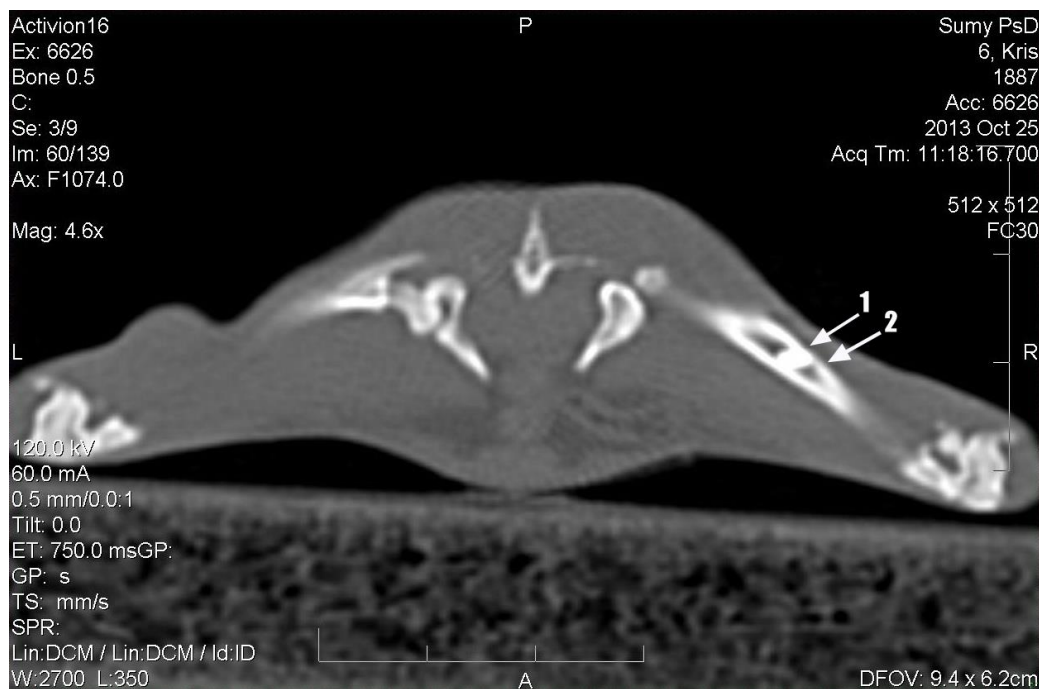


Рис. 3.106. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 30-ту добу після імплантації ПГА-г. Дефект кортикального шару правої стегнової кістки з остеопластичним матеріалом (1). Прилегла до ділянки імплантації дистальна частина материнської кістки з ознаками рарефікації (2).

відновлювалася на 59,85 %, а у дистальному її відділі на 71,04 % та становила $2,109 \pm 0,0131$ і $1,982 \pm 0,0126$ мкм ($p < 0,05$). Порівняно з 15-ю добою це було на 4,04 % ($p < 0,05$) більше у першому і на 2,17 % ($p < 0,05$) менше – у другому випадку. При цьому мікротвердість і модуль Юнга проксимального відділу прилеглої до ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнської кістки не мали достовірної різниці (збільшилися на 6,6 % ($p > 0,05$), а модуль Юнга, навпаки, зменшився на 2,18 % ($p > 0,05$)) порівняно з попереднім терміном експерименту, а досліджувані механічні показники дистального відділу зменшилися на 39,5 % ($p < 0,05$) і 41,92 % ($p < 0,05$) та становили $0,985 \pm 0,021$ ГПа, $22,4 \pm 0,42$ ГПа у першому і $0,559 \pm 0,022$ ГПа, $13,3 \pm 0,32$ ГПа – у другому випадку.

У свою чергу, динамічне мікроіндентування регенерату з ПГА-г установило, що під 50-грамовим навантаженням піраміда Берковича проникала в нього на глибину ($4,447 \pm 0,105$ мкм), яка була на 0,29 % ($p > 0,05$)

меншою, ніж на 15-ту добу експерименту, і на 15,35 % ($p < 0,05$), ніж у проксимальному, та на 35,03 % ($p < 0,05$), ніж у дистальному відділі материнської кістки.

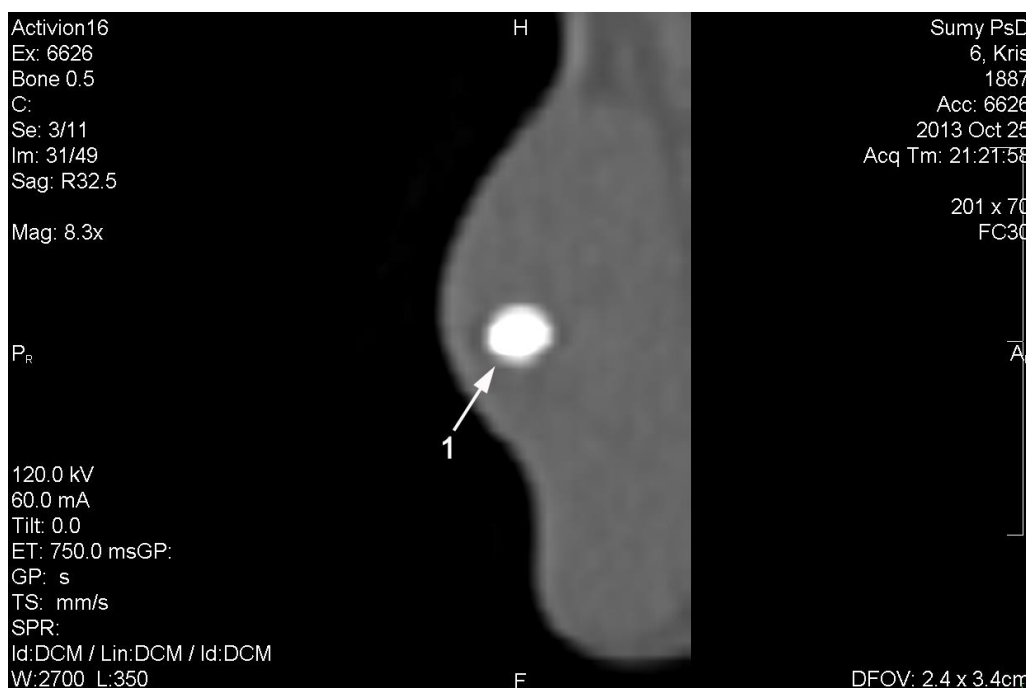


Рис. 3.107. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації ПГА-г. Права стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1) на поперечному зрізі.

Після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 60,24 % і становила $1,768 \pm 0,0113$ мкм, що було на 8,34 % ($p < 0,05$) менше, ніж на 15-ту добу експерименту, на 16,16 % ($p < 0,05$), ніж у проксимальному, та на 10,79 % ($p < 0,05$), ніж у дистальному відділі материнської кістки. Мікротвердість регенерату з ПГА-г ($1,363 \pm 0,045$ ГПа) збільшилася на 1,18 % ($p > 0,05$), а модуль Юнга ($28,9 \pm 0,63$ ГПа), навпаки, зменшився на 1,02 % ($p > 0,05$) порівняно з попереднім терміном експерименту. Однак, порівнюючи показник мікротвердості регенерату з ПГА-г і його модуль Юнга з проксимальним і дистальним відділами материнської кістки, слід зазначити, що вони були більшими на 38,37 % ($p < 0,05$) і 29,01 % ($p < 0,05$) у першому і на 143,82 % ($p < 0,05$) і 117,29 % ($p < 0,05$) – у другому випадку. Відповідно

відносні показники мікротвердості і модуль Юнга регенерату з кальцій-фосфатним матеріалом становили 138,37 % і 129,01 %.

Таким чином, на 30-ту добу, як і в попередній термін експерименту, в ділянці імплантації ПГА-г спостерігаються ознаки тільки десмального остеогенезу, про що свідчать відсутність в ньому хрящової тканини та наявність сполучнотканинного і кісткового регенерату. В цей термін спостереження виявляються ознаки реорганізації тканиноспецифічних структур регенерату і початок ремоделювання кісткової тканини, про що свідчить зменшення сполучної тканини з одночасним збільшенням площі і зрілості кісткової тканини регенерату. ПГА-г добре інтегрує з кістковою тканиною регенерату, про що свідчить її утворення і дозрівання безпосередньо на його поверхні. Завдяки високій щільності ПГА-г і відсутності у його складі мікропор остеогенних клітинних елементів і вогнищ фібро- і остеогенезу всередині кальцій-фосфатного матеріалу не виявляються. Остеопластичний матеріал піддається резорбції, але дуже повільно, про що свідчить незначне зменшення його площі порівняно з 15-ю добою експерименту. Крім того, повільну резорбцію ПГА-г підтверджують чіткі контури і чіткі межі між ним і материнською кісткою на комп'ютерній томограмі, надзвичайно висока абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації, які, як і в попередній термін експерименту, значно перевищують (у 1,6, 1,38, 1,29 рази) аналогічні показники материнської кістки. Також слід зазначити, що на 30-ту добу експерименту ПГА-г сприяв перебудові кісткової тканини (в бік зменшення її маси) дистального відділу прилеглої до ділянки його імплантації материнської кістки, про що свідчать ознаки її рарефікації і значно нижчі механічні показники порівняно з проксимальним відділом.

На 60-ту добу експерименту ділянка дефекту без ознак запалення була заповнена новоутвореною кістковою тканиною регенерату з інтегрованими у її структури залишками ПГА-г (рис. 3.108). При цьому кальцій-фосфатний

матеріал і кісткова тканина займали $40,81 \pm 1,69$ % і $59,19 \pm 1,69$ % від усієї площі дефекту, що було на 3,94 % ($p > 0,05$) більше у першому і на 38,91 % ($p < 0,05$) – у другому випадку порівняно з 30-ю добою експерименту (рис. 3.109).

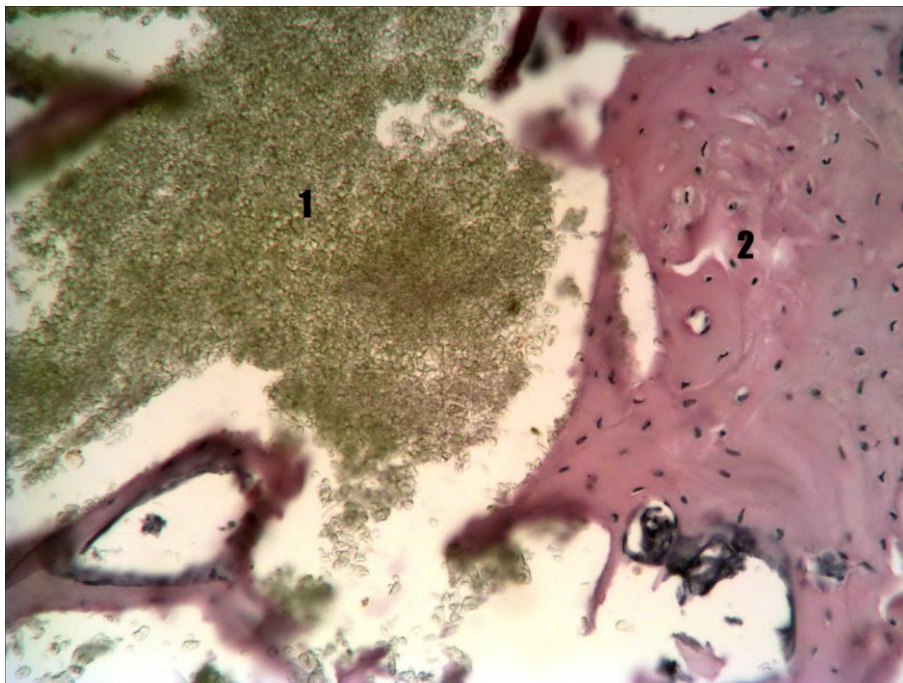


Рис. 3.108. Ділянка дефекту стегової кістки щура на 60-ту добу після імплантації ПГА-г. Залишки остеопластичного матеріалу (1) інтегровані у пластинчасту кісткову тканину (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200.

У цей термін спостереження сполучна тканина у ділянці дефекту вже не виявлялася, а кісткова тканина регенерату мала пластинчасту будову і містила у своєму складі вторинні остеобласти і остецити. Останні розташовувалися у кісткових лакунах, мали різноманітну геометричну форму (овальну, витягнуту, трикутну, полігональну) і довгі відростки (рис. 3.110, 3.111). Утворення кісткової тканини зі сформованими остеонами відбувалося безпосередньо на зовнішній поверхні ПГА-г, а всередині залишку імплантованого матеріалу остеогенні клітини і вогнища остеогенезу не виявлялися. У складі материнської кістки, яка прилягала до ділянки імплантації ПГА-г, спостерігалися типові остецити з довгими відростками.

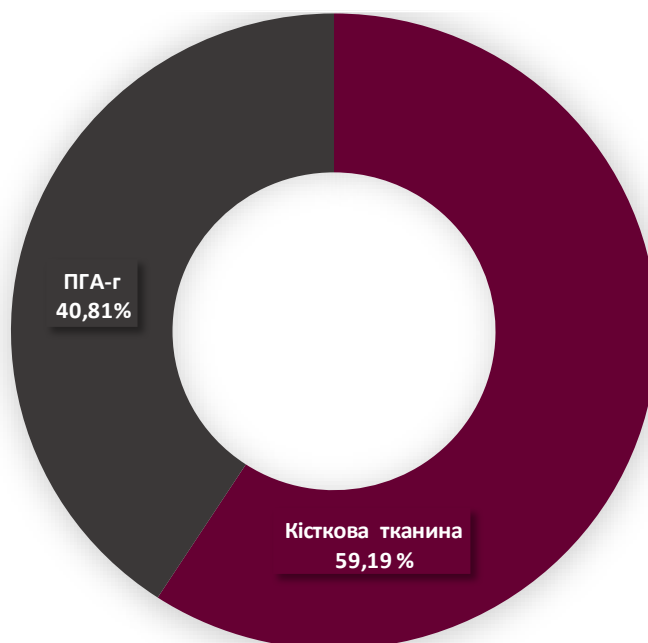


Рис. 3.109. Відсоткове співвідношення кісткової тканини регенерату і ПГА-г у ділянці дефекту діафізу стегнової кістки щура на 60-ту добу після його нанесення.

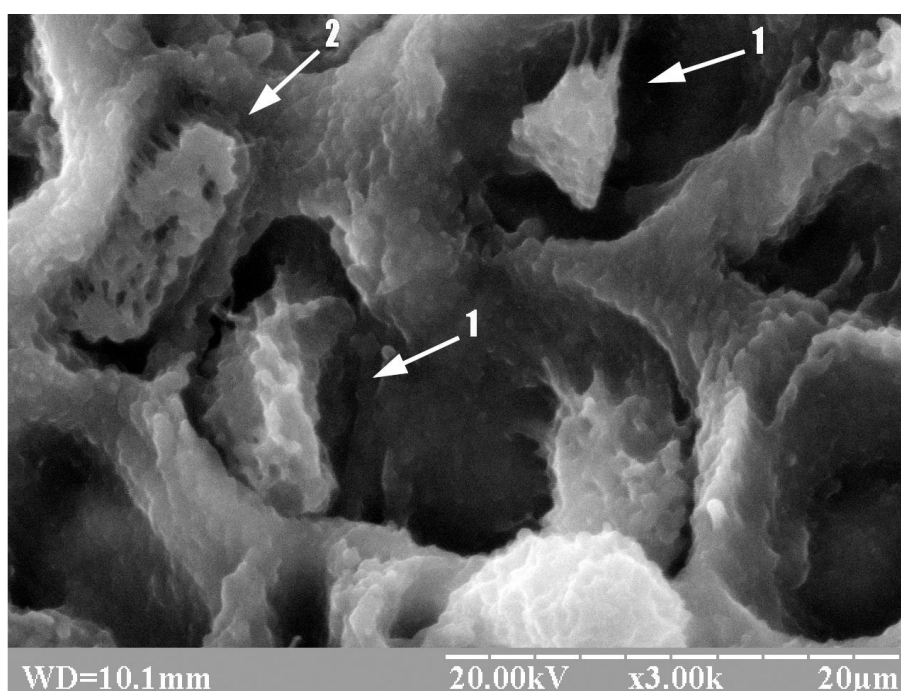


Рис. 3.110. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації ПГА-г. Вторинні остеобласти (1) і остецити (2) овальної, витягнутої, полігональної форми у лакунах кісткової тканини, яка утворилася безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

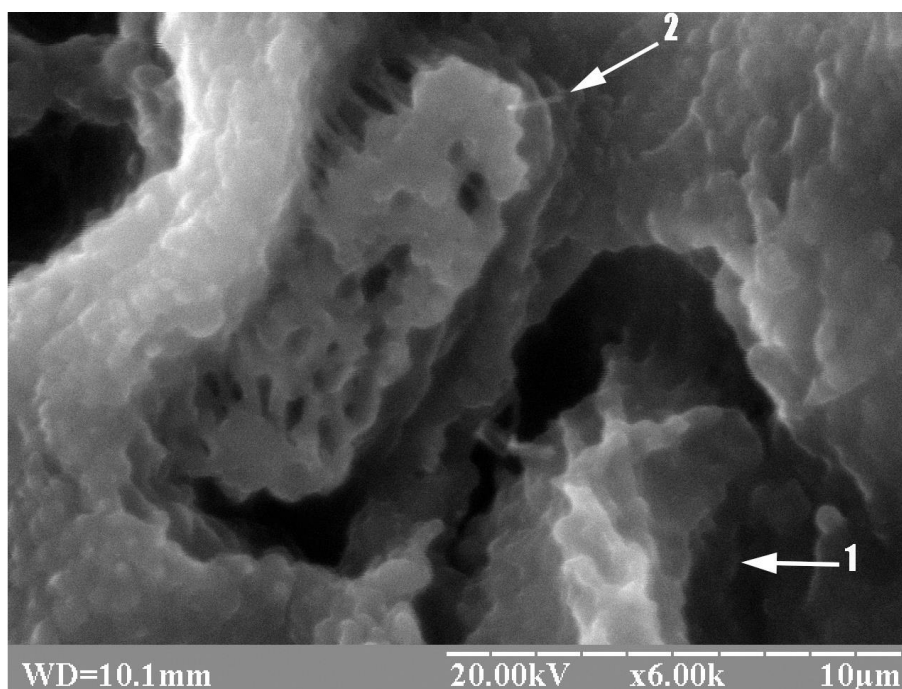


Рис. 3.111. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації ПГА-г. Вторинні остеобласти (1) і остеоцити (2) овальної, витягнутої форми у лакунах кісткової тканини, яка утворилася безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

Комп'ютерно-томографічно на 60-ту добу експерименту ділянка імплантації остеопластичного матеріалу ПГА-г добре візуалізувалася, його тінь за щільністю була більшою за материнську кістку. У результаті цього чітко простежувалися контури імплантату як з боку кортикальної кістки, так і кістковомозкового каналу. У дистальній частині, прилеглій до ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнської кістки, виявлялися ознаки рарефікації (рис. 3.112, 3.113). Останнє підтверджувалося візуально і за допомогою вимірювання абсолютної оптичної щільності, яка для дистального відділу материнської кістки становила 1071 ± 52 HU, а проксимального – 1665 ± 41 HU, тобто на 13,13 % ($p > 0,05$) більше у першому і на 1,4 % ($p > 0,05$) менше у другому випадку порівняно з 30-ю добою експерименту. Абсолютна оптична щільність ділянки імплантації ПГА-г залишалася практично без змін і становила 2841 ± 109 HU (проти 2703 ± 81 HU на 30-ту добу експерименту). Розрахунок показників відносної оптичної

щільності ділянки імплантації показав, що при використанні показника абсолютної оптичної щільності проксимальної частини прилеглої до дефекту материнської кістки вона становила 170,6 %, а в дистальній її частині – 265 %.

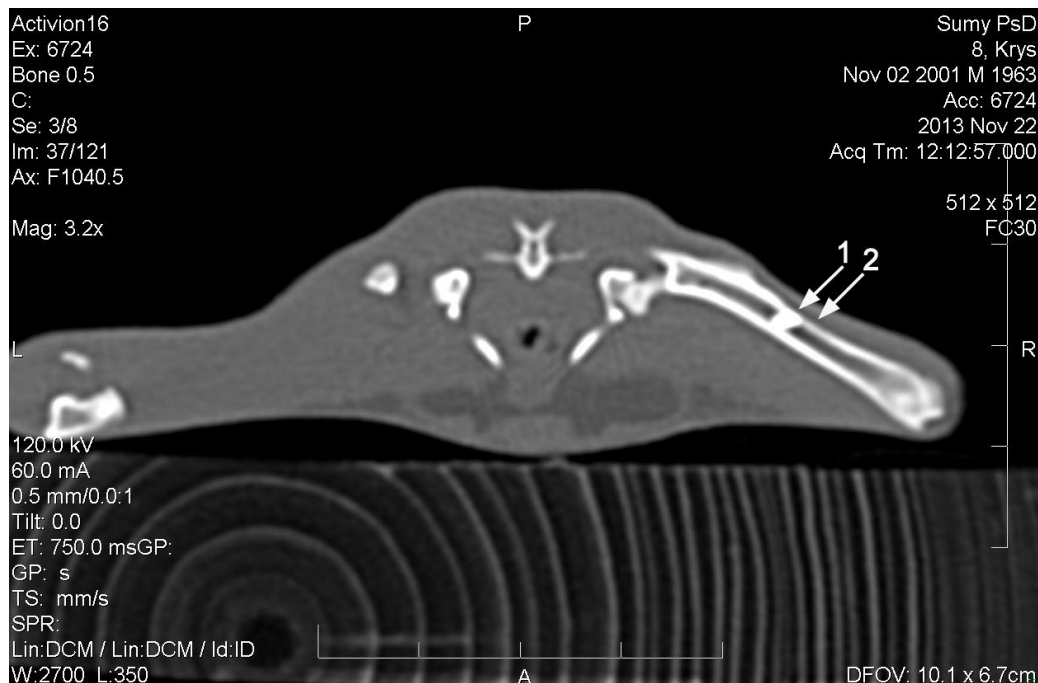


Рис. 3.112. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 60-ту добу після імплантації ПГА-г. Дефект кортикального шару правої стегнової кістки з остеопластичним матеріалом (1). Прилегла до ділянки імплантації дистальна частина материнської кістки з ознаками рарефікації (2).

На 60-ту добу експерименту за допомогою динамічного мікроіндентування було встановлено, що глибина невідновленого і відновленого відбитків у проксимальному і дистальному відділі прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської кістки продовжувала значно різнитися. Так, індентор під навантаженням 50 грамів проникав у проксимальний відділ прилеглої до ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнської кістки на глибину ($5,265 \pm 0,112$ мкм), яка була на 20,89 % ($p < 0,05$) меншою, ніж її глибина ($6,656 \pm 0,136$ мкм) у дистальному відділі. Після зняття навантаження у проксимальному відділі материнської кістки глибина відбитка відновлювалася на 60,01 %, а у дистальному – на

69,74 % та становила $2,105 \pm 0,0141$ і $2,014 \pm 0,0127$ мкм ($p < 0,05$). При цьому глибина невідновленого і відновленого відбитків у проксимальному і дистальному відділах материнської кістки не мала достовірної різниці порівняно з 30-ю добу експерименту.

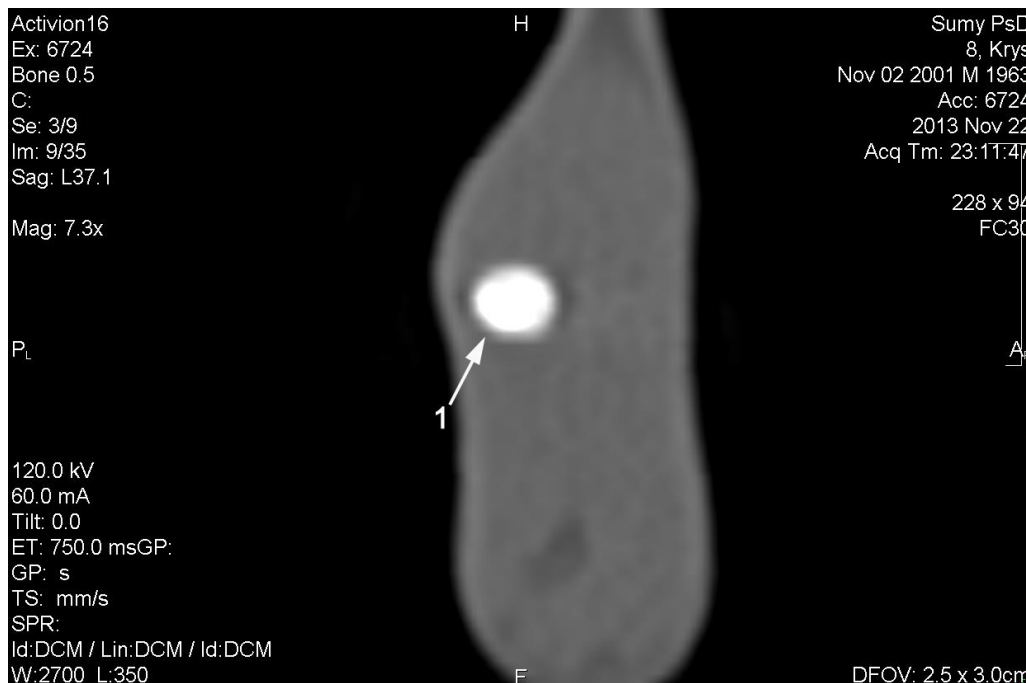


Рис. 3.113. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації ПГА-г. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1) на поперечному зрізі.

Достовірна різниця глибини невідновлених (відновлених) відбитків між проксимальним і дистальним відділом прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської кістки відобразилася на різниці їх мікротвердості і жорсткості. Так, мікротвердість проксимального відділу прилеглої до ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнської кістки ($0,957 \pm 0,03$ ГПа) і її модуль Юнга ($21,9 \pm 0,46$ ГПа) були на 60,84 % ($p < 0,05$) і 58,69 % ($p < 0,05$) більшими, ніж аналогічні показники дистального відділу материнської кістки ($0,595 \pm 0,019$ ГПа, $13,8 \pm 0,29$ ГПа). При цьому показники мікротвердості і модуль Юнга проксимального відділу прилеглої до ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнської кістки були на 2,84

% ($p > 0,05$), 2,23 % ($p > 0,05$) меншими, а дистального відділу, навпаки, на 6,44 % ($p > 0,05$) і 3,75 % ($p > 0,05$) більшими, ніж на 30-ту добу експерименту.

У свою чергу, за допомогою динамічного мікроіндентування регенерату з ПГА-г було встановлено, що під 50-грамовим навантаженням піраміда Берковича проникала в нього на глибину ($4,396 \pm 0,103$ мкм), яка була на 1,14 % ($p > 0,05$) меншою, ніж на 30-ту добу експерименту, та на 16,5 % ($p < 0,05$), ніж у проксимальному, і на 33,95 % ($p < 0,05$), ніж у дистальному відділі материнської кістки. Після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 56,43 % і становила $1,915 \pm 0,0125$ мкм, що було на 8,31 % ($p < 0,05$) більше, ніж на 30-ту добу експерименту, та на 9,02 % ($p < 0,05$), ніж у проксимальному, і на 4,91 % ($p < 0,05$), ніж у дистальному відділі материнської кістки. Однак мікротвердість ($1,392 \pm 0,044$ ГПа) і модуль Юнга ($29,7 \pm 0,65$ ГПа) ділянки імплантації ПГА-г майже не відрізнялися (збільшилися на 2,12 % ($p > 0,05$) і 2,76 % ($p > 0,05$)) від показників попереднього терміну експерименту. При цьому досліджувані механічні показники (мікротвердість і модуль Юнга) регенерату з ПГА-г були на 45,45 % ($p < 0,05$), 35,61 % ($p < 0,05$) більшими, ніж у проксимальному відділі, і на 133,94 % ($p < 0,05$), 115,21 % ($p < 0,05$), ніж у дистальному відділі материнської кістки. Відповідно відносні показники мікротвердості і модуль Юнга регенерату з кальцій-фосфатним матеріалом становили 145,45 % і 135,61 %.

Таким чином, на 60-ту добу експерименту спостерігається повна реорганізація тканиноспецифічних структур регенерату, про що свідчать відсутність у ділянці імплантації ПГА-г сполучної і грубоволокнистої кісткової тканин та наявність пластинчастої кісткової тканини. Остання формується безпосередньо на поверхні залишку ПГА-г, що свідчить про добру інтеграцію кальцій-фосфатного матеріалу з кістковою тканиною регенерату. ПГА-г у ділянці дефекту діафізу стегнової кістки піддається резорбції дуже повільно, про що свідчить недостовірне зменшення його кількості порівняно з попереднім терміном спостереження. Усередині

залишків ПГА-г, як і раніше, остеогенних клітин і вогнищ остеогенезу не виявляється, що пов'язано з високою щільністю кальцій-фосфатного матеріалу і відсутністю мікропор у його складі. За допомогою комп'ютерного томографічного методу було також встановлено відсутність видимих рентгенологічних ознак резорбції ПГА-г. Про це свідчать чіткі контури імплантату, чітка межа між ним і материнською кісткою, збереження надзвичайно високої абсолютної оптичної щільності (2841 ± 109 НУ), мікротвердості ($1,392 \pm 0,044$ ГПа) і модуля Юнга ($29,7 \pm 0,65$ ГПа) ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу, які в 1,7, 1,45 і 1,35 рази перевищують аналогічні показники проксимального відділу прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської кістки. Також слід зазначити, що ПГА-г, з одного боку, виявляє високу біосумісність, про що свідчать відсутність ознак запалення у ділянці його імплантації, наявність типових остеоцитів у складі материнської кістки і відсутність ознак рарефікації проксимального її відділу. З іншого боку, як і в попередній термін експерименту, ПГА-г сприяв перебудові дистального відділу прилеглої до ділянки імплантації материнської кістки (в бік зменшення її маси), про що свідчать ознаки її рарефікації і, як наслідок, низькі показники мікротвердості і жорсткості.

На 120-ту добу експерименту значну частину дефекту займали залишки ПГА-г, які після забарвлення гематоксилін-еозином мали зеленуватий колір і були повністю інтегровані у сформовану кісткову тканину регенерату (рис. 3.114). Кісткова тканина утворювалася безпосередньо на зовнішній поверхні частинок імпланту, мала пластинчасту будову і містила у своєму складі значну кількість вторинних остеобластів і остеоцитів. Останні розміром близько 10–15 мкм знаходилися у кісткових лакунах, мали різноманітну геометричну форму і довгі відростки (рис. 3.115, 3.116).

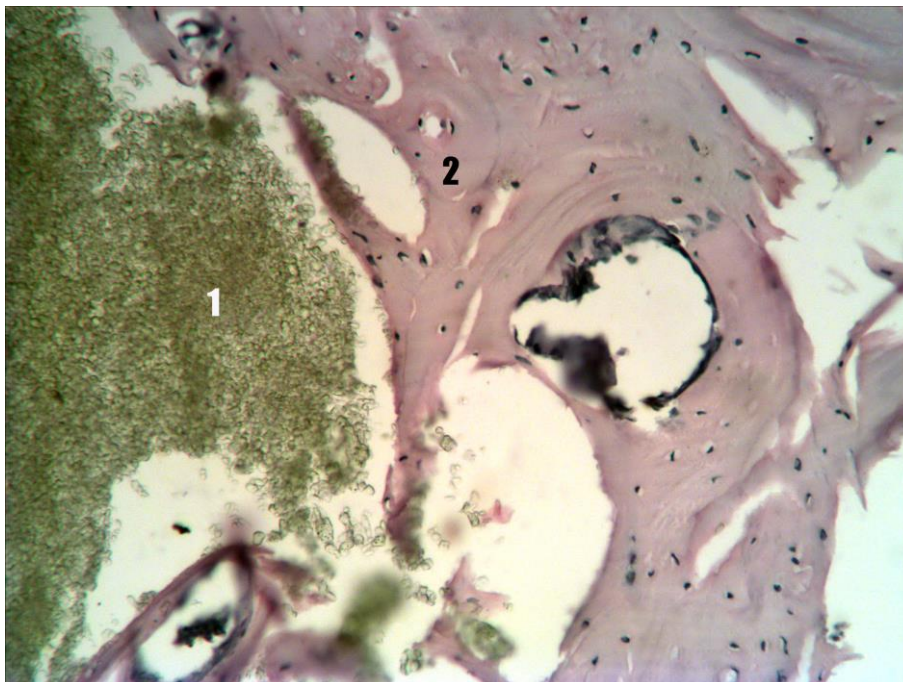


Рис. 3.114. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації ПГА-г. Залишки остеопластичного матеріалу (1), інтегровані у пластинчасту тканину регенерату (2). Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. x 200.

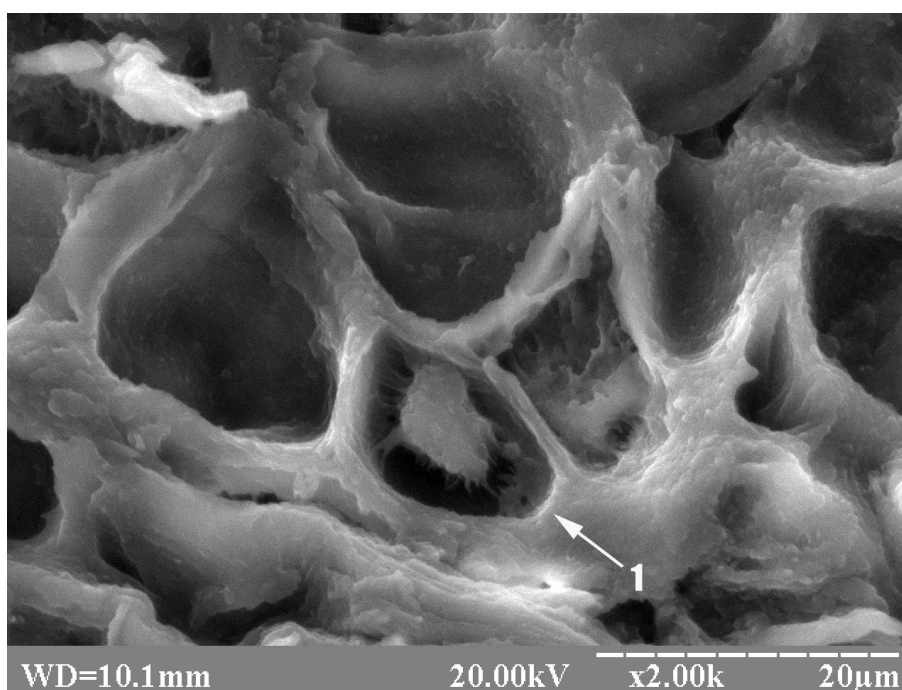


Рис. 3.115. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації ПГА-г. Вторинний остеоцит у лакуні кісткової тканини регенерату (1), яка формується безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

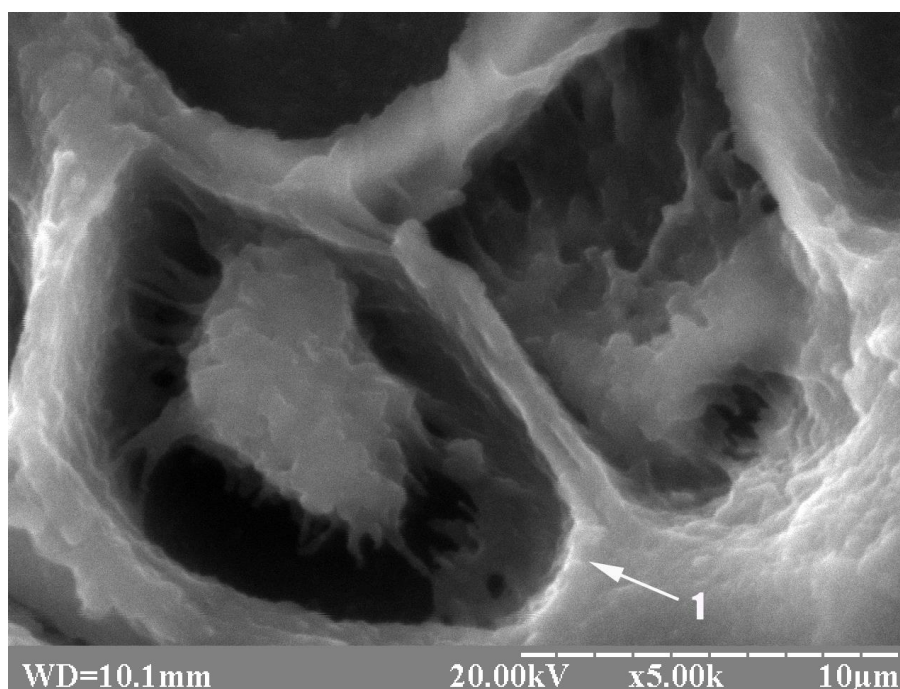


Рис. 3.116. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації ПГА-г. Вторинний остеоцит у лакуні кісткової тканини регенерату (1), яка формується безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

При цьому всередині залишок остеопластичного матеріалу такий, як і на 60-ту добу експерименту, ні остеогенних клітин, ні вогнищ остеогенезу не виявлено. Площа, яку в ділянці дефекту займала кісткова тканина, становила $61,22 \pm 1,48$ %, а кальцій-фосфатний матеріал – $38,78 \pm 1,48$ %, що було на 3,43 % ($p > 0.05$) більше у першому і на 4,97 % ($p > 0.05$) менше у другому випадку порівняно з попередній терміном спостереження (3.117). Ознаки запалення у ділянці імплантації ПГА-г не виявлялися, а у складі материнської кістки, як і в попередній термін спостереження, були наявні типові остеоцити.

Комп'ютерно-томографічно на 120-ту добу експерименту ділянка імплантації кальцій-фосфатного матеріалу, як і в попередні терміни спостереження, дуже добре візуалізується. Імплантат, абсолютна оптична щільність якого візуально більше від абсолютної оптичної щільності материнської кістки, займає як кортикальну її частину, так і

кістковомозковий канал, має чіткі межі, а його розмір залишається незмінним.

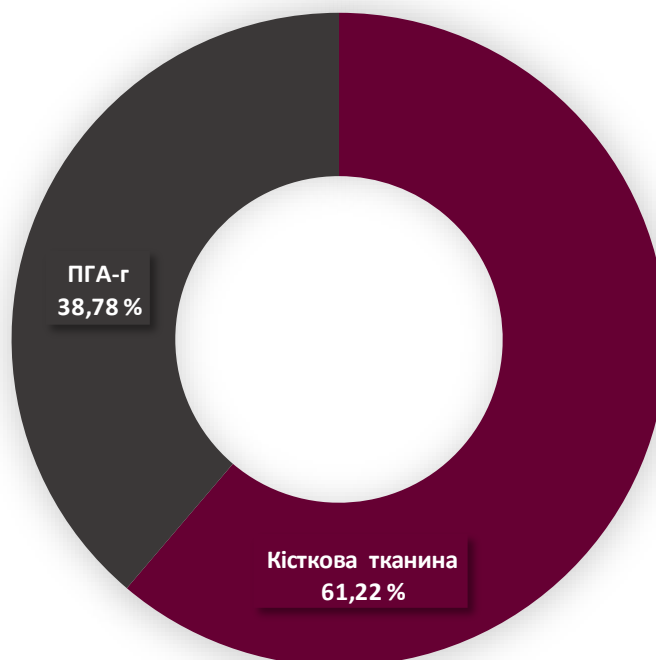


Рис. 3.117. Відсоткове співвідношення кісткової тканини регенерату і остеопластичного матеріалу ПГА-г у ділянці дефекту діафізу стегнової кістки щура на 120-ту добу після його нанесення.

У дистальній частині прилеглої до імплантату материнської кістки залишаються ознаки рарефікації з абсолютною оптичною щільністю 952 ± 30 NU, а в проксимальній частині материнської кістки подібних змін не спостерігається, абсолютна оптична щільність залишається досить високою – 1680 ± 61 NU (рис. 3.118, 3.119, 3.120). У свою чергу, вимірювання абсолютної оптичної щільності місця імплантації ПГА-г показало, що вона достовірно не змінюється і становить $3000,9 \pm 81$ NU (проти 2841 ± 109 NU на 60-у добу), а відносна оптична щільність місця імплантації при використанні для розрахунку показника абсолютної оптичної щільності проксимальної частини прилеглої до дефекту материнської кістки становить 178,5 %, а при дистальній її частині – 315 %.

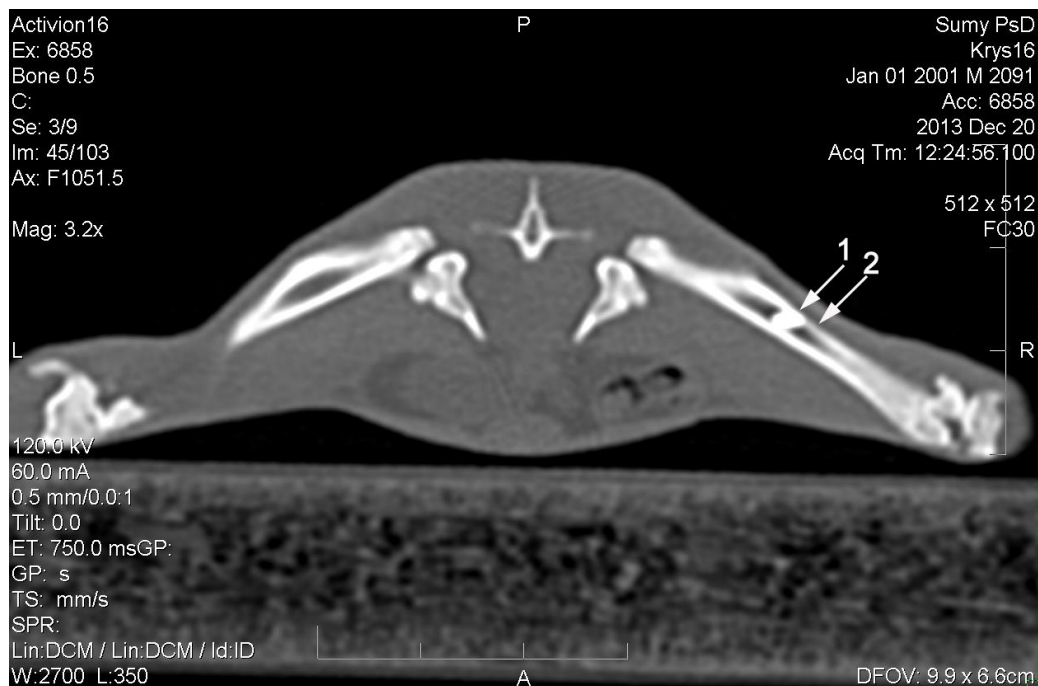


Рис. 3.118. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 120-ту добу після імплантації ПГА-г. Дефект кортикального шару правої стегнової кістки з остеопластичним матеріалом (1). Прилегла до ділянки імплантації материнська кістка з ознаками рарефікації (2).

На 120-ту добу експерименту під час проведення динамічного мікроіндентування було встановлено, що глибина невідновленого і відновленого відбитків у проксимальному і дистальному відділах прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської кістки, як і в попередній термін, значно різнилася. Піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у проксимальний відділ прилеглої до ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнської кістки на глибину ($5,256 \pm 0,105$ мкм), яка була на 23,39 % ($p < 0,05$) меншою, ніж її глибина ($6,861 \pm 0,139$ мкм) у дистальному відділі. Після зняття навантаження у проксимальному відділі материнської кістки глибина відбитка відновлювалася на 59,26 %, а у дистальному – на 70,1 % та становила $2,141 \pm 0,0127$ і $2,051 \pm 0,0128$ мкм ($p > 0,05$). При цьому глибина невідновленого і відновленого відбитків у проксимальному відділі материнської кістки була майже однаковою порівняно з 60-ю добою експерименту.

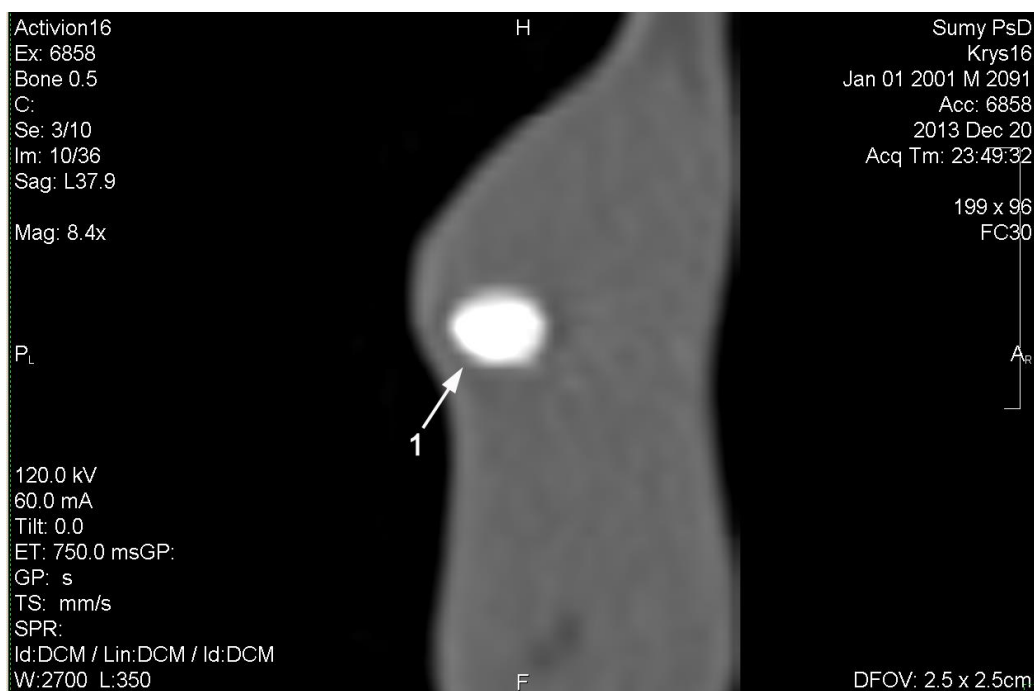


Рис. 3.119. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації ПГА-г. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1) на поперечному зрізі.

Глибина невідновлених відбитків між проксимальним і дистальним відділом прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської кістки мала достовірну різницю, що відбилося на різниці їх твердості і жорсткості. Так, мікротвердість проксимального відділу прилеглої до ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнської кістки ($0,963 \pm 0,028$ ГПа) та її модуль Юнга ($21,5 \pm 0,47$ ГПа) були на 71,04 % ($p < 0,05$), 69,29 % ($p < 0,05$) більшими, ніж аналогічні показники дистального відділу материнської кістки ($0,563 \pm 0,021$ ГПа, $12,7 \pm 0,29$ ГПа). При цьому показники мікротвердості проксимального відділу прилеглої до ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнської кістки були майже такі, як і аналогічні показники 60-ї доби експерименту. Однак мікротвердість і модуль Юнга дистального відділу прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської кістки були на 5,37 % ($p > 0,05$) і 7,97 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у попередній термін експерименту.



Рис. 3.120. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації ПГА-г. Прилеглий до ділянки імплантації дистальний відділ материнської кістки з ознаками рарифікації (1) на поперечному зрізі.

У свою чергу, динамічне мікроіндентування регенерату з ПГА-г установило, що під 50-грамовим навантаженням піраміда Берковича проникала в нього на глибину ($4,387 \pm 0,101$ мкм), яка була майже однаковою з 60-ю добою експерименту і на 16,53 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у проксимальному, та на 36,05 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у дистальному відділі материнської кістки. Після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 57,37 % і становила $1,87 \pm 0,0116$ мкм, що було на 2,34 % ($p < 0,05$) менше, ніж на 60-ту добу експерименту, та на 12,65 % ($p < 0,05$) менше, ніж у проксимальному, і на 8,82 % ($p < 0,05$), ніж у дистальному відділі материнської кістки. Мікротвердість регенерату з остеопластичним матеріалом ПГА-г ($1,416 \pm 0,043$ ГПа) і його модуль Юнга ($28,8 \pm 0,66$ ГПа) порівняно з попереднім терміном експерименту майже не змінилися. Однак останні були на 47,04 % ($p < 0,05$), 33,95 % ($p < 0,05$) більшими, ніж у проксимальному відділі, і на 151,5 % ($p < 0,05$), 126,77 % ($p < 0,05$), ніж у дистальному відділі прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської

кістки. Відповідно відносні показники мікротвердості і модуль Юнга регенерату з остеопластичним матеріалом становили 147,04 % і 133,95 %.

Таким чином, в останній термін експерименту (120-та доба) ще раз підтверджено дуже малу швидкість резорбції ПГА-г, про що свідчить недостовірне його зменшення порівняно з 60-ю добою спостереження. При цьому кальцій-фосфатний матеріал добре інтегрує з пластинчастою кістковою тканиною регенерату, про що свідчить її утворення безпосередньо на його поверхні. В останній термін експерименту в ділянці імплантації ПГА-г відбуваються процеси ремоделювання кісткової тканини регенерату, про що свідчить пластинчаста її будова. Висока щільність кальцій-фосфатного матеріалу і відсутність у його складі мікропор не дозволяє проникати всередину ПГА-г остеогенним клітинам і утворювати там вогнища остеогенезу. Комп'ютерно-томографічно, як і в усі інші терміни експерименту, встановлено відсутність рентгенологічних ознак резорбції ПГА-г. Про це свідчать незмінні розміри і чіткі межі імплантату, незмінна і надзвичайно висока абсолютна оптична щільність ($3000,9 \pm 81$ NU), мікротвердість ($1,416 \pm 0,043$ ГПа) і модуль Юнга ($28,8 \pm 0,66$ ГПа) ділянки його імплантації, які у 1,78, 1,47 і 1,34 раза більші за аналогічні показники материнської кістки. ПГА-г має високу біосумісність, про що свідчить відсутність ознак запалення у ділянці його імплантації, рарефікації у прилеглий до ділянки імплантації проксимального відділу материнській кістці і наявність у її складі типових остеоцитів. Однак дистальний відділ прилеглої до ділянки імплантації материнської кістки піддався перебудові в бік зменшення її маси, про що свідчать ознаки її рарефікації і, як наслідок, низькі показники твердості і жорсткості.

Насамкінець можна зробити висновок, що за допомогою мікроскопічного, морфометричного, комп'ютерно-томографічного і механічного методів дослідження виявлені такі особливості загоєння дірчастого дефекту діафізу стегнової кістки щура після імплантації в його

порожнину природного гідроксилапатиту з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул (ПГА-г):

1. ПГА-г, з одного боку, виявляє високу біосумісність, про що свідчать відсутність на всіх термінах експерименту запальної реакції в порожнині дефекту, наявність у прилеглій до ділянці імплантації кальцій-фосфатного матеріалу материнській кістці типових остеоцитів без ознак їх некробіозу і некрозу, а також відсутність ознак рарефікації проксимального відділу материнської кістки. З іншого боку, біогенний кальцій-фосфатний матеріал сприяє перебудові кісткової тканини (у бік зменшення маси) дистального відділу прилеглої до ділянки його імплантації материнської кістки, про що свідчать ознаки її рарефікації і, як наслідок, низькі показники твердості і жорсткості.

2. На всіх термінах експерименту виявлені ознаки тільки десмального остеогенезу, на що вказує наявність у ділянці імплантації ПГА-г сполучної (15–30-та доба) і кісткової тканин регенерату.

3. Сполучна тканина регенерату побудована з фібробластів, колагенових волокон і судин, утворюється на зовнішній поверхні ПГА-г і у міжбалочкових просторах грубоволокнистої кісткової тканини регенерату та існує до 30-ї доби експерименту, а потім зникає.

4. Кісткова тканина регенерату на 15-ту добу представлена велико- і дрібнопетлистими сітчастими структурами з кісткових трабекул, а на 30-ту добу з'являється і надалі збільшується в об'ємі кісткова тканина, яка наближається за будовою до материнської кістки. На 60–120-ту добу після імплантації ПГА-г новоутворена кісткова тканина має пластинчасту будову, про що свідчать сформовані остеони, а також типові вторинні остеобласти і остеоцити у її складі.

5. На всьому терміні експерименту формування кісткової тканини з високим вмістом остеогенних клітин, остеобластів і остеоцитів відбувається тільки на зовнішній поверхні залишків ПГА-г без її проникнення всередину

кальцій-фосфатного матеріалу, що свідчить, з одного боку, про остеокондуктивні властивості остеопластичного матеріалу, добру його інтеграцію з кістковою тканиною регенерату, а з іншого – про високу щільність і відсутність мікропор у його складі.

б. ПГА-г упродовж усього терміну експерименту забезпечує стабільність об'єму дефекту внаслідок гарної інтеграції з кістковою тканиною регенерату і відсутності рентгенологічних, денситометричних, механічних і достовірних морфометричних ознак резорбції остеопластичного матеріалу.

3.2.5. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину біфазного кальцій-фосфатного матеріалу з гідроксилапатиту, β -трикальційфосфату і N-метил-2-піролідону у формі пасти (СГА- β -ТКФ-НМП-п)

На 15-ту добу експерименту в ділянці дефекту виявлялися суцільні округлої форми гранули СГА- β -ТКФ-НМП-п та їх дрібні фрагменти, які були інтегровані в кісткову та сполучну тканини регенерату. На зовнішній поверхні і всередині гранул СГА- β -ТКФ-НМП-п знаходилася значна кількість остеогенних клітин, які утворювали вогнища фібро- і остеогенезу. Спостерігалися місця, де між гранулами СГА- β -ТКФ-НМП-п і кістковою тканиною розташовувався тонкий прошарок сполучної тканини, а також місця безпосереднього контакту кісткової тканини з кальцій-фосфатним матеріалом (рис. 3.121, 3.122). Кісткова тканина регенерату була представлена кістковими балочками, які містили у своєму складі значну кількість первинних остеобластів, остеоцитів і інтегровані фрагменти остеопластичного матеріалу. Первинні остеобласти розміром близько 10–15 мкм розташовувалися в кісткових лакунах, мали полігональну, овальну

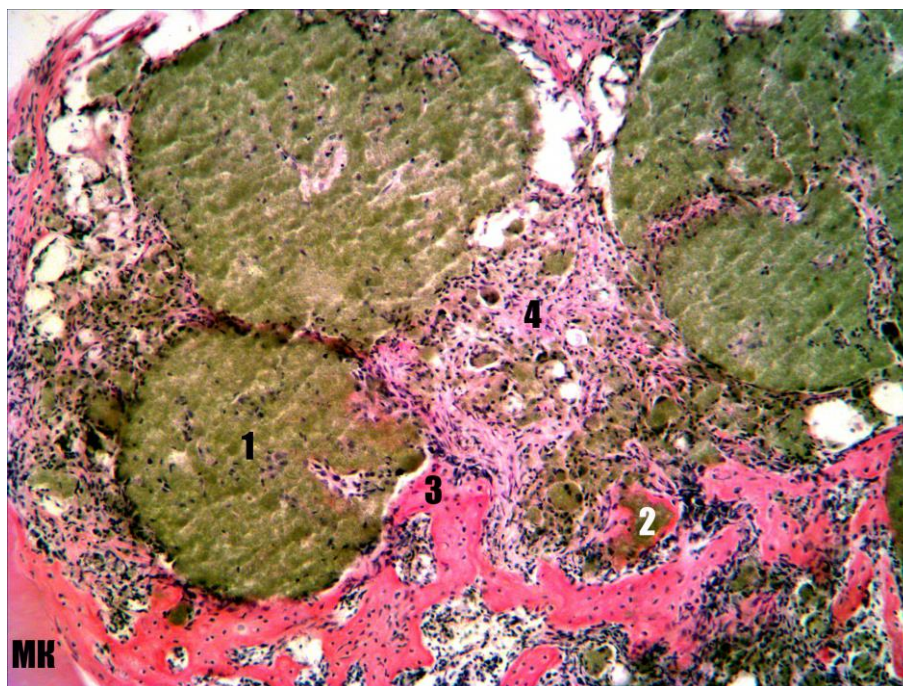


Рис. 3.121. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п. Суцільні гранули остеопластичного матеріалу (1) та їх дрібні фрагменти (2) інтегровані у кісткову (3) і сполучну (4) тканини регенерату. Прилегла до ділянки імплантації материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 100.

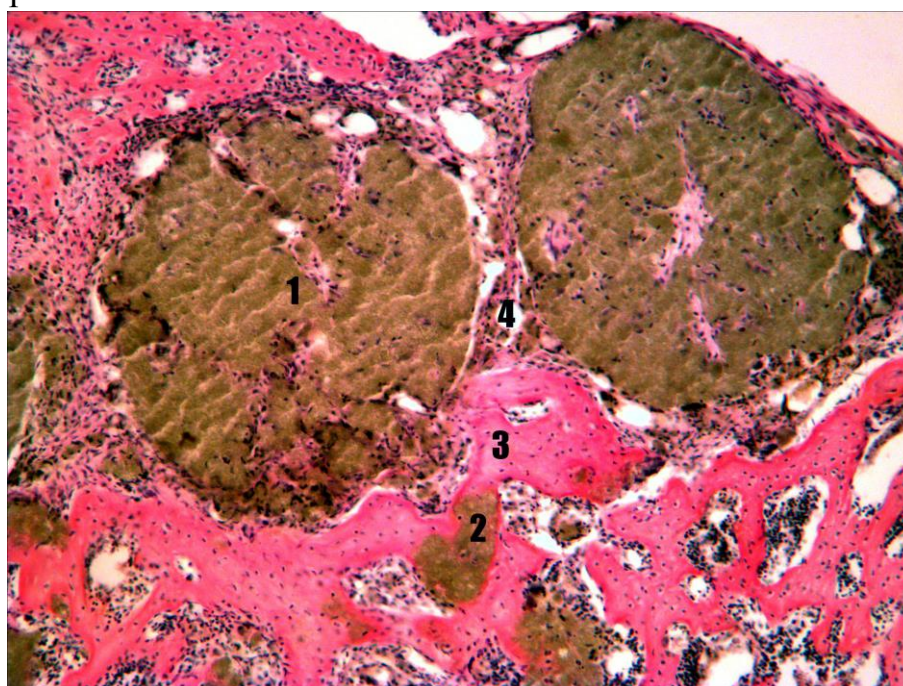


Рис. 3.122. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п. Суцільні гранули СГА-β-ТКФ-НМП-п (1) та їх дрібні фрагменти (2) інтегровані у кісткову (3) і сполучну (4) тканини регенерату. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 100.

форму і короткі відростки (рис. 3.123). Кісткові балочки утворювали дрібно- і великопетлисті сітчасті структури з загальною площею $22,92 \pm 1,67$ %. У міжбалочкових просторах кісткової тканини заходилися залишки кальцій-фосфатного матеріалу і сполучна тканина регенерату, які займали $39,23 \pm 1,45$ % і $37,85 \pm 1,52$ % від усієї площі дефекту (рис. 3.124). Сполучна тканина була побудована з фіброblastів, колагенових волокон, судин і містила у своєму складі інтегровані дрібні фрагменти остеопластичного матеріалу. Материнська кістка, яка прилягала до ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, характеризувалася наявністю у своєму складі типових остеоцитів.

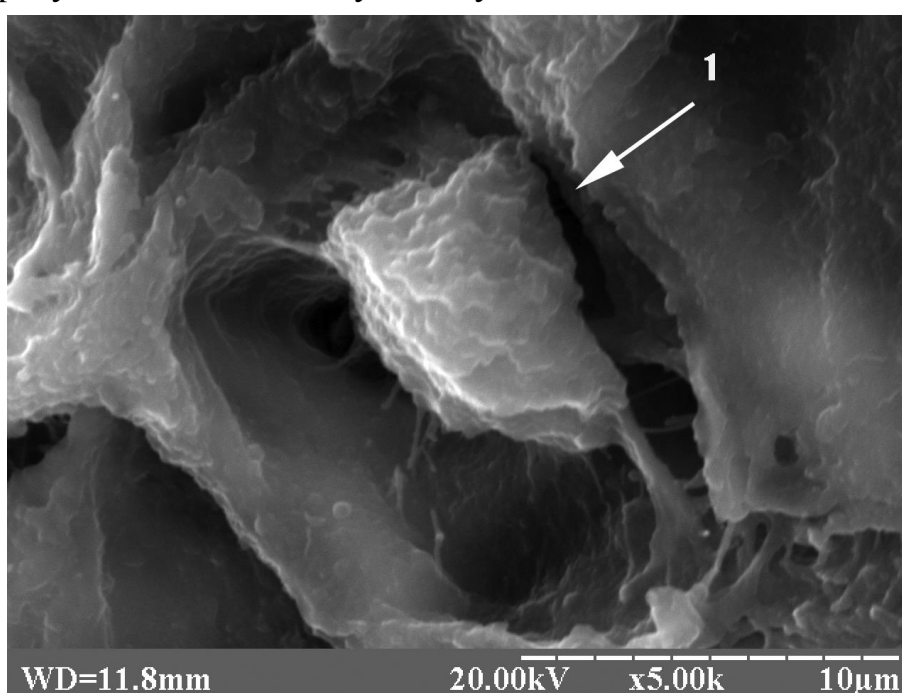


Рис. 3.123. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Первинний остеобласт (1) у складі грубоволокнистої кісткової тканини, яка розташовується безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

Комп'ютерно-томографічне дослідження на 15-ту добу експерименту демонструвало добре візуалізовану ділянку дефекту стегнової кістки з чіткими краями прилеглої до місця імплантації материнської кістки і без ознак її рарефікації. У порожнині дефекту і у кістковомозковому просторі візуалізувалася тінь остеопластичного матеріалу з щільністю (візуально), помітно нижчою за материнську кістку. За рахунок цього на комп'ютерній



Рис. 3.124. Відсоткове співвідношення тканиноспецифічних структур регенерату і біфазного матеріалу СГА-β-ТКФ-NMP-п у ділянці дефекту діяфізу стегнової кістки щура на 15-ту добу після його нанесення.

томограмі чітко простежувалася межа між краями дефекту і кальцій-фосфатним матеріалом, який мав неоднорідну консистенцію і овальну форму (рис. 3.125, 3.126). Вимірюванням абсолютної оптичної щільності було встановлено, що для місця імплантації остеопластичного матеріалу вона становила $1059,5 \pm 44$ НУ, тоді як для прилеглої до місця травми материнської кістки – $1766,5 \pm 38$ НУ. Підрахунок відносної оптичної щільності ділянки імплантації з вищенаведених показників показав, що вона становить 59,97 %.

На 15-ту добу експерименту методом динамічного мікроіндентування було встановлено, що під навантаженням 50 грамів піраміда Берковича проникала у прилеглу до ділянки імплантації СГА-β-ТКФ-NMP-п материнську кістку на глибину $5,101 \pm 0,108$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 61,61 % і дорівнювала $1,958 \pm 0,0124$ мкм. При цьому мікротвердість материнської кістки і її модуль Юнга становили $0,997 \pm 0,033$ ГПа і $24,7 \pm 0,52$ ГПа відповідно.

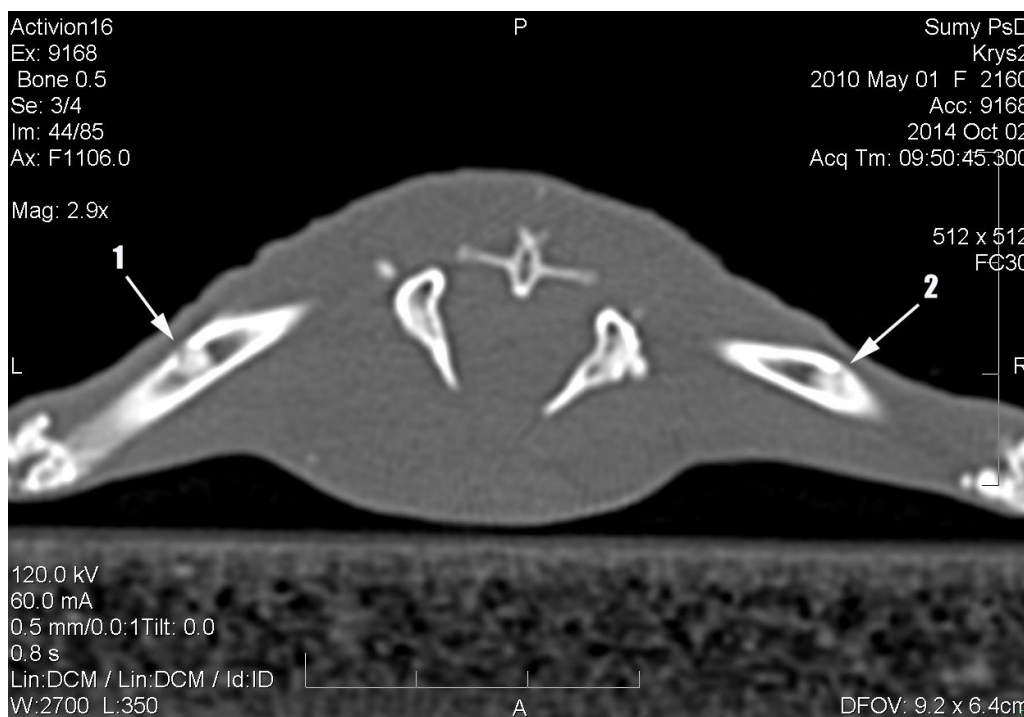


Рис. 3.125. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 15-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Ліва (1) і права (2) стегнові кістки з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом.

У свою чергу, піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у ділянку імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п на глибину ($6,931 \pm 0,144$ мкм), яка була на 35,87 % ($p < 0,05$), а після зняття навантаження ($2,205 \pm 0,0157$ мкм) на 12,61 % ($p < 0,05$) більше, ніж у материнської кістки. Унаслідок цього невідновлена мікротвердість регенерату з СГА- β -ТКФ-НМП-п ($0,516 \pm 0,019$ ГПа) і його модуль пружності ($16 \pm 0,36$ ГПа) на 15-ту добу експерименту були на 48,24 % ($p < 0,05$) і 35,22 % ($p < 0,05$) меншими, ніж аналогічні показники материнської кістки. Відповідно відносний показник мікротвердості регенерату з кальцій-фосфатним матеріалом і модуль Юнга становили 51,76 % і 64,78 %.

Таким чином, на 15-ту добу експерименту на поверхні остеопластичного матеріалу між окремими його частинами і всередині гранул СГА- β -ТКФ-НМП-п виявлені остеогенні клітини і вогнища остео- і фіброгенезу, що свідчить про наявність у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п тільки десмального остеогенезу, диференціювання клітин і

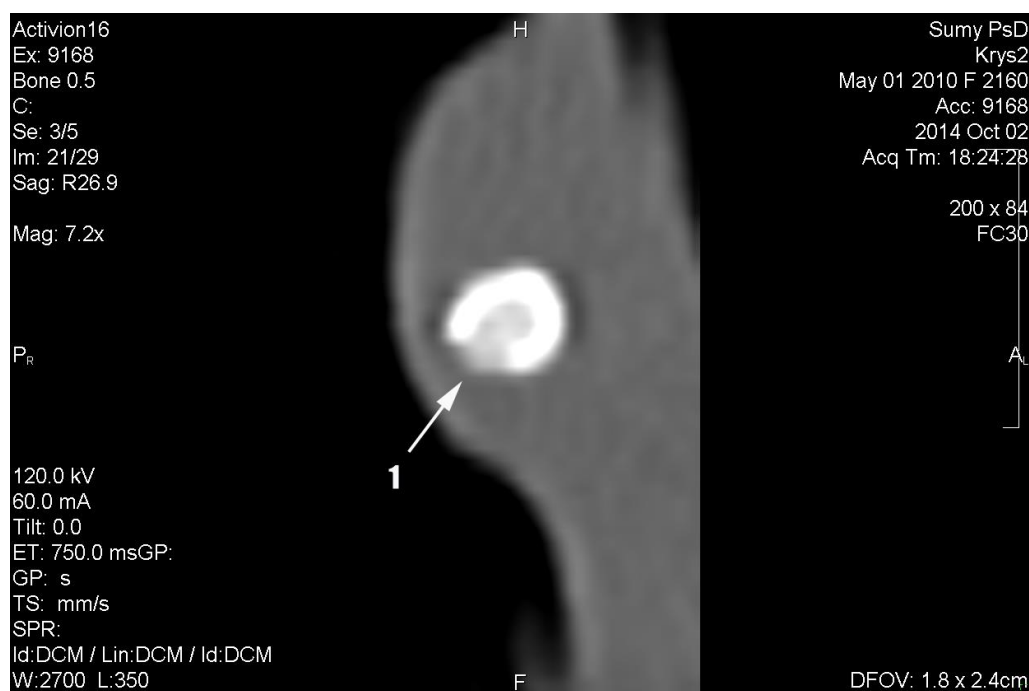


Рис. 3.126. Комп'ютерна томограма правої стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації СГА-β-ТКФ-NMP-п. Osteoplastичний матеріал з тканинспецифічними структурами регенерату в порожнині дефекту кортикального шару кістки і кістковомозковому просторі (1).

утворення тканинспецифічних структур регенерату і про високу тропність остеогенних клітин до кальцій-фосфатного матеріалу. Останній добре інтегрує з тканинспецифічними структурами регенерату, про що свідчить їх утворення безпосередньо на поверхні СГА-β-ТКФ-NMP-п. Комп'ютерно-томографічно встановлено розташування кальцій-фосфатного матеріалу як на рівні дефекту кортикального шару кістки, так і в кістковомозковому каналі. Абсолютна оптична щільність ($1766,5 \pm 38$ HU), мікротвердість ($0,997 \pm 0,033$ ГПа) і модуль Юнга ($24,7 \pm 0,52$ ГПа) країв материнської кістки є значно більші, ніж ділянки імплантації СГА-β-ТКФ-NMP-п ($1059,5 \pm 44$ HU, $0,516 \pm 0,019$ ГПа, $16 \pm 0,36$ ГПа), завдяки чому остання чітко візуалізується на комп'ютерній томограмі і визначається під час проведення динамічного мікроіндентування. Відсутність у ділянці дефекту ознак запалення, рарефікації материнської кістки і наявність у її складі типових остеоцитів

свідчать про високу біосумісність остеопластичного матеріалу СГА- β -ТКФ-НМП-п.

На 30-ту добу експерименту в ділянці дефекту ще залишалися суцільні гранули і дрібні фрагменти кальцій-фосфатного матеріалу, які були інтегровані переважно у кісткову, а також у сполучну тканину регенерату. Кісткова тканина мала грубоволокнистий характер, а її балочки зі значною кількістю первинних остеобластів, остеоцитів утворювалися безпосередньо на поверхні гранул СГА- β -ТКФ-НМП-п та інтегрували їх дрібні фрагменти у свої структури (рис. 3.127).

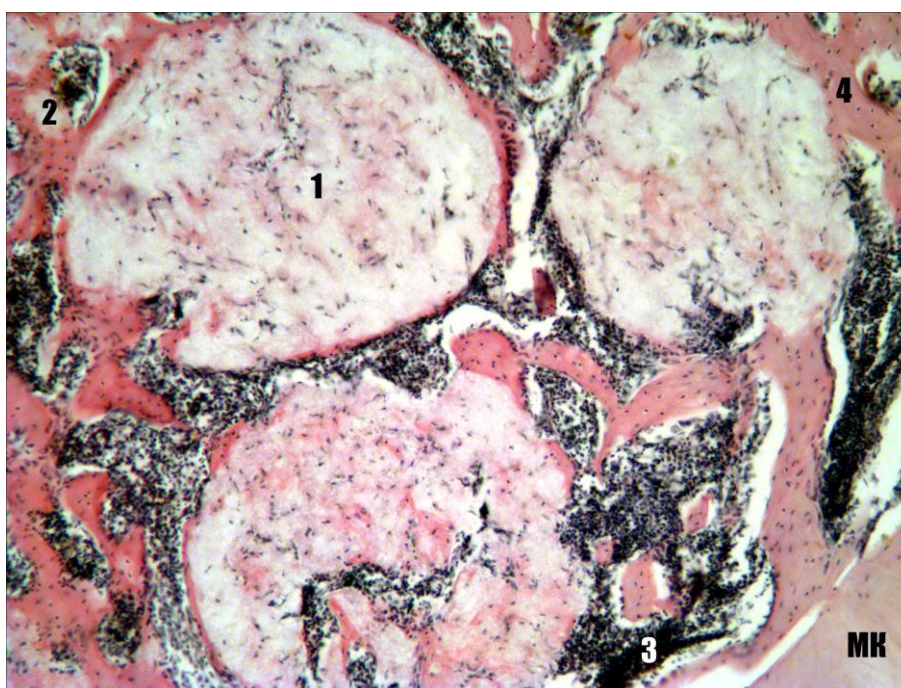


Рис. 3.127. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Суцільні гранули СГА- β -ТКФ-НМП-п з остеогенними клітинами (1) та їх дрібні фрагменти (2) інтегровані у сполучну (3) і кісткову (4) тканини регенерату. Прилегла до ділянки імплантації материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 100.

Первинні остеобласти розміром 10–15 мкм утворювали грубоволокнисту кісткову тканину, розташовувалися на поверхні або у лакунах кісткових балочок, мали полігональну, овальну форму і короткі відростки. Первинні остеобласти замурували себе у структуру трабекул

грубоволокнистої кісткової тканини і перетворювалися на первинні остеоцити. Останні знаходились у кісткових лакунах, мали сплющену або полігональну форму, складний рельєф поверхні, короткі відростки і розмір близько 10–15 мкм (рис. 3.128). Кількість кісткової тканини порівняно з 15-ю добою експерименту збільшилася на 49,43 % ($p < 0,05$) і становила $34,25 \pm 1,64$ % від усієї площі дефекту.

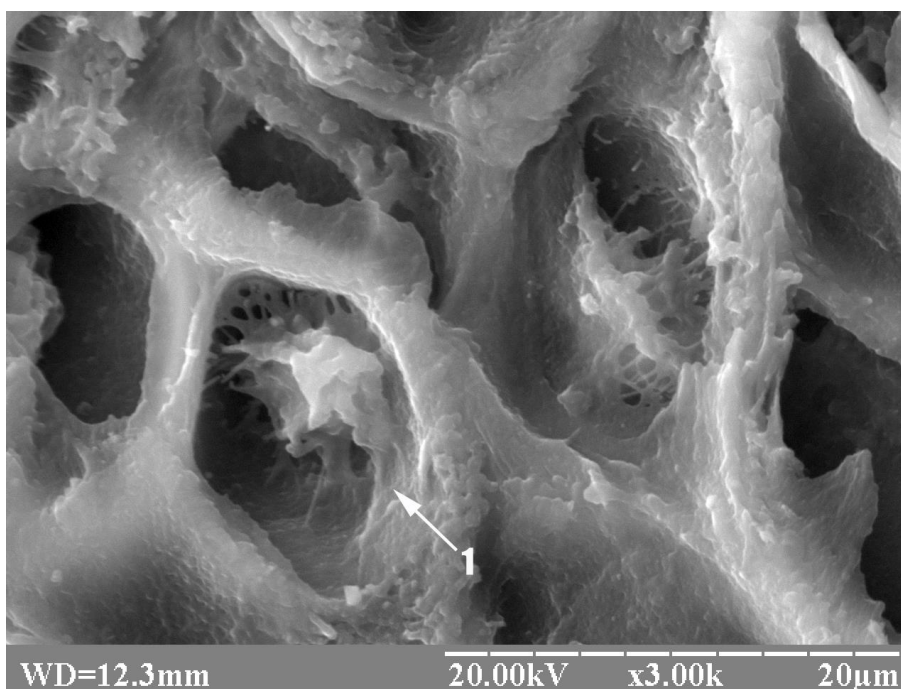


Рис. 3.128. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Первинний остеоцит (1) у складі новоутвореної кісткової тканини, яка розташовується безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

У міжбалочкових просторах кісткової тканини і безпосередньо на поверхні деяких ділянок гранул кальцій-фосфатного матеріалу розташовувалася сполучна тканина. Остання складалася з фібробластів, колагенових волокон, судин і займала $30,51 \pm 1,63$ % від усієї площі дефекту, що було на 19,39 % ($p < 0,05$) менше порівняно з попереднім терміном спостереження. Остеопластичний матеріал у ділянці дефекту переважно був представлений суцільними гранулами округлої форми, усередині яких визначалися остеогенні клітини з вогнищами фібро- і остеогенезу (рис. 3.129).

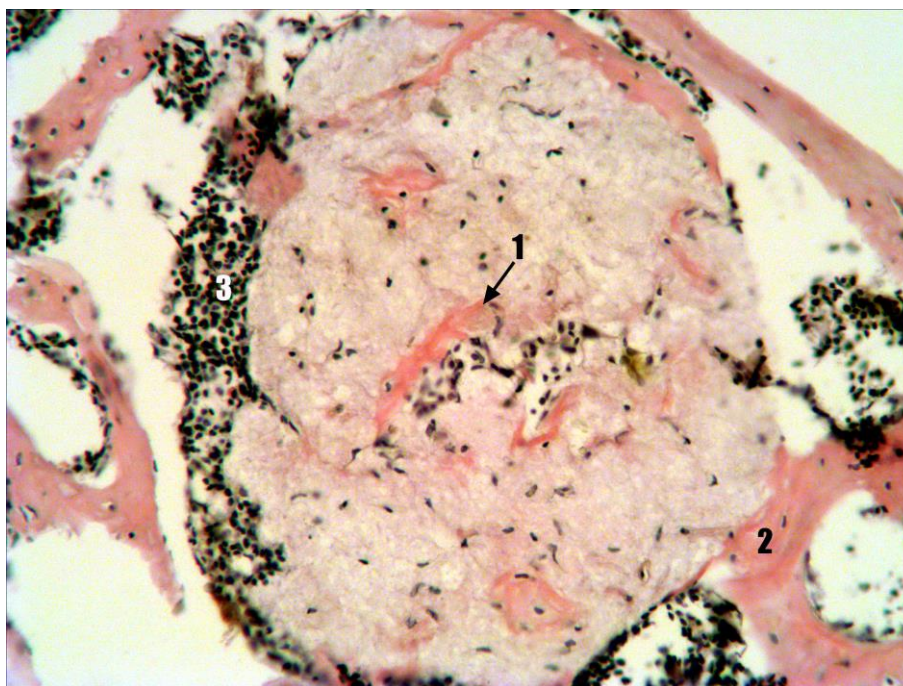


Рис. 3.129. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п. Гранула СГА-β-ТКФ-НМП-п з остеогенними клітинами і вогнищами остеогенезу (1), на зовнішній поверхні якої формується кісткова (2) тканини регенерату і розташовуються елементи кісткового мозку (3). Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. х 200.

Площа імплантованого матеріалу порівняно з 15-ю добою експерименту зменшилася на 10,19 % ($p > 0,05$) і становила $35,23 \pm 1,49$ % (рис. 3.130). Прилегла до ділянки імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п материнська кістка, як і в попередній термін експерименту, характеризувалася наявністю у своєму складі типових остеоцитів з відростками.

На 30-ту добу експерименту комп'ютерно-томографічне дослідження виявило зменшення розміру дефекту порівняно з попереднім терміном спостереження. Однак ділянка дефекту з імплантованим остеопластичним матеріалом СГА-β-ТКФ-НМП-п візуально мала світліший колір, ніж материнська кістка (рис. 3.131, 3.132, 3.133). Унаслідок цього межа між ними ще добре простежувалася, але менш чітко, ніж на 15-ту добу експерименту. Материнська кістка ознак рарефікації не виявляла, а кальцій-фосфатний матеріал з компонентами регенерату мав неоднорідну консистенцію



Рис. 3.130. Відсоткове співвідношення тканиноспецифічних структур регенерату і остеопластичного матеріалу СГА-β-ТКФ-НМП-п у ділянці дефекту діяфізу стегнової кістки щура на 30-ту добу після його нанесення.

з ділянками просвітлення і затемнення. Вимірюванням абсолютної оптичної щільності встановлено, що для ділянки дефекту вона збільшилася на 27,88 %, а для прилеглої до неї материнської кістки залишилася практично незмінною порівняно з 15-ю добою експерименту і становила 1354 ± 46 НУ у першому і 1761 ± 41 НУ – у другому випадку. Виходячи з названих показників, відносна оптична щільність місця імплантації кальцій-фосфатного матеріалу також збільшилася до 76,93 % (проти 59,97 % на 15-у добу експерименту).

На 30-ту добу експерименту під час динамічного мікроіндентування було встановлено, що під навантаженням 50 грамів піраміда Берковича проникала у прилеглу до ділянки імплантації остеопластичного матеріалу СГА-β-ТКФ-НМП-п материнську кістку на глибину $4,832 \pm 0,108$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 59,51 % і становила $1,956 \pm 0,0128$ мкм. Порівняно з 15-ю добою це було на 5,27 % ($p > 0,05$) менше у першому і майже не змінювалася – у другому випадку. При

цьому показник мікротвердості материнської кістки збільшився на 16,85 % ($p < 0,05$), а модуль Юнга, навпаки, зменшився на 3,64 % ($p > 0,05$) порівняно з попереднім терміном експерименту і становив $1,165 \pm 0,038$ ГПа у першому і $23,8 \pm 0,55$ ГПа – у другому випадку.



Рис. 3.131. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 30-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

У свою чергу, динамічне мікроіндентування регенерату з остеопластичним матеріалом СГА- β -ТКФ-НМП-п показало, що під 50-грамовим навантаженням піраміда Берковича проникала в нього на глибину ($6,059 \pm 0,123$ мкм), яка була на 12,58 % ($p < 0,05$) меншою, ніж на 15-ту добу експерименту, і на 25,39 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у материнської кістки. Після зняття навантаження глибина відбитка ($2,155 \pm 0,0139$ мкм) відновлювалася на 64,43 % і становила $2,155 \pm 0,0139$ мкм, однак це було на 2,26 % ($p < 0,05$) менше, ніж на 15-ту добу експерименту, і на 10,17 ($p < 0,05$) більше, ніж у материнської кістки. Зменшення глибини невідновлених і відновлених відбитків на поверхні регенерату з кальцій-фосфатним матеріалом СГА- β -ТКФ-НМП-п призвело до збільшення на 32,55 % ($p < 0,05$) і

23,75 % ($p < 0,05$) показників його мікротвердості і модуля Юнга порівняно з попереднім терміном експерименту, які становили $0,684 \pm 0,023$ ГПа у першому і $19,8 \pm 0,47$ ГПа – у другому випадку. Однак досліджувані механічні показники були на 41,29 % ($p < 0,05$) і 16,81 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у материнської кістки. Відповідно відносні показники мікротвердості регенерату з остеопластичним матеріалом СГА- β -ТКФ-НМП-п і його модуль Юнга становили 58,71 % і 83,19 %.

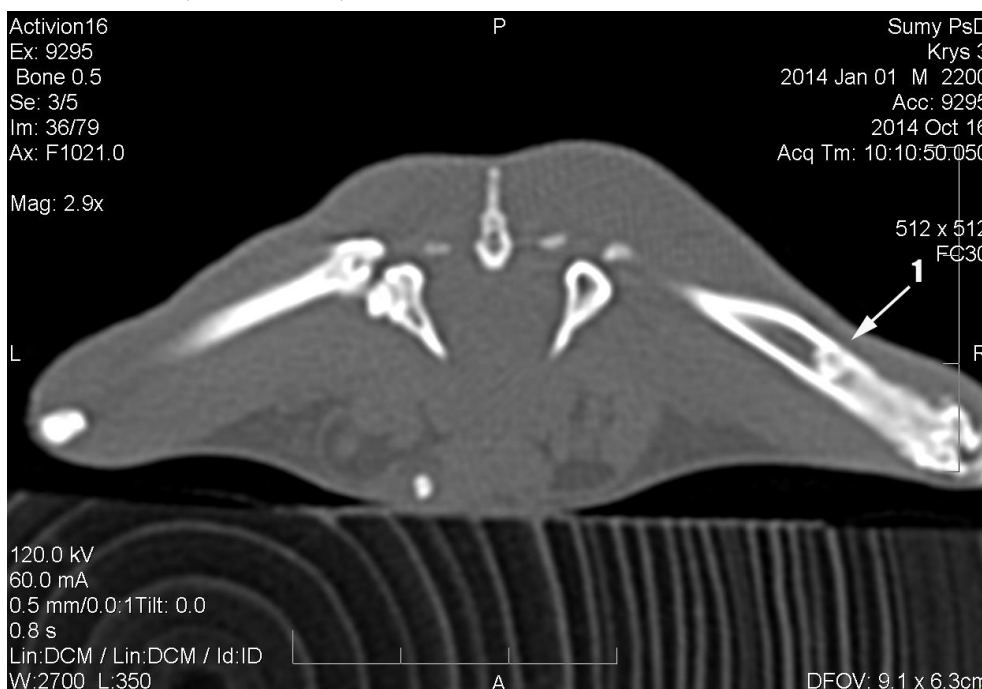


Рис. 3.132. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 30-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Права стегнова кістки з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

Таким чином, на 30-ту добу експерименту у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п відбувається активна реорганізація тканинспецифічних структур регенерату, про що свідчить достовірне збільшення кількості кісткової тканини з одночасним зменшенням сполучної тканини регенерату. Кальцій-фосфатний матеріал піддається резорбції, однак дуже повільно, про що свідчить переважання у ділянці дефекту гранул суцільного характеру і недостовірне зменшення їх площі порівняно з 15-ю добою експерименту. На поверхні і всередині гранул СГА- β -ТКФ-НМП-п спостерігається значна кількість остеогенних клітинних елементів з вогнищами остео- і фіброгенезу,

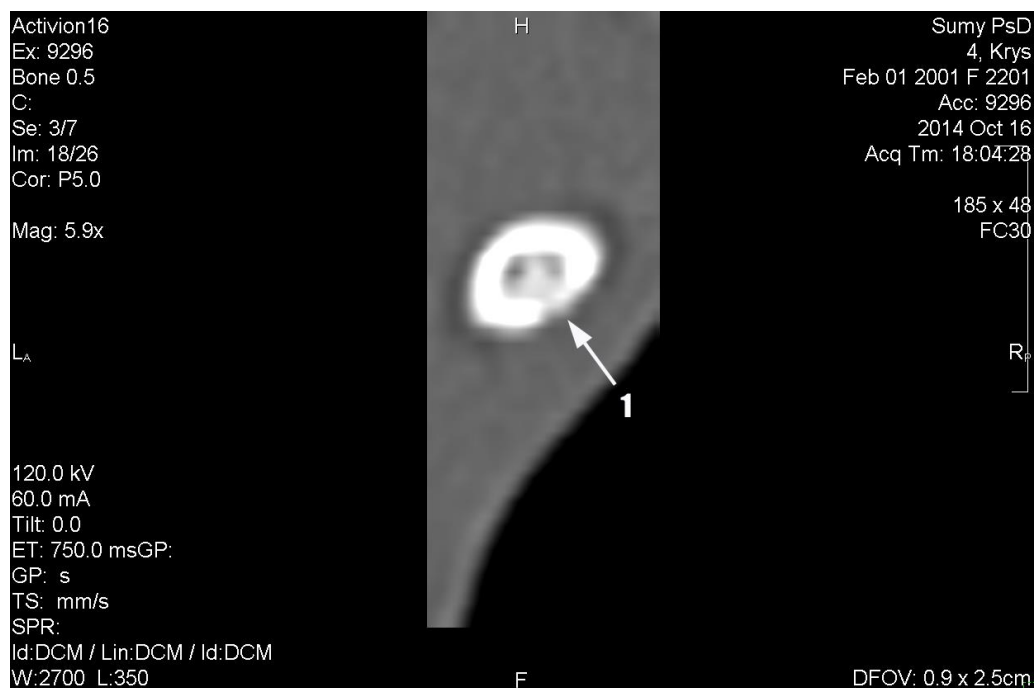


Рис. 3.133. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 30-ту добу після імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п. Дефект кортикального шару кістки з остеопластичним матеріалом і тканиноспецифічними структурами регенерату, щільність яких візуально менше, ніж краї прилеглої материнської кістки (1).

що свідчить про високу їх тропність до імплантату і добру інтеграцію остеопластичного матеріалу з тканиноспецифічними структурами регенерату. Крім того, на 30-ту добу визначаються рентгенологічні, денситометричні та механічні ознаки збільшення кількості і мінералізації сформованої кісткової тканини регенерату, про що свідчать значне зменшення розміру ділянки дефекту, збільшення її абсолютної оптичної щільності, мікротвердості та модуля Юнга порівняно з попереднім терміном експерименту. Однак за рахунок того, що наведені показники є значно меншими від материнської кістки, а також через наявність залишків СГА-β-ТКФ-НМП-п у кістковомозковому каналі ділянка імплантації остеопластичного матеріалу комп'ютерно-томографічно і механічно ще добре визначається. Відсутність запальної реакції у ділянці дефекту,

рарефікації материнської кістки і наявність у її складі типових остеоцитів є ознаками високої біосумісності остеопластичного матеріалу СГА- β -ТКФ-НМП-п.

На 60-ту добу експерименту порожнина дефекту була заповнена кістковою тканиною регенерату, яка порівняно з попереднім терміном спостереження збільшилася на 95,06 % ($p > 0,05$) і займала $66,81 \pm 1,84$ % від усієї площі дефекту. Всю іншу частину дефекту займали крупні і дрібні фрагменти біфазного матеріалу СГА- β -ТКФ-НМП-п, були повністю інтегровані в кісткову тканину регенерату. Площа кальцій-фосфатного матеріалу порівняно з 30-ю добою експерименту зменшилася на 5,79 % ($p > 0,05$) і становила $33,19 \pm 1,84$ %. Усередині залишку остеопластичного матеріалу визначалися остеогенні клітини з дрібними вогнищами остеогенезу (рис. 3.134, 3.135).

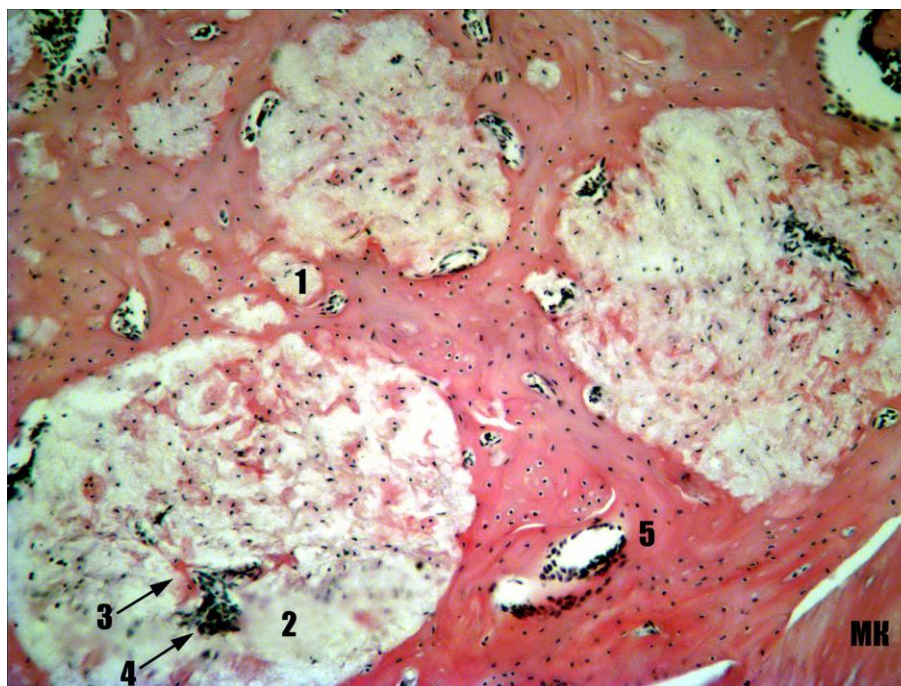


Рис. 3.134. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Дрібні фрагменти (1) і крупні гранули (2) СГА- β -ТКФ-НМП-п з вогнищами остеогенезу (3), остеогенними клітинами (4) інтегровані у пластинчасту кісткову тканину регенерату. Прилегла до

ділянки імплантації материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

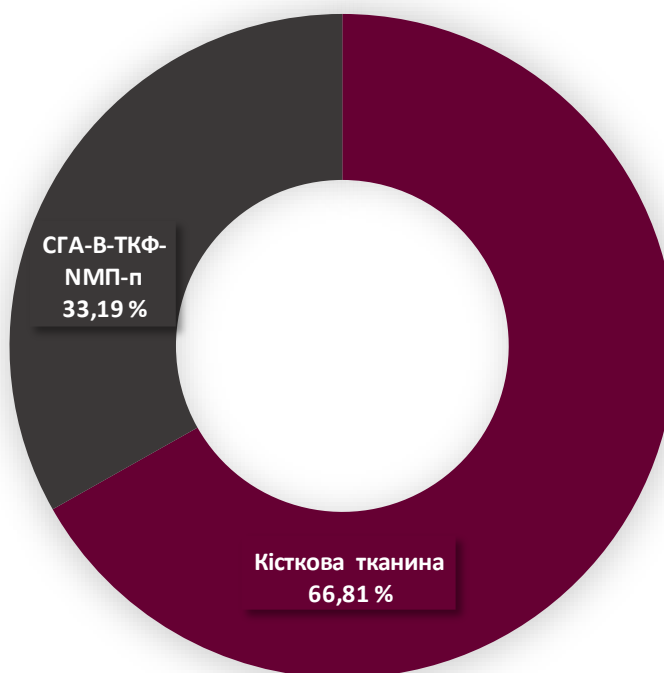


Рис. 3.135. Відсоткове співвідношення кісткової тканини регенерату і остеопластичного матеріалу СГА-β-ТКФ-НМП-п у ділянці дефекту діафізу стегнової кістки щура на 60-ту добу після його нанесення.

Кісткова тканина регенерату мала пластинчасту будову і містила у своєму складі значну кількість вторинних остеоцитів і остеобластів. Останні знаходилися у кісткових лакунах, мали різноманітну геометричну форму, складний рельєф поверхні та розмір близько 10–15 мкм (рис. 3.136). Ознак запалення у ділянці імплантації біфазного матеріалу СГА-β-ТКФ-НМП-п не виявлялося, а прилегла до неї материнська кістка характеризувалася наявністю у своєму складі типових остеоцитів.

На 60-ту добу під час проведення комп'ютерно-томографічного дослідження було встановлено, що триває зменшення розміру дефекту порівняно з 30-ю добою експерименту. При цьому в одних випадках у центральній частині дефекту ще зберігалася невелика ділянка зниженої щільності порівняно з прилеглими краями материнської кістки. В інших

випадках візуально відбувалося злиття за щільністю ділянки дефекту з материнською кісткою при одночасній наявності невеличкої заглибини в

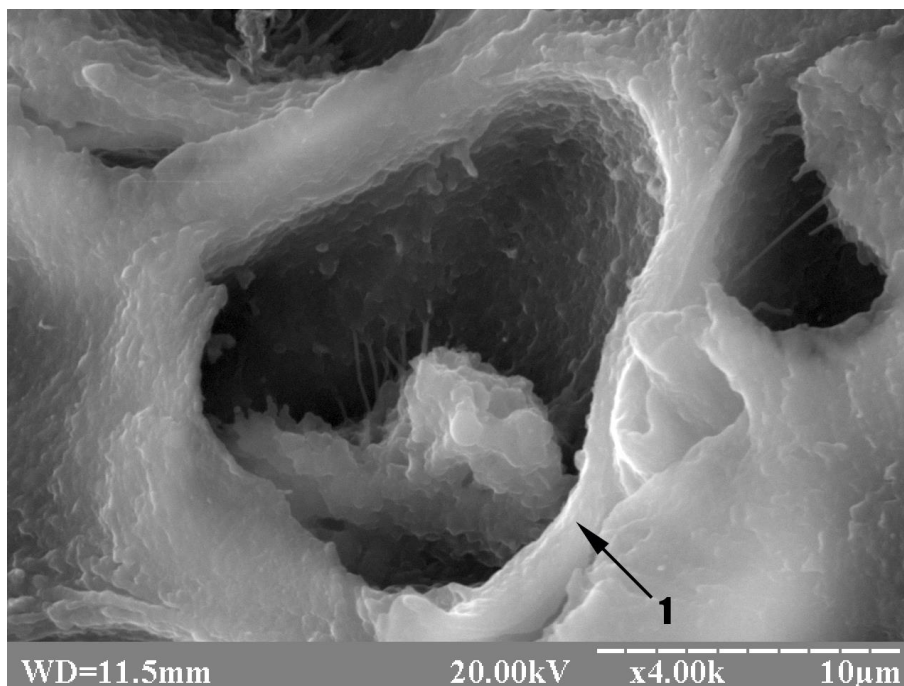


Рис. 3.136. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Osteocит у лакуні кісткової тканини регенерату, яка формується безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

зовнішньому шарі кістки на рівні імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Крім того, у кістково-мозковому каналі виявлялися залишки кальцій-фосфатного матеріалу зі значною за розміром ендостальною кістковою мозолею (рис. 3.137, 3.138). Вимірюванням оптичної щільності було встановлено, що для ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п вона становила 1668 ± 53 HU, а для прилеглої до неї материнської кістки 1788 ± 29 HU, що, у свою чергу, на 23,11 % було більше у першому і практично не змінювалося у другому випадку порівняно з 30-ю добою експерименту. Внаслідок збільшення абсолютної оптичної щільності ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу збільшувалася і відносна її оптична щільність, яка становила 93,25 % (проти 76,93 % на 30-ту добу експерименту).

Динамічне мікроіндентування на 60-ту добу експерименту встановило, що піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у прилеглу до ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п материнську кістку на глибину ($5,211 \pm 0,115$ мкм), яка на 7,84 % ($p < 0,05$), а після зняття навантаження глибина відбитка ($2,082 \pm 0,0159$ мкм) була на 6,44 % ($p < 0,05$) більшою порівняно з попереднім терміном експерименту. При цьому мікротвердість материнської кістки ($0,945 \pm 0,017$ ГПа) порівняно з 30-ю добою експерименту зменшилася на 18,88 % ($p < 0,05$), а модуль Юнга залишився незмінним ($23,9 \pm 0,29$ ГПа).

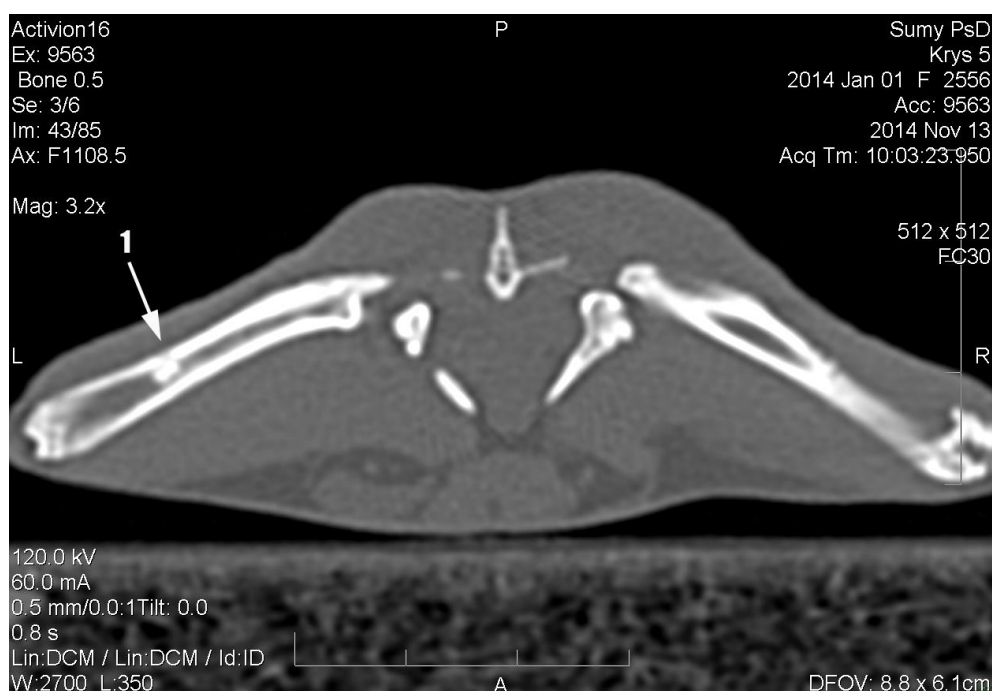


Рис. 3.137. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 60-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

У свою чергу, динамічне мікроіндентування ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п встановило, що під навантаженням 50 грамів індентор проникав у неї на глибину ($5,323 \pm 0,112$ мкм), яка була на 12,14 % ($p < 0,05$) меншою, ніж на 30-ту добу експерименту, і на 2,14 % ($p > 0,05$) більшою, ніж у материнської кістки. Після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 60,34 % і становила $2,111 \pm 0,0137$ мкм, що було на 2,04 %

($p < 0,05$) менше, ніж на 30-ту добу експерименту, і на 1,39 % ($p > 0,05$) більше, ніж у материнської кістки. Зменшення глибини невідновлених і відновлених



Рис. 3.138. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Відновлення за щільністю ділянки дефекту з невеличкою заглибиною у зовнішньому шарі і ендостальною мозолею з залишками остеопластичного матеріалу у кістково-мозковому каналі (1).

відбитків, які індентор залишав на поверхні регенерату з біфазним матеріалом СГА- β -ТКФ-НМП-п, призвело до того, що їх мікротвердість і модуль Юнга збільшилися на 27,92 % ($p < 0,05$) і 12,62 % ($p < 0,05$) порівняно з попереднім терміном експерименту і становили $0,875 \pm 0,021$ ГПа у першому і $22,3 \pm 0,36$ ГПа – у другому випадку. Однак слід зазначити, що досліджувані механічні показники були лише на 7,4 % ($p < 0,05$) і 6,69 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у материнської кістки. Відповідно відносні показники мікротвердості і модуль Юнга регенерату з біфазним матеріалом СГА- β -ТКФ-НМП-п становили 92,6 % і 93,31 %.

Таким чином, на 60-ту добу експерименту відбулася повна реорганізація тканинспецифічних структур регенерату про що свідчить

зникнення з ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п грубоволокнистої кісткової і сполучної тканин та наявність в ній тільки пластинчастої кісткової тканини регенерату. Кальцій-фосфатний матеріал добре зберігає об'єм дефекту завдяки повільній резорбції і добрій інтеграції з кістковою тканиною регенерату. Остеогенні клітини, як і в попередні терміни спостереження, проявляють високу тропність до остеопластичного матеріалу, про що свідчить їх наявність всередині гранул СГА- β -ТКФ-НМП-п з вогнищами остеогенезу. Зменшення розміру дефекту або його повне зникнення на комп'ютерній томограмі і поступове наближення за щільністю, мікротвердістю і модулем Юнга ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п до материнської кістки свідчить про рентгенологічні, денситометричні і механічні ознаки дозрівання кісткової тканини регенерату. Однак повного відновлення дефекту кортикального шару кістки ще не відбувається, про що свідчить незначна перевага абсолютної оптичної щільності (1788 ± 29 НУ), мікротвердості ($0,945 \pm 0,017$ ГПа) і модуля Юнга ($23,9 \pm 0,29$ ГПа) материнської кістки над ділянкою імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п (1668 ± 53 НУ, $0,875 \pm 0,021$ ГПа, $22,3 \pm 0,36$ ГПа), наявність деформації у вигляді заглибини на зовнішній поверхні кортикального шару кістки (на рівні імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п) і залишків кальцій-фосфатного матеріалу у кістковомозковому каналі з елементами ендостальної мозолі. У ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п відсутні ознаки запалення, а материнська кістка характеризується наявністю у своєму складі типових остеоцитів і відсутністю ознак рарефікації, що свідчить про високу біосумісність остеопластичного матеріалу.

На 120-ту добу експерименту ділянка дефекту, як і в попередній термін спостереження, була заповнена кістковою тканиною регенерату з інтегрованими у її структури залишками кальцій-фосфатного матеріалу. Однак порівняно з 60-ю добою площа остеопластичного матеріалу зменшилася на 14,52 % ($p > 0,05$), а площа кісткової тканини регенерату,

навпаки, збільшилася на 7,19 % ($p>0,05$) і становила $28,37\pm 1,61$ % у першому і $71,63\pm 1,61$ % – у другому випадку. Кальцій-фосфатний матеріал здебільшого був представлений крупними гранулами округлої форми, а також спостерігалася невелика кількість дрібних його фрагментів. У середині гранул остеопластичного матеріалу виявлялися остеогенні клітини, вогнища остеогенезу і елементи кісткового мозку (рис. 3.139, 3.140, 3.141).

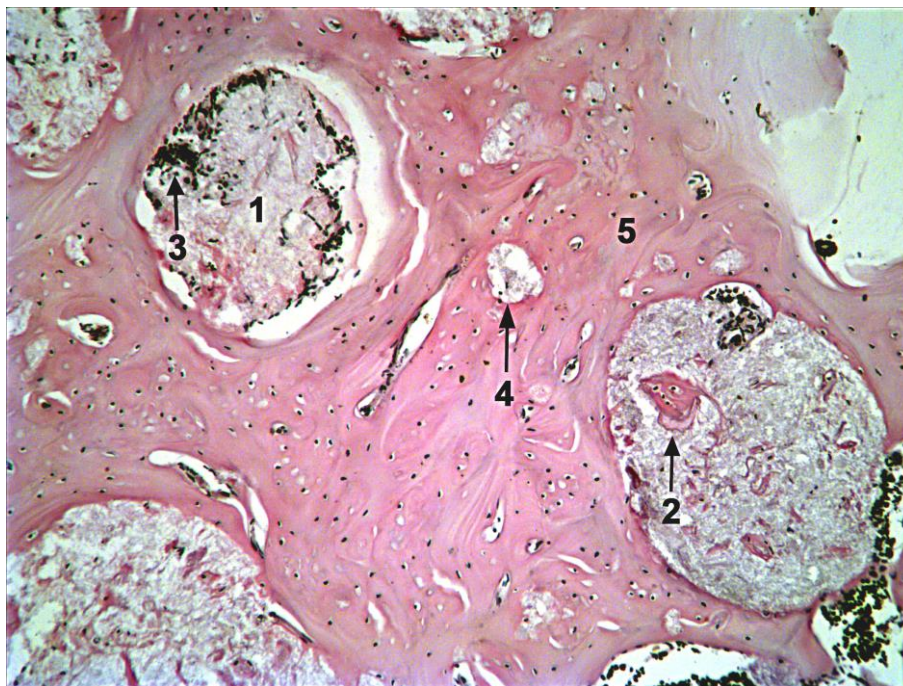


Рис. 3.139. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Крупні гранули остеопластичного матеріалу (1) з вогнищами остеогенезу (2), елементами кісткового мозку (3) і дрібні його фрагменти (4), які інтегровані у пластинчасту кісткову тканину регенерату (5). Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. x 100.

Кісткова тканина регенерату мала зрілу пластинчасту будову і характеризувалася наявністю сформованих остеонів, вторинних остеобластів і остеоцитів у своєму складі. Останні розташовувалися у кісткових лакунах, мали довгі відростки, різноманітну форму, складний рельєф поверхні і розмір близько 10–15 мкм (рис. 3.142, 3.143). Тобто в цей термін спостереження кісткова тканина регенерату наближалася за будовою до материнської кістки. У складі останньої були наявні типові остеоцити з довгими відростками.

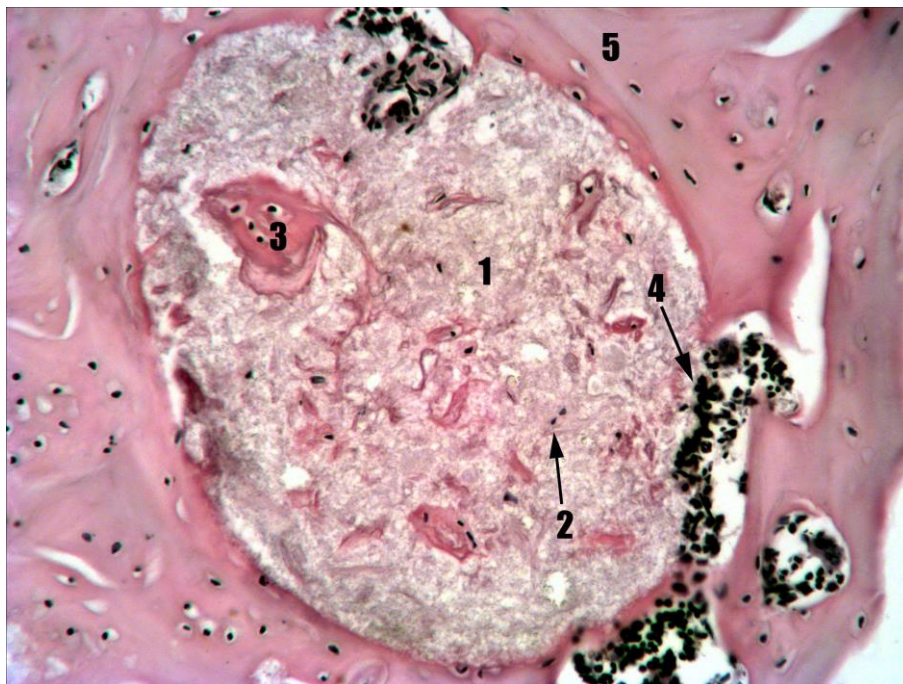


Рис. 3.140. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п. Крупна гранула остеопластичного матеріалу (1) з остеогенними клітинами (2), вогнищами остеогенезу (3), елементами кісткового мозку (4), яка інтегрована у пластинчасту кісткову тканину регенерату (5). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200.

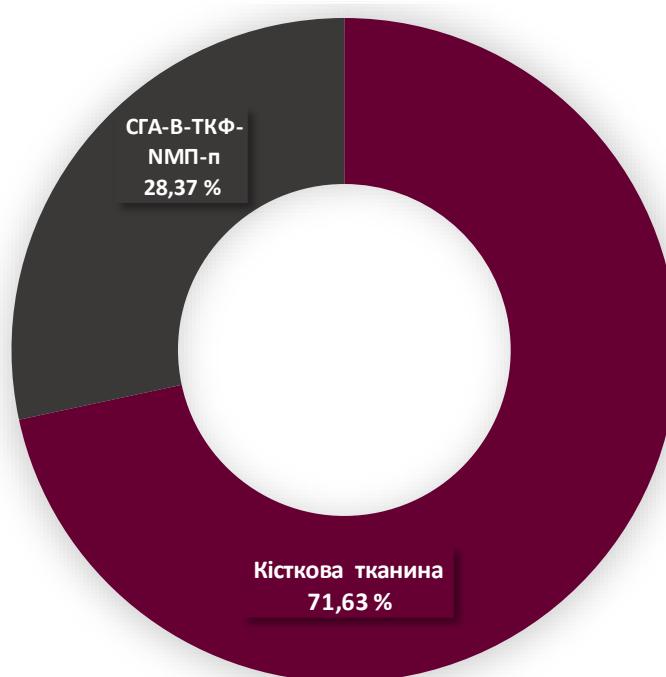


Рис. 3.141. Відсоткове співвідношення кісткової тканини регенерату і остеопластичного матеріалу СГА-β-ТКФ-НМП-п у ділянці дефекту діяфізу стегнової кістки щура на 120-ту добу після його нанесення.

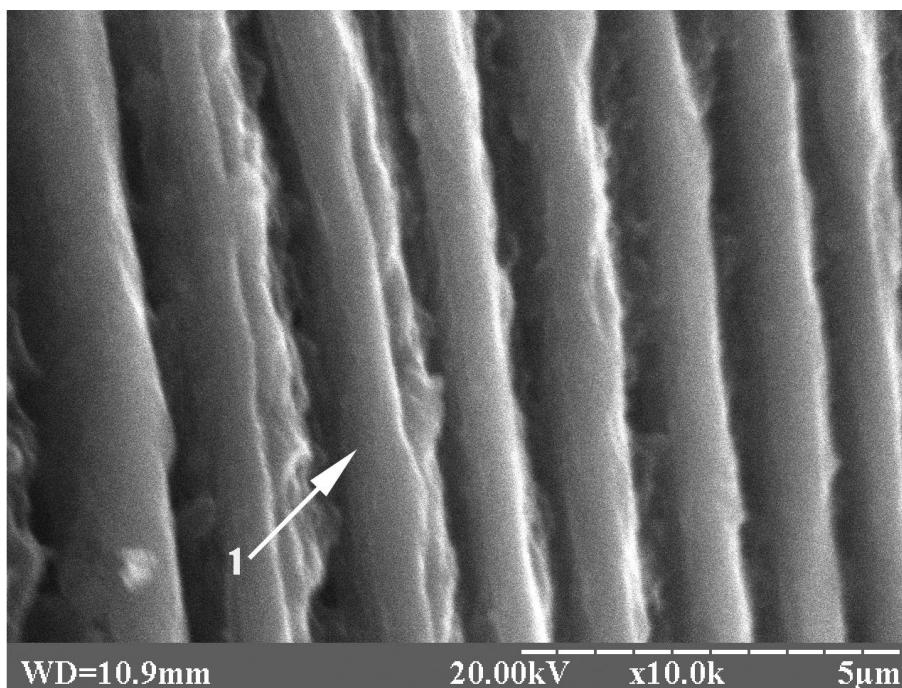


Рис. 3.142. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п. Пластинки зрілої кісткової тканини (1) регенерату, яка оточує залишки остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

На 120-у добу експерименту комп'ютерно-томографічне дослідження встановило повне відновлення кортикального шару кістки на рівні дефекту, який за щільністю і формою зливався з прилеглим до нього кортикальним шаром материнської кістки. Єдине, що видавало місце колишньої травми, – це наявність залишків кальцій-фосфатного матеріалу у кістковомозковому каналі з вираженою щільною ендостальною мозолею округлої або овальної форми (рис. 3.144, 3.145). Під час вимірювання абсолютної оптичної щільності було встановлено, що для місця імплантації остеопластичного матеріалу вона становила 1883 ± 28 НУ, а для прилеглої материнської кістки – 1792 ± 56 НУ, що на 12,91 % більше у першому і практично не змінюється у другому випадку порівняно з 60-ю добою експерименту. Внаслідок того, що абсолютна оптична щільність ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу ставала більшою, ніж абсолютна оптична щільність прилеглої до

неї материнської кістки, відносна оптична щільність місця імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п перевищила 100 % і становила 105 %.

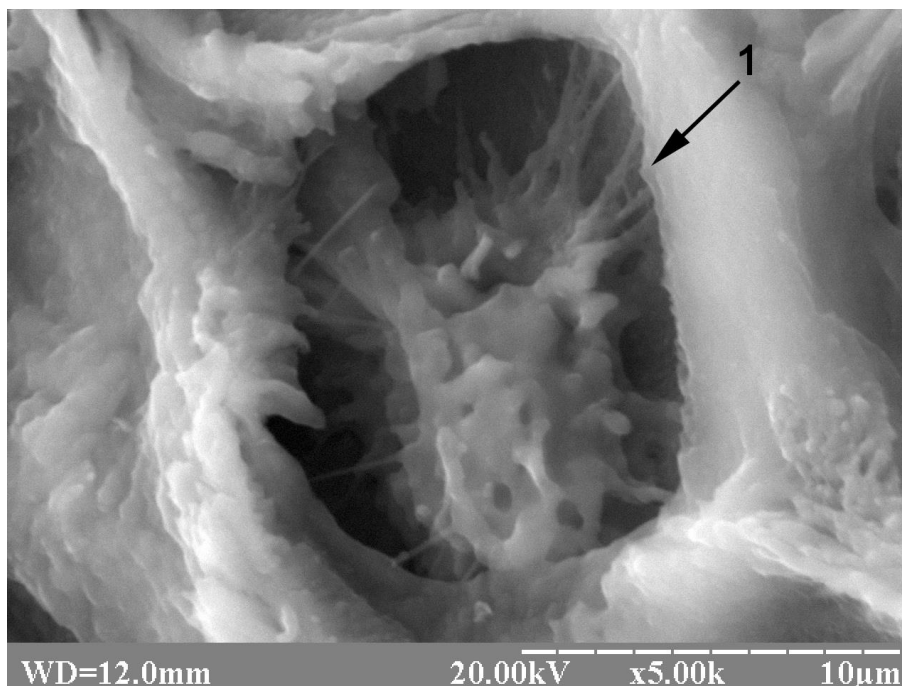


Рис. 3.143. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Вторинний остеоцит (1) у лакуні новоутвореної пластинчастої кісткової тканини (2), яка оточує залишки остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

На 120-ту добу експерименту динамічне мікроіндентування встановило, що піраміда Берковича під навантаженням 50 грамів проникала у прилеглу до ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п материнську кістку на глибину ($5,035 \pm 0,107$ мкм), яка була на 3,37 % ($p > 0,05$), а після зняття навантаження глибина відбитка ($2,012 \pm 0,0118$ мкм) була на 3,36 % ($p < 0,05$) меншою, ніж на 60-ту добу експерименту. Внаслідок цього мікротвердість і модуль Юнга материнської кістки порівняно з 60-ю добою експерименту, навпаки, збільшилися на 10,58 % ($p < 0,05$) і 2,51 % ($p > 0,05$) та становили $1,045 \pm 0,032$ ГПа у першому і $24,5 \pm 0,54$ ГПа – у другому випадку.

У свою чергу, за допомогою динамічного мікроіндентування ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п було встановлено, що під навантаженням 50 грамів індентор проникав у неї на глибину ($4,75 \pm 0,104$ мкм), яка на 10,76 % ($p < 0,05$) була меншою, ніж на 60-ту добу експерименту, і на 5,66 % ($p < 0,05$), ніж у материнської кістки.

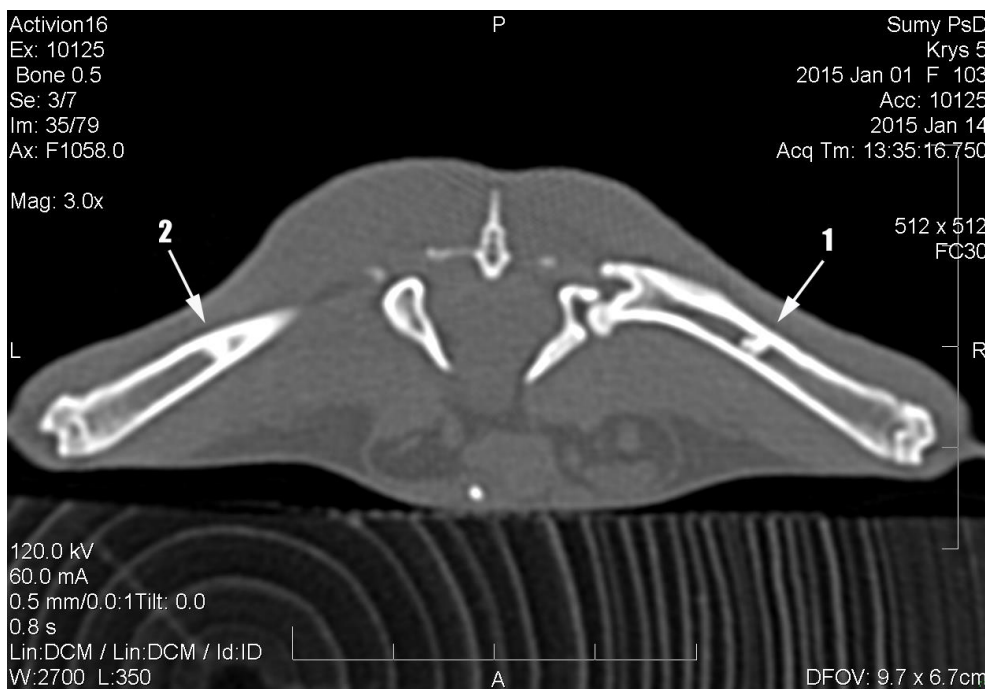


Рис. 3.144. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 120-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Відновлення за формою і щільністю кортикального шару правої (1) і лівої (2) стегнової кістки зі збереженням ендостальної кісткової мозолі з залишками остеопластичного матеріалу.

Після зняття навантаження глибина відбитка ($2,036 \pm 0,0137$ мкм) зменшилася на 3,55 % ($p < 0,05$) порівняно з 60-ю добою експерименту і була майже однаковою з материнською кісткою. Унаслідок достовірного зменшення глибини невідновлених і відновлених відбитків мікротвердість регенерату з СГА- β -ТКФ-НМП-п і його модуль Юнга порівняно з попереднім терміном експерименту збільшилися на 35,42 % ($p < 0,05$) і 16,14 % ($p < 0,05$) та становили $1,185 \pm 0,039$ ГПа у першому і $25,9 \pm 0,49$ ГПа – у другому випадку. При цьому також слід зазначити, що досліджувані механічні показники перевищили на 13,39 % ($p < 0,05$) і 5,71 % ($p > 0,05$)

аналогічні показники материнської кістки, внаслідок чого відносні показники мікротвердості і модуля Юнга регенерату з СГА- β -ТКФ-НМП-п на 120-ту добу експерименту становили 113,39 % і 105,71 %.

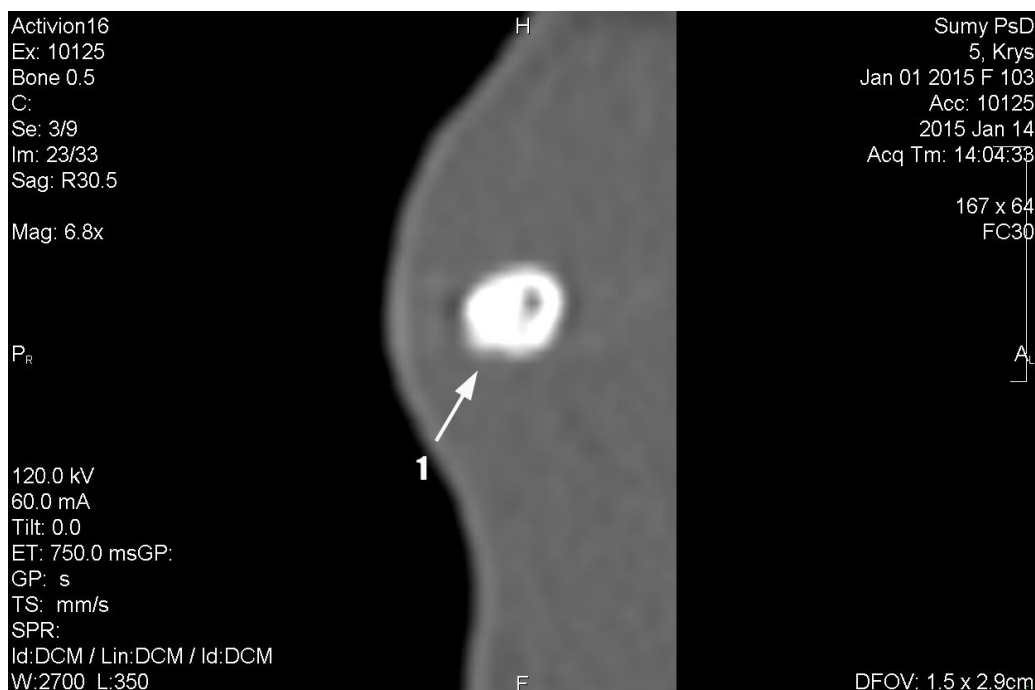


Рис. 3.145. Комп'ютерна томограма стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п на поперечному зрізі. Відновлення за щільністю кортикального шару правої (1) стегнової кістки зі збереженням ендостальної кісткової мозолі з залишками остеопластичного матеріалу у кістковомозковому каналі.

Таким чином, на 120-ту добу експерименту відбувається ремоделювання і повне дозрівання кісткової тканини регенерату, про що свідчить пластинчаста її будова, сформовані остеони і вторинні остеоцити з довгими відростками у її складі. СГА- β -ТКФ-НМП-п за чотири місяці експерименту не піддається повній резорбції оскільки у ділянці дефекту ще залишаються крупні і дрібні його фрагменти. Останні виявляють ознаки високої біосумісності, про що свідчить повна інтеграція залишків СГА- β -ТКФ-НМП-п у новоутворену кісткову тканину регенерату, наявність всередині кальцій-фосфатного матеріалу остеогенних клітин, вогнищ остеогенезу, відсутність запальної реакції, а також типові остеоцити у складі материнської кістки з відсутністю ознак її рарефікації. В останній термін

експерименту комп'ютерно-томографічно зникають деформації на зовнішній поверхні кортикального шару кістки, а абсолютна оптична щільність (1883 ± 28 НУ), мікротвердість ($1,185 \pm 0,039$ ГПа) і модуль Юнга ($25,9 \pm 0,49$ ГПа) ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п не тільки наблизилися і навіть трохи перевищили аналогічні показники материнської кістки (1792 ± 56 НУ, $1,045 \pm 0,032$ ГПа і $24,5 \pm 0,54$ ГПа), що, за даними денситометричного і механічного дослідження, можна оцінити як повне відновлення цілісності кістки. Однак в останній термін експерименту не відбувається повного відновлення початкової форми кістки, оскільки ще залишається ендостальна кісткова мозоля з залишками остеопластичного матеріалу у кістковомозковому каналі.

Насамкінець можна зробити висновок, що за допомогою мікроскопічного, морфометричного, комп'ютерно-томографічного і механічного методів дослідження встановлено такі особливості загоєння дірчастого дефекту діафізу стегнової кістки щура після імплантації в його порожнину біфазного кальцій-фосфатного матеріалу з гідроксилапатиту, β -трикальційфосфату і N-метил-2-піролідону у формі гранул, пасти (СГА- β -ТКФ-НМП-гп):

1. СГА- β -ТКФ-НМП-п характеризується високою біосумісністю, про що свідчить відсутність на всіх термінах експерименту запального процесу в ділянці його імплантації, рарефікації материнської кістки і некрозу та некробіозу остеоцитів у її складі.

2. Після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п займає порожнину дефекту кортикального шару кістки і частину кістковомозкового простору.

3. До кальцій-фосфатного матеріалу на всіх термінах спостереження виявляють високу тропність остеогенні клітини, про що свідчить їх наявність на поверхні і всередині гранул СГА- β -ТКФ-НМП-п.

4. Остеопластичний матеріал упродовж усього терміну експерименту піддається поступовій резорбції, а його залишок від усієї площі дефекту

становить $39,23 \pm 1,45$ % на 15-ту добу, $35,23 \pm 1,49$ % – на 30-ту добу, $33,19 \pm 1,84$ % – на 60-ту добу і $28,37 \pm 1,61$ % – на 120-ту добу.

5. СГА-β-ТКФ-НМП-п у ділянці імплантації виявляє остеокондуктивні властивості і характеризується доброю інтеграцією з тканинспецифічними структурами регенерату, про що свідчить формування на всіх термінах експерименту кісткової і до 30-ї доби сполучної тканини як усередині, так і на зовнішній поверхні гранул СГА-β-ТКФ-НМП-п.

6. У ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п на всіх термінах експерименту спостерігаються ознаки тільки десмального остеогенезу без утворення хрящової тканини.

7. Кісткова тканина регенерату на 15–30-ту добу експерименту має грубоволокнисту, а на 60–120-ту добу пластинчасту будову, яка характеризується високим вмістом первинних, вторинних остеобластів, остеоцитів та поступовим збільшенням площі: $22,92 \pm 1,67$ % на 15-ту добу, $34,25 \pm 1,64$ % – на 30-ту добу, $66,81 \pm 1,84$ % – на 60-ту добу і $71,63 \pm 1,61$ % – на 120-ту добу відповідно.

8. Сполучна тканина спостерігається у ділянці дефекту до 30-ї доби експерименту ($37,85 \pm 1,52$ % на 15-ту добу і $30,51 \pm 1,63$ % на 30-ту добу), а потім зникає. Сполучна тканина регенерату побудована з фібробластів, колагенових волокон та судин і утворюється безпосередньо на поверхні і всередині гранул кальцій-фосфатного матеріалу, а також у міжбалочкових просторах грубоволокнистої кісткової тканини регенерату.

9. З кожним терміном експерименту відбувається поступове зменшення розміру ділянки дефекту, збільшення її абсолютної, відносної оптичної щільності, мікротвердості та модуля Юнга, що свідчить про збільшення кількості і мінералізації новоутвореної кісткової тканини регенерату, яка заміщує остеопластичний матеріал.

10. На 15–30-ту добу експерименту абсолютна оптична щільність ($1766,5 \pm 38$ NU і $1761,1 \pm 41$ NU), мікротвердість ($0,997 \pm 0,033$ ГПа і

1,165±0,038 ГПа) і модуль Юнга (24,7±0,52 ГПа і 23,8±0,55 ГПа) країв материнської кістки є значно більшими, ніж ділянки імплантації СГА-β-ТКФ-NMP-п (1059,5±44 НУ і 1354,9±46 НУ, 0,516±0,019 ГПа і 0,684±0,023 ГПа, 16±0,36 ГПа і 19,8±0,47 ГПа), що забезпечує її чітке визначення на комп'ютерній томограмі і під час проведення динамічного мікроіндентування.

11. На 60-ту добу експерименту зникає чітка візуалізація ділянки дефекту внаслідок наближення абсолютної оптичної щільності місця імплантації кальцій-фосфатного матеріалу (1668,1±53 НУ) до материнської кістки (1788,8±29 НУ). Мікротвердість і модуль Юнга незначно, але все ще поступаються материнській кістці. Одночасно на 60-ту добу відсутнє відновлення початкової форми травмованої кістки, про що свідчать заглибини на рівні імплантації СГА-β-ТКФ-NMP-п і залишки остеопластичного матеріалу зі значною за розміром ендостальною кістковою мозолею у кістковомозковому каналі.

12. На 120-ту добу рентгенологічно, денситометрично і механічно відбувається повне відновлення дефекту кортикального шару кістки, про що свідчать відсутність деформації на зовнішній її поверхні та перевищення абсолютної оптичної щільності (1883±28 НУ), мікротвердості (1,185±0,039 ГПа) і модуля Юнга (25,9±0,49 ГПа) ділянки імплантації СГА-β-ТКФ-NMP-п аналогічних показників прилеглої до неї материнської кістки (1792±56 НУ, 1,045±0,032 ГПа і 24,5±0,54 ГПа). Однак в останній термін експерименту не відбувається повного відновлення початкової геометричної форми кістки, оскільки ще залишається ендостальна кісткова мозоля з залишками остеопластичного матеріалу в кістковомозковому просторі.

Матеріали цього розділу оприлюднені в таких публікаціях дисертанта:

1. Кореньков О. В. Вплив природного гідроксилапатиту і β-трикальційфосфату на динаміку змін механічних властивостей в

- експериментальному дефекті компакної кісткової тканини // Ортопедия, травматология и протезирование. 2017. № 1. С. 14–20.
2. Кореньков О. В. Загоєння дефекту довгої кістки скелета після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу «Cerabone®» (комп'ютерно-томографічне дослідження) // Морфологічні дослідження – виклики сучасності : збірник тез доповідей науково-практичної конференції (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.). Суми. 2015. С. 99–100.
 3. Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічний і денситометричний аналіз впливу кальцій-фосфатної біокераміки на регенерацію експериментального дефекту компакної кісткової тканини // «Теорія та практика сучасної морфології» : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Дніпро, 5–7 жовтня 2016 р.). Дніпро, 2016. С. 81–83.
 4. Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічна оцінка впливу біокомпозитного остеопластичного матеріалу на загоєння експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета // «Прикладні аспекти морфології» : збірник матеріалів науково-практичної конференції (м. Тернопіль, 20–21 довтня 2016 р.). Тернопіль, 2016. С. 80–82.
 5. Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічна оцінка загоєння дефекту довгої кістки у щурів після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу на основі β -трикальційфосфату // Ортопедия, травматология и протезирование. 2014. № 3. С. 5–9.
 6. Кореньков О. В. Морфологічні особливості загоєння дефекту коркового шару довгої кістки щурів за умов імплантації природного гідроксилапатиту // Ортопедия, травматология и протезирование. 2016. № 1. С. 84–88.
 7. Кореньков О. В. Морфологічні особливості загоєння експериментального дефекту коркового шару довгої кістки за умов

- імплантації β -трикальційфосфату // Ортопедия, травматология и протезирование. 2015. № 3. С. 51–55.
8. Кореньков О. В., Стороженко А. В., Ваганян А. Г. Оцінка загоєння дефекту довгої кістки після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу "chronOS™" методом комп'ютерної томографії // "Актуальні питання теоретичної та практичної медицини" : збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.). Суми, 2015. С. 129.
 9. Кореньков А. В. Оценка заживления экспериментального дефекта длинной кости скелета после имплантации в его полость остеопластического материала "calc-i-oss" методом компьютерной томографии // «Вопросы современной медицинской науки» : материалы 69 научной конференции студентов-медиков с международным участием (г. Самарканд, Республика Узбекистан, 3–4 апреля 2015 г.). Самарканд, 2015. С. 160.
 10. Кореньков О. В. Порівняльний вплив гранул і блока β -трикальційфосфату на динаміку загоєння експериментального дефекту довгої кістки скелета // «Медична наука в практику охорони здоров'я» : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (м. Полтава, 9 грудня 2016 р.). Полтава, 2016. С. 96.
 11. Кореньков О. В., Лісаченко Н. С., Чижма Р. А. Порівняльний вплив синтетичного β -трикальційфосфату і природного гідроксилапатиту на динаміку загоєння експериментального дефекту діафізу довгої кістки скелета // "Актуальні питання теоретичної та практичної медицини" : збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 21–22 квітня 2016 р.). Суми, 2016. С. 29–30.

12. Кореньков О. В. Регенерація довгої кістки після імплантації в її дефект β -трикальційфосфату // Ортопедия, травматология и протезирование. 2015. № 1. С. 21–24.
13. Korenkov O. V. Comparative influence of bifase and biocomposite calcium-phosphate osteoplastic material on the regenerative process dynamics of the experimental defect of compact bone tissue // Natural Science Readings : Abstract book (Bratislava, May 18–21, 2017). Bratislava, 2017. P. 38–39.
14. Korenkov O. V. Computed tomography densitometry of femoral defect healing after implantation of calcium phosphate bioceramics in rats // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2016. Vol. 19. № 2. P. 87–95.
15. Korenkov A. V., Sikora V. Z. Computed tomographic evaluation of the healing of experimental defect of a long bone of the skeleton after implantation into its cavity osteoplastic material «Cerabone®» // Georgian medical news. 2015. № 1. P. 89–93.
16. Korenkov A. V. Evaluation of healing of the skeleton long bone experimental defect after implantation of osteoplastic material «Calc-i-oss®» into its cavity by the method of computerized tomography // The New Armenian Medical Journal. 2014. Vol. 8, № 4. P. 23–27.
17. Korenkov A. V. Healing of experimental defect in a long bone after implantation of "Collapan" osteoplastic material in its cavity (computed tomographic study) // Morfologiya (Saint Petersburg). 2015. Vol. 147, № 1. P. 59–62.
18. Korenkov A. V. Healing of the defect of a long bone after the implantation into its cavity of osteoplastic material based on B-tricalcium phosphate // World Journal of Medical Sciences. 2016. Vol. 13, № 2. P. 133–138.
19. Korenkov A. V. Influence of biocomposite calcium phosphate materials on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone // Osteologicky Bulletin. 2017. Vol. 22, №. 2. P. 44–50.

20. Korenkov A. V. Influence of β -tricalcium phosphate of different geometric shape on the morphology of regeneration of experimental defect of compact bone tissue // Actualizaciones en Osteología. 2017. Vol. 13, № 1. P. 17–27.
21. Korenkov A. V. Influence of β -tricalcium phosphate on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone // Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University. 2017. Vol. 6, №. 1. P. 25–32.
22. Korenkov A. V. Morphological features of healing of experimental defect of long bones diaphysis under the conditions of implantation of biphasic osteoplastic material // Actualizaciones en Osteología. 2016. Vol. 12, № 1. P. 21–26.
23. Korenkov A. V., Sikora V. Z. Regeneration of long skeletal bone after implantation of osteoplastic material CollapAn into its cavity deformity // The New Armenian Medical Journal. 2015. Vol. 9, № 2. P. 68–73.
24. Korenkov A. V. Regeneration of the diaphysis of a long bone of the skeleton after the implantation into its defect of osteoplastic material «Easy-Graft CRYSTAL» // Bulletin of the Georgian national academy of sciences. 2016. Vol. 10, №. 2. P. 147–152.
25. Korenkov A. V. Regeneration of the long bone after implantation into its defect of osteoplastic material «Cerabone®» // Osteologicky Bulletin. 2016. Vol. 21, №. 1. P. 24–27.
26. Korenkov O. V. Healing of experimental femoral defects in rats after implantation of collagen-calcium phosphate biocomposites // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2017. Vol. 20, №. 2. P. 151–160.
27. Korenkov O. V. Regeneration of experimental long bone defect after implantation in its cavity of osteoplastic material “Calc-i-oss®” // Journal of Morphological Science. 2016. Vol. 33, №. 2. P. 99–102.
28. Korenkov A. V. Peculiarities of the healing of the defect of diaphyses of a long bone of the skeleton after the Implantation of β -tricalcium phosphate of

different microscopic structure and geometry // Bulletin of the Georgian national academy of sciences. 2017. Vol. 11, №. 1. P. 127–135.

РОЗДІЛ 4

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пошук найбільш ефективних засобів і методів кісткової пластики з метою оптимізації репаративного остеогенезу є однією з найбільш актуальних проблем сучасної травматології і ортопедії. У клінічну практику активно впроваджуються все нові та нові остеопластичні матеріали, які являють собою різні форми кісткового колагену, глікозаміногліканів, гідроксилапатиту, трикальційфосфату і їх комбінацій [6, 7, 10, 31, 39, 40, 49, 50, 52, 55]. У особливо складних випадках до подібних препаратів додають чинники росту кісткової тканини, кісткові морфогенетичні білки, мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини, створюючи, таким чином, тканиноінженерну конструкцію. Остання на сьогоднішній день демонструє найбільший вплив на клітинний ланцюг кісткової тканини, справляючи остеобластичний, остеоіндуктивний, остеостимулятивний і остеокондуктивний варіанти впливу на остеогенез, а тому такий вид пластики є найбільш ефективним під час лікування дефектів особливо великих розмірів [23, 44, 46, 48, 54, 59]. На жаль, створення таких конструкцій є дуже дорогою процедурою і тому малодоступною. Однак для лікування кісткових дефектів не дуже великих розмірів найчастіше використовують кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали, які згідно з літературними джерелами і рекламною інформацією демонструють свою ефективність, виключну біосумісність і безпеку [2, 3, 7, 11, 19, 25, 52]. У той самий час інформація щодо інших визначальних властивостей кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, таких, як динаміка їх резорбції, швидкість новоутворення тканиноспецифічних структур регенерату і їх механічних властивостей у науковій літературі або зовсім відсутня або має значну розбіжність даних [5, 9, 17, 20, 26, 29, 35, 37, 38, 47, 50, 55, 56, 57, 58].

Це, напевно, пов'язано з тим, що на швидкість резорбції остеопластичних матеріалів, новоутворення кісткової тканини і на їх механічні характеристики впливають багато факторів, до яких відносять розмір, геометричну форму імплантату, розмір дефекту, регенераційний потенціал кісткової тканини тощо [19, 43, 55]. Крім того, існуючі результати дослідження щодо впливу кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів на морфологію і біомеханіку загоєння кісткових дефектів у більшості випадків отримані на губчастих кістках і кістках черепа, у яких, як правило, відсутні електронно-мікроскопічні характеристики тканиноспецифічних структур регенерату [16, 27, 28, 30, 33, 41, 42, 51]. Усе це свідчить про те, що вищенаведені недоліки можуть перешкоджати об'єктивній оцінці впливу того або іншого імплантату на загоєння кісткового дефекту. Тому, на наш погляд, для більш об'єктивної характеристики динаміки швидкості резорбції імплантатів, новоутворення структур регенерату і їх механічних властивостей необхідні експериментальні моделі кісткового дефекту, на яких за стандартних, однакових умов можна було б вивчати і порівнювати між собою остеопластичні матеріали і їх вплив на репаративний остеогенез.

У зв'язку з цим метою нашої роботи було порівняти вплив основних різновидів (частіше використовуваних у травматології) кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів на динаміку регенераторного процесу в експериментальному дефекті компактної кісткової тканини за допомогою морфологічних і механічних методів дослідження.

Експериментальне дослідження проведене на 408 білих лабораторних щурах-самцях, які мали однаковий вік (8-місячний), однакову вагу (250 ± 10 грамів), перебували в однакових умовах віварію. За термін спостереження за тваринами обрали 15-ту, 30-ту, 60-ту, 120-ту добу після імплантації кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів у експериментальний дефект діяфізу стегнової кістки, який був нанесений для всіх тварин кулеподібною фрезою однакового діаметра (2,5 мм) і до кістковомозкового каналу.

Експериментальні тварини були поділені на 6 груп: 1-ша група – тварини, у яких дефект кістки загоювався під кров'яним згустком (контроль); 2-га група – тварини, яким імпантували β -трикальційфосфат у формі блока (β -ТКФ-б); 3-тя – матеріал на основі синтетичного гідроксилапатиту, колаген 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, гентаміцину сульфат у формі гранул (Кол-СГА-Г-г); 4-та – β -трикальційфосфат у формі гранул (β -ТКФ-г); 5-та – природний гідроксилапатит з губчастої речовини трубчастих кісток корів у формі гранул (ПГА-г) і 6-та – матеріал на основі синтетичного гідроксилапатиту, β -трикальційфосфату, N-метил-2-піролідону у формі пасти (СГА- β -ТКФ-НМП-п). Перед імпантацією остеопластичні препарати просочували власною кров'ю щура, яку брали з хвостової вени. Це забезпечувало імпантатам необхідну консистенцію, яка давала змогу легко їх різати скальпелем і моделювати за формою дефекту.

Динаміку загоєння дефекту стегнової кістки після імпантації кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів досліджували за допомогою таких методів: світлова і растрова електронна мікроскопія – для оцінки якісної мікроскопічної характеристики сформованих тканиноспецифічних структур регенерату, характеру їх взаємодії з кальцій-фосфатними остеопластичними матеріалами і оцінки стану структури прилеглої до місця їх імпантації материнської кістки; морфометричний – для визначення терміну, виразності формування тканиноспецифічних структур регенерату, встановлення факту і динаміки швидкості біодеградації кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів; комп'ютерно-томографічний – для визначення рентгенологічної динаміки загоєння експериментального дефекту компактної кісткової тканини, резорбції кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, їх заміни тканиноспецифічними структурами регенерату, кількісної оцінки оптичної щільності ділянки імпантації і прилеглої до неї материнської кістки; динамічне мікроіндентування – для визначення мікротвердості та жорсткості ділянки імпантації кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів і

прилеглої до неї материнської кістки; статистичний – для об'єктивного визначення відмінностей отриманих кількісних даних.

Проведене дослідження за допомогою світлової, растрової електронної мікроскопії, комп'ютерної томографії і динамічного мікроіндентування показало, що динаміка загоєння дефекту діафізу стегнової кістки мала як спільні риси, так і відмінні, залежно від імплантованого в його порожнину кальцій-фосфатного остеопластичного матеріалу. Так, остеопластичні матеріали β -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п упродовж усього терміну експерименту продемонстрували свою високу біосумісність, про що свідчила відсутність запального процесу у ділянці дефекту, рарефікації материнської кістки і некрозу, некробіозу остеоцитів у її складі. Ці результати узгоджуються з даними більшості дослідників [16, 26, 49, 50, 52].

На відміну від названих препаратів, остеопластичний матеріал на основі гідроксилапатиту з бичачої кістки (ПГА-г) починаючи з 30-ї доби експерименту і надалі сприяв перебудові кісткової тканини дистального відділу прилеглої до місця його імплантації материнської кістки в бік зменшення її маси. Про це свідчили ознаки рарефікації і низькі механічні показники з 30-ї і до 120-ї доби експерименту. Так, діапазон абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга проксимального відділу прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської кістки варіював від 1665–1680 НУ, 0,924–0,985 ГПа і 21,5–22,9 ГПа, тоді як аналогічні показники дистального її відділу були значно меншими (947–1071 НУ, 0,559–0,595 ГПа, 12,7–13,8 ГПа) ($p < 0,05$). Таке явище, на нашу думку, можна охарактеризувати як «ефект стресового зміщення», оскільки досліджуваний препарат значно твердіший, жорсткіший і щільніший за кісткову тканину щурів, тому він бере на себе частину навантаження, що діють на кістку, і зменшує таким чином напругу в кістковій тканині під імплантатом [22]. У цих умовах за законом Юліуса Вольфа кісткова тканина дистального відділу

прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської кістки втрачає кісткову масу і, як наслідок, з'являються ознаки її рарефікації і зменшуються механічні властивості. При цьому інші ознаки, які б могли свідчити про негативну реакцію кісткової тканини на імплантований ПГА-г, а саме запальний процес у ділянці дефекту, рарефікація проксимального відділу прилеглої до місця імплантації материнської кістки, некроз і некробіоз остеоцитів у її складі, нами не виявлені. Це також узгоджується з даними інших дослідників, що свідчать про біосумісність цього остеопластичного матеріалу [52, 53].

За допомогою світлової і растрової електронної мікроскопії було встановлено ще одну спільну рису для всіх досліджуваних кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів. Так, у ділянці їх імплантації на всіх термінах спостереження виявлялися ознаки тільки десмального остеогенезу, про що свідчили формування в порожнині дефекту кісткової і сполучної тканини і відсутність хрящової. У контрольних тварин, дефект яких загоювався під кров'яним згустком, також упродовж усього терміну спостереження виявлялися ознаки тільки десмального остеогенезу, а хрящова тканина не виявлена. Взагалі для довгих кісток скелета характерний енхондральний (непрямий) остеогенез, тобто формування кісткової тканини відбувається після утворення хрящової тканини і на її основі [12, 18]. По-перше, це обумовлено генетично, а по-друге, хрящові клітини менш чутливі до кисневої недостатності [14]. Тобто коли виникає перелом довгої кістки і є рухливість уламків, порушення кровопостачання цієї ділянки, то практично завжди такі умови будуть поштовхом до енхондрального остеогенезу, оскільки остеогенні клітини в умовах кисневої недостатності диференціюються в хрящові клітини [1, 21]. У проведеному нами експерименті відбувався тільки десмальний остеогенез, що, на наш погляд, пов'язано з особливістю нанесення травми, при якій завдавали не наскрізний дірчастий дефект, а тільки з одного боку компактної речовини діафізу і до

кістковомозкового каналу. За такої травми повного перелому кістки не досягалося, тварина після травми дуже добре користувалася кінцівкою, і тому значних порушень кровопостачання ділянки травми не відбувалося. Це, на наш погляд, і є поясненням того, що остеогенні клітини диференціювалися в кисневочутливі фібробласти, остеобласти і, як наслідок, у ділянці дефекту був наявний тільки десмальний остеогенез.

За допомогою світлової і растрової електронної мікроскопії було також встановлено клітинну реакцію кісткової тканини на імплантовані кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали. Остання полягала у високій тропності клітин остео- і фібробластичного диферонів до остеопластичних препаратів. Дослідження інших авторів також повідомляють про наявність клітинних елементів на поверхні або всередині імплантованих матеріалів. Однак, за даними Меліхової В. С., у комірках β -ТКФ-б на 21-шу добу після його імплантації у дефект нижньої щелепи щурів спостерігалися не тільки остеогенні клітини, остеобласти, остеокласти, фібробласти, але і хрящові клітини та клітини запального інфільтрату (нейтрофіли і лімфоцити), а на 40-ву добу остеобласти й остеокласти [13]. Арсеньєв И. Г. не вказував на тропність клітинних елементів до Кол-СГА-Г-г на 30-ту, 60-ту і 90-ту добу після його імплантації у дефект епіфізу великогомілкової кістки щурів. Однак автор повідомляв про остеобласти у складі кісткової тканини, яка формувалася безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу і про відсутність фібробластів на поверхні Кол-СГА-Г-г [2]. Jensen S. S. et. al. виявили на поверхні гранул β -трикальційфосфату фібробластичні клітинні елементи на 2-му тижні після їх імплантації у дірчастий дефект нижньої щелепи карликових свиней, а на 4-му, 8-му і 24-му тижні кісткову тканину з остеобластами [30]. Берченко Г. Н. і співавтори також на поверхні і всередині гранул β -трикальційфосфату на 30-ту добу після їх імплантації в дефект великогомілкових кісток щурів в основному виявляли фібробласти і активне формування ними сполучної тканини, а в окремих ділянках ще і остеобласти

та новоутворені кісткові трабекули [16]. У той самий час Гурин А. Н. і співавтори на поверхні і всередині гранул β -трикальційфосфату на 30-ту добу після їх імплантації в дефект епіфізу стегнових кісток щурів спостерігали фібробласти, остеобласти та сформовану ними сполучну і переважно кісткову тканину регенерату [15]. Köhli M. спостерігав проникнення остеогенних клітин усередину біфазного матеріалу СГА- β -ТКФ-НМП-п на 4-му і 16-му тижні після його імплантації в дефект кістки склепіння черепа кролів [39].

На відміну від наведених прикладів у нашому дослідженні ми виявляли клітини остеобластичного диферону на всіх термінах спостереження, а клітини фібробластичного диферону – тільки на 15-ту і 30-ту добу експерименту як на зовнішній поверхні, так і всередині β -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п. При цьому остеогенні клітини утворювали там вогнища остео- і фіброгенезу. До ПГА-г також було встановлено тропність клітин остео- і фібробластичних диферонів, але, на відміну від інших препаратів, ці клітини виявлялися лише на зовнішній його поверхні, тоді як усередині імплантату ні клітин, ні вогнищ остео- і фіброгенезу нами не виявлено. Останній факт ми пов'язуємо з високою щільністю ПГА-г і відсутністю мікропор у його складі. Інколи ми також спостерігали і остеокласти, але переважно на поверхні новоутвореної кісткової тканини, а не на поверхні остеопластичних матеріалів. Можливо, це пов'язано зі складністю морфологічного виявлення остеокластів на поверхні імплантату.

Також слід зазначити, що розташування остеогенних клітинних елементів і утворення ними вогнищ остеогенезу як на поверхні, так і всередині кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів є доказом прояву їх остеокондуктивних властивостей, оскільки одним із визначень остеокондукції є здатність остеогенних клітин використовувати остеопластичний матеріал як платформу для прикріплення і генерації на

поверхні і в його порожнинах нової кісткової тканини [6]. Остання у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п мала звичайну для регенерату геометричну форму (як і у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком). На ранніх термінах спостереження це була переважно сітчаста, петляста структура, яку утворювали кісткові балочки, а потім з'являлися більш суцільні ділянки, які наближалися за формою і будовою до материнської кістки. На відміну від наведених препаратів, у ділянці імплантації β -ТКФ-б геометрична форма кісткової тканини мала принципову відмінність. На всіх термінах спостереження кісткова тканина регенерату була переважно представлена специфічними окремими і пов'язаними між собою округлими формуваннями, які і за формою, і за розмірами були прямими відбитками макропор β -ТКФ-б. Цей факт свідчить про те, що макропори імплантату слугували провідником для судин, клітинних елементів і кісткової тканини, що є доказом остеокондуктивного впливу β -ТКФ-б на репаративний остеогенез [19].

За допомогою проведеного мікроскопічного дослідження встановлено, що кісткова і сполучна тканина регенерату, які утворювалися безпосередньо на поверхні остеопластичних матеріалів і всередині їх макро- і мікропор, розділяли імплантати на окремі фрагменти і інтегрували у свої структури. При цьому слід зазначити, що на ранніх термінах спостереження на найбільш дрібні фрагменти був розділений та інтегрований у тканиноспецифічні структури регенерату біокомпозитний матеріал Кол-СГА-Г-г. Його консистенція порівняно з іншими досліджуваними матеріалами є м'якою, що, на наш погляд, і є поясненням його розділення на дрібні фрагменти вже на 15-ту добу експерименту. Всі інші препарати також піддавалися подрібненню на менші фрагменти, однак порівняно з Кол-СГА-Г-г ця швидкість була значно повільнішою. Так, наприклад, великі фрагменти ПГА-г можна було спостерігати на всіх термінах дослідження, β -ТКФ-г на 15–30-ту добу, а округла форма гранул СГА- β -ТКФ-НМП-п була збережена і на

120-ту добу експерименту. Макропори β -ТКФ-б заповнювалися кістковою і сполучною тканиною регенерату, а фрагменти остеопластичного матеріалу між порами інтегрувалися у їх структури. При цьому більш крупні фрагменти β -ТКФ-б можна було спостерігати на 15-ту добу, а в подальші терміни експерименту їх розмір значно зменшувався.

У нашому дослідженні ми також спостерігали безпосередню інтеграцію дрібних залишків досліджуваних остеопластичних матеріалів з кістковою тканиною регенерату, а між великими фрагментами імплантатів і кістковою тканиною регенерату до 30-ї доби експерименту залишався тонкий прошарок сполучної тканини. Таким чином, усі досліджувані кальцій-фосфатні матеріали добре інтегрували з тканинспецифічними структурами регенерату – як із кістковою на всіх термінах, так і зі сполучною тканиною на 15–30-ту добу експерименту.

На даному етапі написання розділу особливо хотілося зупинитися на біокомпозитному препараті Кол-СГА-Г-г, про який більшість дослідників повідомляють, що на його поверхні утворюється тільки кісткова тканина регенерату і що сполучної тканини на поверхні остеопластичного матеріалу вони не спостерігали [7, 8, 10, 16]. Подібної інформації про інші препарати у літературі ми не зустріли. За результатами нашого дослідження можемо стверджувати, що на поверхні імплантованого в дефект діяфізу стегнової кістки біокомпозитного кальцій-фосфатного матеріалу Кол-СГА-Г-г формувалася як кісткова на всьому терміні спостереження, так і сполучна тканина регенерату до 30-ї доби експерименту, а фрагменти імплантату добре інтегрували в їх структури.

Крім того, кісткова тканина регенерату, яка формувалася і дозрівала безпосередньо на поверхні досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів, характеризувалася наявністю у своїй структурі високого вмісту остеогенних клітин на 15–30-ту добу переважно первинних, а на 60–120-ту добу – вторинних остеобластів, остеоцитів, а інколи і остеокластів. Остеогенні

клітини мали кулясту, веретеноподібну, витягнуту, сплющену форму, а їх розмір (4–8 мкм) був дещо меншим за остеобласти та остеоцити (10–15 мкм). Первинні остеобласти забезпечували утворення грубоволокнистої кісткової тканини і перетворювалися на первинні остеоцити, які розташовувалися у кісткових лакунах і мали численні короткі відростки. Надалі грубоволокниста кісткова тканина піддавалася резорбції і на її місці остеогенні клітини диференціювалися у вторинні остеобласти. Останні також мали відростки, розташовувалися у кісткових лакунах або скупчувалися біля судин, які проростали пори остеопластичних матеріалів, або утворювалися на місці їх резорбції. Результатом життєдіяльності вторинних остеобластів була пластинчаста кісткова тканина, після формування якої остеобласти диференціювалися у вторинні остеоцити овальної форми з довгими відростками. Інколи виявлялися і остеокласти, але частіше на поверхні кісткової тканини, ніж на поверхні остеопластичного матеріалу. Зазначимо, що описана і наочно продемонстрована структура клітин кісткової тканини була можлива завдяки растровій електронній мікроскопії. Однак порівнюючи будову кісткової тканини регенерату, можна стверджувати, що вона не залежала від того, який із кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів був імплантований у дефект діяфізу стегнової кістки. Однаковою мірою це можна сказати і про сполучну тканину регенерату, яка у всіх досліджуваних тварин мала зрілу будову і складалася з фібробластів витягнутої форми, колагенових волокон і судин.

Одним із найважливіших властивостей кальцій-фосфатних матеріалів є їх здатність до резорбції із заміщенням новоутвореними тканинспецифічними структурами регенерату. У літературі представлені роботи про вплив Кол-СГА-Г-г, гранул, блока β -трикальційфосфату, СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г на загоєння кісткових дефектів. Однак такі дослідження були проведені переважно на губчастих кістках і кістках черепа,

а результати цих робіт опубліковані або з відсутністю даних морфометричних показників, або зі значною їх розбіжністю [15, 16, 19, 50].

Так, без зазначення морфометричних показників на 90-ту добу експерименту Берченко Г. Н. і співавтори [16] описували дрібні залишки Кол-СГА-Г-г у майже повному відновленому дефекті епіфізу стегнових кісток щурів, а Бушуєв А. М. [4] – його відновлення і повну резорбцію остеопластичного матеріалу через 6 місяців після імплантації Кол-СГА-Г-г.

Jensen C. S. і співавтори встановили майже повне зникнення гранул β -трикальційфосфату з дефекту кута нижньої щелепи карликових свиней на 60-ту добу, де їх кількість залишалася 2,5 % (від 0 до 5,1 %), а на 180-ту добу 0,8 % (від 0 до 2,5 %) [30]. У той самий час Gotterbarm T. і співавтори виявили 4,35 % залишків гранул β -трикальційфосфату навіть через рік після їх імплантації з колагеном у дефект епіфізу трубчастої кістки карликових свиней [28]. Клінічні дослідження А. В. Павленко і співавт. [9] свідчать, що після імплантації гранул β -трикальційфосфату в дефекті верхньої щелепи людини їх кількість через 4 місяці дорівнювала 20,81 %, а через 6 міс. – 6,72 %. При цьому частка кісткової тканини регенерату становила 40,59 % через 4 місяці і 51,88 % через 6 місяців, а за даними Гуріна О. М. і співавт., на 30-ту добу після імплантації β -трикальційфосфату у дірчастий дефект (діаметром 2 мм) епіфізу стегнової кістки щурів кількість новоутвореної кісткової тканини дорівнювала 62,00 % [17].

Остеопластичний матеріал β -ТКФ-б (β -трикальційфосфат, блок), за даними наукової інформації, здатен повністю піддатися резорбції. Однак термін, за який це відбувається, становить від 6 до 18 місяців [20]. Крім того, дослідження T. Stoll показали, що якщо імплантувати β -ТКФ-б з кістковим мозком у дефект великогомілкової кістки вівці, то через 6 тижнів його залишок становив 43,10 %, а якщо з кров'ю то 53,10 %. При цьому площа дефекту заповнювалася кістковою (16,50 % і 4,10 %) та сполучною (40,40 і 42,80 %) тканиною [55].

Schmidlin P. R. і співавтори спостерігали у дефекті лобової і тім'яної кісток кролів формування кісткової тканини регенерату безпосередньо на поверхні гранул СГА- β -ТКФ-НМП-п, які піддавалися поступовій резорбції. Однак відсоток кісткової тканини на 4-й і 16-й тиждень після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п у дефекті лобової і тім'яної кісток кролів був відносно малим ($20,16 \pm 5,27$ % і $22,40 \pm 5,54$ %) і, найголовніше, між ними не було достовірної різниці [32]. На думку авторів, одним із факторів, який міг на це вплинути, є мала швидкість резорбції кальцій-фосфатного матеріалу. Остання, на думку Lindgren і співавторів, може бути пов'язана з тим, що біфазний остеопластичний матеріал піддається резорбції за рахунок β -трикальційфосфатної фази препарату, в той час як гідроксилапатит тривалий час не розсмоктується і зберігає зайняту ним площу [24].

Повільна резорбція кальцій-фосфатних матеріалів з бичачої кістки була продемонстрована і іншими дослідниками, але на губчастих кістках і верхньої щелепи. Так, Mordenfeld A. et. all. і Sartori S. et. all. [37, 56] виявили залишки остеопластичного препарату у верхній щелепі людей через 10–11 років після його імплантації. У той самий час за допомогою гістологічного і морфометричного аналізу вони показали, що швидкість резорбції імпланту і його заміна кістковою тканиною регенерату становить 3,55 % на місяць у перші два роки і 0,58 % у подальші роки.

Під час проведення дослідження дефекту компактної кісткової тканини ми також спостерігали поступову резорбцію імплантованих у його порожнину кальцій-фосфатних матеріалів і їх заміну тканинспецифічними структурами регенерату. Однак у нашому дослідженні на 15-ту добу експерименту співвідношення кількості остеопластичного матеріалу, кісткової і сполучної тканини регенерату в ділянці імплантації Кол-СГА-Г становило $25,48 \pm 1,4$ % до $55,46 \pm 2,56$ % і $19,06 \pm 1,13$ %, у ділянці імплантації β -ТКФ-г – $33,57 \pm 1,53$ % до $47,32 \pm 2,29$ % і $19,11 \pm 0,95$ %, у ділянці імплантації β -ТКФ-б – $39,75 \pm 2,85$ % до $41,1 \pm 1,87$ % і $19,14 \pm 1,2$ %, у ділянці імплантації

СГА-β-ТКФ-НМП-п – $39,23 \pm 1,45$ % до $22,92 \pm 1,67$ % і $37,85 \pm 1,52$ % і в ділянці імплантації ПГА-г – $43,93 \pm 2,28$ до $34,00 \pm 1,45$ і $22,07 \pm 1,14$, а на 30-ту добу $16,39 \pm 0,93$ % до $69,16 \pm 2,9$ % і $14,45 \pm 1,1$ % у першому, $28,13 \pm 1,27$ % до $57,62 \pm 1,64$ % і $14,24 \pm 1,08$ % – у другому, $26,67 \pm 1,15$ % до $54,53 \pm 2,6$ % і $18,8 \pm 0,8$ % – у третьому, $35,23 \pm 1,49$ % до $34,25 \pm 1,64$ % і $30,51 \pm 1,63$ % – у четвертому і $42,61 \pm 1,55$ до $39,26 \pm 1,32$ і $18,13 \pm 0,99$ – у п'ятому випадках відповідно.

У наступні терміни спостереження сполучна тканина регенерату зникла, а у ділянці дефекту виявлялася лише кісткова тканина з інтегрованими у її структури залишками остеопластичних матеріалів. Співвідношення останніх на 60-ту добу експерименту склало $88,39 \pm 2,31$ до $11,61 \pm 2,31$ (для Кол-СГА-Г-г), $77,45 \pm 1,25$ до $22,55 \pm 1,25$ (для β-ТКФ-б), $74,28 \pm 2,06$ % до $25,72 \pm 2,06$ % (для β-ТКФ-г), $66,81 \pm 1,84$ до $33,19 \pm 1,84$ (для СГА-β-ТКФ-НМП-п), $59,19 \pm 1,69$ до $40,81 \pm 1,69$ (для ПГА-г), а на 120-ту добу $92,88 \pm 1,75$ до $7,12 \pm 1,75$ у першому, $82,35 \pm 1,09$ до $17,65 \pm 1,09$ – у другому, $81,69 \pm 1,54$ % до $18,31 \pm 1,54$ % – у третьому, $71,62 \pm 1,61$ до $28,37 \pm 1,61$ – у четвертому і $61,22 \pm 1,48$ до $38,78 \pm 1,48$ – у п'ятому випадках відповідно. При цьому в останній термін експерименту відбувалося майже повне відновлення ділянки дефекту, про що свідчило її заповнення пластинчастою кістковою тканиною, яка за будовою майже не відрізняється від материнської кістки. Єдина її відмінність полягає в наявності інтегрованих у свої структури залишків остеопластичних матеріалів (переважно у центральних відділах колишньої травми), а у ділянці імплантації β-ТКФ-б ще й геометричною формою.

Таким чином, вагомою різницею загоєння дефекту діяфізу стегнової кістки залежно від імплантованого кальцій-фосфатного матеріалу була динаміка швидкості їх резорбції і формування тканиноспецифічних структур регенерату.

Так, у перший термін спостереження (15-та доба) у ділянці дефекту в рейтингу кількості залишку імплантованого матеріалу від найменшої до найбільшої розмістилися Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п, β -ТКФ-б і ПГА-г (рис. 4.1). Як видно з наведеного графіка, найменша кількість остеопластичного матеріалу спостерігалася у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, яка була на 24,09 % ($p < 0,05$) менша за β -ТКФ-г, на 35,04 % ($p < 0,05$) – за СГА- β -ТКФ-НМП-п, на 35,89 % ($p < 0,05$) – за β -ТКФ-б і на 41,99 % ($p < 0,05$) – за ПГА-г.

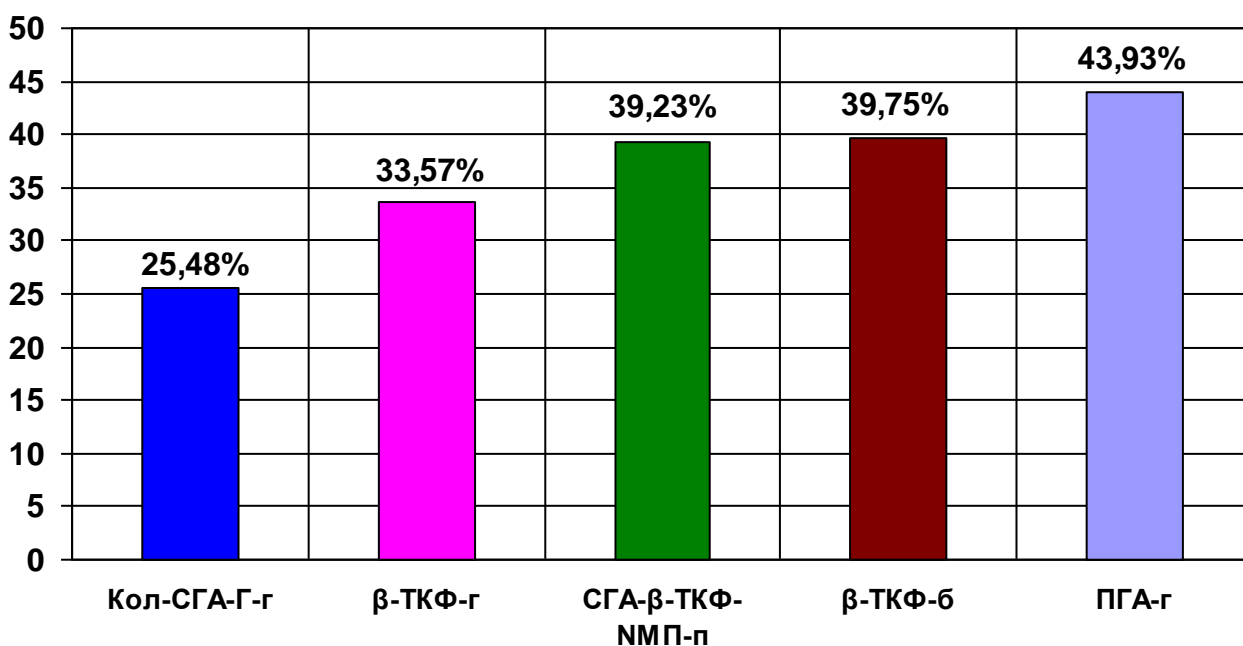


Рис. 4.1. Порівняння відсоткової кількості залишків кальцій-фосфатних матеріалів у ділянці дефекту діафізу стегнової кістки шурів на 15-ту добу після їх імплантації.

Відповідно кількість, яку займав у ділянці дефекту кальцій-фосфатний препарат β -ТКФ-г, була на 14,42 % ($p > 0,05$) меншою за СГА- β -ТКФ-НМП-п, на 15,54 % ($p < 0,05$) – за β -ТКФ-б і на 23,58 % ($p < 0,05$) – за ПГА-г, а площа, яку в ділянці дефекту займали остеопластичні матеріали СГА- β -ТКФ-НМП-п і β -ТКФ-б, була майже однаковою та на 10,69 % ($p > 0,05$) і 9,51 % ($p > 0,05$) менше – за ПГА-г.

На 30-ту добу експерименту в рейтингу найбільшої швидкості резорбції і найменшої кількості імплантату в ділянці дефекту перше місце

посів Кол-СГА-Г-г, а потім β -ТКФ-б з β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г (рис. 4.2). При цьому Кол-СГА-Г-г у ділянці імплантації займав на 38,54 % ($p < 0,05$) меншу площу, ніж β -ТКФ-б, на 41,73 % ($p < 0,05$) – ніж β -ТКФ-г, на 53,47 % ($p < 0,05$) – ніж СГА- β -ТКФ-НМП-п і на 61,53 % ($p < 0,05$) – ніж ПГА-г.

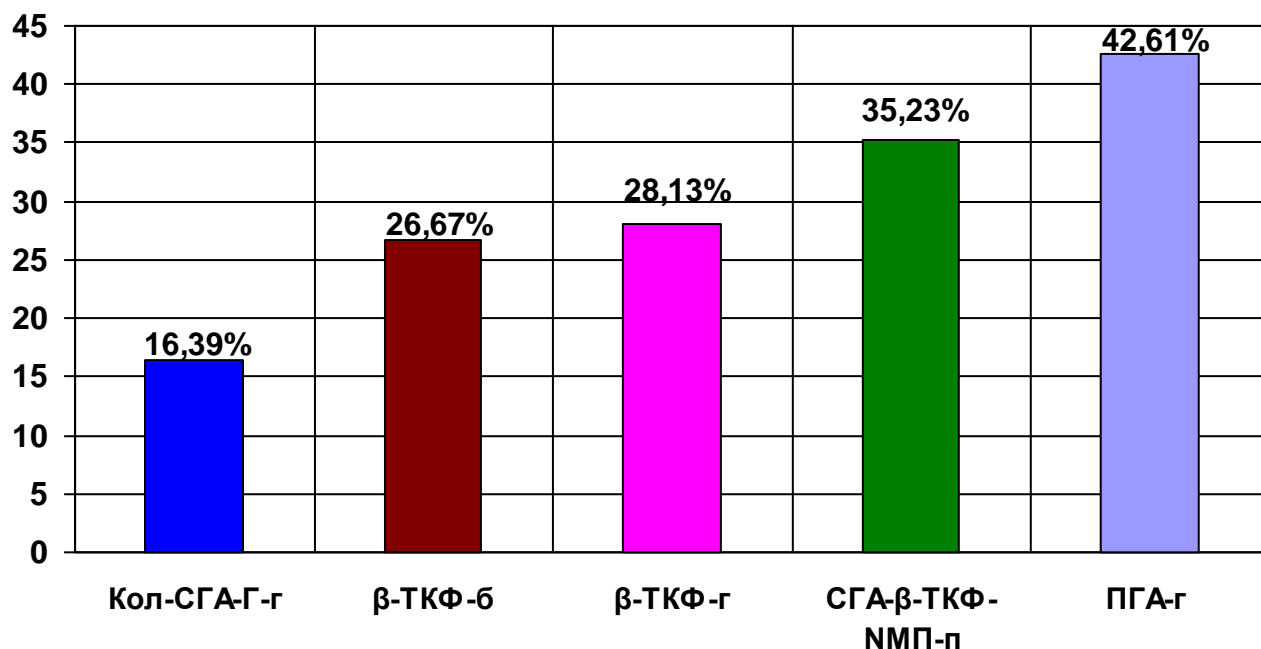


Рис. 4.2. Порівняння відсоткової кількості залишків кальцій-фосфатних матеріалів у ділянці дефекту стегнової кістки щурів на 30-ту добу після їх імплантації.

Площа β -ТКФ-б і β -ТКФ-г не мала достовірної різниці, однак вона була на 24,29 % ($p < 0,05$) і 20,15 % ($p < 0,05$) меншою за СГА- β -ТКФ-НМП-п і на 37,4 % ($p < 0,05$) і 33,98 % ($p < 0,05$) за ПГА-г. У свою чергу, площу, яку в ділянці дефекту займав СГА- β -ТКФ-НМП-п, була на 17,31 % ($p < 0,05$) меншою, ніж ПГА-г. Під час аналізу площі імплантованих матеріалів особливо привернув увагу препарат β -ТКФ-б, який на 15-ту добу експерименту займав 4-те місце за кількістю його залишку в ділянці дефекту стегнової кістки, а на 30-ту добу він уже посів друге місце, випередивши β -ТКФ-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п.

На 60-ту добу експерименту продовжилася тенденція до зменшення залишків кальцій-фосфатних матеріалів у ділянці їх імплантації, а також зберігся їх рейтинг у цьому процесі. Так, площа, яку займав Кол-СГА-Г-г, була на 48,51 % ($p < 0,05$) меншою за β -ТКФ-б, на 54,86 % ($p < 0,05$) – за β -ТКФ-г, на 65,01 % ($p < 0,05$) – за СГА- β -ТКФ-НМП-п і на 71,55 % ($p < 0,05$) – за ПГА-г (рис. 4.3).

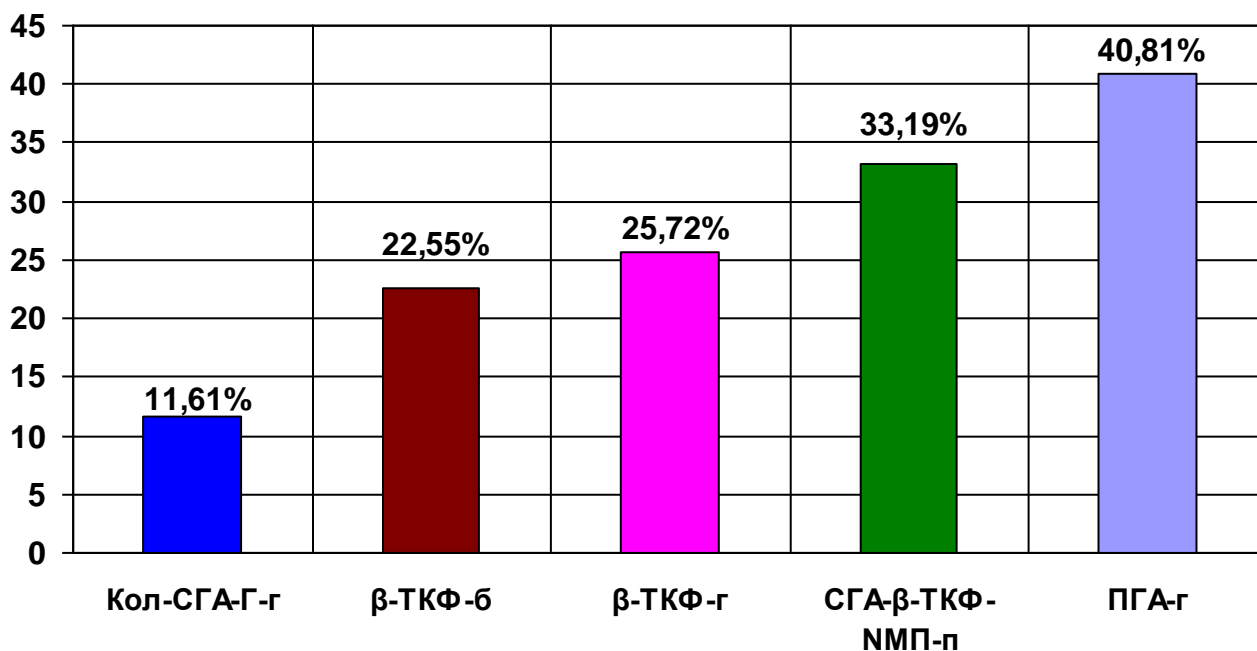


Рис. 4.3. Порівняння відсоткової кількості залишків кальцій-фосфатних матеріалів у ділянці дефекту стегнової кістки щурів на 60-ту добу після їх імплантації.

Кількісні показники β -ТКФ-б і β -ТКФ-г не мали достовірної різниці, хоча незначне переважання (на 12,32 % ($p > 0,05$)) у швидкості резорбції, як і на 30-ту добу експерименту, було у препараті β -ТКФ-б. Однак при цьому кальцій-фосфатні матеріали β -ТКФ-б і β -ТКФ-г займали площу, яка на 32,05 % ($p < 0,05$) і на 22,5 % ($p < 0,05$) була меншою, ніж СГА- β -ТКФ-НМП-п, і на 44,74 % ($p < 0,05$) і на 36,97 % ($p < 0,05$), ніж ПГА-г. У свою чергу, кількість біфазного матеріалу СГА- β -ТКФ-НМП-п поступалася на 18,67 % ($p < 0,05$) кількості, яку в ділянці дефекту займав ПГА-г.

На 120-ту добу експерименту в ділянці імплантації жодний кальцій-фосфатний матеріал не піддався повній резорбції, а найменша його кількість була виявлена в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г (7,12±1,75 %), потім β -ТКФ-б (17,65±1,09 %), β -ТКФ-г (18,31±1,54 %), СГА- β -ТКФ-НМП-п (28,37±1,61 %) і ПГА-г (38,78±1,48 %) (рис. 4.4).

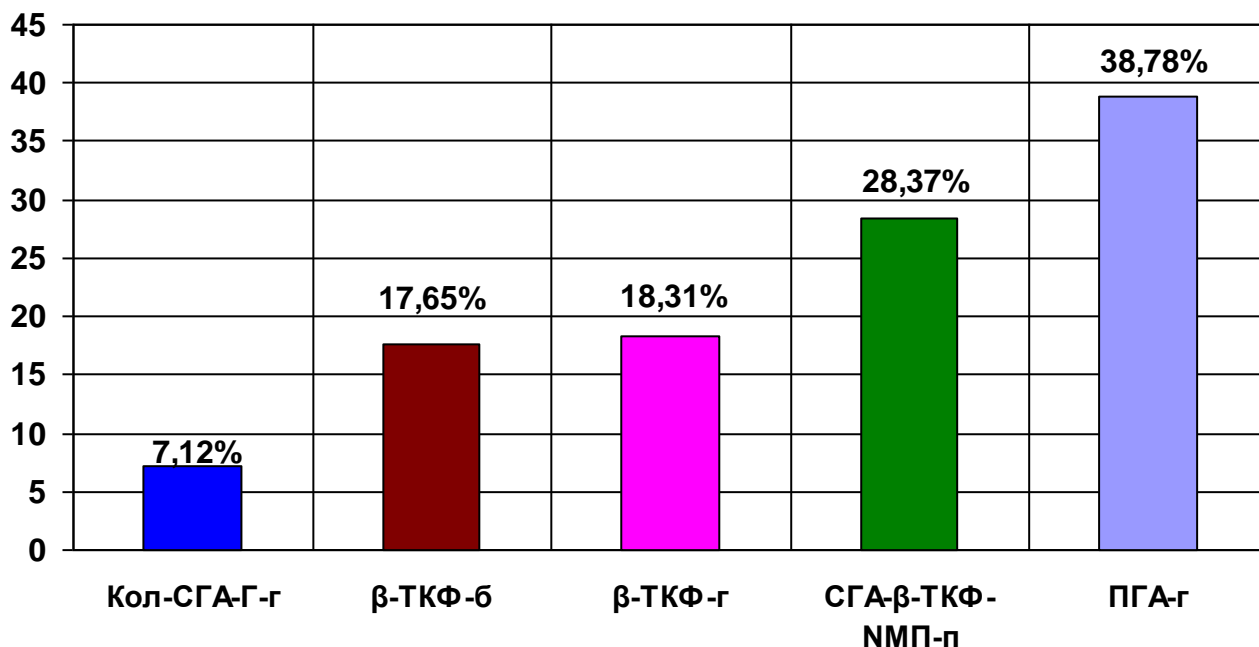


Рис. 4.4. Порівняння відсоткової кількості залишків кальцій-фосфатних матеріалів у ділянці дефекту стегнової кістки щурів на 120-ту добу після їх імплантації.

При цьому, площа, яку займав Кол-СГА-Г-г, була на 59,66 % ($p < 0,05$) меншою, ніж β -ТКФ-б, на 61,11 % ($p < 0,05$) – ніж β -ТКФ-г, на 74,9 % ($p < 0,05$) – ніж СГА- β -ТКФ-НМП-п і на 81,64 % ($p < 0,05$) – ніж ПГА-г. Кількість β -ТКФ-б і β -ТКФ-г у ділянці імплантації була майже однаковою, однак на 37,78 % ($p < 0,05$) і на 35,45 % ($p < 0,05$) меншою, ніж СГА- β -ТКФ-НМП-п та на 54,48 % ($p < 0,05$) і 52,78 % ($p < 0,05$), ніж ПГА-г. У свою чергу залишок кальцій-фосфатного матеріалу СГА- β -ТКФ-НМП-п у ділянці його імплантації був на 26,84 % ($p < 0,05$) меншим за ПГА-г.

Морфометричне дослідження також дало можливість встановити швидкість резорбції досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів залежно від терміну спостереження. Однак слід зазначити, що остеопластичні

матеріали не заповнювали на 100 % усю порожнину дефекту і, напевно, після імплантації вони займали неоднакову її площу. Це твердження пов'язане з особливістю розміру, геометричної форми кальцій-фосфатних матеріалів і дефекту. Тому для більш точного аналізу динаміки швидкості резорбції імплантатів ми взяли за точку відліку показники 15-ї доби експерименту. Підрахунок показав, що на 30-ту добу кількість біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г зменшувалася на 35,67 % ($p < 0,05$), на 60-ту – на 54,43 % ($p < 0,05$) і на 120-ту – на 72,05 % ($p < 0,05$) від показника 15-ї доби. Відповідно на 30-ту, 60-ту, 120-ту добу кальцій-фосфатні матеріали β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п, ПГА-г зменшувалися зі швидкістю 32,9 % ($p < 0,05$), 43,27 % ($p < 0,05$), 55,59 % ($p < 0,05$) – у першому, 16,2 % ($p < 0,05$), 23,38 % ($p < 0,05$), 45,45 % ($p < 0,05$) – у другому, 10,19 % ($p > 0,05$), 15,39 % ($p < 0,05$), 27,68 % ($p < 0,05$) – у третьому і 3 % ($p > 0,05$), 7,1 % ($p > 0,05$), 11,72 % ($p > 0,05$) – у четвертому випадку від показників 15-ї доби експерименту (рис. 4.5).

Таким чином, проведене морфометричне дослідження встановило, що рейтинг від найменшої кількості імплантованого кальцій-фосфатного матеріалу до найбільшої на 15-ту добу експерименту склав Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п, β -ТКФ-б, ПГА-г, а починаючи з 30-ї доби і до кінця експерименту – Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г. На підставі морфометричного вимірювання також встановлена швидкість резорбції імплантатів, яка на всіх термінах спостереження найбільшою була у кальцій-фосфатного матеріалу Кол-СГА-Г-г, а потім у β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г. Крім того, аналізуючи цифрові показники швидкості резорбції, можна зазначити, що остання для всіх матеріалів на ранніх термінах переважала над швидкістю у більш пізні терміни експерименту.

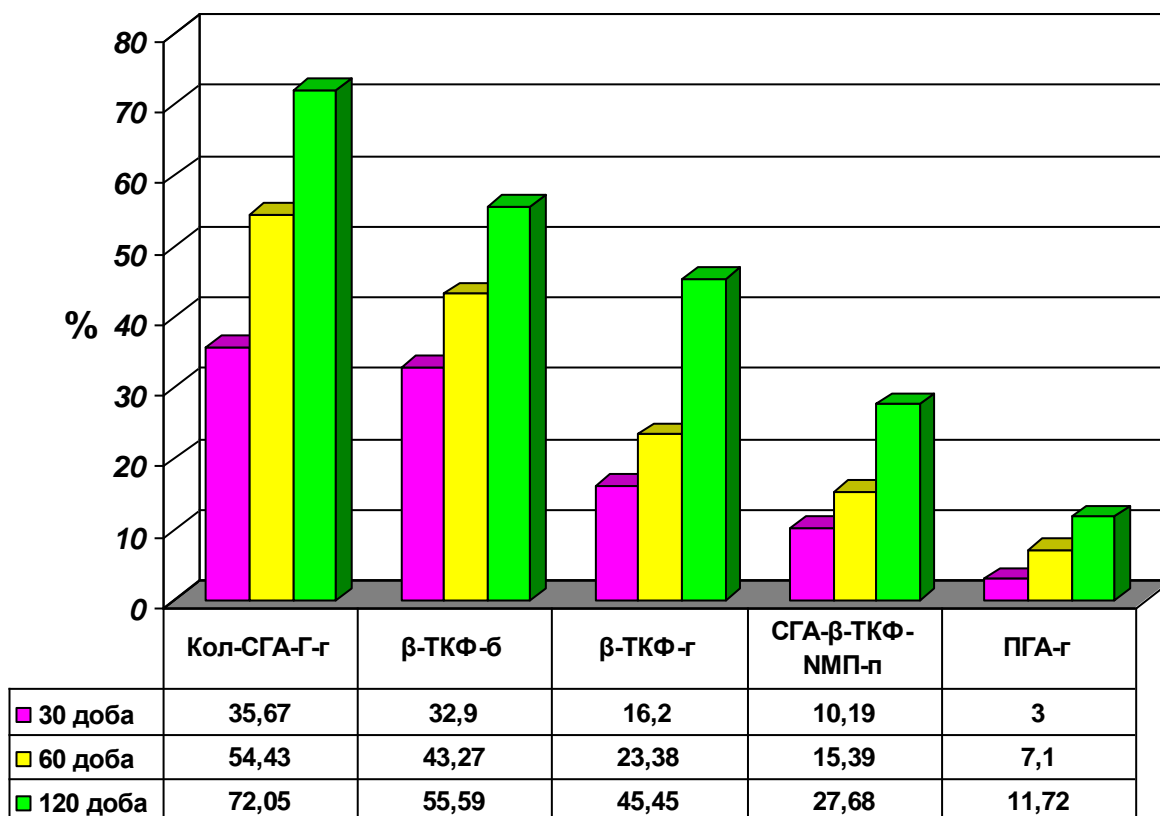


Рис. 4.5. Швидкість резорбції кальцій-фосфатних матеріалів у дефекті діафізу стегнових кісток щурів. Діаграма показує динаміку відсоткового зменшення кількості остеопластичних матеріалів від показників 15-ї доби експерименту.

Паралельно з резорбцією остеопластичних матеріалів відбувалося їх заміщення тканинспецифічними структурами регенерату, а швидкість їх утворення в порожнині дефекту залежала від імплантованого кальцій-фосфатного препарату і швидкості його резорбції. Так, на 15-ту добу експерименту найбільша кількість кісткової тканини виявлена у ділянці імплантації біоматеріалу Кол-СГА-Г-г, потім β-ТКФ-г, β-ТКФ-б, ПГА-г і СГА-β-ТКФ-НМП-п (рис. 4.6). При цьому площа кісткової тканини в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г була на 14,67 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-г, на 25,89 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-б, на 38,69 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г, і на 58,67 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п. У свою чергу, площа кісткової тканини в ділянці імплантації β-ТКФ-г була на 13,14 % ($p < 0,05$),

28,14 % ($p < 0,05$) і 51,56 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-б, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п. Кількість кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-б переважала на 17,27 % ($p < 0,05$) і 44,23 % ($p < 0,05$) над її кількістю в ділянці імплантації ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п, а в ділянці імплантації ПГА-г площа кісткової тканини була на 32,58 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п.

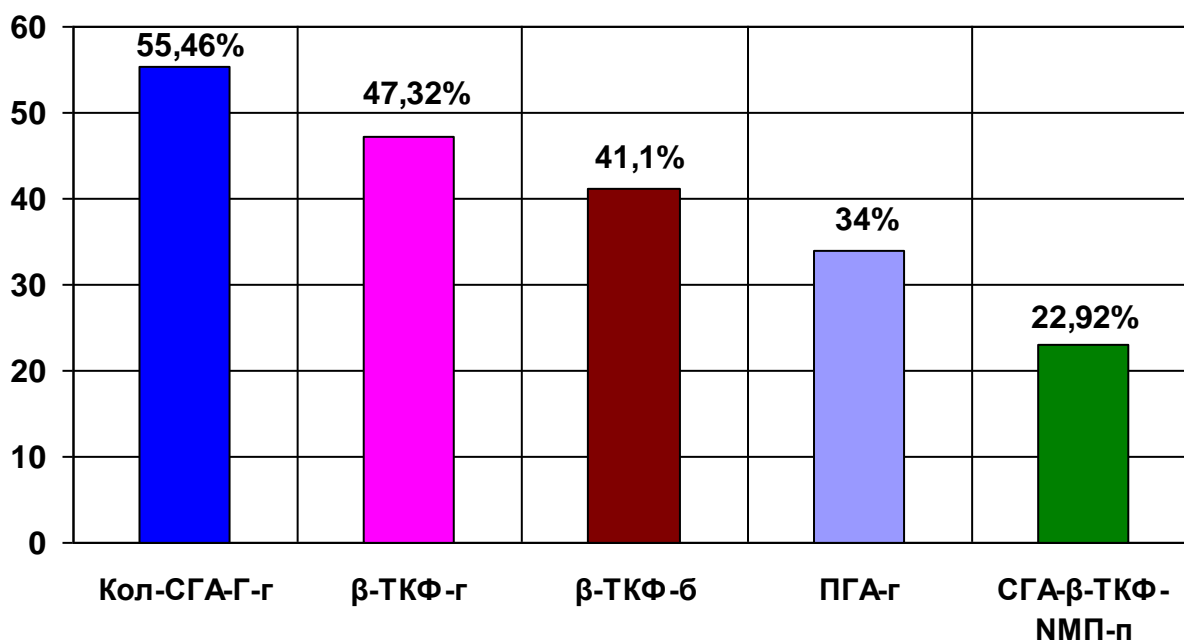


Рис. 4.6. Порівняння відсоткової кількості новоутвореної кісткової тканини на 15-ту добу експерименту залежно від імплантованого в порожнину дефекту діяфізу стегнової кістки кальцій-фосфатного матеріалу.

На 30-ту добу експерименту відбулося збільшення площі кісткової тканини регенерату у всіх експериментальних групах, а рейтинг за кількістю її новоутворення залишився таким, як і на 15-ту добу експерименту (рис. 4.7). При цьому площа кісткової тканини в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г була на 16,68 % ($p < 0,05$) більшою за площу кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-г, на 21,15 % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації β -ТКФ-б, на 43,23 % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації ПГА-г і на 50,47 % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Кількість сформованої кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-г і β -ТКФ-б не мала достовірної

різниці, однак перевищувала на 31,86 % ($p < 0,05$) і 28 % ($p < 0,05$) її кількість у ділянці імплантації ПГА-г та на 40,55 % ($p < 0,05$) і 37,19 % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. У свою чергу, площа кісткової тканини в ділянці імплантації ПГА-г була на 12,76 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п.

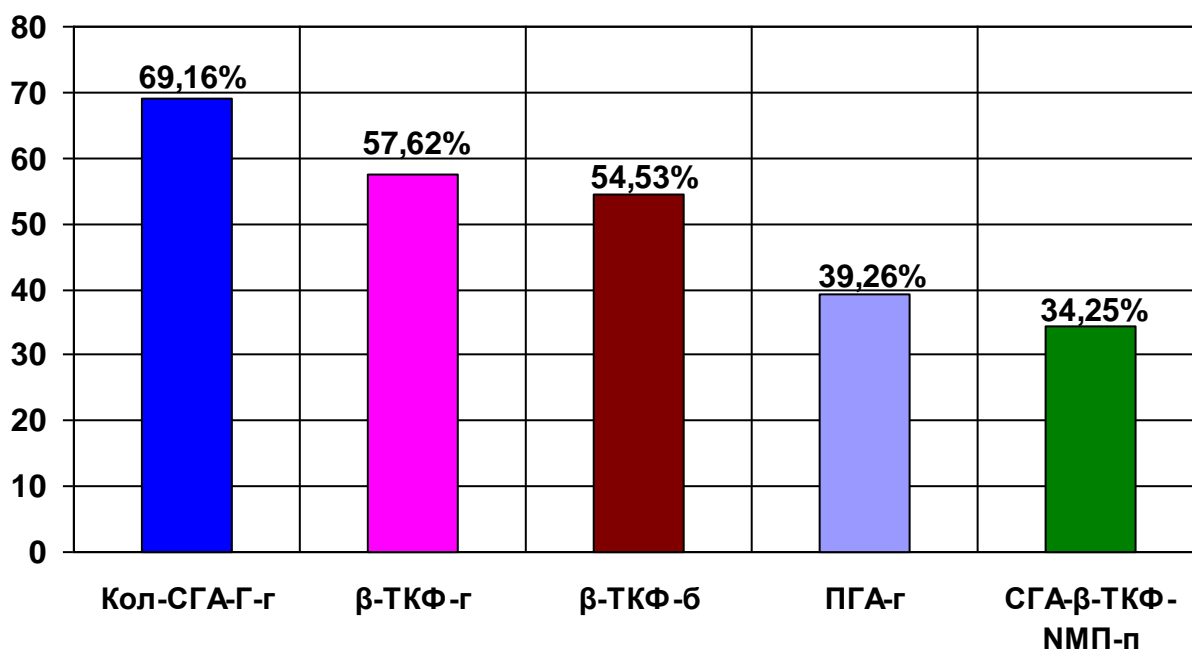


Рис. 4.7. Порівняння відсоткової кількості новоутвореної кісткової тканини на 30-ту добу експерименту залежно від імпантованого у порожнину дефекту діяфізу стегнової кістки кальцій-фосфатного матеріалу.

На 60-ту добу експерименту тривав процес збільшення площі кісткової тканини регенерату. Однак у рейтингу від найбільшої кількості кісткової тканини до найменшої відбулася зміна. Кількісний показник кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-б перемістився з третього місця на друге, дещо випередивши групу тварин з імпантованим β -ТКФ-г, а кількість кісткової тканини у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п перевищила аналогічний показник у тварин з імпантованим ПГА-г, перемістившись з п'ятого на четверте місце (рис. 4.8).

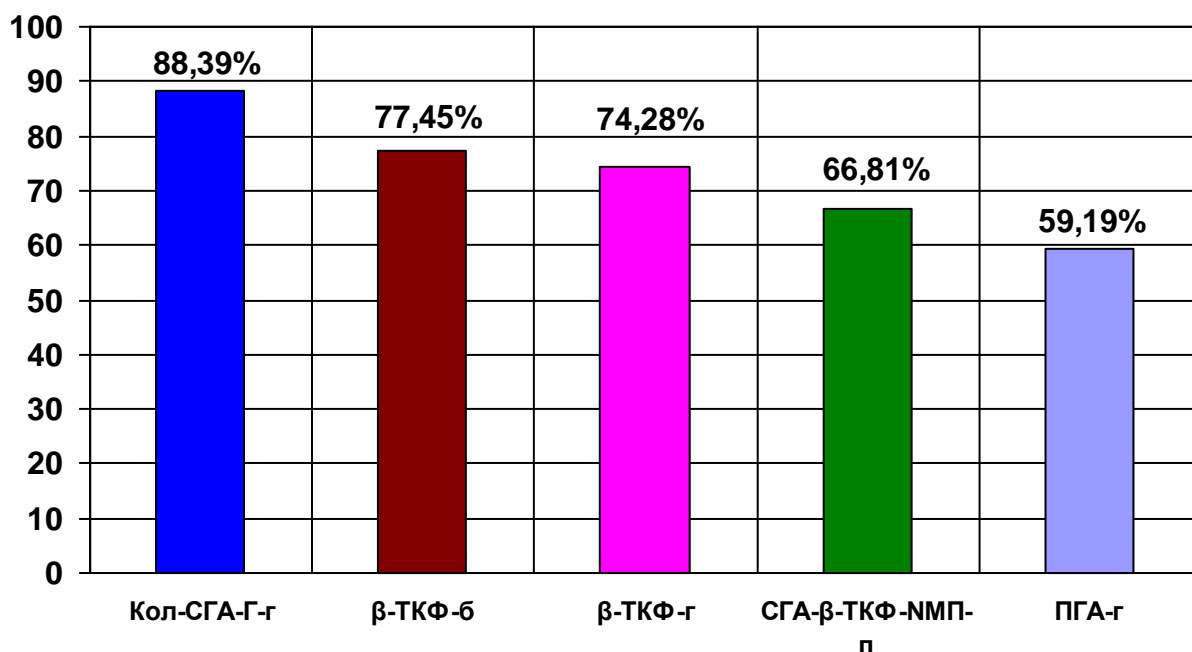


Рис. 4.8. Порівняння відсоткової кількості новоутвореної кісткової тканини на 60-ту добу експерименту залежно від імплантованого в порожнину дефекту діафізу стегнової кістки кальцій-фосфатного матеріалу.

При цьому площа кісткової тканини в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, була, як і раніше, максимальною і на 12,37 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-б, на 15,96 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-г, на 24,41 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п і на 33,03 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. Кількість кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-б на 4,09 % ($p > 0,05$) перевищувала її кількість у ділянці імплантації β -ТКФ-г, на 13,73 % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п і на 23,57 % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації ПГА-г. Площа кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-г була на 10,05 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, і на 20,31 % ($p < 0,05$), ніж у ділянці імплантації ПГА-г, а кількість кісткової тканини в ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п перевищила на 11,4 % ($p < 0,05$) її кількість у ділянці імплантації ПГА-г.

В останній термін спостереження (120-та доба) перше місце в рейтингу за кількістю новоутвореної кісткової тканини зайняла ділянка з імплантованим кальцій-фосфатним матеріалом Кол-СГА-Г-г, потім β -ТКФ-б з β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г (рис. 4.9).

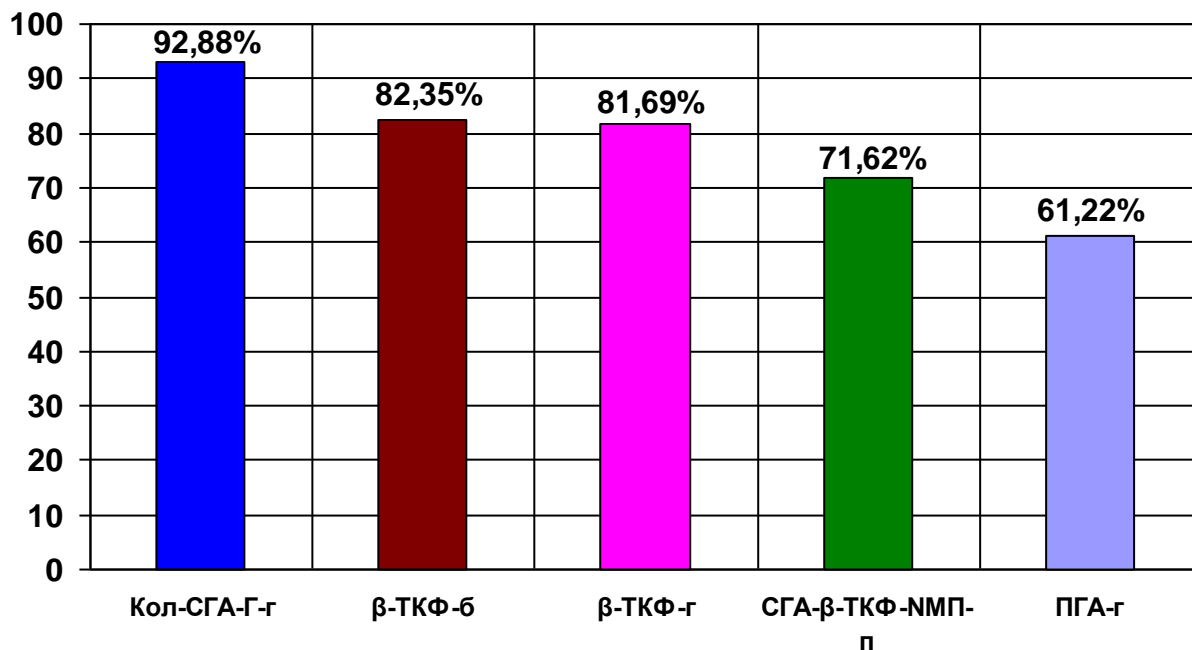


Рис. 4.9. Порівняння відсоткової кількості новоутвореної кісткової тканини залежно від імплантованого в порожнину дефекту діафізу стегнової кістки кальцій-фосфатного матеріалу на 120-ту добу експерименту.

При цьому площа кісткової тканини у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г перевищувала на 11,33 % ($p < 0,05$) площу кісткової тканини у ділянці імплантації β -ТКФ-б, на 12,04 % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації β -ТКФ-г, на 22,88 % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п і на 34,08 ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації ПГА-г. Кількість новоутвореної кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-б і β -ТКФ-г була майже однаковою, але на 13,02 % ($p < 0,05$) і 12,32 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п та на 25,65 % ($p < 0,05$) і 25,05 % ($p < 0,05$), ніж у ділянці імплантації ПГА-г. У свою чергу, площа, яку займала кісткова тканина в ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, була на 14,52 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації ПГА-г.

Таким чином, проведений морфометричний підрахунок кількості кісткової тканини встановив, що рейтинг від найбільшої її кількості до найменшої на 15-30-ту добу експерименту склали ділянки імплантації Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, β -ТКФ-б, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п, а починаючи з 60-ї доби і до кінця експерименту – Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б з β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г. При цьому треба зазначити, що геометрична форма β -трикальційфосфату (блок, гранули) суттєво не впливала на швидкість його резорбції і утворення кісткової тканини регенерату оскільки площа останніх (кальцій-фосфатних матеріалів і кісткової тканини регенерату) у ділянці дефекту діафізу стегнової кістки тварин двох досліджуваних груп починаючи з 30-ї доби і до кінця експерименту були майже однакові.

Кількість кісткової тканини, яка утворилася в ділянці імплантації кальцій-фосфатних матеріалів, ми також порівнювали з її кількістю в ділянці дефекту, який загоювався під кров'яним згустком. На 15-ту добу експерименту в ділянці імплантації біокомпозитного препарату Кол-СГА-Г-г визначається більша кількість ($55,46 \pm 2,56$ %) ($p > 0,05$), у ділянці імплантації β -ТКФ-г – однакова ($47,32 \pm 2,29$ %) ($p > 0,05$), а у ділянці імплантації β -ТКФ-б ($41,1 \pm 1,87$ %) ($p < 0,05$), ПГА-г ($34,00 \pm 1,45$ %) ($p < 0,05$) і СГА- β -ТКФ-НМП-п ($22,92 \pm 1,67$ %) ($p < 0,05$) – менша кількість кісткової тканини порівняно з тваринами, в яких дефект загоювався під кров'яним згустком ($47,66 \pm 2,3$ %) (рис. 4.10). На 30-ту, 60-ту і 120-ту добу тварини, чий дефект загоювався під кров'яним згустком, за кількістю кісткової тканини ($75,94 \pm 2,72$ %, $82,63 \pm 1,48$ %, 100 %) на $24,12$ % ($p < 0,05$), $10,1$ % ($p < 0,05$), $18,31$ % ($p < 0,05$) випереджали ділянку імплантації β -ТКФ-г, на $28,19$ % ($p < 0,05$), $6,26$ % ($p < 0,05$), $17,65$ % ($p < 0,05$) – ділянку імплантації β -ТКФ-б, на $48,3$ % ($p < 0,05$), $28,36$ % ($p < 0,05$), $38,78$ % ($p < 0,05$) – ділянку імплантації ПГА-г і на $54,89$ % ($p < 0,05$), $19,14$ % ($p < 0,05$), $28,37$ % ($p < 0,05$) – ділянку імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. У свою чергу, у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г на 30-ту добу експерименту площа, яку займала кісткова тканина, була на $8,92$ % ($p < 0,05$) меншою, на 60-ту

добу, навпаки, на 6,97 % ($p > 0,05$) більшою, а на 120-ту добу знову на 7,12 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у тварин контрольної групи. Таким чином, з 30-ї доби і до кінця експерименту у тварин, яким імплантували кальцій-фосфатні матеріали (окрім 60-ї доби у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г), кількість кісткової тканини була достовірно меншою, ніж у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком.

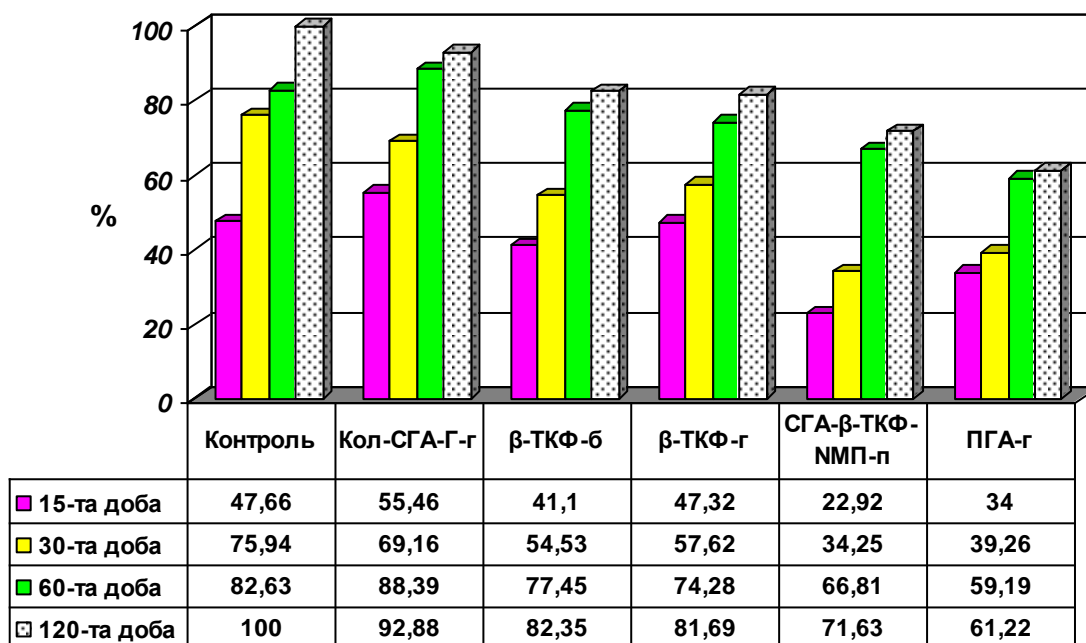


Рис. 4.10. Порівняння відсоткової кількості кісткової тканини у тварин контрольної і експериментальних груп.

На нашу думку, це пов'язано з тим, що у тварин експериментальних груп значну площу дефекту займали імплантовані кальцій-фосфатні матеріали, які не піддалися резорбції і тому не могли бути заміщені кістковою тканиною регенерату. По-друге, дефект діяфізу стегнової кістки, який загоювався під кров'яним згустком, не був критичного розміру, і тварини були без явних ознак певної патології. Тому зрозуміло, що в цих умовах дефект діяфізу стегнової кістки може загоїтися самостійно без додаткового лікування. Однак треба зазначити, що в нашому експерименті ми не ставили собі за мету визначити, який препарат кращий для лікування кісткового дефекту в умовах остеогенної недостатності, що відбувається, наприклад, при критичному дефекті або при похилому віці, спадкових

захворюваннях сполучної тканини, остеомієліті та ін. Нагадаємо, що метою нашого дослідження було встановлення рейтингу морфологічних характеристик динаміки регенераторного процесу в експериментальному дефекті компактної кісткової тканини залежно від імплантованого в його порожнину кальцій-фосфатного остеопластичного матеріалу, які різняться між собою за походженням, складом, виробником і формою випуску. Тобто, якщо є роботи, що досліджують вплив препаратів під час остеогенної недостатності, то наша робота була спрямована на дослідження реакції відносно «нормальної» кісткової тканини (без остеогенної недостатності) на імплантовані кальцій-фосфатні матеріали.

При цьому, аналізуючи питання кількості кісткової тканини регенерату, ми пропонуємо поглянути на нього з іншої точки зору. Досліджувані нами імпланти є замісниками кісткової тканини і в умовах нестачі цієї тканини вони повинні її ліквідувати. Зрозуміло, що ця ліквідація обов'язково повинна відбуватися в умовах доброї інтеграції остеопластичного матеріалу з кістковою тканиною, яка утворюється у ділянці перелому або дефекту кістки. У нашому експерименті безпосередньо на поверхні всіх досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів формувалася кісткова тканина регенерату, що свідчить про добру їх інтеграцію. Таким чином, досліджувані нами кальцій-фосфатні препарати є замісниками кісткової тканини, після імплантації займають певну площу дефекту, добре інтегрують з кістковою тканиною регенерату, відповідно разом функціонують як одне ціле. Тому, якщо, наприклад, урахувати кількість, яку займають у ділянці дефекту кісткова тканина регенерату разом з імплантованими кальцій-фосфатними матеріалами, то отримаємо, що площа останніх є значно більшою, ніж площа кісткової тканини у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком. Винятком у нашому дослідженні є 120-та доба, де кісткова тканина у дефекті, який загоювався під кров'яним згустком, і кісткова тканина разом з імплантованими матеріалами займають

однакову площу дефекту (100 %), а також ділянка імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п на 30-ту добу експерименту, де кількість кісткової тканини регенерату разом з імплантатом не досягають показника площі кісткової тканини тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком. Однак при цьому в інші терміни експерименту площа кісткової тканини разом з СГА-β-ТКФ-НМП-п є значно більшою, ніж площа кісткової тканини в дефекті, який загоювався під кров'яним згустком (рис. 4.11).

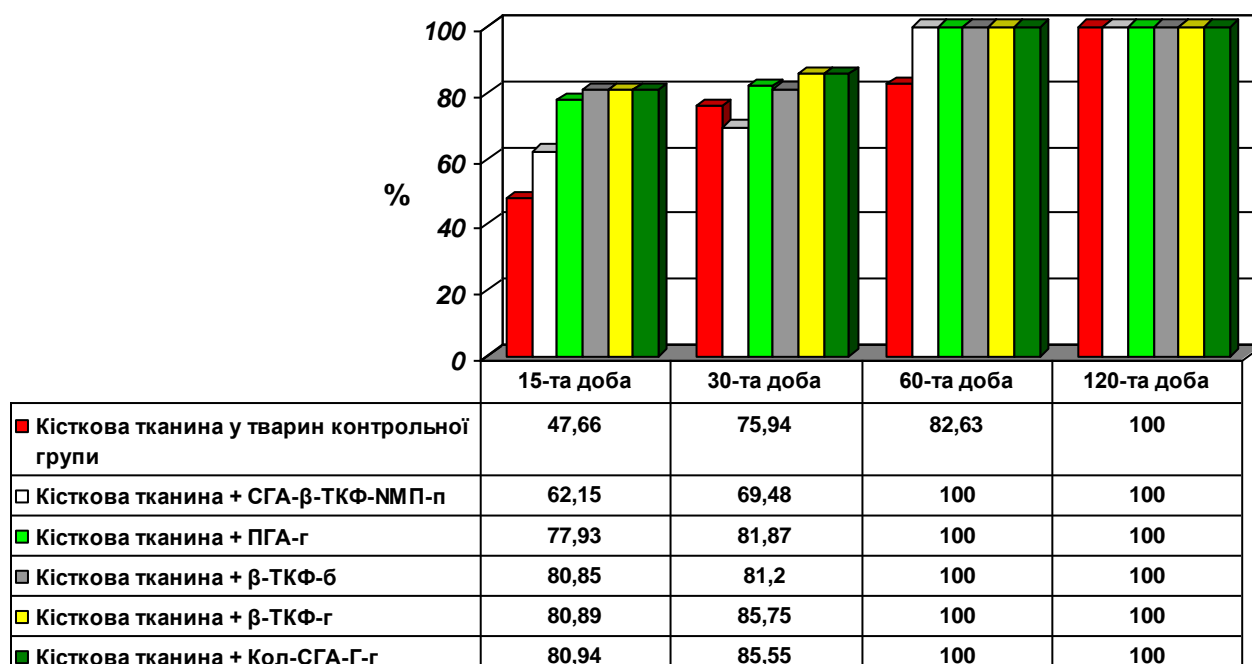


Рис. 4.11. Порівняння відсоткової кількості кісткової тканини в дефекті, який загоювався під кров'яним згустком з кількістю кісткової тканини разом з кальцій-фосфатними матеріалами у тварин експериментальних груп.

Слід зазначити, що кальцій-фосфатні матеріали, піддаючись резорбції, заміщувалися не тільки кістковою, але й сполучною тканиною регенерату. На 15-ту добу експерименту в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г ($19,06 \pm 1,13$ %), β-ТКФ-б ($19,14 \pm 1,2$ %), β-ТКФ-г ($19,11 \pm 0,95$ %) і ПГА-г ($22,07 \pm 1,14$ %) кількість сполучної тканини була однаковою, але майже у два рази меншою ($p < 0,05$), ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п ($37,85 \pm 1,52$ %) (рис. 4.12).

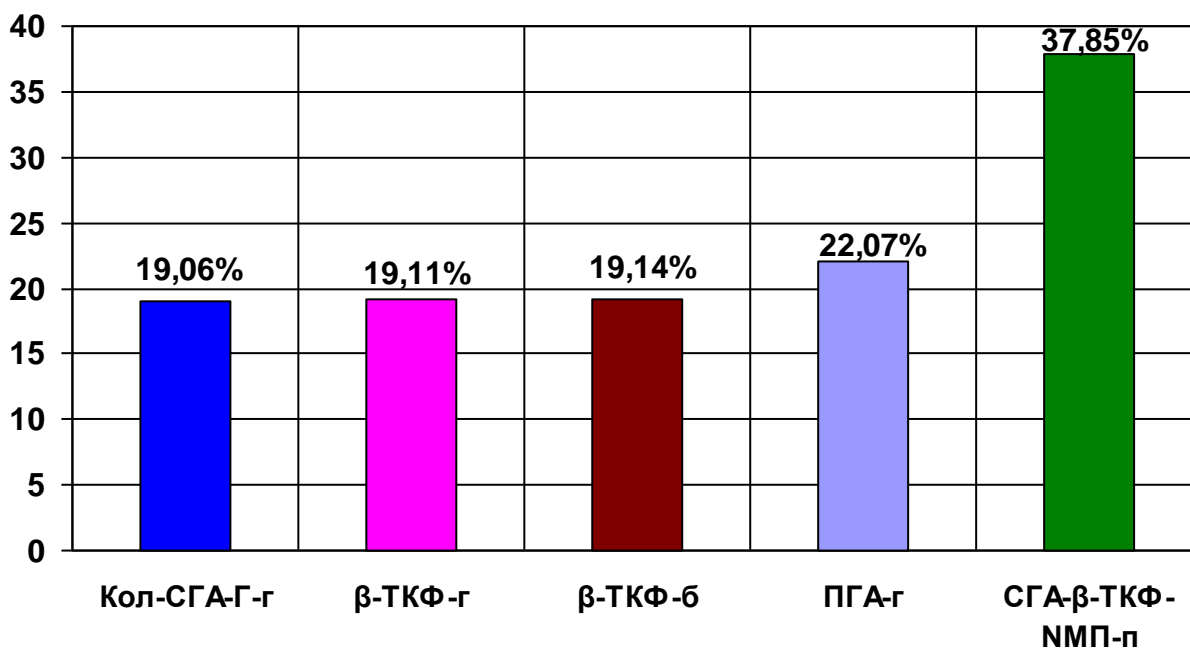


Рис. 4.12. Порівняння відсоткової кількості сполучної тканини регенерату залежно від імплантованого у порожнину дефекту діяфізу стегнової кістки кальцій-фосфатного матеріалу на 15-ту добу експерименту.

30-та доба експерименту була останнім терміном виявлення в ділянці імплантації кальцій-фосфатних матеріалів сполучної тканини і порівняно з 15-ю добою у всіх експериментальних групах вона зменшилася. При цьому за допомогою морфометричного методу було встановлено, що площа, яку займала сполучна тканина в ділянці імплантації β-ТКФ-г ($14,24 \pm 1,08$ %) і Кол-СГА-Г-г ($14,45 \pm 1,1$ %), була однаковою, але на 21,45 % ($p < 0,05$) і 20,29 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у ділянці імплантації ПГА-г ($18,13 \pm 0,99$ %), на 21,67 % ($p < 0,05$) і 20,51 % ($p < 0,05$), ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-б ($18,8 \pm 0,8$ %), на 53,32 % ($p < 0,05$) і 52,63 % ($p < 0,05$), ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п ($30,51 \pm 1,63$ %). Площа, яку займала сполучна тканина в ділянці імплантації ПГА-г і β-ТКФ-б, була також однаковою, однак на 40,57 % ($p < 0,05$) і 40,41 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п.

Таким чином, у рейтингу за кількістю сполучної тканини від найменшої до найбільшої перше місце на 15-ту добу експерименту посіли

ділянки з імпантованими кальцій-фосфатними матеріалами Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б, β -ТКФ-г і ПГА-г, а друге – з СГА- β -ТКФ-НМП-п. На 30-ту добу ділянка з імпантованим β -ТКФ-г і Кол-СГА-Г-г посіла перше місце, потім ділянка з імпантованим ПГА-г і β -ТКФ-б і останнє місце з СГА- β -ТКФ-НМП-п (рис. 4.13).

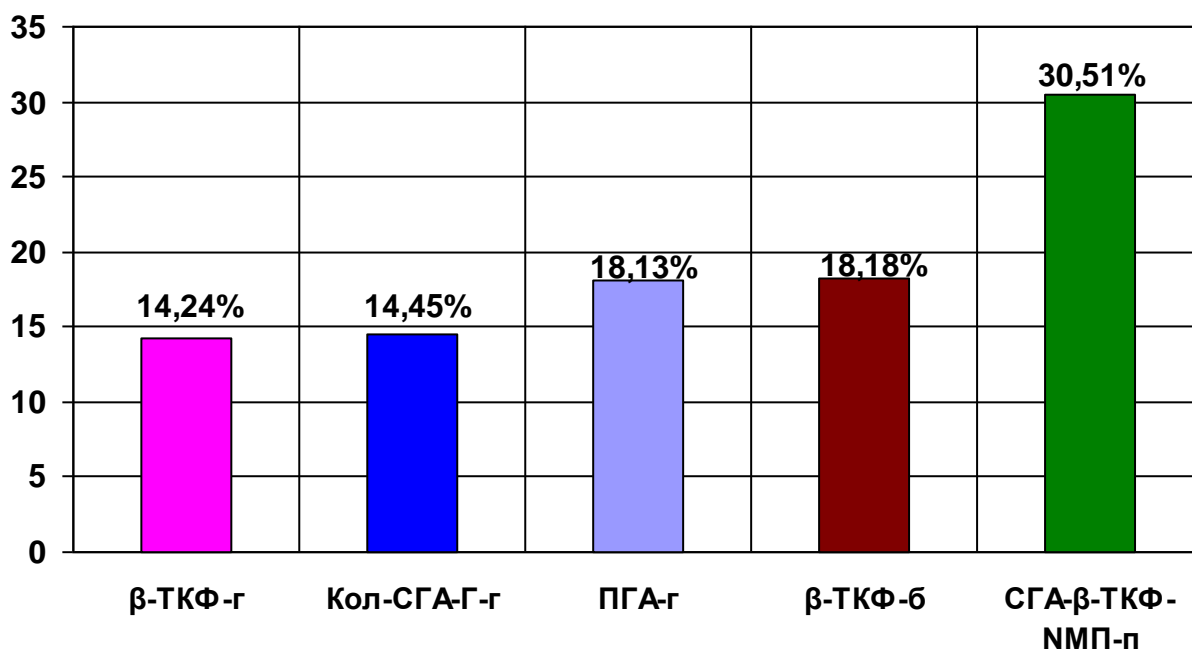


Рис. 4.13. Порівняння відсоткової кількості сполучної тканини регенерату залежно від імпантованого у порожнину дефекту діяфізу стегнової кістки кальцій-фосфатного матеріалу на 30-ту добу експерименту.

При цьому, на 15-ту добу експерименту в ділянці імпантації кальцій-фосфатних матеріалів Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, β -ТКФ-б, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п спостерігається менша кількість сполучної тканини ($19,06 \pm 1,13$ %, $19,11 \pm 0,95$ %, $19,14 \pm 1,2$ %, $22,07 \pm 1,14$ % і $37,85 \pm 1,52$ %) порівняно з тваринами, чий дефект загоювався під кров'яним згустком ($52,34 \pm 2,3$ %) ($p < 0,05$), що, безумовно, свідчить про оптимізуючий вплив досліджуваних препаратів на репаративний остеогенез. Однак на 30-ту добу експерименту в ділянці імпантації Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, β -ТКФ-б, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п ще залишається незначна кількість сполучної тканини ($14,45 \pm 1,1$ %, $14,24 \pm 1,08$ %, $18,13 \pm 0,99$ %, $18,8 \pm 0,8$ %, $30,51 \pm 1,63$ %), тоді як у тварин, чий

дефект загоювався під кров'яним згустком, її вже не було, а проміжки між кістковою тканиною з 30-ї і до 60-ї доби були заповнені тільки кістковим мозком.

Підсумовуючи результат репаративного остеогенезу в експериментальному дефекті діяфізу стегнової кістки через 4 місяці після імплантації в його порожнину всіх досліджуваних нами кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, можна засвідчити, що, за даними мікроскопічного дослідження, він зупинився на стадії ремоделювання кісткової тканини регенерату. Однак чому ми не констатуємо повне завершення репаративного остеогенезу? Спочатку нагадаємо, що фінальна стадія репаративного остеогенезу закінчується тоді, коли сформована кісткова тканина регенерату не відрізняється від неушкодженої кістки, що її оточує [1, 12]. У нашому експерименті ділянка дефекту у тварин усіх груп експерименту на 120-ту добу була заповнена тільки пластинчастою кістковою тканиною регенерату, однак остання відрізнялася від материнської кістки наявністю у своїй структурі інтегрованих залишків кальцій-фосфатних матеріалів, а у ділянці імплантації β -ТКФ-б ще й геометричною формою. Унаслідок цього ми і робимо висновок, що в останній термін спостереження, за даними мікроскопічного дослідження, повного завершення репаративного остеогенезу в ділянках імплантації кальцій-фосфатних матеріалів не відбувається. Однак, чому ми не продовжили подальше спостереження за загоєнням експериментального дефекту компактною кістковою тканиною, а зупинилися лише на 4-му місяці? Відповідаючи на це запитання, хочемо зазначити, що ділянка дефекту компактною кістковою тканиною на 120-ту добу після імплантації в його порожнину досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів з усіх можливих тканинних структур регенерату була заповнена тільки пластинчастою кістковою тканиною. Остання є фінальною тканиною, яка може утворитися під час репаративного остеогенезу, і побачити якусь іншу тканину в ділянці імплантації кальцій-фосфатних матеріалів ми вже не

зможемо. Єдине, що може відбутися, – це ремоделювання пластинчастої кісткової тканини зі збільшенням її кількості та зменшенням залишків кальцій-фосфатних матеріалів. Однак, за даними М. О. Корж і Н. В. Дедух, процес ремоделювання може тривати роками (від 6 до 9 років), перш ніж відбудеться повне завершення репаративного остеогенезу [12].

У свою чергу, за допомогою комп'ютерно-томографічного дослідження не було зафіксовано помітних рентгенологічних ознак утворення тканиноспецифічних структур регенерату, а також інтеграційного і резорбційного процесу жодного з досліджуваних остеопластичних матеріалів (β -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п, ПГА-г) на 15-ту добу експерименту. Про вищенаведене у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком, свідчить відсутність візуалізації регенерату, а в інших тварин – чітке простежування контурів імплантатів у кістковомозковому каналі, а також межа між ними і материнською кісткою з боку кортикального шару кістки. При цьому за допомогою мікроскопічного і морфометричного методів на 15-ту добу експерименту було встановлено факт резорбції кальцій-фосфатних матеріалів і наявність у ділянці дефекту тканиноспецифічних структур регенерату (кісткова і сполучна тканина), які утворювалися безпосередньо на поверхні і в порожнинах остеопластичних матеріалів та інтегрували їх у свої структури. Подібна відмінність результатів комп'ютерно-томографічного від мікроскопічного методу дослідження, на наш погляд, може бути пов'язана з більш повільною резорбцією імплантатів у кістковомозковому каналі, ніж у порожнині дефекту кортикального шару кістки, та з недостатньою мінералізацією і, як наслідок, щільністю сформованих структур регенерату на 15-ту добу експерименту. Підтвердженням останнього стала абсолютна оптична щільність регенерату у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком (225 ± 36 HU), яка у 7,7 разу була менша за абсолютну оптичну щільність материнської кістки (1729 ± 109 HU) ($p < 0,05$).

Однією з головних рентгенологічних і механічних відмінностей загоєння кісткових дефектів тварин усіх досліджуваних груп стала різниця динаміки змін абсолютної і відносної їх оптичної щільності, мікротвердості та модуля Юнга. На даному етапі хотілося б зазначити, що під час написання результатів проведеного динамічного мікроіндентування ми описували не тільки мікротвердість і модуль Юнга, але і їх похідні. Ми маємо на увазі глибину невідновлених і відновлених відбитків, які на поверхні ділянок імплантації кальцій-фосфатних матеріалів і прилеглої до них материнської кістки залишала піраміда Берковича (індентор). Взагалі для статичного методу вимірювання мікротвердості розмір відбитка є табличною величиною і в дослідницьких роботах її, як правило, не повідомляють. Однак в нашому експерименті ми використали не статичний, а динамічний метод вимірювання мікротвердості, для якого табличних величин не існує. Тому ми і вирішили їх описати. При цьому було встановлено, що чим меншою була глибина невідновлених або відновлених відбитків на поверхні материнської кістки і ділянок імплантації кальцій-фосфатних матеріалів, тим вищими були їх показники мікротвердості і модуля Юнга. Експериментальним шляхом також було встановлено, що під час усього терміну спостереження абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга у прилеглої до ділянки дефекту материнської кістки мала незначні коливання. Тому, на наш погляд, для встановлення рейтингу денситометричних і механічних змін у кістковому дефекті доцільно було врахувати не тільки абсолютні, а й відносні їх показники, оскільки останні показують, скільки відсотків абсолютна оптична щільність, мікротвердість і жорсткість ділянки дефекту або ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу становить від аналогічних показників материнської кістки. Так, ураховуючи показник абсолютної і відносної оптичної щільності, мікротвердості і модуль Юнга, можна зазначити, що на 15–30-ту добу експерименту в рейтингу від найменшого до найбільшого їх значення посіла ділянка дефекту, яка

загоювалася під кров'яним згустком, ділянка імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β-ТКФ-б, β-ТКФ-г і ПГА-г (рис. 4.14, 4.15, 4.16, 4.17).

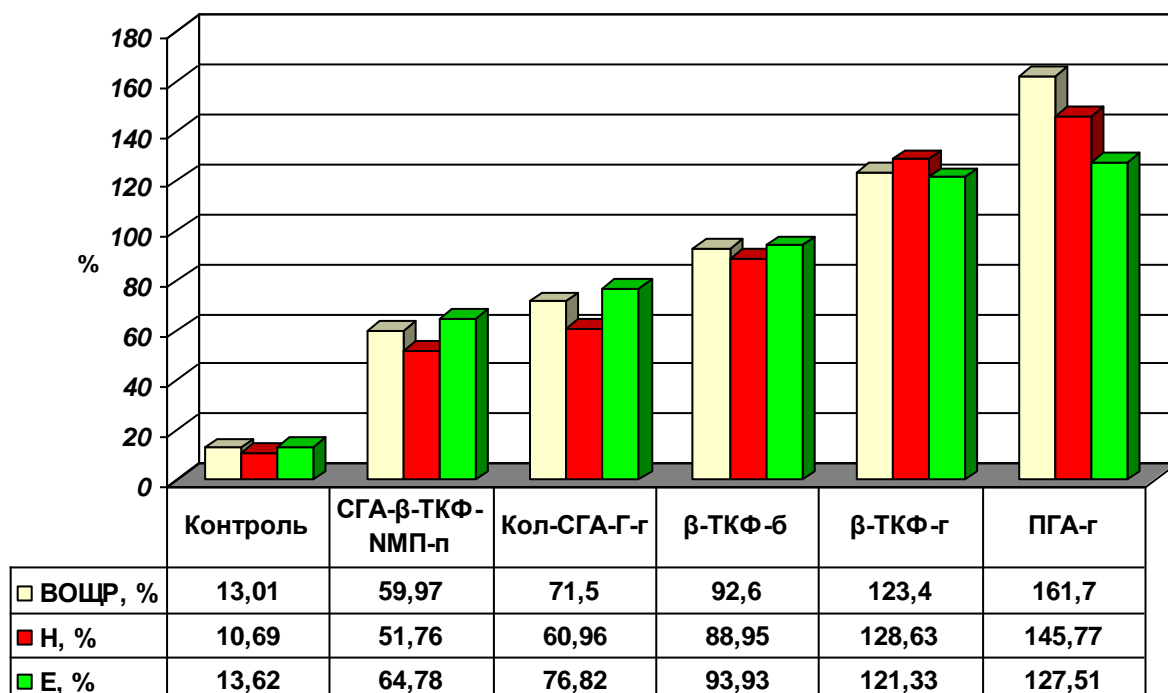


Рис. 4.14. Відносна оптична щільність регенерату (ВОЦР,%), мікротвердість (Н,%) і модуль Юнга (Е,%) на 15-ту добу експерименту.

При цьому на 15–30-ту добу експерименту абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга регенерату тварин 1-ї групи (чий дефект загоювався під кров'яним згустком) були на 79,22–61,15 % ($p < 0,05$), 79,84–55,26 % ($p < 0,05$), 80–50,5 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п, на 80,68–66,6 % ($p < 0,05$), 81,84–61,21 % ($p < 0,05$), 81,06–55,85 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, на 85–65,93 % ($p < 0,05$), 87,69–65,22 % ($p < 0,05$), 84,07–55,65 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-б, на 88,99–70,59 % ($p < 0,05$), 91,23–72,92 % ($p < 0,05$), 88,27–60,95 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-г і на 91,71–80,54 % ($p < 0,05$), 92,27–77,54 % ($p < 0,05$), 89,04–66,08 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г.

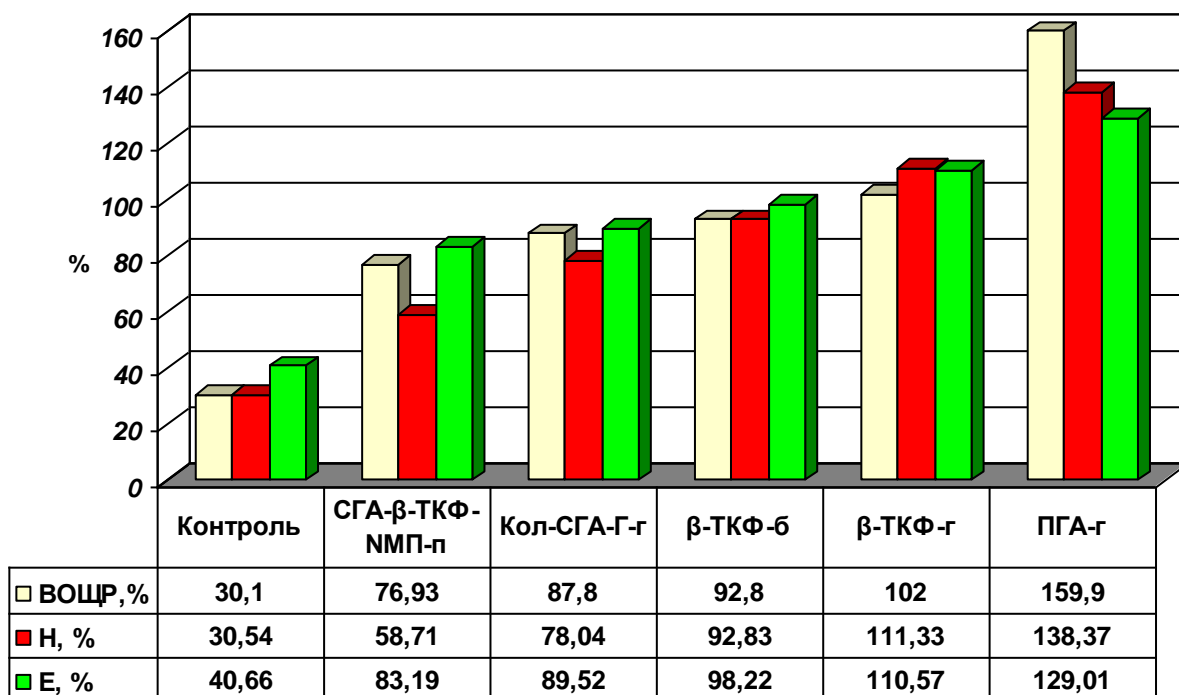


Рис. 4.15. Відносна оптична щільність регенерату (ВОЦР, %), мікротвердість (Н, %) і модуль Юнга (Е, %) на 30-ту добу експерименту.

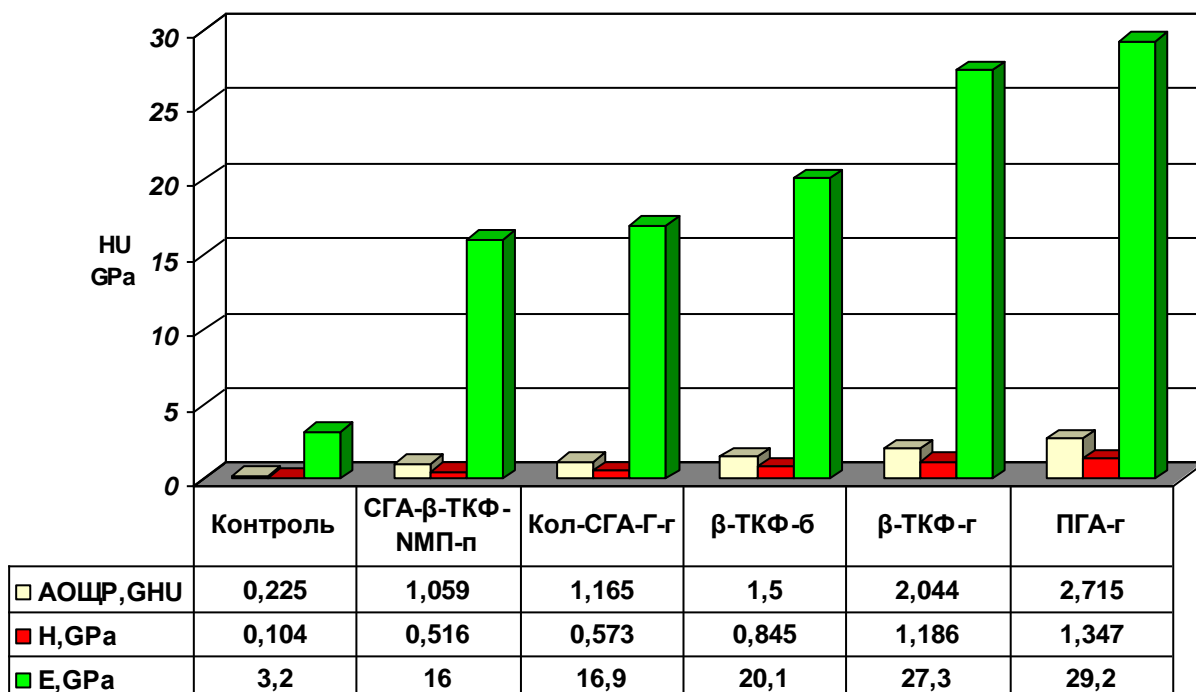


Рис. 4.16. Абсолютна оптична щільність регенерату (АОЦР, GHz), його мікротвердість (Н, GPa) і модуль Юнга (Е, GPa) на 15-ту добу експерименту.

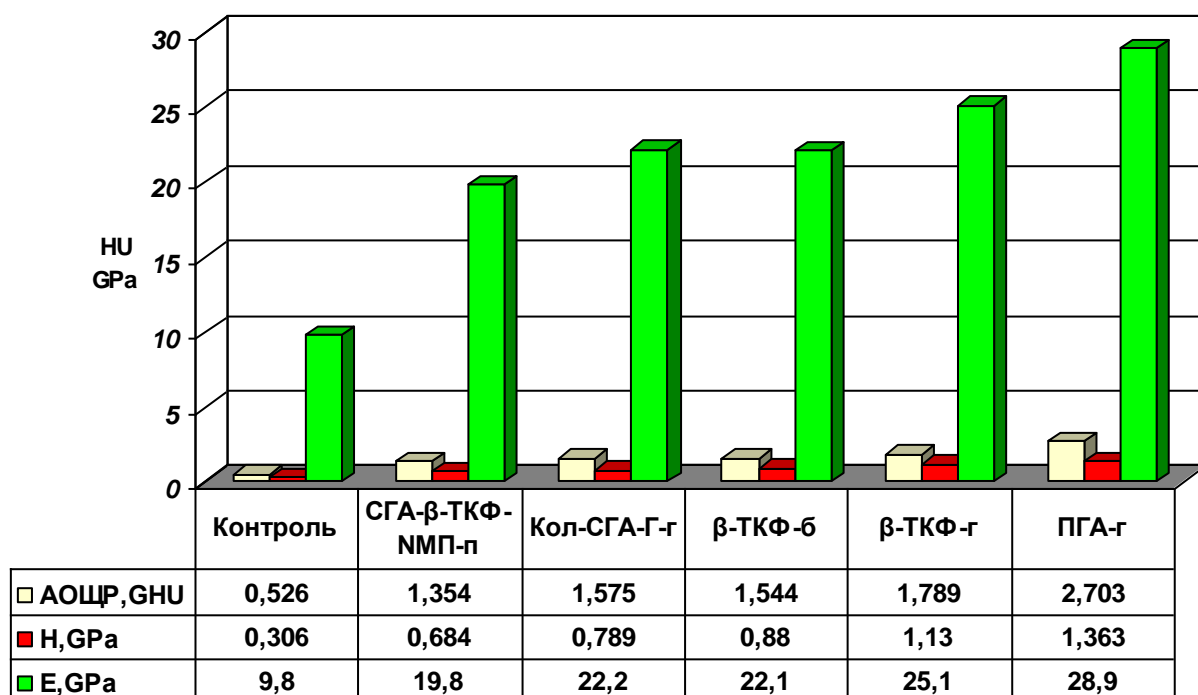


Рис. 4.17. Абсолютна оптична щільність регенерату (АОЩР, GHz), його мікротвердість (H, GPa) і модуль Юнга (E, GPa) на 30-ту добу експерименту.

Абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п були на 9,09 ($p>0,05$)–14,03 % ($p<0,05$), 9,94 ($p>0,05$)–13,3 % ($p<0,05$), 5,32 ($p>0,05$)–10,81 % ($p<0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, на 29,4–12,3 % ($p<0,05$), 38,93–22,27 % ($p<0,05$), 20,39–10,4 % ($p<0,05$) – ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-б, на 48,18–24,31 % ($p<0,05$), 56,49–39,46 % ($p<0,05$), 41,39–21,11 % ($p<0,05$) – ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-г, на 60,99–49,9 % ($p<0,05$), 61,69–49,81 % ($p<0,05$), 45,2–31,48 % ($p<0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. У ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г досліджувані денситометричні і механічні показники (окрім абсолютної оптичної щільності і модуля Юнга на 30-ту добу, які були майже однакові з ділянкою імплантації β-ТКФ-б) були на 22,33 % ($p<0,05$), 32,18–10,34 % ($p<0,05$), 15,92 % ($p<0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-б, на 43–11,96 % ($p<0,05$), 51,68–30,17 % ($p<0,05$), 38,09–11,55 % ($p<0,05$) – ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-г, на 57,09–41,73 % ($p<0,05$), 57,46–42,11 % ($p<0,05$), 42,12–23,18 % ($p<0,05$) – ніж у ділянці

імплантації ПГА-г. У свою чергу, абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-б були на 26,61–13,69 % ($p < 0,05$), 28,75–22,12 % ($p < 0,05$), 26,37–11,95 % ($p < 0,05$) меншими – ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-г, і на 44,75–42,87 % ($p < 0,05$), 37,26–35,43 % ($p < 0,05$), 31,16–23,52 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г, а у ділянці імплантації β -ТКФ-г на 24,71–33,81 % ($p < 0,05$), 11,95–17,09 % ($p < 0,05$), 6,5–13,14 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації ПГА-г.

Таким чином, досліджувані денситометричні і механічні показники у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б, β -ТКФ-г і ПГА-г не тільки різнилися між собою, але на 15-ту добу експерименту значно переважали аналогічні показники регенерату тварин 1-ї групи (чий дефект загоювався під кров'яним згустком). Отже, можна зробити висновок, що абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки дефекту, особливо на 15-ту добу експерименту, були обумовлені щільністю, твердістю і жорсткістю імплантованого в його порожнину кальцій-фосфатного матеріалу. Крім того, наведені денситометричні і механічні показники дозволили встановити не тільки рейтинг досліджуваних груп експерименту, але й те, що на 15-ту добу експерименту абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки дефекту, яка загоювалася під кров'яним згустком ($p < 0,05$), ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п ($p < 0,05$), Кол-СГА-Г-г ($p < 0,05$) і β -ТКФ-б ($p > 0,05$) не досягали аналогічних показників материнської кістки, а ділянки імплантації β -ТКФ-г ($p < 0,05$) і ПГА-г ($p < 0,05$) значно їх перевищували. Наведені особливості суттєво вплинули на подальшу рентгенологічну динаміку загоєння кісткового дефекту і на денситометричні та механічні зміни формуючого регенерату.

Так, починаючи з 30-ї доби експерименту і надалі динаміка загоєння дефекту під кров'яним згустком, ділянок імплантації кальцій-фосфатних матеріалів СГА- β -ТКФ-НМП-п і Кол-СГА-Г-г супроводжувалась поступовим збільшенням абсолютної і відносної оптичної щільності, мікротвердості і

модуля Юнга. Одночасно на комп'ютерних томограмах відбувалося поступове зникнення чіткості візуалізації ділянки дефекту, зменшення його розміру і деформації на зовнішній поверхні кортикального шару кістки. Вищенаведені факти є рентгенологічними, денситометричними і механічними ознаками утворення в ділянці дефекту кісткової тканини регенерату і резорбції кальцій-фосфатних матеріалів.

На відміну від них динаміка змін абсолютної і відносної оптичної щільності мікротвердості і модуля Юнга ділянки імплантації кальцій-фосфатного матеріалу β -ТКФ-б мала хвилеподібну динаміку. Спочатку впродовж першого місяця абсолютна і відносна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга майже не змінювалися, а на 60-ту добу експерименту досліджувані денситометричні і механічні показники зменшилися, що свідчить про переважання резорбції імплантату над дозріванням кісткової тканини регенерату. Наведені зміни оптичної щільності ділянки імплантації β -ТКФ-б візуально на комп'ютерній томограмі супроводжувалися поступовою втратою однорідності консистенції імплантату з боку кістковомозкового каналу (до ледь помітної тіні) і зменшенням на рівні кортикальної частини кістки розміру дефекту.

У свою чергу, динаміка змін абсолютної і відносної оптичної щільності мікротвердості і модуля Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-г, до 60-ї доби експерименту включно, характеризувалася поступовим зменшенням до рівня, меншого, ніж аналогічні показники материнської кістки ($p < 0,05$). Візуально на комп'ютерній томограмі це супроводжувалося згладжуванням контурів кальцій-фосфатного матеріалу, зменшенням чіткості межі між ним та материнською кісткою, деформації на рівні кортикального шару кістки, що свідчить про резорбцію щільного остеопластичного матеріалу β -ТКФ-г і його заміщення менш щільними тканинспецифічними структурами регенерату. Ділянка імплантації ПГА-г на відміну від всіх інших ділянок імплантації досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів характеризувалася не тільки

надзвичайно високою, а й незмінною абсолютною оптичною щільністю, мікротвердістю і модулем Юнга з відсутністю помітних рентгенологічних, денситометричних і механічних ознак резорбції остеопластичного матеріалу.

Завдяки наведеній динаміці денситометричних і механічних змін у кістковому дефекті, на 60-ту добу експерименту в рейтингу відносної і абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга порівняно з 15–30-ю добою експерименту відбулися зміни. Так, ділянки імплантації β -ТКФ-б і β -ТКФ-г перемістилися з четвертого і п'ятого місця на друге і третє, тоді як ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п і Кол-СГА-Г-г, навпаки, з другого і третього – на четверте і п'яте місця. Таким чином, на 60-ту добу експерименту рейтинг від найменших до найбільших показників відносної і абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга очолювала ділянка дефекту, яка загоювалася під кров'яним згустком, наступні – ділянка імплантації β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г і ПГА-г (рис. 4.18, 4.19).

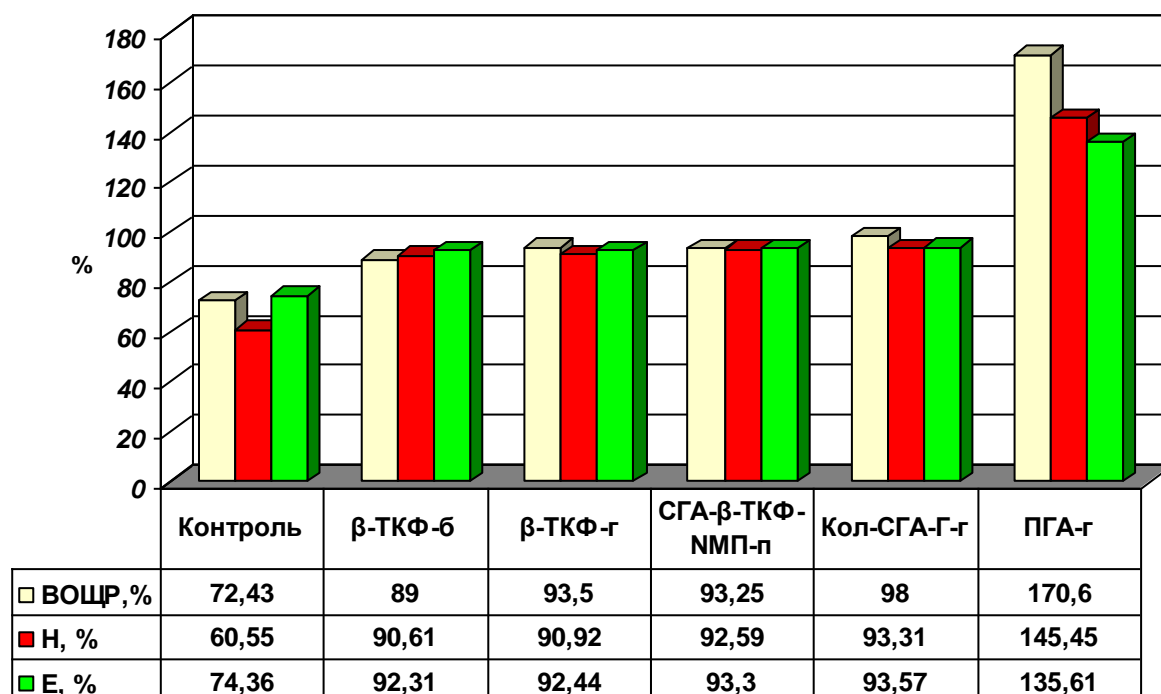


Рис. 4.18. Відносна оптична щільність регенерату (ВОЦР,%), мікротвердість (H,%) і модуль Юнга (E,%) на 60-ту добу експерименту.

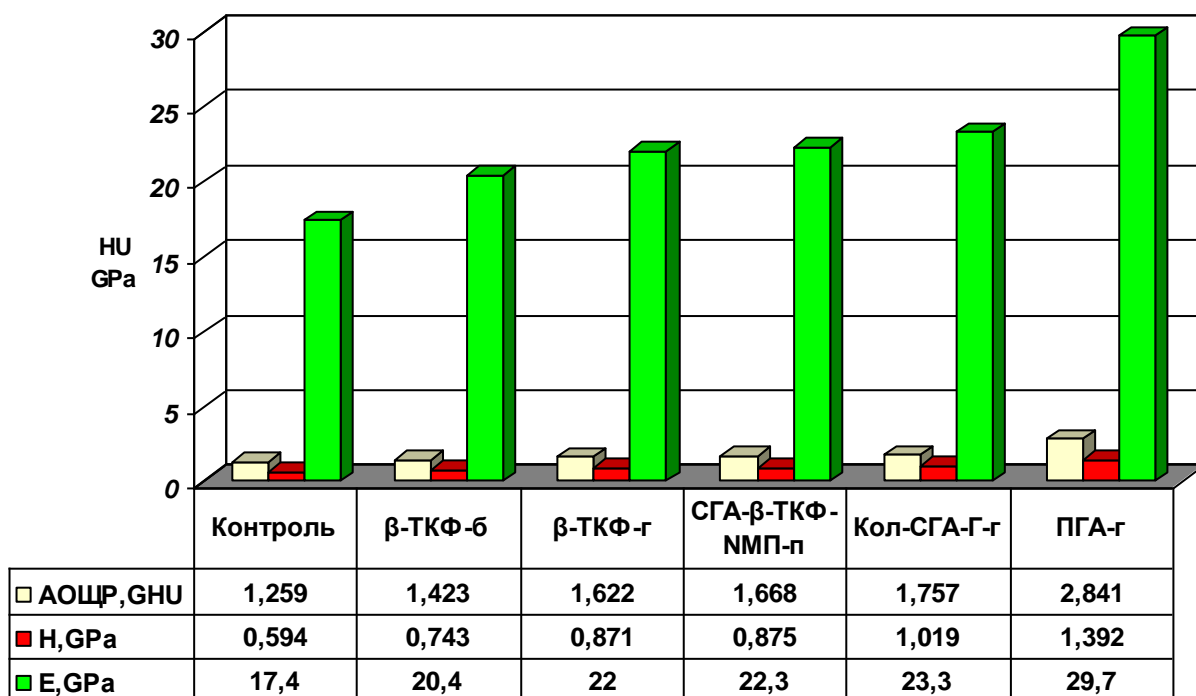


Рис. 4.19. Абсолютна оптична щільність регенерату (АОЩР, GHz), його мікротвердість (H, GPa) і модуль Юнга (E, GPa) на 60-ту добу експерименту.

При цьому слід зазначити, що абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга регенерату контрольних тварин була на 11,52 % ($p < 0,05$), 20,05 % ($p < 0,05$), 14,7 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-б, на 22,37 % ($p < 0,05$), 31,8 % ($p < 0,05$), 20,9 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-г, на 24,52 % ($p < 0,05$), 32,11 % ($p < 0,05$), 21,97 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п, на 28,34 % ($p < 0,05$), 41,7 % ($p < 0,05$), 25,32 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г і на 55,68 % ($p < 0,05$), 57,32 % ($p < 0,05$), 41,41 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. Абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації β-ТКФ-б були на 12,26 % ($p < 0,05$), 14,69 % ($p < 0,05$), 7,27 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-г, на 14,68 % ($p < 0,05$), 15,08 % ($p < 0,05$), 8,52 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п, на 19 % ($p < 0,05$), 27,08 % ($p < 0,05$), 12,44 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г і на 49,91 % ($p < 0,05$), 46,62

% ($p < 0,05$), 31,31 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. У ділянці імплантації β -ТКФ-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п досліджувані показники були майже однакові і на 7,68 % ($p > 0,05$), 14,52 % ($p < 0,05$), 5,57 % ($p < 0,05$) і 5,06 % ($p > 0,05$), 14,13 % ($p < 0,05$), 4,29 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, на 42,9 % ($p < 0,05$), 37,42 % ($p < 0,05$), 25,92 % ($p < 0,05$) і 41,28 % ($p < 0,05$), 37,14 % ($p < 0,05$), 24,91 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. У свою чергу, абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації Кол-СГА-Г-г були на 38,15 % ($p < 0,05$), 26,79 % ($p < 0,05$) і 21,54 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації ПГА-г.

На 120-ту добу експерименту в ділянці дефекту, яка загоювалася під кров'яним згустком, і в ділянці імплантації кальцій-фосфатних матеріалів (окрім ПГА-г) спостерігалася тенденція до збільшення досліджуваних денситометричних, механічних показників порівняно з попереднім терміном спостереження і їх наближення до аналогічних показників материнської кістки або зрівняння з ними (рис. 4.20, 4.21).

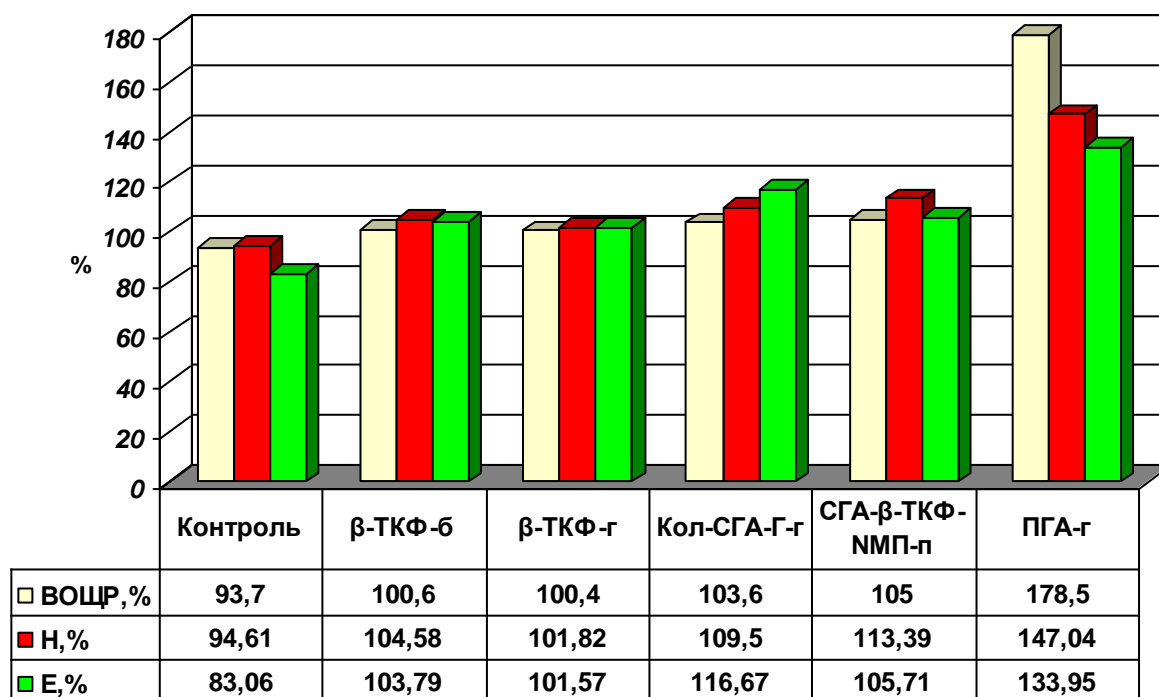


Рис. 4.20. Відносна оптична щільність регенерату (ВОЦР,%), мікротвердість (H,%) і модуль Юнга (E,%) на 120-ту добу експерименту.

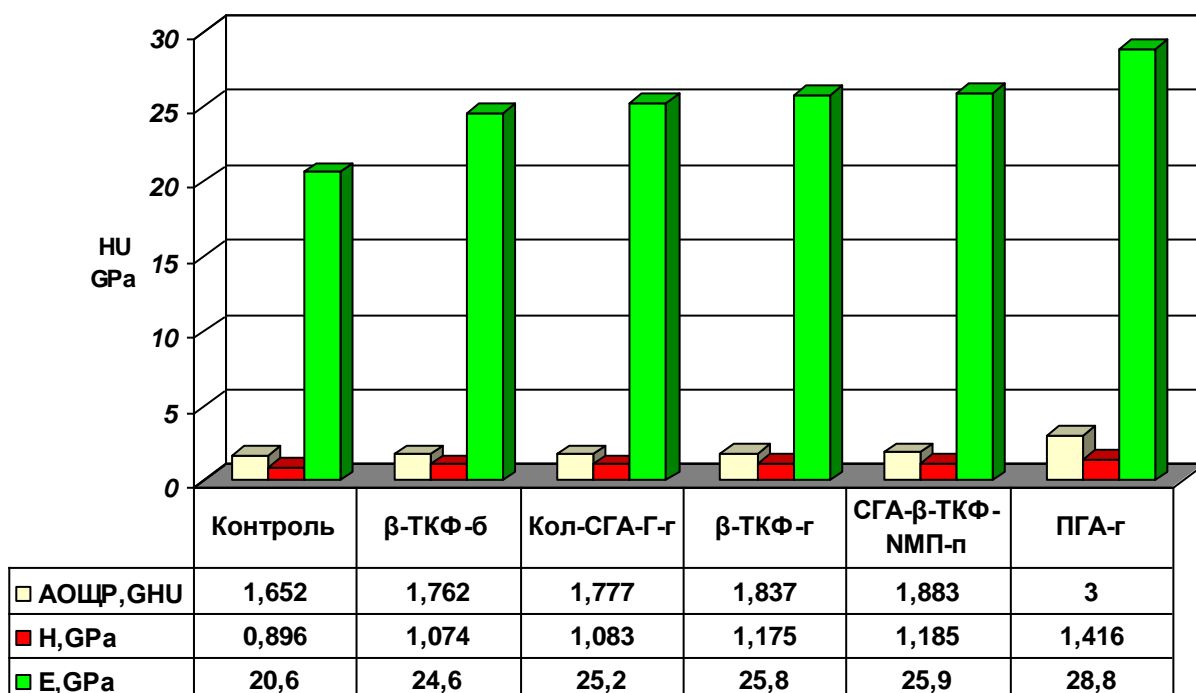


Рис. 4.21. Абсолютна оптична щільність регенерату (ВОЩP, GHU), мікротвердість (H, GPa) і модуль Юнга (E, GPa) на 120-ту добу експерименту.

При цьому абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга регенерату контрольних тварин були на 6,24 % ($p > 0,05$), 16,57 % ($p < 0,05$), 16,26 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-6, на 7,03 % ($p > 0,05$), 17,26 % ($p < 0,05$), 18,25 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, на 10,07 % ($p < 0,05$), 23,74 % ($p < 0,05$), 20,15 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-г, на 12,26 % ($p < 0,05$), 24,38 % ($p < 0,05$), 20,46 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, на 44,93 % ($p < 0,05$), 36,72 % ($p < 0,05$), 28,47 % ($p < 0,05$) а– ніж у ділянці імплантації ПГА-г. Абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-6 і Кол-СГА-Г-г були майже однакові, але на 4,08 % ($p > 0,05$), 8,59 % ($p > 0,05$), 4,65 % ($p > 0,05$) і 3,26 % ($p > 0,05$), 7,82 % ($p > 0,05$), 2,32 % ($p > 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-г, на 6,42 % ($p > 0,05$), 9,36 % ($p < 0,05$), 5,01 % ($p > 0,05$) і 5,62 % ($p > 0,05$), 8,6 % ($p > 0,05$), 2,7 % ($p > 0,05$) – ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, на 41,26 % ($p < 0,05$), 24,15 % ($p < 0,05$), 14,58 % ($p < 0,05$) і 40,76 % ($p < 0,05$), 23,51

% ($p < 0,05$), 12,5 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. У ділянці імплантації β -ТКФ-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п досліджувані показники також не мали достовірної різниці, але були на 38,76 % ($p < 0,05$), 17,01 % ($p < 0,05$), 10,41 % ($p < 0,05$) і 37,23 % ($p < 0,05$), 16,31 % ($p < 0,05$), 10,06 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації ПГА-г.

Таким чином, на 120-ту добу експерименту найменші показники відносної, абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга регенерату спостерігалися у тварин контрольної групи, найбільші – у ділянці імплантації ПГА-г, а в ділянках імплантації β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і Кол-СГА-Г-г досліджувані денситометричні і механічні показники суттєвої різниці не мали. Однак інші дослідники, які проводили вимірювання мікротвердості і жорсткості ділянок імплантації кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів переважно в експериментах на кістках черепа і в один термін спостереження, демонструють дещо інші результати. Так, Al-Nezaimi і співавт. установили, що твердість тім'яної кістки щурів (Sprague-Dawley) на 10-й тиждень після імплантації в порожнину її дефекту β -трикальційфосфату з мезенхімальними стовбуровими клітинами становить 0,058 ГПа, а модуль Юнга 109,11 ГПа. При цьому наведена мікротвердість ділянки імплантації β -трикальційфосфату була значно меншою, а модуль пружності, навпаки, значно більшим, ніж у материнської кістки (0,454 ГПа і 13,85 ГПа) [47]. Однак, за даними Ramalingam S. і співавт., мікротвердість кісток склепіння черепа щурів (Wistar albino) на 10-й тиждень після імплантації β -трикальційфосфату становить $0,241 \pm 0,006$ ГПа, а модуль Юнга $4,34 \pm 0,06$ ГПа. Тобто бачимо, що між двома наведеними прикладами існує значна розбіжність даних мікротвердості і модуля Юнга ділянки імплантації β -трикальційфосфату. Крім того, встановлена Ramalingam S. і співавт. мікротвердість ділянки імплантації β -трикальційфосфату була більшою, а модуль Юнга, навпаки, меншим, ніж у ділянці дефекту, яка загоювався під кров'яним згустком ($0,192 \pm 0,004$ ГПа, $6,76 \pm 0,04$ ГПа) [35].

У нашому дослідженні на 120-ту добу експерименту абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки дефекту діафізу стегнової кістки, яка загоювалася під кров'яним згустком, становили 1652 ± 24 НУ, $0,896 \pm 0,023$ ГПа і $20,6 \pm 0,39$ ГПа. Останні наблизились, але не досягли аналогічних показників материнської кістки (1762 ± 33 НУ ($p < 0,05$), $0,947 \pm 0,031$ ГПа ($p > 0,05$), $24,8 \pm 0,59$ ГПа ($p < 0,05$)), що, за даними денситометричного і механічного дослідження, можна оцінити як незавершений репаративний остеогенез. При цьому у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком, відбулося повне відновлення початкової геометричної форми кістки і візуально на комп'ютерній томограмі виявити місце колишньої травми було важко.

У ділянці імплантації β -ТКФ-б в останній термін спостереження (120-та доба) абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга (1762 ± 60 НУ, $1,074 \pm 0,032$ ГПа, $24,6 \pm 0,49$ ГПа) зрівнялися з аналогічними показниками материнської кістки (1750 ± 49 НУ, $1,027 \pm 0,033$, $23,7 \pm 0,51$), що свідчить про заміщення кальцій-фосфатного матеріалу зрілою добре мінералізованою кістковою тканиною регенерату. Однак повного відновлення початкової форми кістки не відбувалося, оскільки на рівні імплантації остеопластичного матеріалу в кортикальному шарі ще залишилася ледь помітна заглибина або новоутворена щільна ендостальна мозоля. У свою чергу, у ділянці імплантації β -ТКФ-г в останній термін експерименту спостерігали повне зникнення дефекту і відновлення за формою кортикального шару кістки, але зі збереженням залишків гранул кальцій-фосфатного матеріалу в кістковомозковому каналі, які за щільністю наближались до м'яких тканин. Одночасно абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-г (1837 ± 53 НУ, $1,175 \pm 0,038$ ГПа, $25,8 \pm 0,44$ ГПа) значно зросли порівняно з 60-ю добою (1622 ± 25 НУ, $0,871 \pm 0,023$ ГПа, $22 \pm 0,45$ ГПа) ($p < 0,05$) і зрівнялися з аналогічними показниками материнської кістки (1828 ± 38 НУ, $1,154 \pm 0,034$

ГПа, $25,4 \pm 0,59$ ГПа), що свідчить про зрілість і високу мінералізованість кісткової тканини регенерату, яка замістила остеопластичний матеріал. Отже, можна засвідчити, що на 120-ту добу експерименту, за даними комп'ютерного, денситометричного і механічного дослідження, відбувається повне відновлення цілісності травмованої кістки з імплантованим β -ТКФ-г.

Дані про вплив біокомпозитних кальцій-фосфатних матеріалів на механічні характеристики сформованого регенерату також представлені у науковій літературі. Так, результати дослідження Du C. і співавт. свідчать про те, що відновлена мікротвердість ділянки дефекту діафізу стегнової кістки білих Новозеландських кролів навіть через 12 тижнів після імплантації у її порожнину біокомпозитного матеріалу (гідроксилапатит/колаген) була майже у два рази меншою ($0,85 \pm 0,102$ ГПа), ніж у прилеглої до неї материнської кістки ($1,58 \pm 0,101$ ГПа) [58]. У свою чергу, механічні показники ділянок дефектів кісток черепа, які були визначені різними авторами після імплантації біокомпозитних матеріалів, значно різняться між собою. Так, згідно з даними Al-Qutub M. N. і співавт. мікротвердість і модуль Юнга тим'яної кістки Wistar albino rats на 10-й тиждень після імплантації в порожнину її дефекту біфазного кальцій-фосфатного матеріалу (гідроксилапатит/ β -трикальційфосфат/кістковий морфогенетичний білок 2) становить $0,637 \pm 0,006$ ГПа і $21,49 \pm 0,095$ ГПа [36]. Однак, за даними Liao H. T. і співавт., мікротвердість ділянки дефекту скроневої кістки свиней через 6 місяців після імплантації біокомпозитного матеріалу (полікапролактон/гідроксилапатит/стовбурові клітини з кісткового мозку) була набагато меншою ($0,02$ ГПа) [57].

У нашому дослідженні абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки дефекту діафізу стегнової кістки на 120-ту добу після імплантації біокомпозитного матеріалу СГА- β -ТКФ-НМП-п становила 1883 ± 28 НУ, $1,185 \pm 0,039$ ГПа, $25,9 \pm 0,49$ ГПа, а Кол-СГА-Г-г – 1777 ± 57 НУ, $1,083 \pm 0,036$ ГПа, $25,2 \pm 0,51$ ГПа. Крім того, в останній термін експерименту

наведені денситометричні і механічні показники не тільки наблизилися, а й перевищили на 5,07 % ($p>0,05$), 13,39 % ($p<0,05$), 5,71 % ($p>0,05$) і 3,67 % ($p>0,05$), 9,5 % ($p>0,05$), 16,67 % ($p<0,05$) аналогічні показники материнської кістки (1792 ± 56 НУ, $1,045\pm 0,032$ ГПа, $24,5\pm 0,54$ ГПа і 1714 ± 44 НУ, $0,989\pm 0,035$ ГПа, $21,6\pm 0,47$ ГПа), що разом з відсутністю деформації на зовнішній поверхні кортикального шару кістки свідчить про повне відновлення дефекту. Однак при цьому в обох групах експерименту зберігалася щільна, ендостальна мозоль з залишками кальцій-фосфатного матеріалу в кістковомозковому каналі, що свідчить про відсутність в останній термін спостереження повного відновлення початкової геометричної форми травмованих кісток.

Лідером за абсолютною оптичною щільністю, мікротвердістю і модулем Юнга серед досліджуваних нами остеопластичних матеріалів стала ділянка імплантації ПГА-г. Остання за денситометричними і механічними показниками не тільки перевищувала ділянки імплантації усіх інших досліджуваних нами кальцій-фосфатних матеріалів, але мала майже незмінну абсолютну оптичну щільність, мікротвердість і модуль Юнга впродовж усього терміну експерименту. Останній факт може свідчити про відсутність або дуже повільну резорбцію ПГА-г в ділянці дефекту компактної кісткової тканини. У свою чергу, дослідження Guda T. і співавт. [34] свідчать про те, що модуль Юнга кісток передпліччя кроликів на 8-му тижні після імплантації в їх дефект гідроксилапатиту є дещо більшим ($0,748\pm 0,11$ ГПа), ніж у неушкодженої кістки ($0,636\pm 0,06$ ГПа), а за даними Shimomura K. і співавт. [45], ділянка дефекту епіфізу стегнової кістки кроликів через 6 місяців після імплантації в його порожнину гідроксилапатиту/мезенхімальні стовбурові клітини за показниками мікротвердості і модуля Юнга зрівнюється з материнською кісткою. У нашому експерименті мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації ПГА-г впродовж усього терміну експерименту знаходилися у діапазоні $1,347\text{--}1,416$ ГПа і $28,8\text{--}29,7$ ГПа і

значно перевищували аналогічні показники материнської кістки (1665–1689 НУ, 0,924–0,985 ГПа, 21,5–22,9 ГПа) ($p < 0,05$).

Таким чином, упродовж 4 місяців експерименту ділянка імплантації ПГА-г зберігала надзвичайно високі і, головне, незмінні абсолютну оптичну щільність, мікротвердість і модуль Юнга. За рахунок цього була відсутня рентгенологічна, денситометрична і механічна динаміка резорбції ПГА-г і, як наслідок, забезпечення останнім стабільності об'єму дефекту на всьому терміні спостереження.

БІБЛІОГРАФІЧНИЙ СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальные проблемы теоретической и клинической ортопедии / Ю. И. Денисов-Никольский, С. П. Миронов, Н. П. Омеляненко, И. В. Матвейчук. Москва : ОАО «Типография «Новости», 2005. 336 с.
2. Арсеньев И. Г. Экспериментально-морфологическое обоснование клинического применения деградируемых биоимплантов в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей : дисс. кандидата мед. наук : [спец.] 14.00.22 "Травматология и ортопедия", 14.00.15 "Патологическая анатомия" / Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Москва, 2007. 200 с.
3. Берченко Г. Н. Биоконпозиционный наноструктурированный препарат коллапан в инжиниринге костной ткани // Искусственные материалы в травматологии и ортопедии : сборник работ V научно-практического семинара. Москва, 2009. С. 7–13.
4. Бушуев О. М. Использование коллапана в комплексном лечении хронического остеомиелита : автореф. дис. на соискание наук. степени канд. мед. наук : [спец.] 14.00.22 "Травматология и ортопедия" / Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Москва, 1999. 20 с.
5. Гурин А. Н. Сравнительная оценка влияния различных остеопластических материалов на основе фосфатов кальция на заживления костных дефектов : дисс. кандидата мед. наук : [спец.] 14.00.21 – "Стоматология" // "Центральный научно-исследовательский

- институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий". Москва, 2009. 161 с.
6. Дженкинс М. Дж. Полимеры в биологии и медицине. Москва : Научный мир, 2011, 256 с.
 7. Жердеев К. В. Применение имплантата коллапан-гель в детской костной патологии : дисс. канд. мед. наук. : [спец.] 14.00.22 "Травматология и ортопедия", 14.00.15 "Патологическая анатомия" / Федеральное государственное учреждение Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. Москва, 2007. 139 с.
 8. Кавалерский Г. М., Проценко А. И., Никурадзе В. К. Коллапан в хирургии травм и заболеваний шейного отдела позвоночника. Москва : «Типография НТ- принт», 2013. 107 с.
 9. Клиническая оценка нового остеокондуктивного материала «easy-graft®» при синуслифтинге и его действие на регенерацию костной ткани / А. В. Павленко, Р. Р. Илык, В. Ф. Токарский [и др.] // Современная стоматология. 2012. № 2. С. 112–118.
 10. «Коллапан» – современный оптимизатор репаративного остеогенеза / А. К. Иорданишвили, В. Г. Гололобов, Ю. В. Басченко [и др.] // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. 2002. № 2. С. 6–8.
 11. Комплексное лечение переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей с использованием отечественного биокомпозиционного препарата коллапан / Г. А. Кесян, Г. Н. Берченко, Р. З. Уразгильдеев [и др.] // Вестник российской АМН. 2008. № 9. С. 24–34.
 12. Корж Н. А., Дедух Н. В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации // Ортопедия, травматология и протезирование. 2006. № 1. С. 76 – 84.

13. Мелихова В. С. Экспериментальное 3D моделирование репаративного остеогенеза и васкулогенеза на границе костной ткани и тканеинженерной конструкции: диссертация на соискания ученой степени кандидата мед. наук : [спец.] 14.00.16 "Патологическая физиология", 03.00.25 "Гистология, цитология, клеточная биология" / Государственное учреждение российской академии наук НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. Москва, 2009. 112 с.
14. Морфофункциональная организация, реактивность и регенерация костной ткани / В. Г. Гололобов, А. К. Дулаев, Р. В. Деев, Е. Н. Цыган. Санкт-Петербург : Военно–медицинская академия, 2006. 47 с.
15. Сравнительная характеристика материалов на основе хитозана, альгината и фибрина в комплексе с β -трикальцийфосфатом для остеопластики (экспериментально-морфологическое исследование) / А. Н. Гурин, В. С. Комлев, А. Ю. Федотов [и др.] // Стоматология. 2014. № 93 (1). Р. 4–10.
16. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияние некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза / Г. Н. Берченко, Г. А. Кесян, Р. З. Уразгильдеев [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 4 (50). С. 327–333.
17. Сравнительные исследование замещение дефектов костной ткани остеопластическими материалами на основе α - и β -трикальцийфосфата / А. Н. Гурин, В. С. Комлев, И. В. Фадеева [и др.] // Стоматология. 2012. № 6. С. 16–21.
18. Осипенкова-Вичтомова Т. К. Гистоморфологическая экспертиза костей. Москва : ОАО «Издательство «Медицина», 2009. 152 с.
19. Панкратов А. С., Лекишвили М. В., Копецкий И. С. Костная пластика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Остеопластические

- материалы: Руководство для врачей. Москва : Издательство БИНОМ, 2011. 272 с.
20. Параскевич В. Л. Дентальная имплантология: Основы теории и практики. – 3-е издание. Москва : ООО "Медицинское информационное агентство", 2011. 400 с.
 21. Цыган Е. Н., Деев Р. В. Морфофункциональные основы остеопороза. Издание второе дополненное. Санкт-Петербург : Военно–медицинская академия, 2007. 120 с.
 22. Analysis of a femoral hip prosthesis designed to reduce stress shielding / M. G. Joshi, S. G. Advani, F. Miller, M. H. Santare // *Journal of Biomechanics*. 2000. Vol. 33, № 12. P. 1655–1662.
 23. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report / S. Lendeckel, A. Jodicke, P. Christophis [et al.] // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2004. Vol. 32. P. 370–373.
 24. Back-scattered electron imaging and elemental analysis of retrieved bone tissue following sinus augmentation with deproteinized bovine bone or biphasic calcium phosphate / C. Lindgren, M. Hallman, L. Sennerby [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2010. Vol. 21. P. 924–930.
 25. Becker S. Osteopromotion by a β -TCP / Bone Marrow Hybrid Implant for Use in Spine Surgery // *Spine*. 2006. Vol. 31, № 1. P. 11–17.
 26. Behaviour of ChronOs™ inject in metaphyseal bone defects of distal radius fractures: tissue reaction after 6–15 months / R. Arora, S. Milz, C. Sprecher [et al.] // *Injury*. 2012. Vol. 43, № 10. P. 1683–1688.
 27. β -TCP bone graft substitutes in a bilateral rabbit tibial defect model / W. R. Walsh, F. Vizesi, D. Michael [et al.] // *Biomaterials*. 2008. Vol. 29. P. 266–271.
 28. Complete subchondral bone defect regeneration with a tricalcium phosphate collagen implant and osteoinductive growth factors: A randomized

- controlled study in Göttingen minipigs / T. Gotterbarm, S. J. Breusch, M. Jung [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research*. 2014. Vol. 102, № 5. P. 933–942.
29. Eftekhari H., Farahpour M. R., Rabiee S. M. Histopathological evaluation of potential impact of β -tricalcium phosphate (HA+ β -TCP) granules on healing of segmental femur bone defect // *Bratislavske Lekarske Listy*. 2015. Vol. 116. P. 30–34.
30. Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs / S. S. Jensen, A. Yeo, M. Dard [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2007. Vol. 18 (6). P. 752–760.
31. Evaluation of a novel nanocrystalline hydroxyapatite paste and a solid hydroxyapatite ceramic for the treatment of critical size bone defects (CSD) in rabbits / F. X. Huber, I. Berger, N. McArthur [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2008. Vol. 19, № 1. P. 33–38.
32. Evaluation of moldable, in situ hardening calcium phosphate bone graft substitutes / P. R. Schmidlin, F. Nicholls, A. Kruse [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2013. Vol. 24. P. 149–157.
33. Graded porous β -tricalcium phosphate scaffolds enhance bone regeneration in mandible augmentation / J. Yang, Y. Kang, C. Browne [et al.] // *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015. Vol. 26. P. 148–153.
34. Guided bone regeneration in long-bone defects with a structural hydroxyapatite graft and collagen membrane / T. Guda, J. A. Walker, B. M. Singleton [et al.] // *Tissue Engineering - Part A*. 2013. Vol. 19, № 17–18. P. 1879–1888.
35. Guided bone regeneration in standardized calvarial defects using beta-tricalcium phosphate and collagen membrane: a real-time in vivo micro-computed tomographic experiment in rats / S. Ramalingam, A. Al-Rasheed, A. ArRejaie [et al.] // *Odontology*. 2016. Vol. 104, № 2. P. 199–210.

36. Guided bone regeneration using biphasic calcium phosphate with adjunct recombinant human bone morphogenetic protein-2 with and without collagen membrane in standardized calvarial defects in rats: a histologic and biomechanical analysis / M. N. Al-Qutub, S. Ramalingam, M. Al-kindil [et al.] // International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry. 2016. Vol. 36. P. 11–20.
37. Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone / A. Mordenfeld, M. Hallman, C. B. Johansson [et al.] // Clinical Oral Implants Research. 2010. Vol. 21, № 9. P. 961–970.
38. Influence of material properties on rate of resorption of two bone graft materials after sinus lift using radiographic assessment / F. Riachi, N. Naaman, C. Tabarani [et al.] // International Journal of Dentistry. 2012. Vol. 2012. P. 1–7.
39. Köhli M. Evaluation of moldable in situ hardening bone graft substitute in an animal model // Implants extra international magazine of oral implantology. Bone regeneration. Special Edition Degradable Solutions AG. 2012. №. 1. P. 5–34.
40. Li S. T. Biomaterials: Principles and Applications. Eds. J.B. Park, J.O.S. Bronzino. Boca Raton (Florida, USA): S.R.C. Press L.L.C. 2003. P. 115–139.
41. Maxillary sinus grafting with Bio-Oss or Straumann Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial / L. Cordaro, D. D. Bosshardt, P. Palattella [et. al.] // Clinical Oral Implants Research. 2008. Vol. 19. P. 796–803.
42. Momma F., Nakazawa T., Amaqasa M. Repair and regeneration of vertebral body after antero-lateral partial vertebrectomy using beta-tricalcium phosphate // Neurologia Medico-Chirurgica. 2008. Vol. 48. P 337–342.

43. Multiscale osteointegration as a new paradigm for the design of calcium phosphate scaffolds for bone regeneration / S. K. Lan Levenood, S. J. Polak, M. B. Wheeler [et al.] // *Biomaterials*. 2010. Vol. 31. P. 3552–3563.
44. Nakasa T., Ishida O., Sunagawa T. Prefabrication of vascularized bone graft using a combination of fibroblast growth factor-2 and vascular bundle implantation into a novel interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2005. Vol. 7, № 2. P. 350–355.
45. Osteochondral repair using a scaffold-free tissue-engineered construct derived from synovial mesenchymal stem cells and a hydroxyapatite-based artificial bone / K. Shimomura, Y. Moriguchi, W. Ando [et al.] // *Tissue Engineering Part A*. 2014. Vol. 20, № 17–18. P. 2291–2304.
46. Principles of regenerative medicine. Academic Press is an imprint of Elsevier. First edition / A. Atala, R. Lanza, J. Thompson, R. Nerem. San Diego, United States : Elsevier Science Publishing Co Inc, 2008. 1473 p.
47. Real-time-guided bone regeneration around standardized critical size calvarial defects using bone marrow-derived mesenchymal stem cells and collagen membrane with and without using tricalcium phosphate: an in vivo microcomputed tomographic and histologic experiment in rats / K. Al-Hezaimi, S. Ramalingam, M. Al-Askar [et al.] // *International Journal of Oral Science*. 2016. Vol. 8. P. 7–15.
48. Replacement of an avulsed phalanx with tissue-engineered bone / C. A. Vacanti, L. J. Bonassar, M. P. Vacanti [et al.] // *New England Journal of Medicine*. 2001. Vol. 344. P. 1511–1514.
49. Ruffieux K., Kohli M. Build-up of bone tissue. Materials research and clinical application instructions easy-graft[®] materials and easy-graft[®]CRYSTAL. Kiev, 2011. 64 p.

50. Ruffieux K. Synthetic bone graft substitute for oral surgery calc-i-oss CLASIC // *Implants extra international magazine of oral implantology. Bone regeneration. Special Edition Degradable Solutions AG.* 2012. №. 1. P. 30–31.
51. Sakamoto A. Joint preserved reconstruction after curettage in giant cell tumor of bone arising in the distal radius: Case report // *International Journal of Surgery Case Reports.* 2015. Vol. 16. P. 181–183.
52. Seidel P., Dingeldein E. cerabone[®] – Bovine Based Spongiosa ceramic // *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik.* 2004. Vol. 35, № 4. P. 208–212.
53. Sinus floor elevation using a sintered, natural bone mineral – A histological case report study / D. Rothamel, R. Smeets, A. Happe [et al.] // *Journal of Dental Implantology.* 2011. Vol. 27, № 1. P. 60–70.
54. Stem cells associated with macroporous bioceramics for long bone repair: 6- to 7-year outcome of a pilot clinical study / M. Marcacci, E. Kon, V. Moukhachev [et al.] // *Tissue Engineering.* 2007. Vol. 13 (5). P. 947–955.
55. Stoll T. New aspects in osteoinduction // *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik.* 2004. Vol. 35, № 4. P. 198–202.
56. Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation / S. Sartori, M. Silvestri, F. Forni [et al.] // *Clinical Oral Implants Research.* 2003. Vol. 14. P. 369–372.
57. The osteogenesis of bone marrow stem cells on mPEG-PCL-mPEG/hydroxyapatite composite scaffold via solid freeform fabrication / H. T. Liao, Y. Y. Chen, Y. T. Lai [et al.] // *Biomed Research International.* 2014. Vol. 2014. P. 1–13.
58. Tissue response to nanohydroxyapatite/collagen composite implants in marrow cavity / C. Du, F. Z. Cui, Q. L. Feng [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research.* 1998. Vol. 42 (4). P. 540–548.

59. Warnke P. H., Springer I. N., Wiltfang J. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man // *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 766–770.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено вирішення актуальної наукової проблеми, присвяченої встановленню морфологічних характеристик і рейтингу денситометричних, морфометричних, механічних показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, які використовуються для протезування дефектів кісток у сучасній травматології і різняться між собою за походженням, складом, виробником і формою випуску.

1. Процес загоєння дефекту діяфізу стегнової кістки під кров'яним згустком відбувається шляхом прямого (десмального) остеогенезу, з формуванням на 15-ту добу експерименту сполучної і кісткової тканини регенерату, на 30–60-ту добу тільки кісткової з елементами кісткового мозку, а через 4 місяці після травми порожнина дефекту повністю заповнюється пластинчастою кістковою тканиною. Динаміка загоєння кісткового дефекту під кров'яним згустком характеризується поступовим збільшенням абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга регенерату і їх наближенням до аналогічних показників материнської кістки. На 120-ту добу візуально на комп'ютерній томограмі відбувається повне відновлення анатомічної цілісності і початкової форми травмованої кістки. Однак на 120-ту добу експерименту повного завершення репаративного остеогенезу не відбувається, оскільки є чітке відокремлення пластинчастої кісткової тканини регенерату від материнської кістки і перевищення її абсолютної оптичної щільності, мікротвердості та модуля Юнга аналогічних показників регенерату у 1,06 ($p < 0,05$), 1,05 ($p > 0,05$), 1,2 ($p < 0,05$) рази.

2. Досліджувані кальцій-фосфатні матеріали характеризуються високою біосумісністю, а ПГА-г може сприяти перебудові кісткової тканини дистального відділу прилеглої до ділянки його імплантації материнської

кістки за типом «ефекту стресового зміщення», про що свідчать ознаки її рарифікації і низькі механічні показники починаючи з 30-ї і до 120-ї доби експерименту.

3. В усіх тварин і на всіх термінах експерименту в ділянці кісткового дефекту виявляються ознаки тільки десмального остеогенезу, а досліджувані кальцій-фосфатні матеріали характеризуються гарною інтеграцією з тканинспецифічними структурами регенерату і проявляють остеокондуктивний вплив на репаративний остеогенез. Імплантовані у компактну кісткову тканину кальцій-фосфатні матеріали розділяються тканинспецифічними структурами регенерату на окремі фрагменти, але з різним ступенем вираження: Кол-СГА-Г-г роздрібнюється на невеликі фрагменти вже на 15-ту добу експерименту; значні за розміром фрагменти β -ТКФ-б спостерігаються на 15-ту добу, β -ТКФ-г на 15–30-ту добу, а в подальші терміни експерименту їх розмір значно зменшується; крупні фрагменти ПГА-г і округла форма гранул СГА- β -ТКФ-НМП-п зберігаються до останнього терміну експерименту.

4. Кісткова тканина в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п має звичайну (стандартну) для регенерату геометричну форму: на ранніх термінах спостереження – це переважно сітчаста, петляста структура з кісткових балочок, а надалі пластинчаста кісткова тканина, яка за формою і будовою наближається до материнської кістки. У ділянці імплантації β -ТКФ-б кісткова тканина регенерату має специфічну геометричну форму, складається з окремих і пов'язаних між собою округлих формувань, які і за формою, і за розмірами є прямими відбитками макропор остеопластичного матеріалу. Мікроскопічна будова кісткової тканини регенерату не залежить від того, який із кальцій-фосфатних матеріалів імпантований у дефект діяфізу стегнової кістки, і характеризується наявністю у своїй структурі високого вмісту остеогенних клітин, на 15–30-ту добу переважно первинних, на 60–120-ту добу –

вторинних остеобластів, остеоцитів, а інколи зустрічаються і остеокласти. Сполучна тканина регенерату у тварин усіх досліджуваних груп експерименту також має однакову зрілу будову.

5. Рейтинг найбільшої швидкості резорбції остеопластичного матеріалу і його заміни кістковою тканиною регенерату очолює ділянка з імплантованим Кол-СГА-Г-г, а потім β -ТКФ-б з β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г. Рейтинг від найменшої кількості сполучної тканини до найбільшої на 15-ту добу експерименту складають ділянки з імплантованим Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, β -ТКФ-б, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п, а на 30-ту добу – Кол-СГА-Г-г з β -ТКФ-г, ПГА-г з β -ТКФ-б і СГА- β -ТКФ-НМП-п. Геометрична форма β -трикальційфосфату (блок, гранули) суттєво не впливає на швидкість його резорбції і заміну кістковою тканиною регенерату в ділянці дефекту компактною кістковою тканиною.

6. На 15-ту добу експерименту в ділянці дефекту компактною кістковою тканиною відсутні помітні рентгенологічні ознаки резорбції досліджуваних препаратів і формування тканиноспецифічних структур регенерату, а її абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга переважно обумовлені щільністю, твердістю і жорсткістю імплантованого в порожнину кісткового дефекту кальцій-фосфатного матеріалу. З 30-ї доби з'являються рентгенологічні ознаки резорбції кальцій-фосфатних матеріалів (окрім ПГА-г) з подальшим наростанням і заміщенням кістковою тканиною регенерату. Абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г і β -ТКФ-б на 15-ту добу експерименту не досягають аналогічних показників материнської кістки, а ділянки імплантації β -ТКФ-г і ПГА-г значно їх перевищують. Рейтинг від найменшої абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга до найбільшої на 15–30-ту добу склали ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, ПГА-г, на 60-ту добу ділянка імплантації β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, ПГА-г, а на 120-ту

добу експерименту найбільші досліджувані денситометричні та механічні показники спостерігаються в ділянці імплантації ПГА-г, а в ділянках імплантації β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і Кол-СГА-Г-г вони суттєвої різниці не мають.

7. Кальцій-фосфатний матеріал ПГА-г забезпечує високі та стабільні денситометричні, механічні властивості ділянки дефекту компактної кісткової тканини з відсутністю достовірних ознак його резорбції впродовж усього терміну експерименту, а препарати СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б сприяють повному відновленню абсолютної оптичної щільності, мікротвердості та жорсткості травмованої кістки за 4 місяці з одночасною відсутністю у цей термін повного відновлення початкової форми кістки.

8. За 4 місяці експерименту відбувається повне відновлення денситометричних і механічних показників, а також початкової геометричної форми травмованої стегнової кістки з імплантованим β -ТКФ-г.

9. На 120-ту добу в тварин усіх експериментальних груп ділянка дефекту заповнюється тільки пластинчастою кістковою тканиною регенерату, яка за будовою відрізняється від материнської кістки лише наявністю інтегрованих у своїй структурі залишків остеопластичних матеріалів, а в ділянці імплантації β -ТКФ-б ще й геометричною формою.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані експериментальні дані можна використовувати в травматології-ортопедії, пластичній і естетичній хірургії як морфологічне підґрунтя для прогнозування впливу кальцій-фосфатних матеріалів на динаміку загоєння дефектів компактної кісткової тканини.

2. Отримані морфологічні дані можуть бути використані під час вивчення посттравматичної регенерації дефектів діяфізу довгих кісток скелета і впливу на цей процес різноманітних кальцій-фосфатних матеріалів.

3. Різну швидкість резорбції кальцій-фосфатних матеріалів β -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, ПГА-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п та їх вплив на швидкість утворення, дозрівання, денситометричні і механічні показники тканиноспецифічних структур регенерату слід урахувати при виборі кожного з цих матеріалів для пластики дефектів компактної кісткової тканини залежно від вимог конкретної клінічної ситуації.

4. Оскільки швидкість резорбції у таких препаратів, як Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б і β -ТКФ-г найбільша, то їх доцільно використовувати в тих випадках, коли клінічна ситуація не потребує їх тривалого знаходження в ділянці дефекту і, навпаки, якщо препарати СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г мають тривалий термін біодеградації, то їх доцільно використовувати в тих випадках, коли необхідно більш тривалий час зберігати об'єм втраченої кісткової тканини.

Д О Д А Т К И

Додаток 1

У всіх таблицях знаком ¹ ($p < 0,05$) – показана достовірна різниця тварин будь-якої групи по відношенню до першої відповідно знаками ^{2, 3, 4, 5, 6} показана достовірна різниця тварин будь-якої групи по відношенню до другої, третьої, четвертої, п'ятої і шостої.

Таблиця 1

Дані варіаційно-статистичної обробки ($M \pm m$) абсолютної (відносної) оптичної щільності ділянки дефекту і прилеглої до неї материнської кістки (n=12)

Показник	Група	Доба після нанесення дефекту			
		15	30	60	120
Абсолютна оптична щільність регенерату з остеопластичним матеріалом (НУ)	1-ша група	225±36 ^{2,3,4,5,6}	526±64 ^{2,3,4,5,6}	1259±73 ^{2,3,4,5,6}	1652±24 ^{4,5,6}
	2-га група	1500±49 ^{1,3,4,5,6}	1544±56 ^{1,4,5,6}	1423±12 ^{1,3,4,5,6}	1762±60 ⁵
	3-тя група	1165±31 ^{1,2,4,5}	1575±67 ^{1,4,5,6}	1757±86 ^{1,2,5}	1777±57 ⁵
	4-та група	2044±43 ^{1,2,3,5,6}	1789±49 ^{1,2,3,5,6}	1622±25 ^{1,2,5}	1837±53 ^{1,5}
	5-та група	2715±197 ^{1,2,3,4,6}	2703±81 ^{1,2,3,4,6}	2841±109 ^{1,2,3,4,6}	3000±81 ^{1,2,3,4,6}
	6-та група	1059±44 ^{1,2,4,5}	1354±46 ^{1,2,3,4,5}	1668±53 ^{1,2,5}	1883±28 ^{1,5}
Абсолютна оптична щільність прилеглої до ділянки дефекту материнської кістки (НУ)	1-ша група	1729±109	1746±45	1738±51	1762±33
	2-га група	1619±31 ⁶	1663±41 ³	1597±55 ^{3,6}	1750±49
	3-тя група	1630±61	1793±22 ^{2,5}	1791±29 ^{2,5}	1714±44
	4-та група	1656±33 ⁶	1752±51	1733±65	1828±38
	5-та група (проксимал.)	1678±43	1689±18 ³	1665±41 ^{3,6}	1680±61
	5-та група (дистальний)		947±42 ^{1,2,3,4,5,6}	1071±52 ^{1,2,3,4,5,6}	952±30 ^{1,2,3,4,5,6}
6-та група	1766±38 ^{2,4}	1761±41	1788±29 ^{2,5}	1792±56	
Відносна оптична щільність регенерату з остеопластичним матеріалом (%)	1-ша група	13	30,1	72,43	93,7
	2-га група	92,6	92,8	89	100,6
	3-тя група	71,5	87,8	98	103,6
	4-та група	123,4	102	93,5	100,4
	5-та група	161,7	159,9	170,6	178,5
	6-та група	59,97	76,93	93,25	105

**Дані варіаційно-статистичної обробки ($M \pm m$) відносної площі (%)
 остеопластичних матеріалів і тканинних структур регенерату в дефекті
 діяфізу стегнових кісток щурів (n=12)**

Група	Показник	Доба після імплантації			
		15	30	60	120
		Відносна частка, %			
1-ша	Сполучна тканина	52,34±2,3 ^{2,3,4,5,6}	–	–	–
	Кісткова тканина	47,66±2,3 ^{2,5,6}	75,9±2,72 ^{2,3,4,5,6}	82,63±1,48 ^{2,4,5,6}	100 ^{2,3,4,5,6}
	Кістковий мозок	–	24,1±2,72	17,37±1,48	–
2-га	Імплантат	39,75±1,55 ^{3,4}	26,67±1,15 ^{3,5,6}	22,55±1,25 ^{3,5,6}	17,65±1,09 ^{3,5,6}
	Сполучна тканина	19,14±1,2 ^{1,6}	18,8±0,8 ^{1,3,4,6}	–	–
	Кісткова тканина	41,1±1,87 ^{1,3,4,5,6}	54,53±2,6 ^{1,3,5,6}	77,45±1,25 ^{1,3,5,6}	82,35±1,09 ^{1,3,5,6}
3-тя	Імплантат	25,48±1,4 ^{2,4,5,6}	16,39±0,93 ^{2,4,5,6}	11,61±2,31 ^{2,4,5,6}	7,12±1,75 ^{2,4,5,6}
	Сполучна тканина	19,06±1,13 ^{1,6}	14,45±1,1 ^{1,2,5,6}	–	–
	Кісткова тканина	55,46±2,56 ^{2,4,5,6}	69,16±2,9 ^{1,2,4,5,6}	88,39±2,31 ^{2,4,5,6}	92,88±1,75 ^{1,2,4,5,6}
4-та	Імплантат	33,57±1,53 ^{2,3,5}	28,13±1,27 ^{3,5,6}	25,72±2,06 ^{3,5,6}	18,31±1,54 ^{3,5,6}
	Сполучна тканина	19,11±0,95 ^{1,6}	14,24±1,08 ^{1,2,5,6}	–	–
	Кісткова тканина	47,32±2,29 ^{2,3,5,6}	57,62±1,64 ^{1,3,5,6}	74,28±2,06 ^{1,3,5,6}	81,69±1,54 ^{1,3,5,6}
5-та	Імплантат	43,93±2,28 ^{3,4}	42,61±1,55 ^{2,3,4,6}	40,81±1,69 ^{2,3,4,6}	38,78±1,48 ^{2,3,4,6}
	Сполучна тканина	22,07±1,14 ^{1,6}	18,13±0,99 ^{1,3,4,6}	–	–
	Кісткова тканина	34,00±1,45 ^{1,2,3,4,6}	39,26±1,32 ^{1,2,3,4,6}	59,19±1,69 ^{1,2,3,4,6}	61,22±1,48 ^{1,2,3,4,6}
6-та	Імплантат	39,23±1,45 ³	35,23±1,49 ^{2,3,4,5}	33,19±1,84 ^{2,3,4,5}	28,37±1,61 ^{2,3,4,5}
	Сполучна тканина	37,85±1,52 ^{1,2,3,4,5}	30,51±1,63 ^{1,2,3,4,5}	–	–
	Кісткова тканина	22,92±1,67 ^{1,2,3,4,5}	34,25±1,64 ^{1,2,3,4,5}	66,81±1,84 ^{1,2,3,4,5}	71,63±1,61 ^{1,2,3,4,5}

**Дані варіаційно-статистичної обробки ($M \pm m$) результатів динамічного мікроіндентування ділянки дефекту
і прилеглої до неї материнської кістки (МК) (n=12)**

Група	Доба	Ділянка вимірювання	P, гр	V, г/с	E, ГПа	Відносний E, %	H (Мейер), ГПа	Відносна H, %	h1, мкм	h2, мкм
1-ша група	15	МК	50	5	23,5±0,53 ^{2,3}	13,62	0,973±0,03	10,69	5,37±0,11	2,02±0,0139 ^{2,3}
		регенерат	50	5	3,2±0,07 ^{2,3,4,5,6}		0,104±0,005 ^{2,3,4,5,6}		14,34±0,6 ^{2,3,4,5,6}	2,39±0,029 ^{2,3,4,5,6}
	30	МК	50	5	24,1±0,41 ^{2,4,5}	40,66	1,002±0,025 ⁶	30,54	5,103±0,12	2,016±0,0146 ^{4,5,6}
		регенерат	50	5	9,8±0,29 ^{2,3,4,5,6}		0,306±0,018 ^{2,3,4,5,6}		9,061±0,191 ^{2,3,4,5,6}	2,237±0,0184 ^{2,3,4,5,6}
	60	МК	50	5	23,4±0,48 ^{3,5}	60,55	0,981±0,022 ^{2,3}	74,36	5,165±0,127 ²	1,955±0,0112 ^{2,3,5,6}
		регенерат	50	5	17,4±0,37 ^{2,3,4,5,6}		0,594±0,016 ^{2,3,4,5,6}		6,494±0,143 ^{2,3,4,5,6}	2,106±0,0141 ^{2,3,4,5}
	120	МК	50	5	24,8±0,59 ^{3,5}	83,06	0,947±0,031 ^{4,6}	94,61	5,201±0,107 ⁴	2,065±0,0133 ^{3,4,5,6}
		регенерат	50	5	20,6±0,39 ^{2,3,4,5,6}		0,896±0,023 ^{2,3,4,5,6}		5,43±0,112 ^{2,3,4,5,6}	2,082±0,0151 ^{2,3,5,6}
2-га група	15	МК	50	5	21,4±0,43 ^{1,5,6}	93,93	0,95±0,026	88,95	5,324±0,115	1,965±0,0123 ^{1,3,4,5}
		регенерат+імплантат	50	5	20,1±0,51 ^{1,3,4,5,6}		0,845±0,028 ^{1,3,4,5,6}		5,458±0,117 ^{1,3,4,5,6}	1,969±0,0148 ^{1,3,5,6}
	30	МК	50	5	22,5±0,46 ^{1,3}	98,22	0,948±0,029 ⁶	92,83	5,258±0,108 ⁶	1,984±0,0135 ^{4,5}
		регенерат+імплантат	50	5	22,1±0,53 ^{1,4,5,6}		0,88±0,027 ^{1,3,4,5,6}		5,367±0,116 ^{1,4,5,6}	2,114±0,0163 ^{1,3,4,5}
	60	МК	50	5	22,1±0,44 ^{3,4,6}	92,31	0,82±0,024 ^{1,3,4,5,6}	90,61	5,573±0,115 ^{1,3,4,6}	2,149±0,0143 ^{1,3,4,5,6}
		регенерат+імплантат	50	5	20,4±0,42 ^{1,3,4,5,6}		0,743±0,019 ^{1,3,4,5,6}		5,846±0,124 ^{1,3,5,6}	2,051±0,0153 ^{1,5,6}
	120	МК	50	5	23,7±0,51 ^{3,4,5}	103,79	1,027±0,035 ⁴	104,58	5,045±0,114	2,057±0,0134 ^{3,5,6}
		регенерат+імплантат	50	5	24,6±0,49 ^{1,5}		1,074±0,033 ^{1,5,6}		5,042±0,107 ^{1,5}	1,977±0,012 ^{1,4,5,6}
3-тя група	15	МК	50	5	22±0,45 ^{1,6}	76,82	0,94±0,029	60,96	5,286±0,109	2,135±0,0142 ^{1,2,4,5,6}
		регенерат+імплантат	50	5	16,9±0,41 ^{1,2,4,5}		0,573±0,022 ^{1,2,4,5}		6,61±0,147 ^{1,2,4,5}	2,226±0,0168 ^{1,2,4,5}
	30	МК	50	5	24,8±0,57 ^{2,4,5}	89,52	1,011±0,031 ⁶	78,04	5,072±0,107	2,021±0,0123 ^{4,5,6}
		регенерат+імплантат	50	5	22,2±0,39 ^{1,4,5,6}		0,789±0,024 ^{1,2,4,5,6}		5,657±0,128 ^{1,4,5,6}	2,038±0,0148 ^{1,2,5,6}
	60	МК	50	5	24,9±0,43 ^{1,2,5}	93,57	1,092±0,018 ^{1,2,4,5,6}	93,31	4,924±0,107 ^{2,5}	1,875±0,0122 ^{1,2,4,5,6}
		регенерат+імплантат	50	5	23,3±0,27 ^{1,2,4,5,6}		1,019±0,025 ^{1,2,4,5,6}		5,117±0,113 ^{1,2,4,5}	2±0,0143 ^{1,5,6}
	120	МК	50	5	21,6±0,47 ^{1,2,4,6}	116,67	0,989±0,035 ^{1,2,5,6}	109,5	5,124±0,125	2,108±0,0146 ^{1,2,4,6}
		регенерат+імплантат	50	5	25,2±0,51 ^{1,5}		1,083±0,036 ^{1,5}		4,933±0,104 ^{1,5}	2,004±0,0124 ^{1,5}

Таблиця 3(б)

**Дані варіаційно-статистичної обробки ($M \pm m$) результатів динамічного мікроіндентування ділянки дефекту
і прилеглої до неї материнської кістки (МК) (n=12)**

Група	Доба	Ділянка вимірювання	P, гр	V, г/с	E, ГПа	Відносний E, %	H (Мейєр), ГПа	Відносна H, %	h1, мкм	h2, мкм
4-та група	15	МК	50	5	22,5±0,51 ⁶	121,33	0,922±0,031	128,63	5,335±0,109	2,062±0,0132 ⁶
		регенерат+імплантат	50	5	27,3±0,54 ^{1,2,3,5,6}		1,186±0,038 ^{1,2,3,5,6}		4,766±0,104 ^{1,2,3,6}	1,942±0,0114 ^{1,3,6}
	30	МК	50	5	22,7±0,5 ^{1,3}	110,57	1,015±0,024 ⁶	111,33	5,121±0,111	2,068±0,0133 ^{1,2,3,5,6}
		регенерат+імплантат	50	5	25,1±0,59 ^{1,2,3,5,6}		1,13±0,035 ^{1,2,3,5,6}		4,805±0,103 ^{1,2,3,5,6}	2,015±0,0129 ^{1,2,5,6}
	60	МК	50	5	23,8±0,52 ^{2,5}	92,44	0,958±0,029 ^{2,3}	90,92	5,226±0,109 ²	1,973±0,0132 ^{2,3,5,6}
		регенерат+імплантат	50	5	22±0,45 ^{1,2,3,5}		0,871±0,023 ^{1,2,3,5}		5,537±0,115 ^{1,3,5}	2,006±0,0152 ^{1,6}
	120	МК	50	5	25,4±0,59 ^{2,3,5}	101,57	1,154±0,034 ^{1,2,3,5,6}	101,82	4,865±0,104 ^{1,5}	2,019±0,0124 ^{1,3,5}
		регенерат+імплантат	50	5	25,8±0,44 ^{1,5}		1,175±0,037 ^{1,5}		4,814±0,109 ^{1,5}	2,047±0,0134 ^{2,3,5}
5-та група	15	МК	50	5	22,9±0,48 ^{2,6}	127,51	0,924±0,027	145,77	5,314±0,11	2,026±0,0147 ^{2,3,6}
		регенерат+імплантат	50	5	29,2±0,67 ^{1,2,3,4,6}		1,347±0,041 ^{1,2,3,4,6}		4,46±0,115 ^{1,2,3,6}	1,929±0,0114 ^{1,2,3,6}
	30	МК дистальний відділ	50	5	13,3±0,32 ^{1,2,3,4,5n,6}	129,01	0,559±0,022 ^{1,2,3,4,5n,6}	138,37	6,845±0,139 ^{1,2,3,4,5n,6}	1,982±0,0126 ^{3,4,5n}
		МК проксимальний відділ	50	5	22,4±0,42 ^{1,3}		0,985±0,021 ⁶		5,254±0,111 ⁶	2,109±0,0131 ^{1,2,3,4,6}
		регенерат+імплантат	50	5	28,9±0,63 ^{1,2,3,4,6}		1,363±0,045 ^{1,2,3,4,6}		4,447±0,105 ^{1,2,3,4,6}	1,768±0,0113 ^{1,2,3,4,6}
	60	МК дистальний відділ	50	5	13,8±0,29 ^{1,2,3,4,5n,6}	135,61	0,595±0,019 ^{1,2,3,4,5n,6}	145,45	6,656±0,136 ^{1,2,3,4,5n,6}	2,014±0,0127 ^{1,2,3,4,5n,6}
		МК проксимальний відділ	50	5	21,9±0,46 ^{1,3,4,6}		0,957±0,03 ^{2,3}		5,265±0,112 ³	2,105±0,0141 ^{1,2,3,4}
		регенерат+імплантат	50	5	29,7±0,65 ^{1,2,3,4,6}		1,392±0,044 ^{1,2,3,4,6}		4,396±0,103 ^{1,2,3,4,6}	1,915±0,0125 ^{1,2,3,4,6}
	120	МК дистальний відділ	50	5	12,7±0,29 ^{1,2,3,4,5n,6}	133,95	0,563±0,021 ^{1,2,3,4,5n,6}	147,04	6,861±0,139 ^{1,2,3,4,5n,6}	2,051±0,0128 ^{3,5n,6}
		МК проксимальний відділ	50	5	21,5±0,47 ^{1,2,4,6}		0,963±0,028 ⁴		5,256±0,105 ⁴	2,141±0,0127 ^{1,2,4,6}
		регенерат+імплантат	50	5	28,8±0,66 ^{1,2,3,4,6}		1,416±0,043 ^{1,2,3,4,6}		4,387±0,101 ^{1,2,3,4,6}	1,87±0,0116 ^{1,2,3,4,6}
	6-та група	15	МК	50	5	24,7±0,52 ^{2,3,4,5}	64,78	0,997±0,033	51,76	5,101±0,108
регенерат+імплантат			50	5	16±0,36 ^{1,2,4,5}	0,516±0,019 ^{1,2,4,5}		6,931±0,144 ^{1,2,4,5}		2,205±0,0157 ^{1,2,4,5}
30		МК	50	5	23,8±0,55	83,19	1,165±0,038 ^{1,2,3,4,5}	58,71	4,832±0,108 ^{2,5}	1,956±0,0128 ^{1,3,4,5}
		регенерат+імплантат	50	5	19,8±0,47 ^{1,2,3,4,5}		0,684±0,023 ^{1,2,3,4,5}		6,059±0,123 ^{1,2,3,4,5}	2,155±0,0139 ^{1,3,4,5}
60		МК	50	5	23,9±0,29 ^{2,5}	93,31	0,945±0,017 ^{2,3}	92,6	5,211±0,115 ²	2,082±0,0159 ^{1,2,3,4}
		регенерат+імплантат	50	5	22,3±0,36 ^{1,2,3,5}		0,875±0,021 ^{1,2,3,5}		5,323±0,112 ^{1,2,5}	2,111±0,0137 ^{2,3,4,5}
120		МК	50	5	24,5±0,54 ^{3,5}	105,71	1,045±0,032 ^{1,4}	113,39	5,035±0,107	2,012±0,0118 ^{1,2,3,5}
		регенерат+імплантат	50	5	25,9±0,49 ^{1,5}		1,185±0,039 ^{1,2,5}		4,75±0,104 ^{1,5}	2,036±0,0137 ^{1,2,5}

Додаток 2

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кореньков О. В. Використання біогенних та біоінертних матеріалів у кістково-пластичній хірургії // Ортопедия, травматология и протезирование. 2012. № 4. С. 120–128.
2. Кореньков О. В. Оптимізація репаративного остеогенезу за допомогою кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів // Ортопедия, травматология и протезирование. 2014. № 1. С. 110–116.
3. Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічна оцінка загоєння дефекту довгої кістки у щурів після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу на основі β -трикальційфосфату // Ортопедия, травматология и протезирование. 2014. № 3. С. 5–9.
4. Korenkov A. V. Evaluation of healing of the skeleton long bone experimental defect after implantation of osteoplastic material «Calc-i-oss[®]» into its cavity by the method of computerized tomography // The New Armenian Medical Journal. 2014. Vol. 8, № 4. P. 23–27.
5. Korenkov A. V., Sikora V. Z. Computed tomographic evaluation of the healing of experimental defect of a long bone of the skeleton after implantation into its cavity osteoplastic material «Cerabone[®]» // Georgian medical news. 2015. Vol. 238, № 1. P. 89–93.
6. Korenkov A. V. Healing of experimental defect in a long bone after implantation of "Collapan" osteoplastic material in its cavity (computed tomographic study) // Morfologiya (Saint Petersburg). 2015. Vol. 147, № 1. P. 59–62.
7. Кореньков О. В. Регенерація довгої кістки після імплантації в її дефект β -трикальційфосфату // Ортопедия, травматология и протезирование. 2015. № 1. С. 21–24.

8. Korenkov A. V., Sikora V. Z. Regeneration of long skeletal bone after implantation of osteoplastic material CollapAn into its cavity deformity // The New Armenian Medical Journal. 2015. Vol. 9, № 2. P. 68–73.
9. Кореньков О. В. Морфологічні особливості загоєння експериментального дефекту коркового шару довгої кістки за умов імплантації β -трикальційфосфату // Ортопедия, травматология и протезирование. 2015. № 3. С. 51–55.
10. Кореньков О. В. Морфологічні особливості загоєння дефекту коркового шару довгої кістки щурів за умов імплантації природного гідроксилапатиту // Ортопедия, травматология и протезирование. 2016. № 1. С. 84–88.
11. Korenkov A. V. Regeneration of the long bone after implantation into its defect of osteoplastic material «Cerabone®» // Osteologicky Bulletin. 2016. Vol. 21, №. 1. P. 24–27.
12. Korenkov A. V. Morphological features of healing of experimental defect of long bones diaphysis under the conditions of implantation of biphasic osteoplastic material // Actualizaciones en Osteología. 2016. Vol. 12, № 1. P. 21–26.
13. Korenkov A. V. Healing of the defect of a long bone after the implantation into its cavity of osteoplastic material based on B-tricalcium phosphate // World Journal of Medical Sciences. 2016. Vol. 13, № 2. P. 133–138.
14. Korenkov A. V. Regeneration of the diaphysis of a long bone of the skeleton after the implantation into its defect of osteoplastic material «Easy-Graft CRYSTAL» // Bulletin of the Georgian national academy of sciences. 2016. Vol. 10, №. 2. P. 147–152.
15. Korenkov O. V. Computed tomography densitometry of femoral defect healing after implantation of calcium phosphate bioceramics in rats // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2016. Vol. 19, № 2. P. 87–95.

16. Korenkov O. V. Regeneration of experimental long bone defect after implantation in its cavity of osteoplastic material "Calc-i-oss[®]" // Journal of Morphological Science. 2016. Vol. 33, №. 2. P. 99–102.
17. Кореньков О. В. Вплив природного гідроксилапатиту і β -трикальційфосфату на динаміку змін механічних властивостей в експериментальному дефекті компактної кісткової тканини // Ортопедия, травматология и протезирование. 2017. № 1. С. 14–20.
18. Korenkov A. V. Influence of β -tricalcium phosphate on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone // Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University. 2017. Vol. 6, №. 1. P. 25–32.
19. Korenkov A. V. Influence of β -tricalcium phosphate of different geometric shape on the morphology of regeneration of experimental defect of compact bone tissue // Actualizaciones en Osteología. 2017. Vol. 13, № 1. P. 17–27.
20. Korenkov A. V. Peculiarities of the healing of the defect of diaphyses of a long bone of the skeleton after the Implantation of β -tricalcium phosphate of different microscopic structure and geometry // Bulletin of the Georgian national academy of sciences. 2017. Vol. 11, №. 1. P. 127–135.
21. Korenkov O. V. Healing of experimental femoral defects in rats after implantation of collagen-calcium phosphate biocomposites // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2017. Vol. 20, №. 2. P. 151–160.
22. Korenkov A. V. Influence of biocomposite calcium phosphate materials on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone // Osteologicky Bulletin. 2017. Vol. 22, №. 2. P. 44–50.
23. Кореньков О. В., Яшукова Є. В., Ушкаленко А. О. Використання біогенних і біоінертних матеріалів у кістково-пластичній хірургії // "Актуальні питання теоретичної і практичної медицини" : збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 10–12 квітня 2013 р.). Суми, 2013. С. 9.

24. Кореньков О. В., Стороженко А. В., Ваганян А. Г. Кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали для оптимізації репаративного остеогенезу // "Актуальні питання теоретичної і практичної медицини" : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 16–18 квітня 2014 р.). Суми, 2014. С. 77–78.
25. Кореньков А. В. Оценка заживления экспериментального дефекта длинной кости скелета после имплантации в его полость остеопластического материала "calc-i-oss" методом компьютерной томографии // «Вопросы современной медицинской науки» : материалы 69 научной конференции студентов-медиков с международным участием (г. Самарканд, Республика Узбекистан, 3–4 апреля 2015 г.). Самарканд, 2015. С. 160.
26. Кореньков О. В. Загоєння дефекту довгої кістки скелета після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу «Cerabone®» (комп'ютерно-томографічне дослідження) // Морфологічні дослідження – виклики сучасності : збірник тез доповідей науково-практичної конференції (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.). Суми. 2015. С. 99–100.
27. Кореньков О. В., Стороженко А. В., Ваганян А. Г. Оцінка загоєння дефекту довгої кістки після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу "chronOS™" методом комп'ютерної томографії // "Актуальні питання теоретичної та практичної медицини" : збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.). Суми, 2015. С. 129.
28. Кореньков О. В., Лісаченко Н. С., Чижма Р. А. Порівняльний вплив синтетичного β-трикальційфосфату і природного гідроксилапатиту на динаміку загоєння експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета // "Актуальні питання теоретичної та практичної медицини" : збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції

- студентів та молодих вчених (м. Суми, 21–22 квітня 2016 р.). Суми, 2016. С. 29–30.
29. Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічний і денситометричний аналіз впливу кальцій-фосфатної біокераміки на регенерацію експериментального дефекту компактної кісткової тканини // «Теорія та практика сучасної морфології» : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Дніпро, 5–7 жовтня 2016 р.). Дніпро, 2016. С. 81–83.
30. Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічна оцінка впливу біокомпозитного остеопластичного матеріалу на загоєння експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета // «Прикладні аспекти морфології» : збірник матеріалів науково-практичної конференції (м. Тернопіль, 20–21 довтня 2016 р.). Тернопіль, 2016. С. 80–82.
31. Кореньков О. В. Порівняльний вплив гранул і блока β -трикальційфосфату на динаміку загоєння експериментального дефекту довгої кістки скелета // «Медична наука в практику охорони здоров'я» : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (м. Полтава, 9 грудня 2016 р.). Полтава, 2016. С. 96.
32. Korenkov O. V. Comparative influence of bifase and biocomposite calcium-phosphate osteoplastic material on the regenerative process dynamics of the experimental defect of compact bone tissue // Natural Science Readings : Abstract book (Bratislava, May 18–21, 2017). Bratislava, 2017. P. 38–39.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених "Актуальні питання теоретичної і практичної медицини", м. Суми, 10–12 квітня 2013 р. – публікація тез, усна доповідь.
2. Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених "Актуальні питання теоретичної і практичної медицини", м. Суми, 16–18 квітня 2014 р. – публікація тез, усна доповідь.
3. 69 научная конференция студентов-медиков с международным участием «Вопросы современной медицинской науки», г. Самарканд, Республика Узбекистан, 3–4 апреля 2015 г. – публікація тез.
4. Науково-практична конференція «Морфологічні дослідження – виклики сучасності», м. Суми, 23–24 квітня 2015 р. – публікація тез, усна доповідь.
5. Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених "Актуальні питання теоретичної та практичної медицини", м. Суми, 23–24 квітня 2015 р. – публікація тез, усна доповідь.
6. VI національний конгрес анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України, м. Запоріжжя, 16–18 вересня 2015 р. – усна доповідь.
7. IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених "Актуальні питання теоретичної та практичної медицини", м. Суми, 21–22 квітня 2016 р. – публікація тез, усна доповідь.
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології», м. Дніпро, 5–7 жовтня 2016 р. – публікація тез.
9. Науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології», м. Тернопіль, 20–21 довтня 2016 р. – публікація тез.

10. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 9 грудня 2016 р. – публікація тез.
11. IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Природничі читання» 18–21 травня 2017 р.– публікація тез.

Додаток 3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор

з наукової роботи

Української медичної

стоматологічної академії

« 2 » жовтня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали докторської дисертації "Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діяфізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** докторант кафедри морфології Кореньков Олексій Володимирович.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у закордонних фахових виданнях: Korenkov A. V., Sikora V. Z. Regeneration of long skeletal bone after implantation of osteoplastic material CollapAn into its cavity deformity. The New Armenian Medical Journal. 2015. Vol. 9. № 2. P. 68–73.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Української медичної стоматологічної академії.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріал лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** вересень - жовтень 2017 року.

Завідувач кафедри
анатомії людини
Української медичної
стоматологічної академії,
доктор медичних наук,
професор

О. О. Шерстюк

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ "Тернопільський державний
медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України"
д.бюл.н., проф. Кліщ І. М.
«вересень» 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали докторської дисертації "Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** докторант кафедри морфології Кореньков Олексій Володимирович.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у закордонних фахових виданнях: Korenkov A. V. Evaluation of healing of the skeleton long bone experimental defect after implantation of osteoplastic material «Calc-i-oss®» into its cavity by the method of computerized tomography. The New Armenian Medical Journal. 2014. Vol. 8. № 4. P. 23–27.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології, цитології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України".
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
7. **Термін впровадження:** вересень - жовтень 2017 року.

Завідувач кафедри
анатомії людини
ДВНЗ "Тернопільський державний
медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України",
доктор медичних наук,
професор



І. Є. Герасимюк

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова

Проф. Власенко О.В.



«*Овітня*» 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали докторської дисертації «Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діалізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів».
2. Установа-розробник: Сумський державний університет.
3. Автор: докторант кафедри морфології Кореньков Олексій Володимирович
Джерело інформації: наукові роботи у закордонних фахових виданнях:
Korenkov A.V. Regeneration of the long bone after implantation into its defect of osteoplastic material "Cerabone". Osteologicky Bulletin. 2016. Vol. 21. №1. P. 24-27.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра клінічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
6. форма впровадження: у навчальний та науковий процес
7. Термін впровадження: вересень 2017 року
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії. Протокол №11 від 11.09.2017 року.

Завідувач кафедри клінічної анатомії
та оперативної хірургії
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор

В.І. Півторак

«Затверджую»

Проректор з навчально-педагогічної роботи

Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова
д. мед. н., професор Гумінський Ю.Й.



« 28 » вересня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

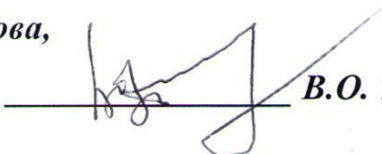
1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали докторської дисертації «Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діяфізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальційфосфатних остеопластичних матеріалів».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет
3. **Автор:** докторант кафедри морфології Кореньков Олексій Володимирович.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях:
Кореньков О.В. Вплив природного гідроксиапатиту і β -трикальційфосфату на динаміку змін механічних властивостей в експериментальному дефекті компактної кісткової тканини. // Ортопедия, травматология и протезирование.- 2017. №1. С.14-20.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини та наукову роботу кафедри. Затверджено на кафедральному засіданні від 28 серпня 2017 р., протокол №1.
7. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2017 року.

Завідувач кафедри анатомії людини

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І.Пирогова,

к. мед. н., доц.


В.О. Тихолаз

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
 ДВНЗ "Тернопільський державний
 медичний університет
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"
 д.біол.н., проф. Кліщ І. М.
 « 12 » вересня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали докторської дисертації "Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** докторант кафедри морфології Кореньков Олексій Володимирович.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях: Кореньков О. В. Морфологічні особливості загоєння експериментального дефекту коркового шару довгої кістки за умов імплантації β -трикальційфосфату. Ортопедия, травматология и протезирование. 2015. № 3. С. 51–55.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології, цитології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України".
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
7. **Термін впровадження:** вересень - жовтень 2017 року.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри гістології та ембріології
 ДВНЗ "Тернопільський державний
 медичний університет
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"
 доктор медичних наук, професор

 К. С. Волков

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з наукової роботи
 Сумського державного університету
 д.ф.-м.н., проф. Чорноус А.М.
 « 14 » вересня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали докторської дисертації "Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** докторант кафедри морфології Кореньков Олексій Володимирович.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях: Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічна оцінка загоєння дефекту довгої кістки у щурів після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу на основі β -трикальційфосфату. Ортопедия, травматология и протезирование. 2014. № 3. С. 5–9.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії Сумського державного медичного університету.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріал лекцій та практичних занять з патологічної анатомії.
7. **Термін впровадження:** вересень - жовтень 2017 року.

Завідувач кафедри
 патологічної анатомії,
 Сумського державного університету,
 доктор медичних наук,
 професор

А.М. Романюк

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заст. директора з наукової роботи

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів

ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України»

д.м.н., професор  В. О. Радченко


«19» вересня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів».
2. Установа розробник, її поштова адреса: Сумський державний університет, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31.
3. Прізвище, ініціали авторів: докторант кафедри морфології Кореньков Олексій Володимирович.
4. Джерело інформації: Кореньков А. В. Заживление экспериментального дефекта длинной трубчатой кости после имплантации в его полость остеопластического материала «КоллапАн» (компьютерно-томографическое исследование). Морфология. 2015. Том. 147. № 1. С. 59–62.
5. Найменування установи, яка здійснила впровадження: ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», лабораторія морфології сполучної тканини.
6. Термін впровадження: вересень - жовтень 2017 року.
7. Форма впровадження: у науково-дослідну роботу.

Відповідальна за впровадження особа

Зав. лабораторії морфології

сполучної тканини д.біол.н., професор  Н. В. Дедух19.09.2017

(дата)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Перший проректор
 Івано - Франківського національного
 медичного університету
 д. біол. н., професор Ерстенюк А. М.

” 21 ” Вересня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. Найменування пропозиції для впровадження: матеріали докторської дисертації «Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів».
2. Установа, автор : Сумський державний університет, кафедра морфології докторант кафедри морфології Кореньков Олександр Володимирович.
3. Джерело інформації : Korenkov O. V. Regeneration of experimental long bone defect after implantation in its cavity of osteoplastic material “Calc-i-oss®”. Journal of Morphological Science. 2016/ Vol.33, no.2. P.99-102.
4. Впроваджено у наукову роботу кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету при вивченні динаміки загоєння кісткових дефектів і вплив на цей процес кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів.
5. Ефективність впровадження : матеріали докторської дисертації “Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів” докторанта кафедри морфології Сумського державного університету Коренькова О. В. використані при підготовці методичних розробок до практичних занять та лекцій для викладачів та студентів.
6. Зауважень щодо матеріалів викладених у докторській дисертації докторанта кафедри морфології Сумського державного університету Коренькова О. В. – не має.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри клінічної анатомії
 та оперативної хірургії
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 д. мед. н., професор



Ю. І. Попович

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
 «26» Вересня 2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: "Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діяфізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів".
2. Ким і коли запропонований: Сумський державний університет, кафедра морфології, докторант кафедри морфології Кореньков Олексій Володимирович, липень-вересень 2017 р.
3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях України:
Кореньков О. В. Морфологічні особливості загоєння дефекту коркового шару довгої кістки щурів за умов імплантації природного гідроксилапатиту. Ортопедия, травматология и протезирование. 2016. № 1. С. 84-88.
4. Де і коли впроваджено: кафедра анатомії людини ХНМУ, в.о. завідувача кафедри д.мед.н., доцент Вовк О.Ю.
5. Результати застосування методу за період з 1 липня 2017 р. по 20 вересня 2017 р. Впровадження у навчальний процес на кафедрі анатомії людини ХНМУ в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами, а також у наукову-дослідну роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Поглиблення знань студентів, аспірантів про морфологічний аналіз динаміки загоєння дефектів довгих кісток скелета.
7. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження

в.о. завідувача кафедри анатомії людини
 Харківського національного
 медичного університету,
 д. мед. н., доцент Вовк О.Ю.

26.09.2017р

(дата)



(підпис)