

УДК616.718.4-001.5-089.843-77:[546.41+549.752/.757]:616.718.4-003.93(043.5)
КП
№ держреєстрації 0116U002837

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
(СумДУ)
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2
тел. (0542) 64 04 99

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
д-р.фіз-мат.наук, професор
_____ А.М. Черноус
м.п.

ЗВІТ

ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ
**ПОРІВНЯЛЬНИЙ МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ДИНАМІКИ
ЗАГОСННЯ ДЕФЕКТУ ДІАФІЗУ ДОВГОЇ КІСТКИ СКЕЛЕТА ПРИ
ІМПЛАНТАЦІЇ В ЙОГО ПОРОЖНИНУ КАЛЬЦІЙ-ФОСФАТНИХ
ОСТЕОПЛАСТИЧНИХ МАТЕРІАЛІВ**
(остаточний)

Начальник НДЧ,
канд.фіз-мат.наук, снс

Д. І. Курбатов

Керівник НДР
д-р.мед.наук, професор

В. З. Сікора

2018

Рукопис закінчено 02 березня 2018 р.

Результати роботи розглянуто науковою радою СумДУ, протокол від
22 березня 2018 р. № 7

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник НДР,
д-р.мед.наук.,
професор, професор
кафедри морфології

05.03.2018

В. З. Сікора
(передмова, вступ,
висновки, практичні
рекомендації)

Виконавець:

канд.мед.наук.,
докторант
кафедри морфології

05.03.2018

О. В. Кореньков
(розділи 2, 3, 4)

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР 105 с., рис.47, 59 джерел посилання.

Об'єкт дослідження – репаративна регенерація довгої кістки скелета.

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.

Методи дослідження: растрова електронна і світлова мікроскопія, морфометричний, комп'ютерно-томографічний, динамічне мікроіндентування, статистичний.

Одержані результати дослідження впроваджені у навчальний процес та наукову роботу 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. Компактна кісткова тканина, репаративний остеогенез, кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали, світлова, електронна мікроскопія, денситометрія, морфометрія, динамічне мікроіндентування

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
Мета дослідження.....	7
2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	8
2.1 Характеристика експериментальної моделі і розподіл тварин.....	8
2.2 Характеристика використаних остеопластичних матеріалів.....	10
3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	12
3.1. Загоєння експериментального дефекту діяфізу стегнової кістки під кров'яним згустком (контроль).....	12
3.2. Динаміка змін морфологічних показників загоєння кісткового дефекту в умовах імплантованого в його порожнину різних форм кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів.....	21
3.2.1. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину β -трикальційфосфату у формі блока.....	22
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.....	32
3.2.3. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину β -трикальційфосфату у формі гранул.....	43
3.2.4. Загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину природного гідроксилапатиту з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул.....	53
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.....	65
4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	76

	5
ВИСНОВКИ.....	96
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	99
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ.....	100

ВСТУП

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 (Ковалев В. И. и соавт., 2001; Махсон А. Н. 2004; Меркулов В. Н. и соавт., 2009). 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. Особливу увагу при цьому приділяють так званим біогенним (похідні природних біологічних субстратів) і біосумісним (небіологічного походження) кальцій-фосфатним остеопластичним матеріалам (Меркулов В. Н. и соавт., 2009; Баринов С. М. и соавт., 2005). 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 (Григорьян А. С. и соавт., 2003). 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 (Панкратов А. С. и соавт., 2011). Сьогодні про біогенні і біосумісні кальцій-фосфатні імплантати 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) (Schugg J. et. al., 2002; Берченко Г. Н. и соавт. 2006; Бушуев О. М. 1999; Параскевич В. Л., 2011; Ruffieux K., Kohli M., 2011; Чиссова В. І. и соавт., 2007). 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) (Al-Hezaimi K. et. al., 2016; Ramalingam S. et. al., 2016; Liao H. T. al., 2014).

Таким чином, наявна значна розбіжність таких показників, як динаміка швидкості резорбції кальцій-фосфатних матеріалів, формування тканиноспецифічних 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 тканиноспецифічними 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.) (Stoll T., 2004; Thi T. et al., 2004). Усе це свідчить про те, що для більш прогнозованої характеристики динаміки резорбції остеопластичних матеріалів, новоутворення тканиноспецифічних 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. 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 (Gotterbarm T. et. al., 2014; Jensen S. S. et. al., 2007). 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.

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

2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика експериментальної моделі і розподіл тварин

Для виконання поставленої мети і завдань нами проведене 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 діяфізі 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).

Таблиця 2.1- 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						

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 препаратурського столика і поміщали в окрему клітку на 2 години для відновлення після перенесеного втручання.

Упродовж наступних 3 діб 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 поліактидної і поліглікоїдної кислот (PLGA), яка здатна піддатися резорбції від 3 до 6 тижнів.

Крім того, до складу препарату в окремому флаконі входить органічний розчинник BioLinker®, який складається з води і N-метил-2-піролідону (НМП). Перед введенням у кістковий дефект до гранул СГА- β -ТКФ-НМП-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.

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. β -трикальційфосфат містить також і мікропори, які визначаються як простір усередині структури матеріалу розміром до 10 мкм.

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.

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).

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.

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.

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. Останні дозволяють гранулам остеопластичного матеріалу добре просочуватися стерильним фізіологічним розчином або власною кров'ю щура.

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 120-ту добу після імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів такими методами:

- 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.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Загоєння експериментального дефекту діяфізу 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. 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 знаходилися 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 фіброblastів, 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. 3.1).

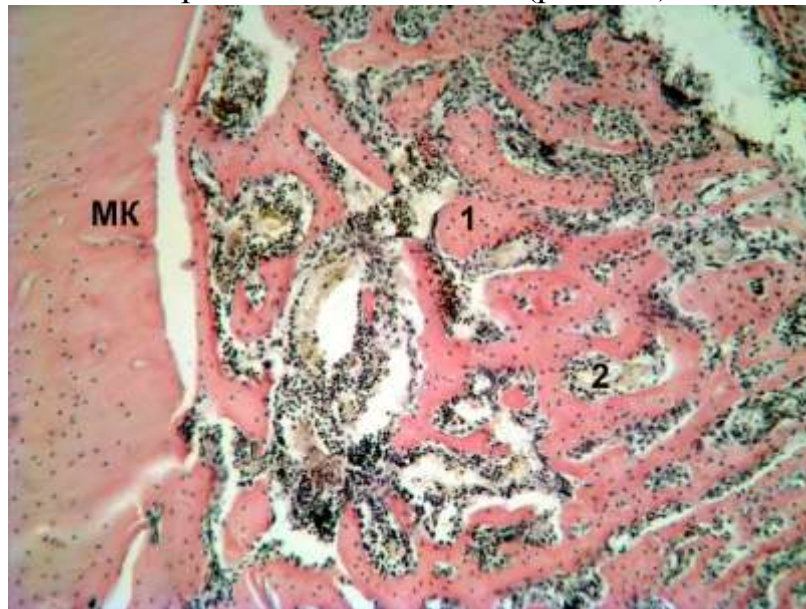


Рисунок 3.1 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура контрольної групи на 15-ту добу після нанесення дефекту. Грубоволокниста кісткова тканина регенерату (1) і сполучна тканина (2) у її міжтрабекулярному просторі.

Прилегла до ділянки дефекту материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. х 100.

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. 3.2). Абсолютна оптична щільність регенерату становила 225 ± 36 HU, а абсолютна оптична щільність материнської кістки 1729 ± 109 HU. 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 рарифікації 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.

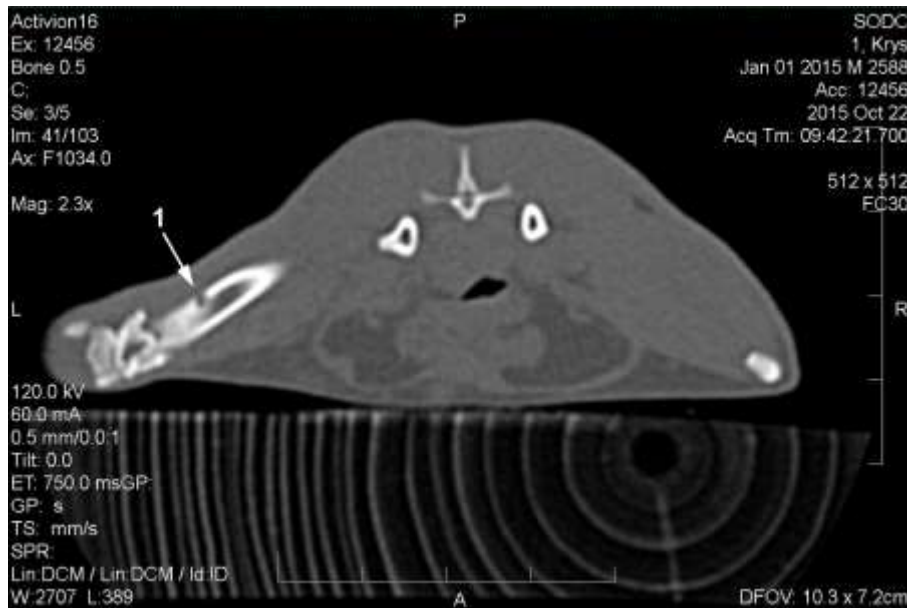


Рисунок 3.2 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура контрольної групи на 15-ту добу після нанесення дефекту. Ліва стегнова кістка з дефектом округлої форми (1).

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 %.

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 фібробластиками, первинними остеобластиками і остеоцитами у їх складі. Абсолютна оптична щільність ділянки дефекту в 7,7 ($p < 0,05$) рази 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 ($p < 0,05$) рази 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. Пластинчаста кісткова тканина за будовою наближалася до материнської, у ній були виявлені вторинні остеобласти, остеоцити 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. 3.3).

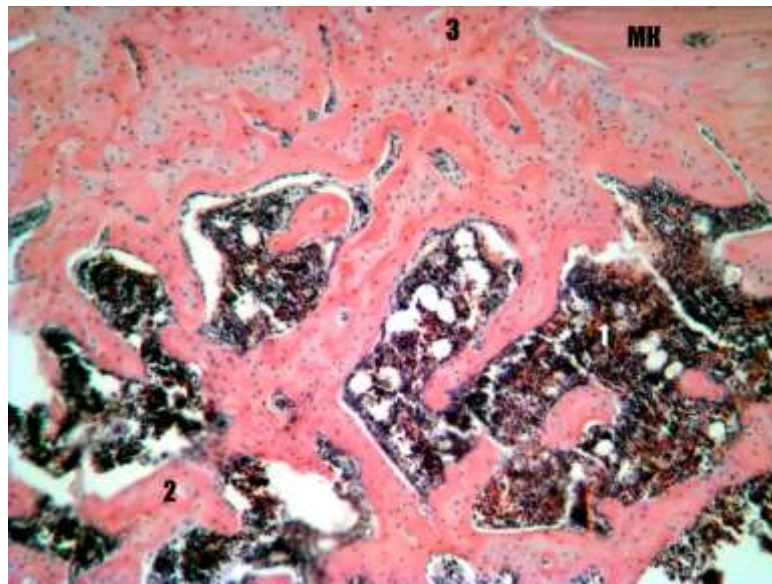


Рисунок 3.3 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура контрольної групи на 30-ту добу після нанесення дефекту. Кістковий мозок (1) у міжтрабекулярному просторі кісткової тканини (2). Пластинчаста кісткова тканина регенерату (3), материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

У складі трабекул грубоволокнистої кісткової тканини визначалися кісткові лакуни з первинними остеобластами і остеоцитами, а у прилеглій до ділянки дефекту материнській кістці – типові остеоцити без ознак їх некробіозу і некрозу.

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 HU. Це, у свою чергу, було у 2,3 ($p < 0,05$) раза більше, ніж на 15-ту добу експерименту (рис. 3.4). Однак абсолютна оптична щільність материнської кістки залишалася майже незмінною порівняно з попереднім терміном експерименту і становила 1746 ± 45 HU (проти 1729 ± 109 HU 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 рарифікації материнської кістки у цей термін експерименту не спостерігали.

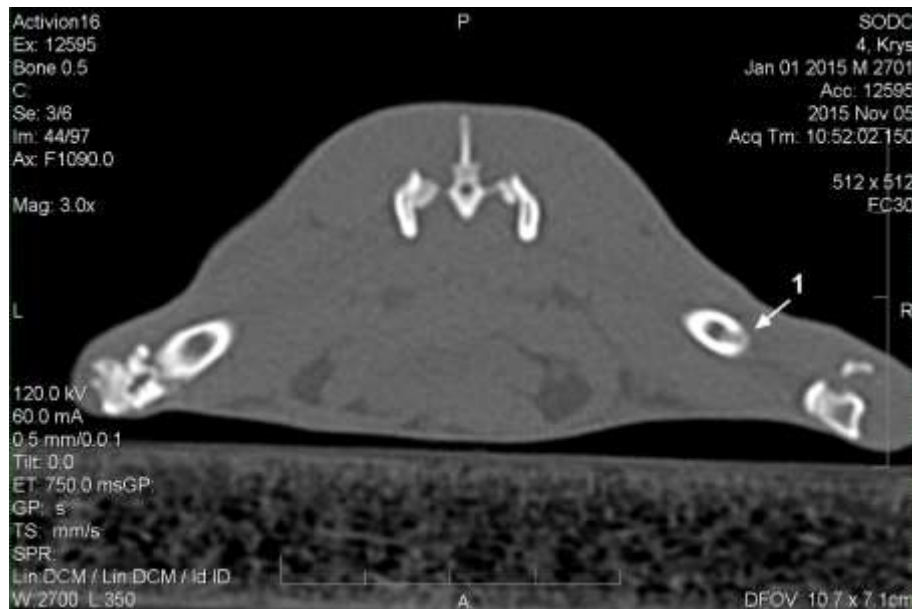


Рисунок 3.4 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура контрольної групи на 30-ту добу після нанесення дефекту. Дефект правої стегнової кістки заповнений регенератом (1), який за щільністю менший, ніж прилегла до нього материнська кістка.

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 Мейєром 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. 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 %.

На 60-ту добу експерименту ділянка дефекту була заповнена пластинчастою кістковою тканиною регенерату. В останній спостерігалися значні за площею порожнини, заповнені кістковим мозком (рис. 3.5).

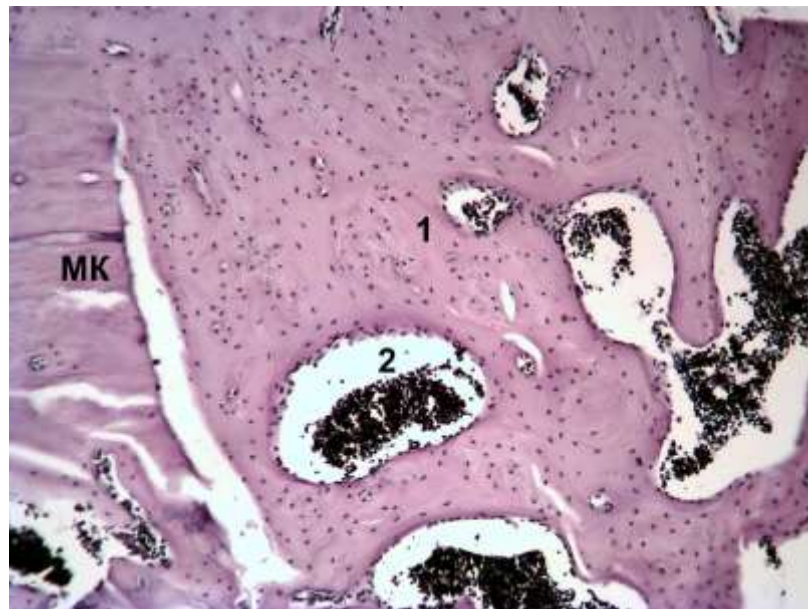


Рисунок 3.5 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура контрольної групи на 60-ту добу після нанесення дефекту. Пластинчаста кісткова тканина регенерату (1) зі значними порожнинами, заповненими кістковим мозком (2).

Прилегла до ділянки дефекту материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. 3б. х 100.

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. 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. 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.3.6). 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 рарифікації не виявлено.

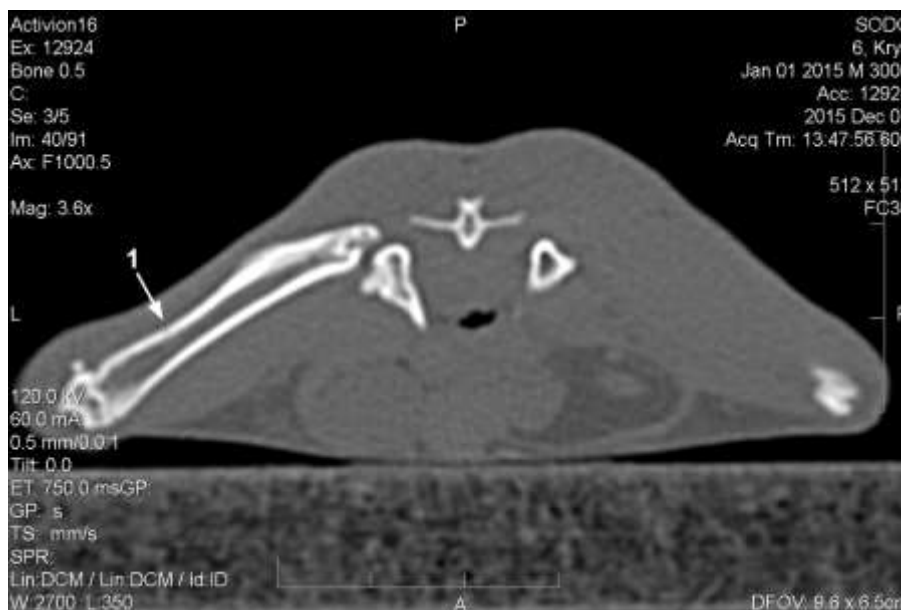


Рисунок 3.6 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура контрольної групи на 60-ту добу після нанесення дефекту. Відновлення анатомічної форми травмованої кістки з ділянкою зниженої щільності у центральній частині колишньої травми (1).

На 60-ту добу експерименту методом динамічного мікроіндентування було встановлено, що глибина, на яку проникав 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.

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.

На 120-ту добу експерименту ділянка дефекту була на 100 % заповнена кістковою тканиною регенерату, яка майже не відрізнялася за будовою від материнської кістки (рис. 3.7). 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.

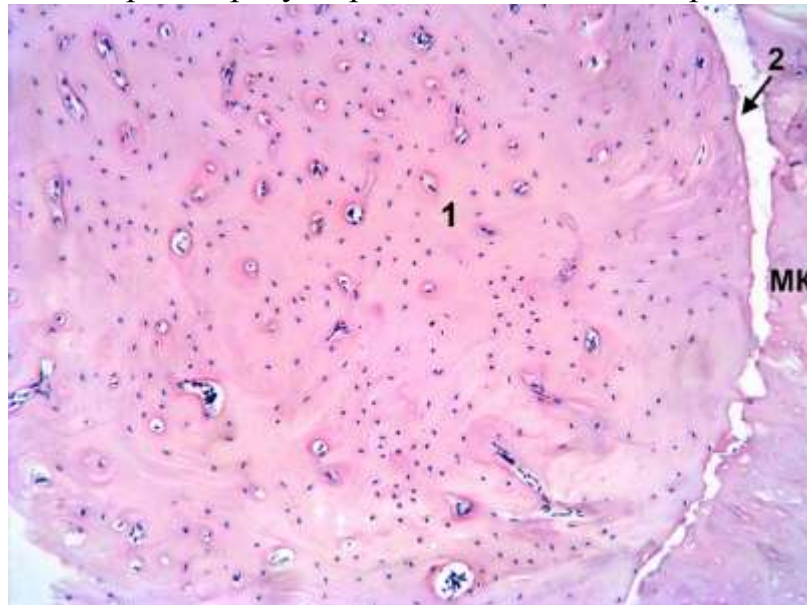


Рисунок 3.7 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура контрольної групи на 120-ту добу після нанесення дефекту. Дефект на 100 % заповнений пластинчастою кістковою тканиною регенерату (1), однак між нею і материнською кісткою (МК) існує чітка межа (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

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. 3.8). 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.



Рисунок 3.8 - 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 %.

Можна зробити висновок, що за допомогою мікроскопічного, морфометричного, комп'ютерно-томографічного і механічного методів дослідження встановлені такі особливості загоєння експериментального дірчастого дефекту діяфізу 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 тканиноспецифічних структур, про що свідчить наявність у ділянці дефекту сполучної і грубоволокнистої кісткової тканини регенерату з фібробластами, первинними остеобластами і остеоцитами у їх складі. Тканиноспецифічні 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 тканиноспецифічних 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 ($p < 0,05$) рази перевищують аналогічні показники ділянки колишньої травми.

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

Цей підрозділ роботи присвячений дослідженню морфологічних особливостей загоєння експериментального дефекту діяфізу 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 тканинспецифічних 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. 3.9). 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. Сполучна і кісткова тканина регенерату утворювалася не тільки на зовнішній поверхні остеопластичного матеріалу, але й у порах 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. 3.9).

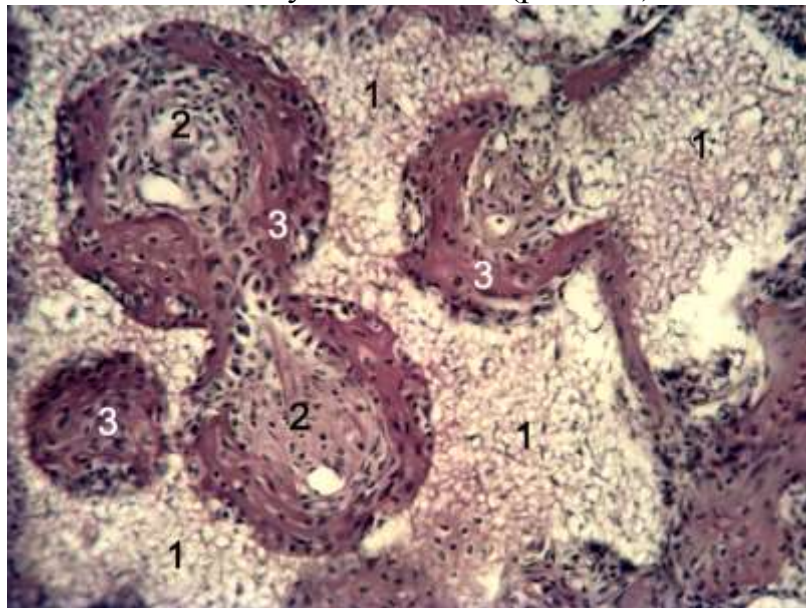


Рисунок 3.9 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Остеопластичний матеріал (1), в порах якого утворилися остеїд (2) і кісткова тканина (3). Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. х 200.

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. 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. 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.

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. 3.10). 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 $1500,2 \pm 49$ HU. Це обумовлено наявністю в порожнині дефекту β -ТКФ-б, який ще не піддавався резорбції. Для прилеглої до місця травми материнської кістки показник абсолютної оптичної щільності становив $1619,2 \pm 31$ HU, що лише на $7,9 \%$ ($p > 0,05$) більше від показника абсолютної оптичної щільності ділянки імплантації, відносна оптична щільність якої дорівнює $92,6 \%$.

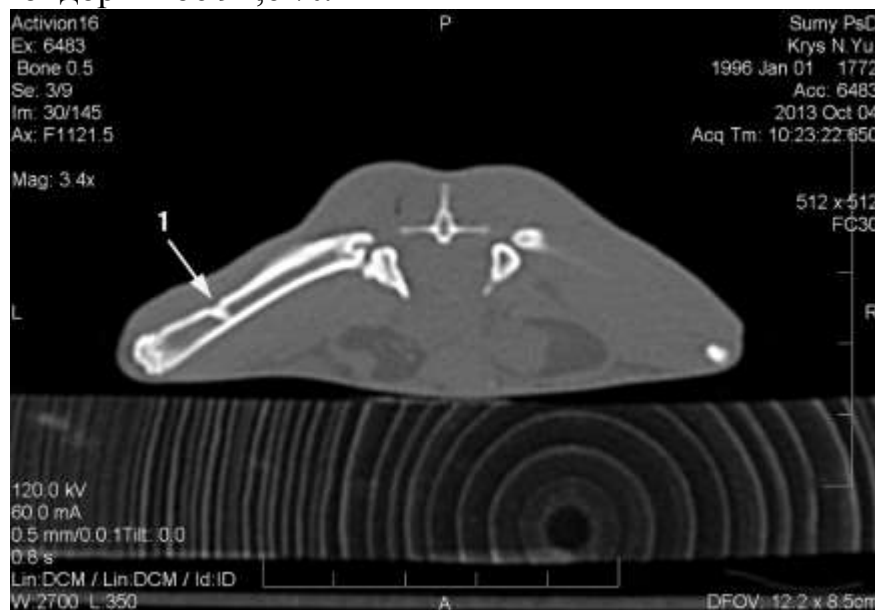


Рисунок 3.10 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

На 15-ту добу експерименту під час динамічного мікроіндентування прилеглої до ділянки імплантації β -ТКФ-б 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.

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 дорівнювали 88,95 % і 93,93 %.

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. 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. 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. У ділянці дефекту ознаки запальної реакції були відсутні, а у прилеглий до місця імплантації материнській кістці були наявні лакуни із типовими остеоцитами.

На 30-ту добу експерименту під час проведення комп'ютерно-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. 3.11). 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 $(1544,2 \pm 56)$ HU 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 $1663,2 \pm 41$ HU, 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.

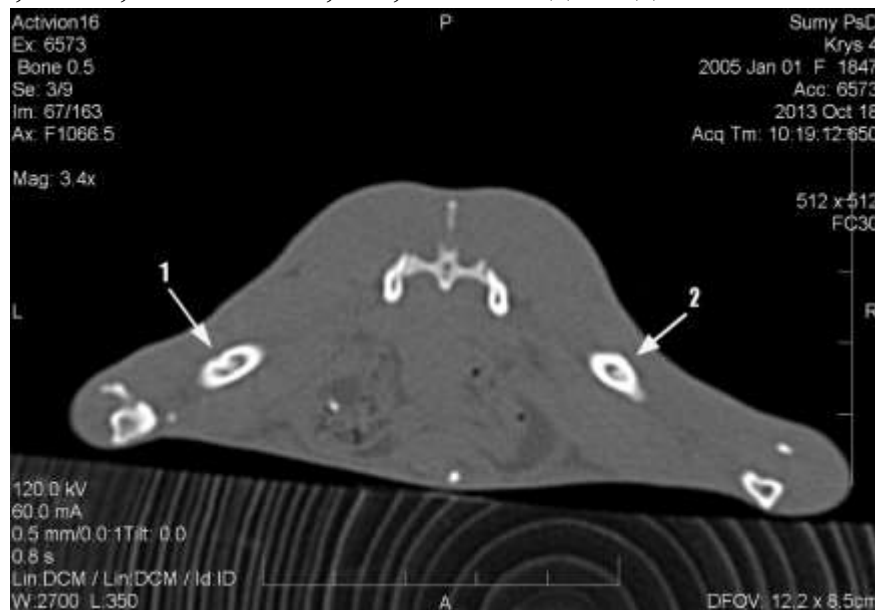


Рисунок 3.11 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 30-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Ліва (1) і права (2) стегнові кістки з дефектом, заповненим остеопластичним матеріалом.

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 $0,88 \pm 0,027$ ГПа у першому і $22,1 \pm 0,53$ 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 дорівнювали 92,83 % і 98,22 % відповідно.

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. 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. 3.12).

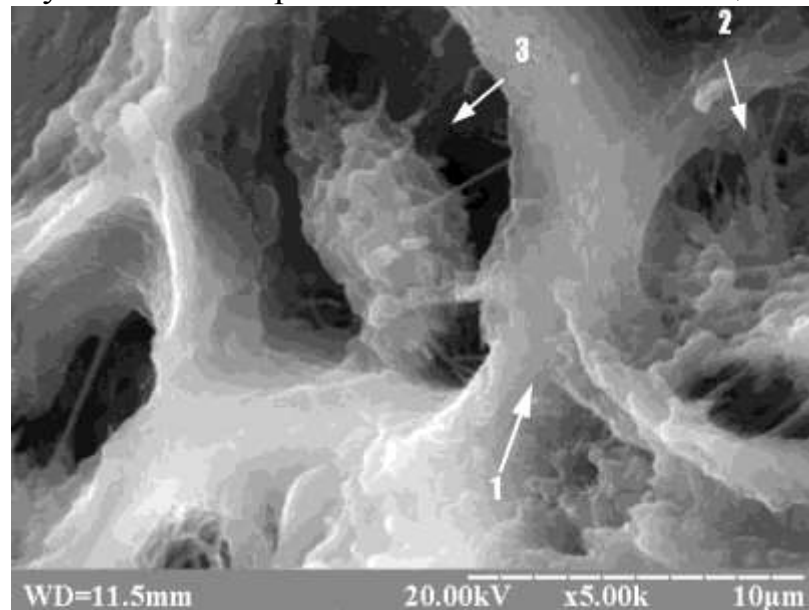


Рисунок 3.12 - Електронна сканограма. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Кісткова тканина регенерату в макропорах кальцій-фосфатного матеріалу (1), у лакунах якої знаходяться остеоцити (2) та остеобласти (3).

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 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) ($p < 0,05$). 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 кістково-мозкового 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. 3.13). У материнській кістці ознак рарефікації не виявлено. Абсолютна оптична щільність ділянки імплантації β -ТКФ-б становила (1423 ± 12) НУ, а для прилеглої материнської кістки – $(1597,8 \pm 55)$ НУ, 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.

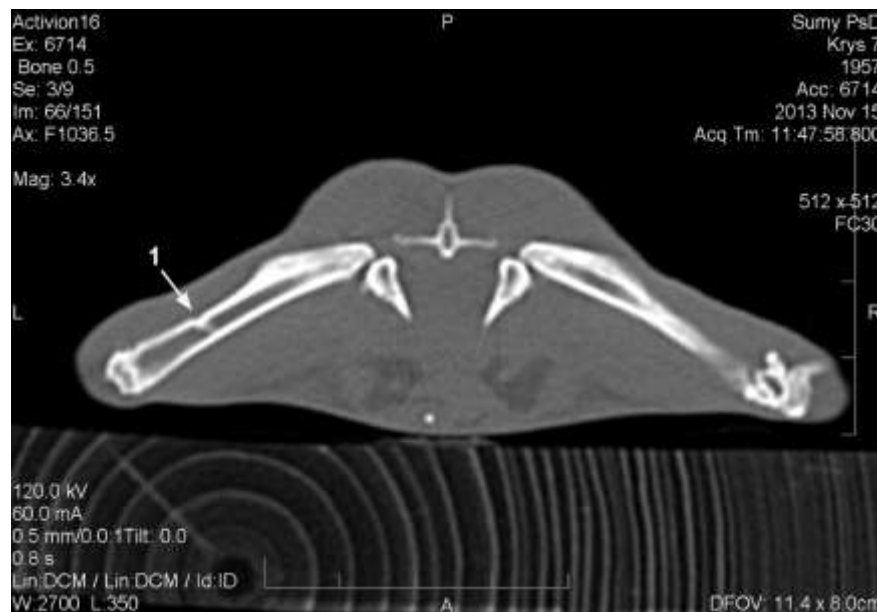


Рисунок 3.13 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

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 %.

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. 3.14). Остеобласти мали овальну форму, численні відростки розташовувалися переважно у кісткових лакунах і мали розмір близько 10–15 мкм.

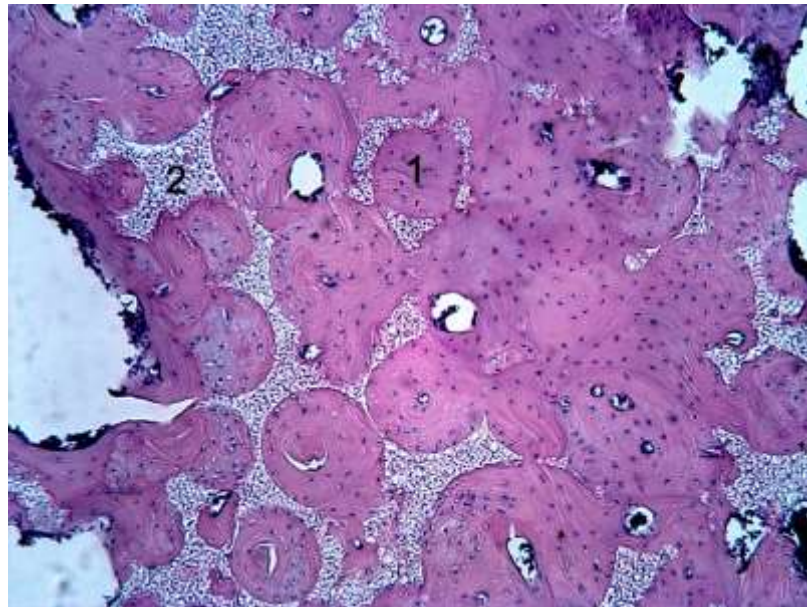


Рисунок 3.14 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Кісткова тканина регенерату, побудована з окремих частинок специфічної округлої форми (1), між якими розташовуються залишки остеопластичного матеріалу (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 100.

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. Материнська кістка, як і в попередній термін експерименту, мала нормальну будову.

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. 3.15). У материнській кістці ознак рарефікації не виявлено.

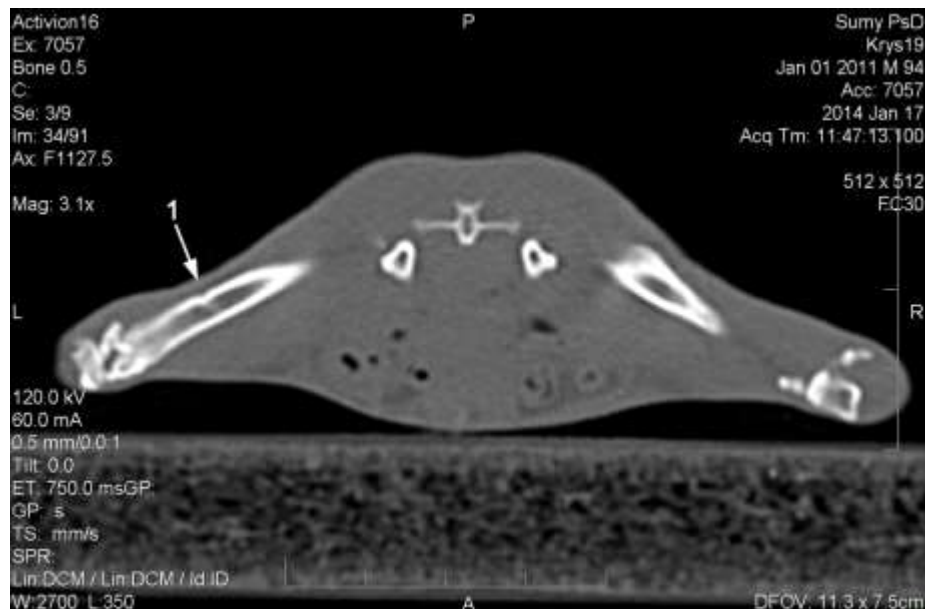


Рисунок 3.15 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Дефект у лівій стегновій кістці, заповнений остеопластичним матеріалом (1).

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 %.

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.

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.

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 фібробластів, 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. Первинні остеобласти і остеоцити розміром близько 10–15 мкм мали сплюснену форму і численні відростки (рис. 3.16).

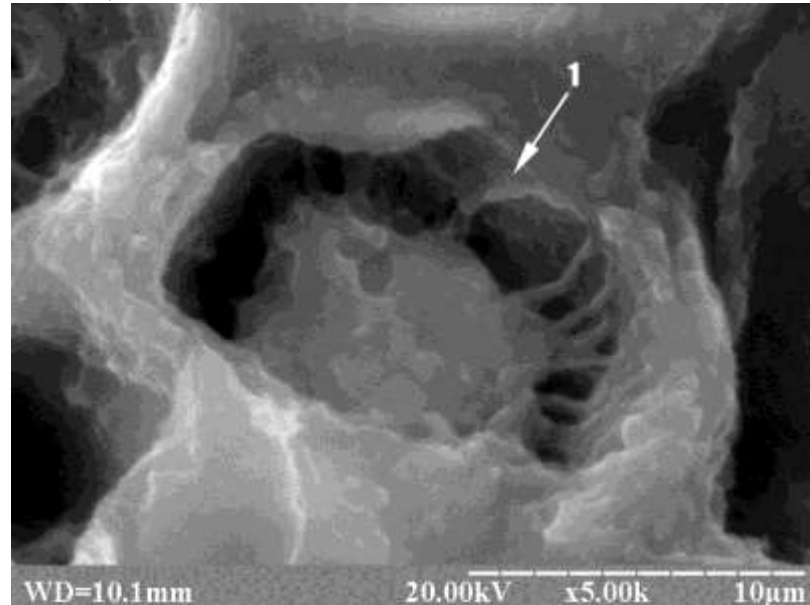


Рисунок 3.16 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Первинний остеоцит (1) у складі грубоволокнистої кісткової тканини, яка утворилася на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

Тіла остеоцитів розташовувалися у кісткових лакунах, а відростки – в кісткових каналцях. 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. В середині 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. 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 рарифікації не мала (рис. 3.17). 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 %.

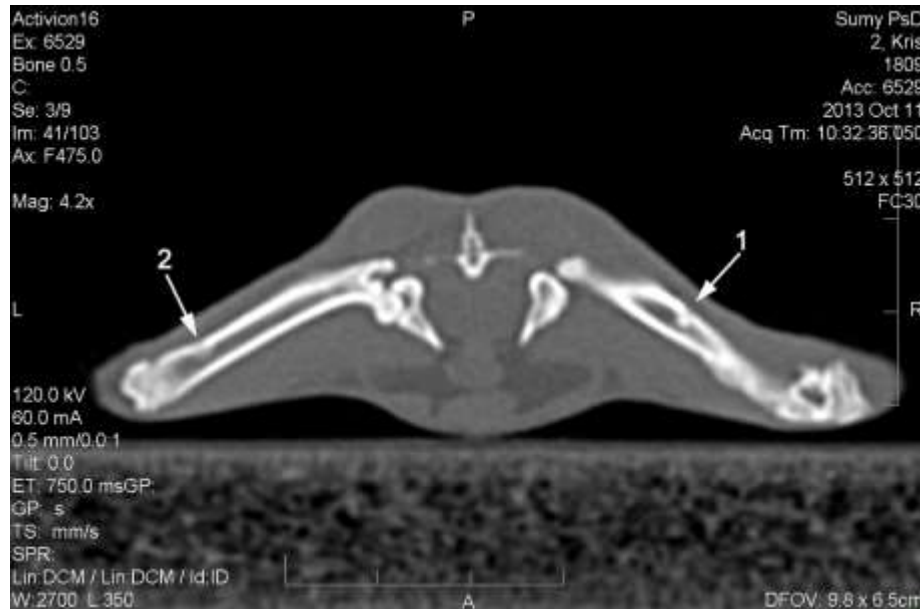


Рисунок 3.17 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 15-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Права (1) і ліва (2) стегнові кістки з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом.

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 %. 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, сплюснену, полігональну форму і короткі відростки (рис. 3.18).

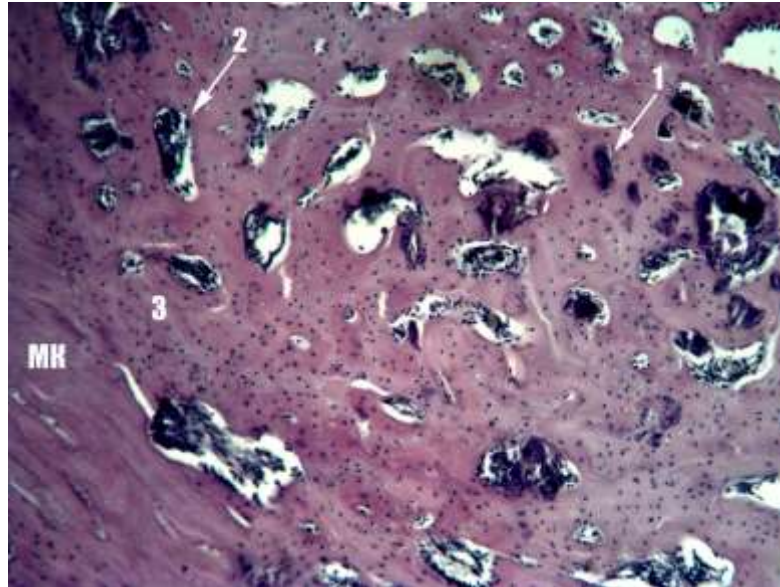


Рисунок 3.18 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Залишки остеопластичного матеріалу (1) і сполучна тканина з імплантом (2) у складі кісткової тканини регенерату (3), яка піддається компактизації і щільно прилягає до краю материнської кістки (МК). Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. x 100.

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 розташовувалися прошарки сполучної тканини з судинами, фібробластами і колагеновими волокнами. 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. 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. 3.19). Абсолютна оптична щільність на 30-ту добу місця імплантації біокомпозитного 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 NU 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.

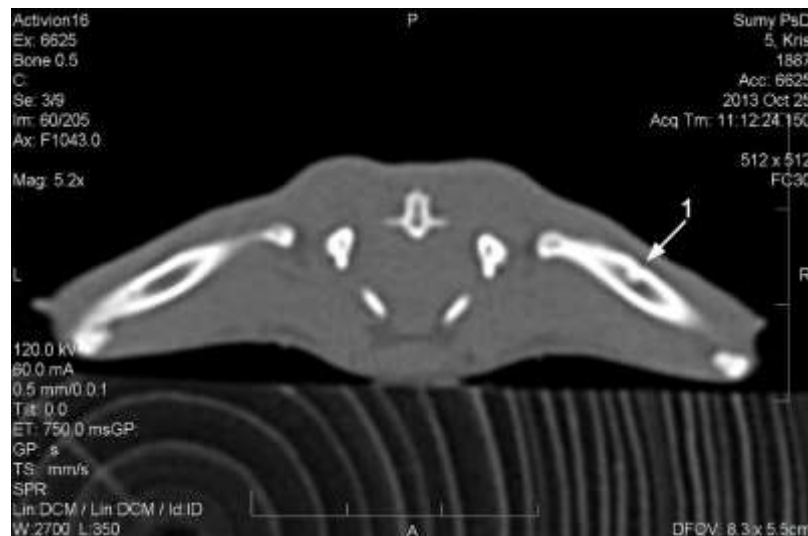


Рисунок 3.19 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 30-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

На 30-ту добу експерименту під час 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 $5,072 \pm 0,107$ мкм, а після зняття навантаження глибина відбитка відновлювалася на 60,15 % і становила $2,021 \pm 0,0123$ 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 $1,011 \pm 0,031$ ГПа у першому і $24,8 \pm 0,57$ ГПа – у другому випадку.

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 %.

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. Таким чином, ділянка дефекту на 60-ту добу експерименту була заповнена новоутвореною кістковою тканиною, яка мала грубоволокнисту і пластинчасту будову з 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. 3.20).

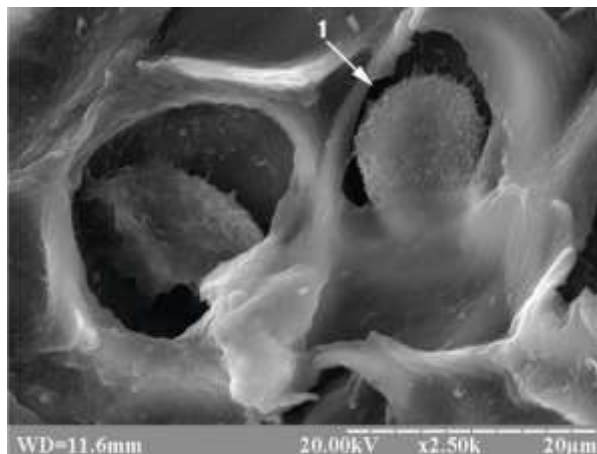


Рисунок 3.20 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Первинний остеобласт (1) у лакуні грубоволокнистої кісткової тканини, яка утворилася безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

У міжтрабекулярних просторах кісткової тканини регенерату спостерігалися залишки остеопластичного матеріалу, які піддавалися резорбції. Імплантований біокомпозитний матеріал Кол-СГА-Г-г при забарвленні гематоксиліном 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.

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. 3.21). В інших випадках мала місце невелика заглибина в зовнішній частині кортикального шару кістки з добре вираженим ендостальним мозодем. Останній утворювався на місці остеопластичного матеріалу, повторював його контури, мав чіткі межі і майже таку саму абсолютну оптичну щільність, як і материнська кістка. Ознаки розрідження материнської кістки не визначалися. Оптична щільність місця імплантації біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г становила 1757 ± 86 HU, а прилеглої до місця травми материнської кістки – 1791 ± 29 HU, 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.

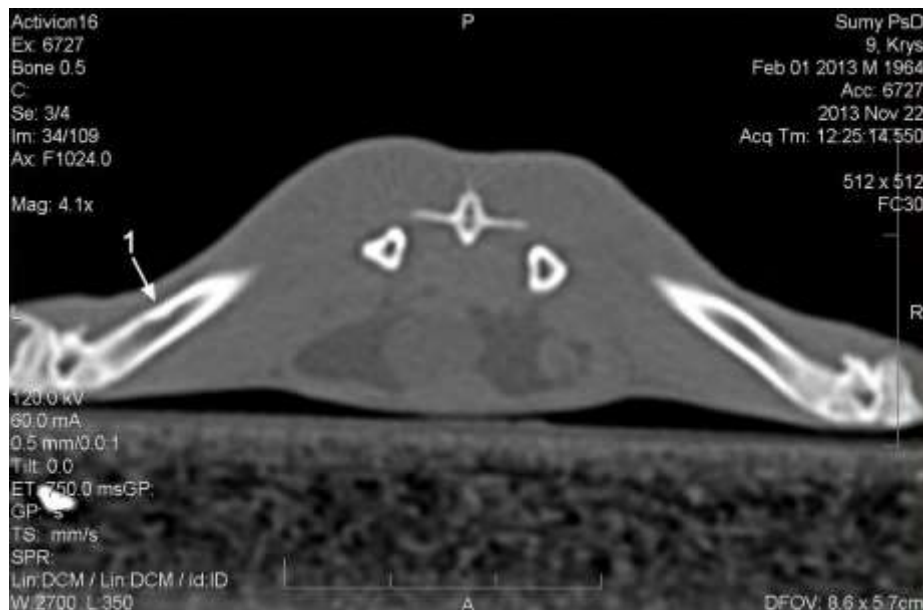


Рисунок 3.21 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 60-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Відновлення цілісності зовнішньої частини кортикального шару кістки при одночасному її потовщенні з боку ендоста (1).

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.

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

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 остецити з довгими відростками. У масивах кісткової тканини зустрічалися залишки дрібних частинок Кол-СГА-Г-г з остеогенними клітинними елементами, вогнищами остеогенезу і явищами лізису (рис. 3.22).

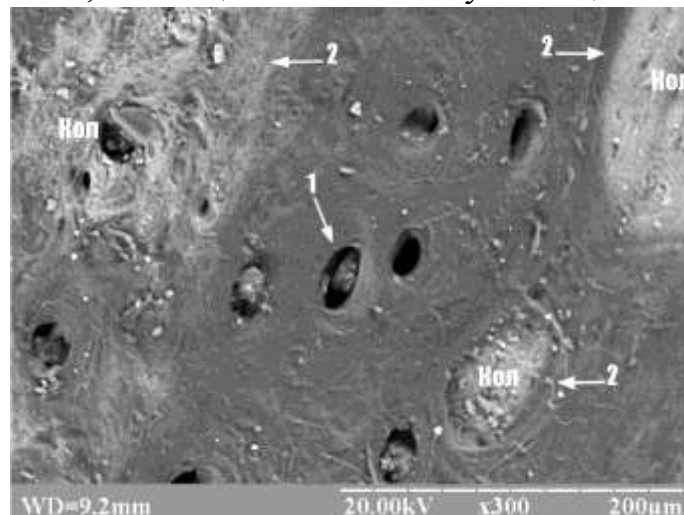


Рисунок 3.22 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Остеони (1) пластинчастої кісткової тканини з замуrowаними у свої масиви частинками біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г (Кол) (2). Електронна сканограма.

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. 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.

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. 3.23). 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 %.

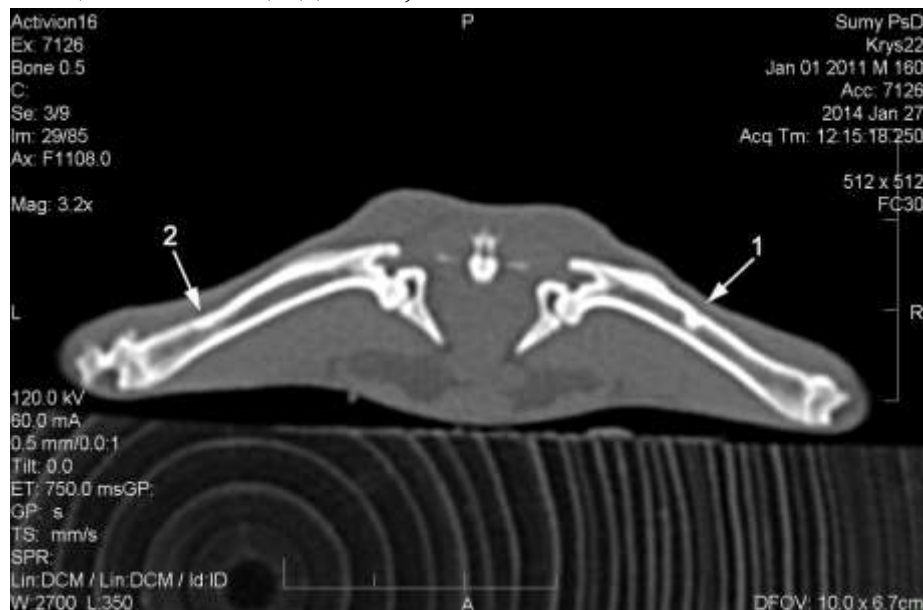


Рисунок 3.23 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 120-ту добу після імплантації Кол-СГА-Г-г. Відновлення кортикального шару правої (1) і лівої (2) стегнових кісток з наявністю ендостальної мозолі, формування якої відбулося чітко по контурах остеопластичного матеріалу.

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 %.

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 фібробластів, 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) замуруваний 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 нарастають 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'ютернотомографічно 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 тканиноспецифічних 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. 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. 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. 3.24). 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.

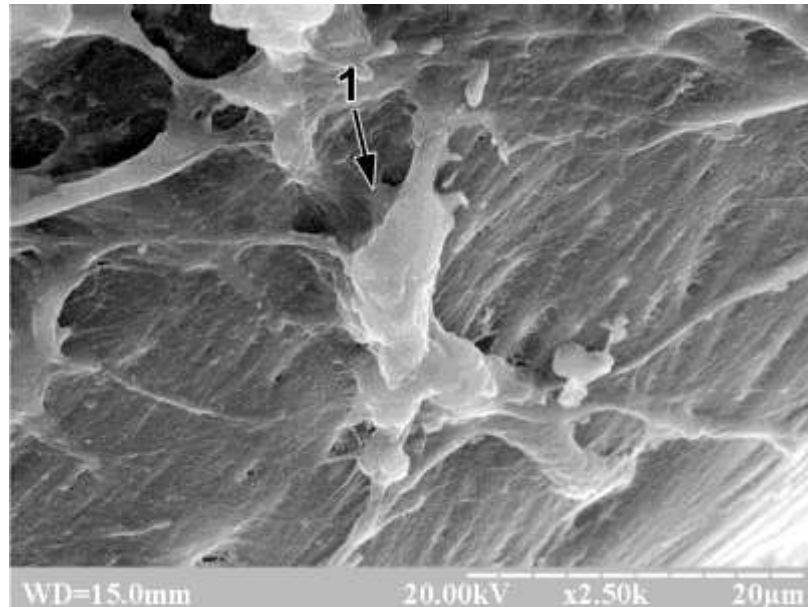


Рисунок 3.24 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Фібробласт (1) у складі сполучної тканини регенерату, яка оточує остеопластичний матеріал. Електронна сканограма.

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. 3.25). 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.

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 %.

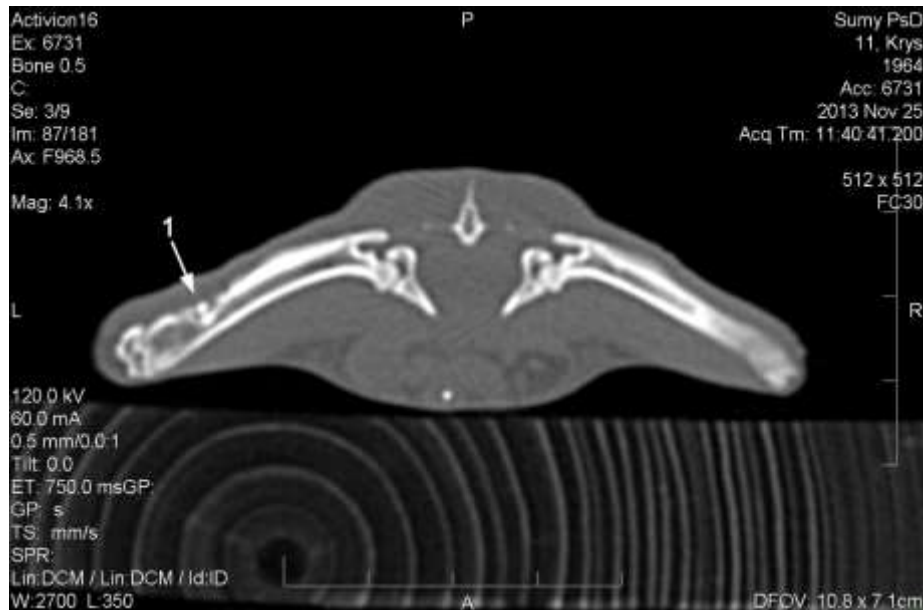


Рисунок 3.25 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 15-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Дві гранули остеопластичного матеріалу в порожнині дефекту лівої стегнової кістки (1).

На 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. В середині 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. 3.26). 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. 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.

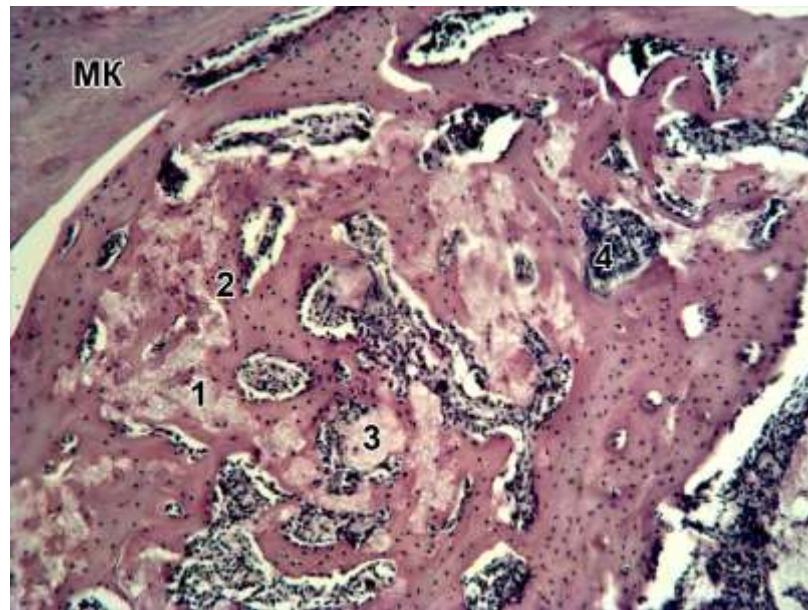


Рисунок 3.26 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Фрагменти гранул остеопластичного матеріалу (1) всередині трабекул кісткової тканини регенерату (2) та у її міжтрабекулярних просторах (3) разом зі сполучною тканиною (4). Прилегла до ділянки імплантації материнська кістка (МК). Гематоксилін та еозин. Зб. x 100.

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. 3.27). 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 %.

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.

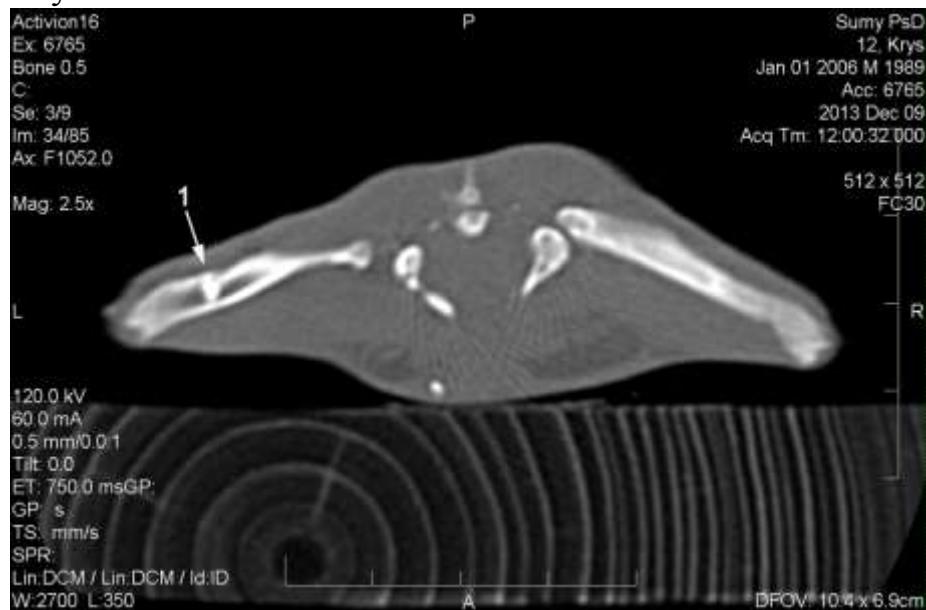


Рисунок 3.27 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 30-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

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. 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 %.

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. 3.28).

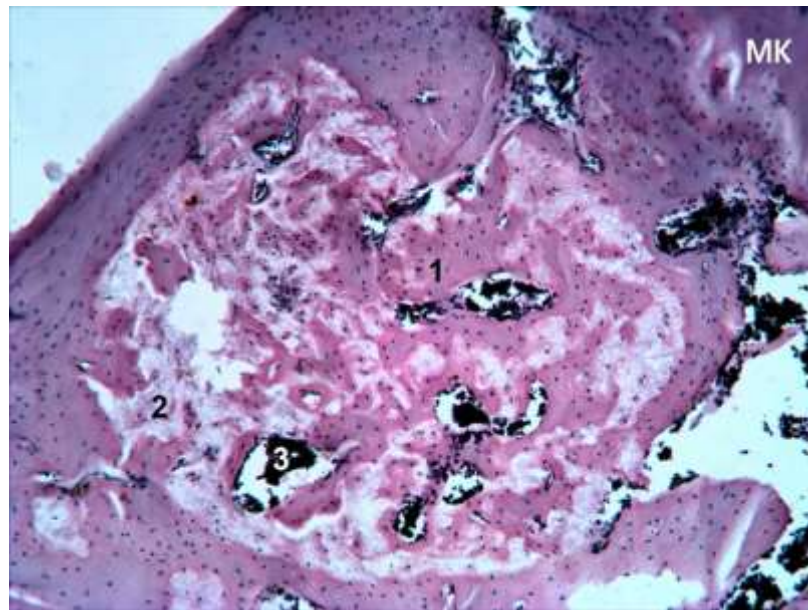


Рисунок 3.28 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Пластинчаста кісткова тканина регенерату (1), між окремими частинами якої знаходяться залишки остеопластичного матеріалу (2) і елементи кісткового мозку (3). Прилегла до ділянки імплантації материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 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. Біля кровоносних судин каналів остеонів спостерігалися скупчення (асоціація) остеобластів і їх попередників, які утворювали добре мінералізовану пластинчасту кісткову тканину. 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. 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.

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. 3.29). 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 HU, 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.

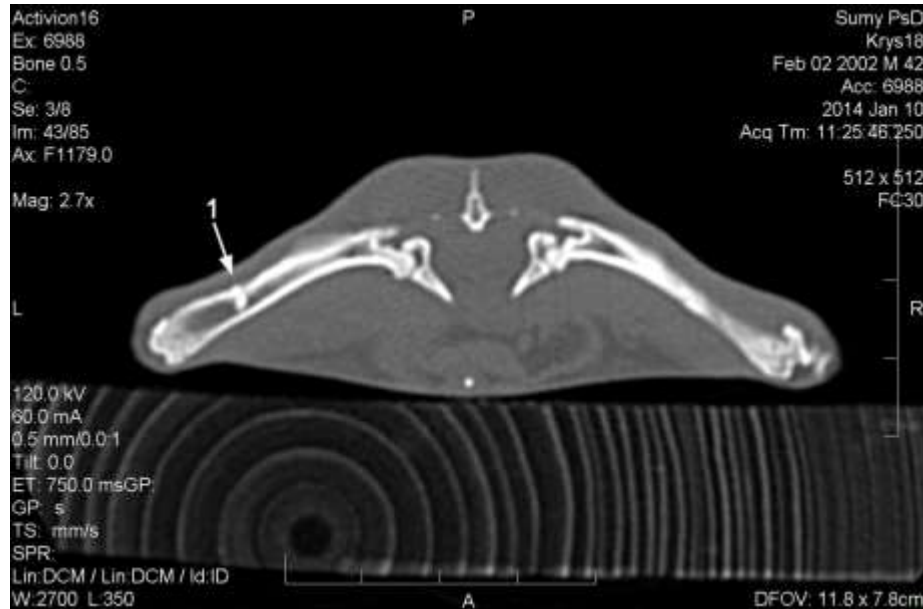


Рисунок 3.29 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 60-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Гранули остеопластичного матеріалу на рівні кортикального шару лівої стегнової кістки та у кістковомозковому каналі (1).

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.

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.

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. 3.30).

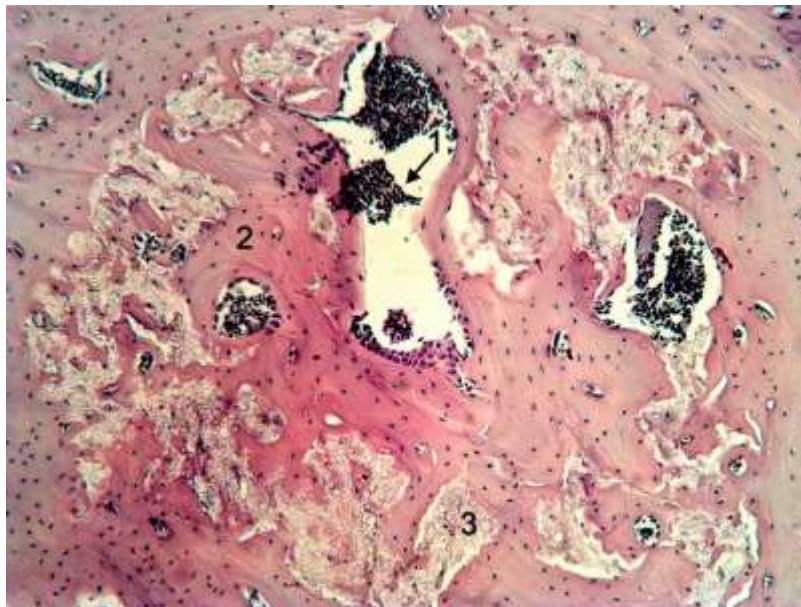


Рисунок 3.30 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Кістковий мозок (1) і пластинчаста кісткова тканина регенерату (2) з інтегрованими в її структури залишками остеопластичного матеріалу (3). Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. х 100.

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. 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. 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 $81,69 \pm 1,54$ %. 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. 3.31). Вимірювання абсолютної оптичної щільності встановило, що для місця імплантації β -ТКФ-г та прилеглої до місця травми материнської кістки вона становить 1837 ± 53 HU (проти $1622,5 \pm 25$ HU на 60-ту добу експерименту) ($p < 0,05$) у першому і $1828,5 \pm 38$ HU (проти $1733,9 \pm 65$ HU 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).

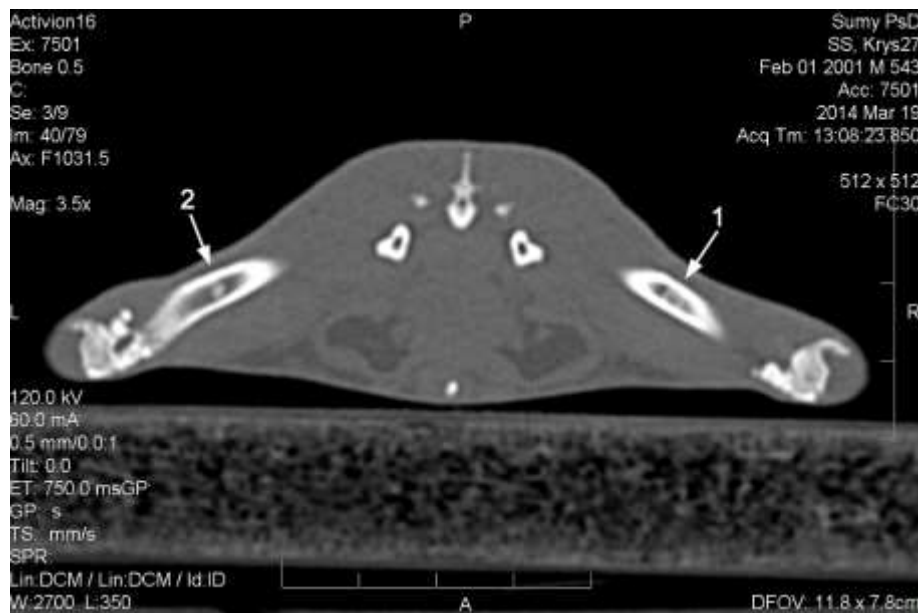


Рисунок 3.31 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-г. Відновлення кортикального шару правої (1) і лівої (2) стегнової кістки із залишками остеопластичного матеріалу в кістковомозковому каналі, щільність яких порівнянна з м'якими тканинами.

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.

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.

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 поверхні утворювалися кісткова і сполучна тканини регенерату. У середині залишків остеопластичного матеріалу остеогенних клітин або вогнищ остеогенезу 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 прилеглій до ділянки імплантації материнській кістці спостерігали остеоцитарні лакуни з типовими остеоцитами (рис. 3.32). Також слід зазначити, що ознак запалення у ділянці імплантації ПГА-г не було виявлено.

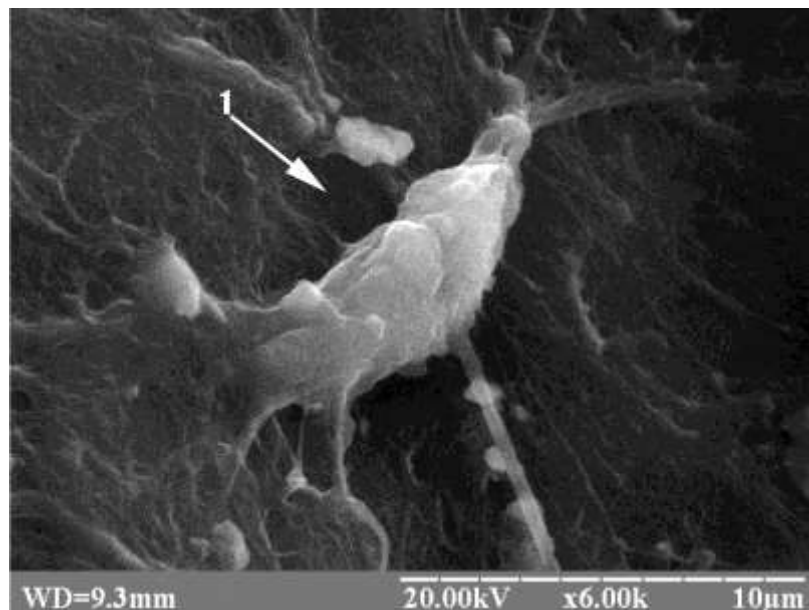


Рисунок 3.32 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації ПГА-г. Остеобласт (1) на поверхні кісткової трабекули регенерату, яка утворилася безпосередньо на остеопластичному матеріалі.

Електронна сканограма.

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. 3.33). 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.

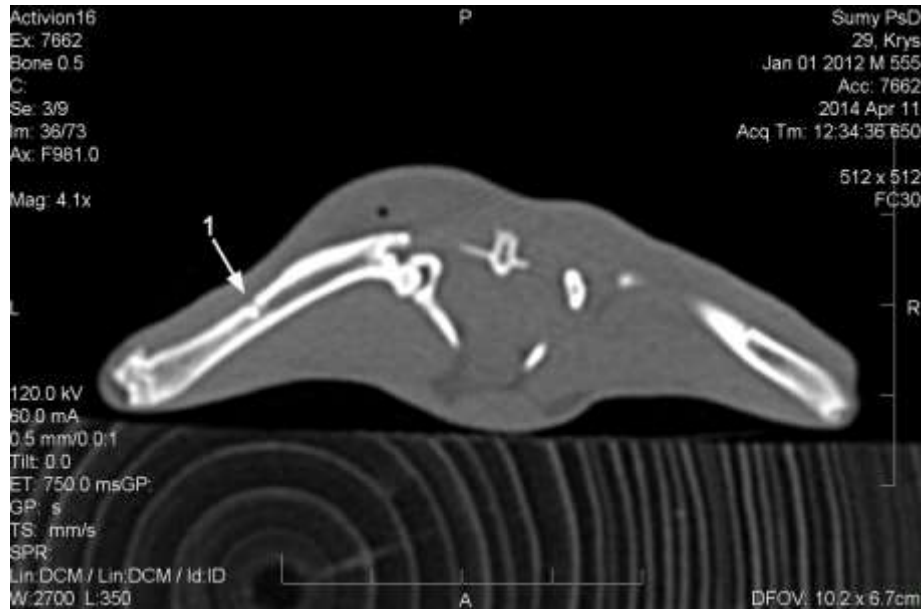


Рисунок 3.33 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 15-ту добу після імплантації ПГА-г. Ліва стегнова кістка з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом (1).

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.

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 %.

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. При цьому в центральних ділянках кальцій-фосфатного матеріалу, як і на 15-у добу експерименту, не виявлено остеогенних клітин або вогнищ остео- і фіброгенезу. У лакунах і на поверхні кісткової тканини регенерату містилися остеогенні клітини, первинні, вторинні остеобласти, остеоцити, інколи остеокласти (рис. 3.34).

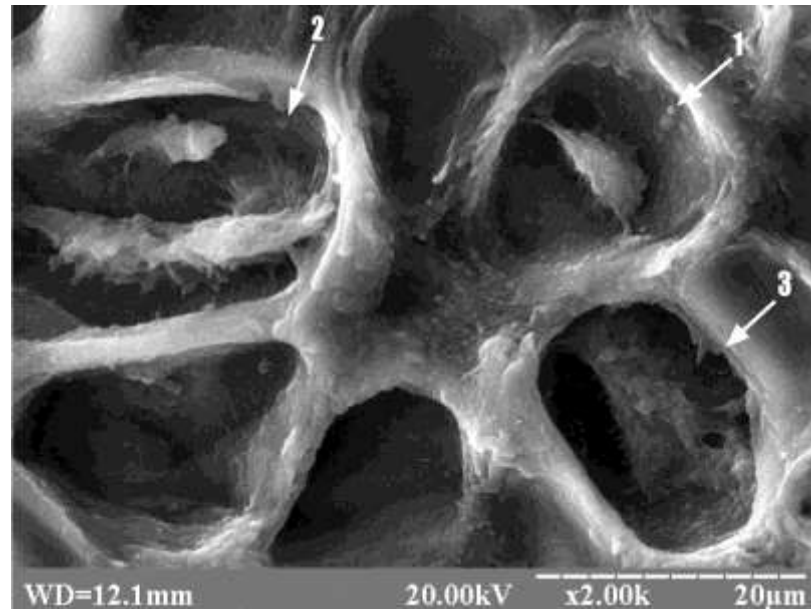


Рисунок 3.34 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації ПГА-г. Остеогенна клітинна (1), первинний остеобласт (2) і остеоцити (3) у лакунах грубоволокнистої кісткової тканини, яка утворилася на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

Остеогенні 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 прилеглий 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. 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, фібробластими і кровоносними судинами, а її

площа порівняно з попереднім терміном спостереження зменшилася на 17,85 % ($p < 0,05$) і становила $(18,13 \pm 0,99)$ %.

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 між ним і материнською кісткою чітко простежувалася (рис. 3.35).

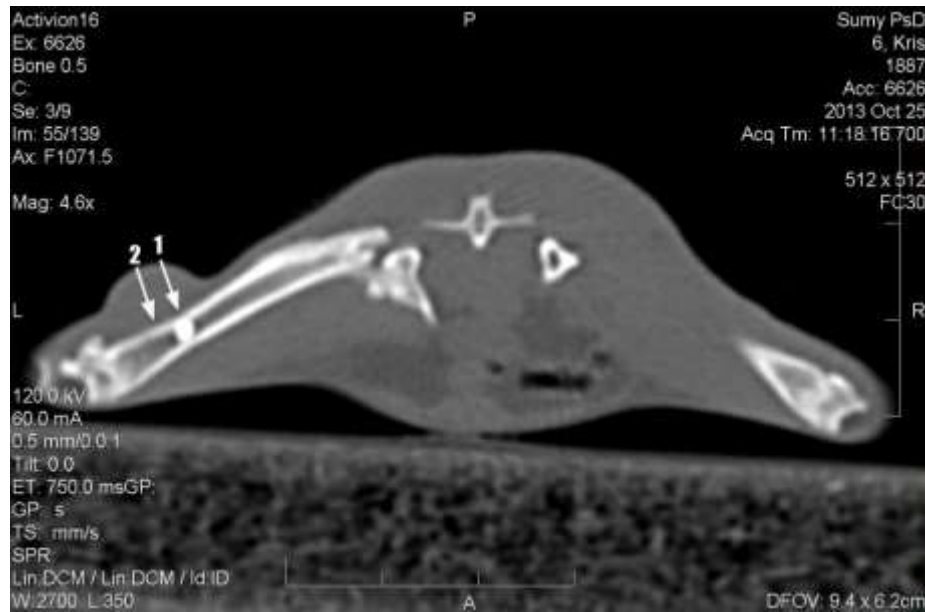


Рисунок 3.35 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 30-ту добу після імплантації ПГА-г. Дефект кортикального шару правої стегнової кістки з остеопластичним матеріалом (1). Прилегла до ділянки імплантації дистальна частина материнської кістки з ознаками рарефікації (2).

Абсолютна оптична щільність ділянки імплантації остеопластичного матеріалу і проксимального відділу материнської кістки залишалася без змін і становила 2703 ± 81 HU у першому і 1689 ± 18 HU – 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 HU. 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.

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 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. 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 %.

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. 3.36).

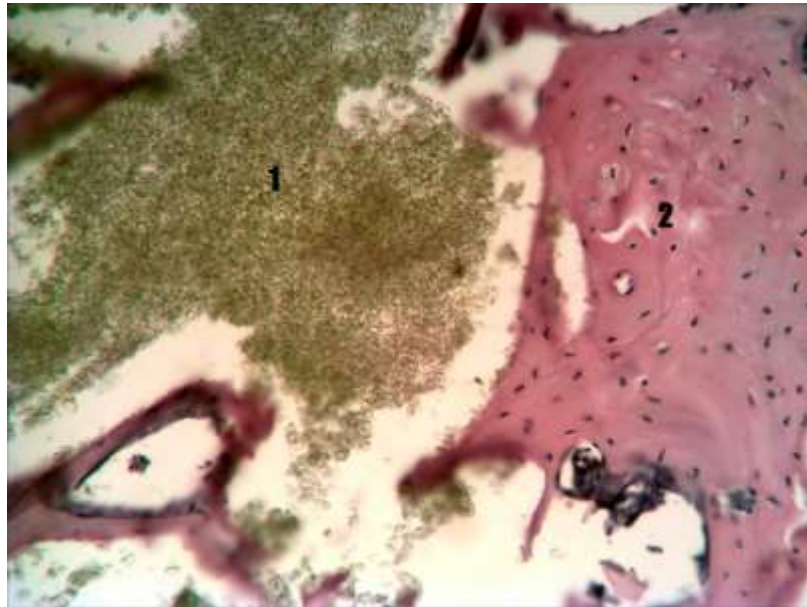


Рисунок 3.36 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації ПГА-г. Залишки остеопластичного матеріалу (1) інтегровані у пластинчасту кісткову тканину (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200.

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 остеоцити. Останні розташовувалися у кісткових лакунах, мали різноманітну геометричну форму (овальну, витягнуту, трикутну, полігональну) і довгі відростки. 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 остеоцити з довгими відростками.

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. 3.37). Останнє підтверджувалося візуально і за допомогою вимірювання абсолютної оптичної щільності, яка для дистального відділу материнської кістки становила 1071 ± 52 НУ, а проксимального – 1665 ± 41 НУ, 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 НУ (проти 2703 ± 81 НУ 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 %.

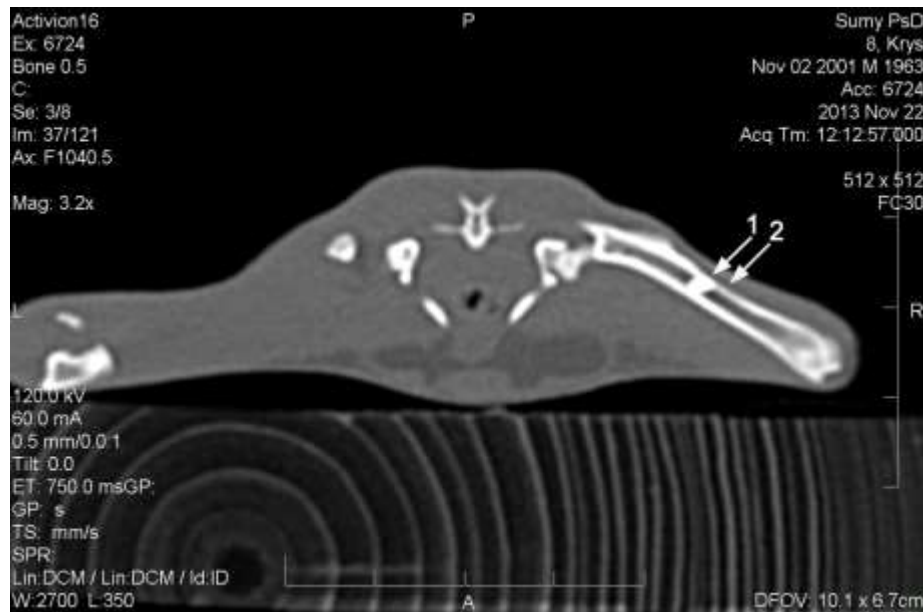


Рисунок 3.37 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 60-ту добу після імплантації ПГА-г. Дефект кортикального шару правої стегнової кістки з остеопластичним матеріалом (1). Прилегла до ділянки імплантації дистальна частина материнської кістки з ознаками рарефікації (2).

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.

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 %.

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. 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. 3.38). 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. 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. У дистальній частині прилеглої до імплантату материнської кістки залишаються ознаки рарифікації з абсолютною оптичною щільністю 952 ± 30 НУ, а в проксимальній частині материнської кістки подібних змін не

спостерігається, абсолютна оптична щільність залишається досить високою – 1680 ± 61 NU (рис. 3.39). 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 %.

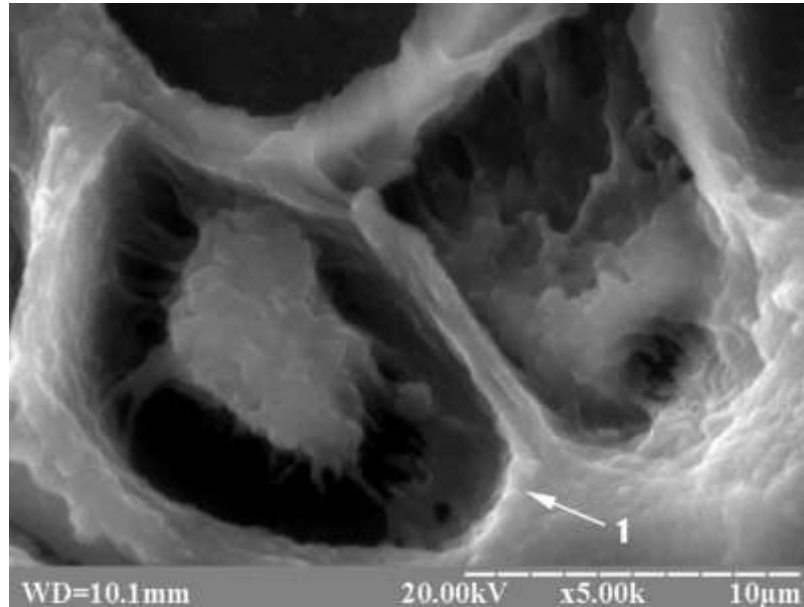


Рисунок 3.38 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації ПГА-г. Вторинний остеоцит у лакуні кісткової тканини регенерату (1), яка формується безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

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.

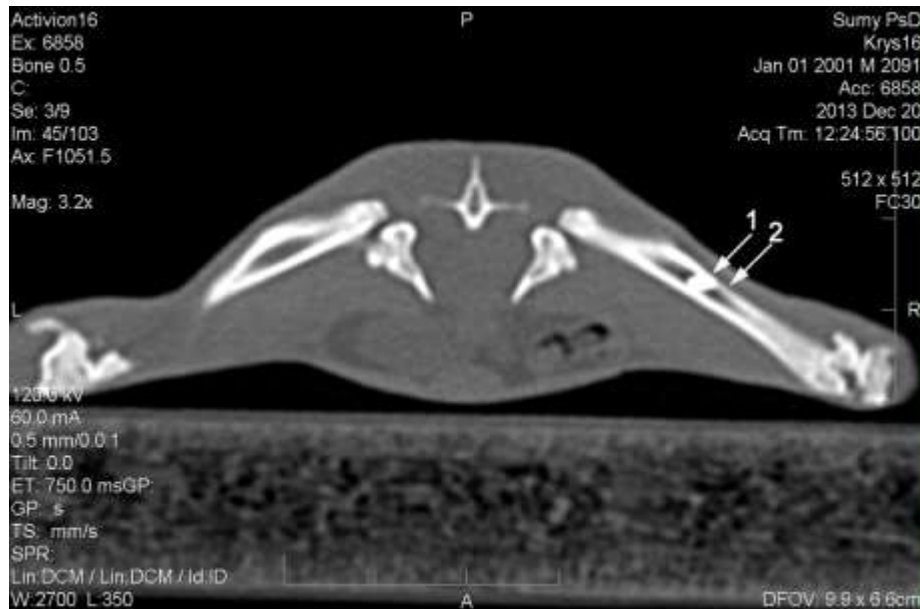


Рисунок 3.39 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 120-ту добу після імплантації ПГА-г. Дефект кортикального шару правої стегнової кістки з остеопластичним матеріалом (1). Прилегла до ділянки імплантації материнська кістка з ознаками рарефікації (2).

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.

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 %.

Насамкінець можна зробити висновок, що за допомогою мікроскопічного, морфометричного, комп'ютерно-томографічного і механічного методів дослідження виявлені такі особливості загоєння дірчастого дефекту діяфізу 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 ділянки 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.

6. 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. 3.40).

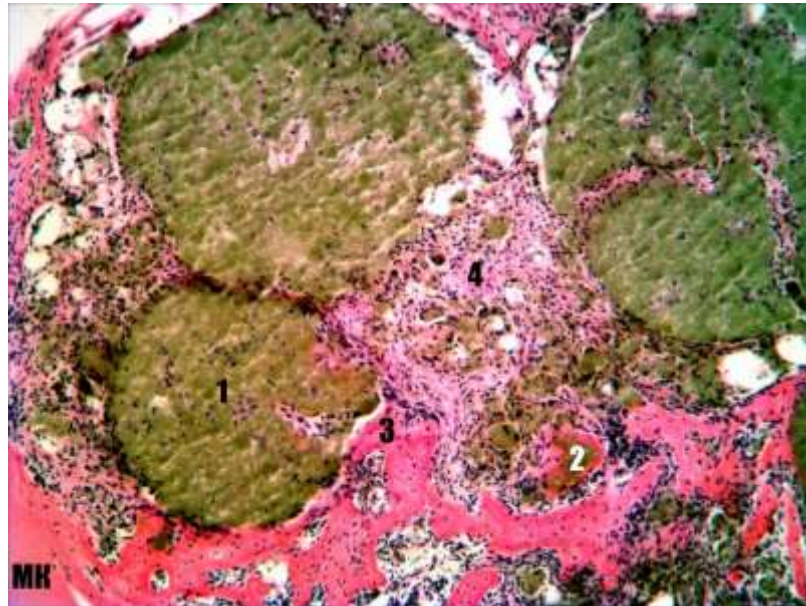


Рисунок 3.40 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 15-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Суцільні гранули остеопластичного матеріалу (1) та їх дрібні фрагменти (2) інтегровані у кісткову (3) і сполучну (4) тканини регенерату. Прилегла до ділянки імплантації материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. x 100.

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 форму і короткі відростки. 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. Сполучна тканина була побудована з фібробластів, 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.

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 томограмі чітко простежувалася межа між краями дефекту і кальцій-фосфатним матеріалом, який мав неоднорідну консистенцію і овальну форму (рис. 3.41). 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 $59,97$ %.

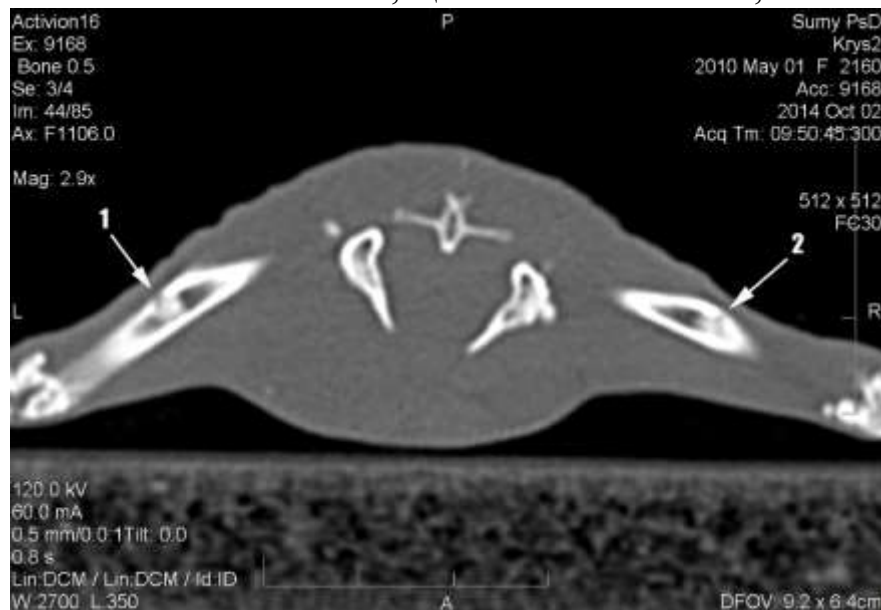


Рисунок 3.41 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 15-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Ліва (1) і права (2) стегнові кістки з дефектом, який заповнений остеопластичним матеріалом.

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-НМП-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.

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 %.

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. 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. 3.42).

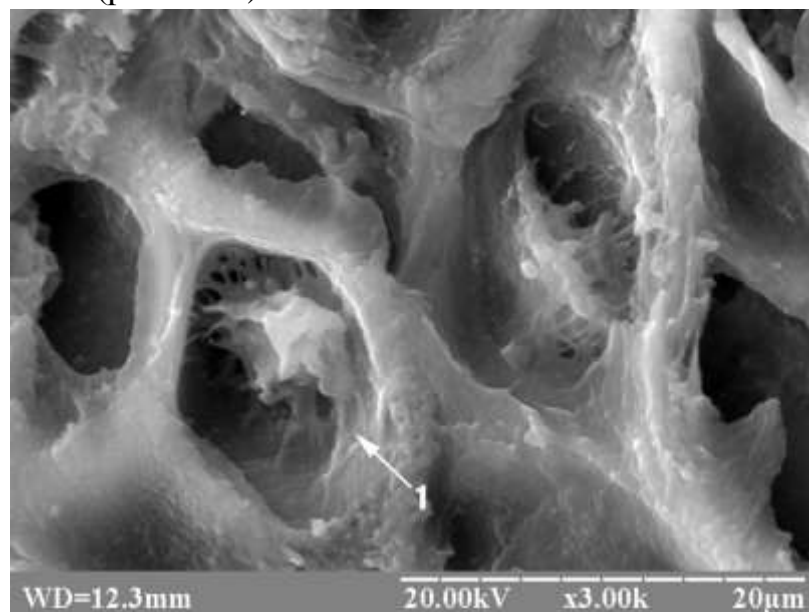


Рисунок 3.42 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 30-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Первинний остеоцит (1) у складі новоутвореної кісткової тканини, яка розташовується безпосередньо на поверхні остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

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. 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. Osteoplastичний матеріал у ділянці дефекту переважно був представлений суцільними гранулами округлої форми, усередині яких визначалися остеогенні клітини з вогнищами фібро- і остеогенезу. Площа імплантованого матеріалу порівняно з 15-ю добою експерименту зменшилася на $10,19$ % ($p > 0,05$) і становила $35,23 \pm 1,49$ %. 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. 3.43).



Рисунок 3.43 - 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).

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 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 HU у першому і 1761 ± 41 HU – 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.

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 %.

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 $33,19 \pm 1,84$ %. У середині залишку остеопластичного матеріалу визначалися остеогенні клітини з дрібними вогнищами остеогенезу (рис. 3.44). 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. 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.

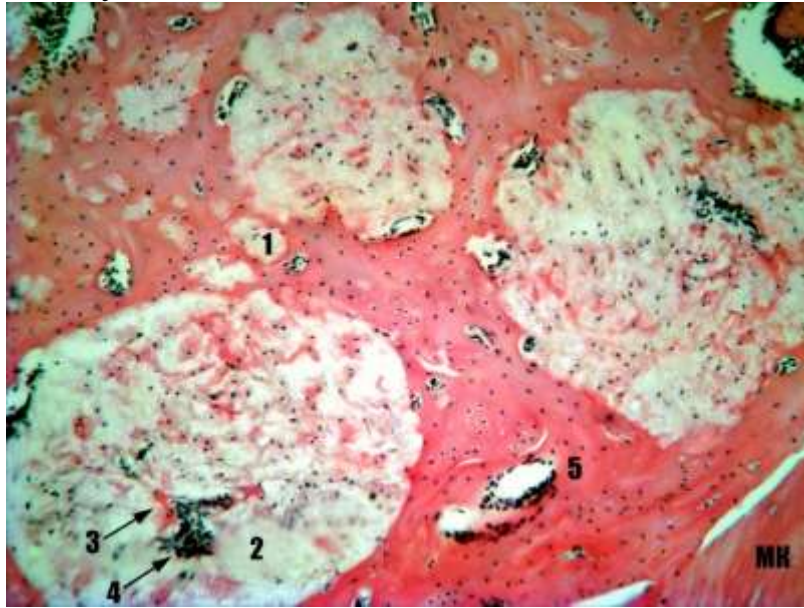


Рисунок 3.44 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 60-ту добу після імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п. Дрібні фрагменти (1) і крупні гранули (2) СГА-β-ТКФ-НМП-п з вогнищами остеогенезу (3), остеогенними клітинами (4) інтегровані у пластинчасту кісткову тканину регенерату. Прилегла до ділянки імплантації материнська кістка (МК). Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. х 100.

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 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. 3.45). Вимірюванням оптичної щільності було встановлено, що для ділянки імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п вона становила 1668 ± 53 НУ, а для прилеглої до неї материнської кістки 1788 ± 29 НУ, 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).



Рисунок 3.45 - 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 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 %.

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. 3.46).

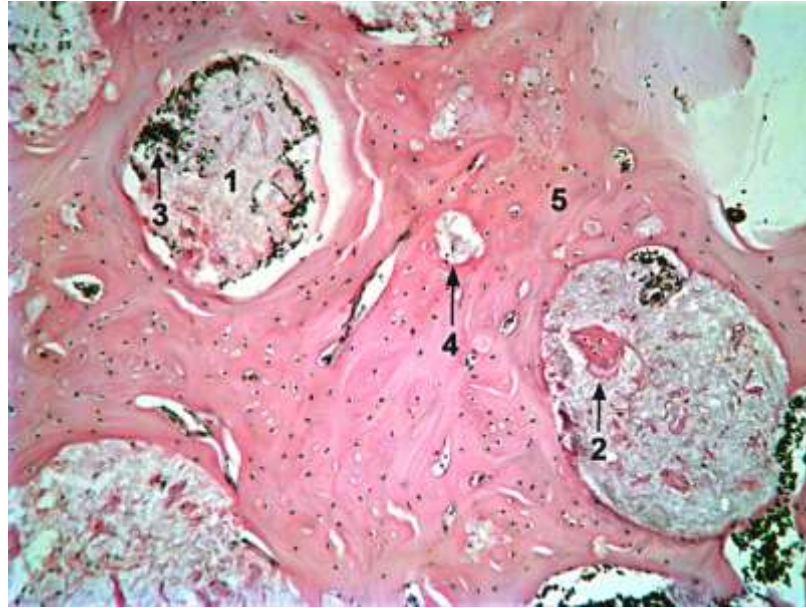


Рисунок 3.46 - Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-NMP-п. Крупні гранули остеопластичного матеріалу (1) з вогнищами остеогенезу (2), елементами кісткового мозку (3) і дрібні його фрагменти (4), які інтегровані у пластинчасту кісткову тканину регенерату (5). Забарвлення гематоксиліном 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. Тобто в цей термін спостереження кісткова тканина регенерату наближалася за будовою до материнської кістки. У складі останньої були наявні типові остеоцити з довгими відростками.

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. 3.47). 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 %.

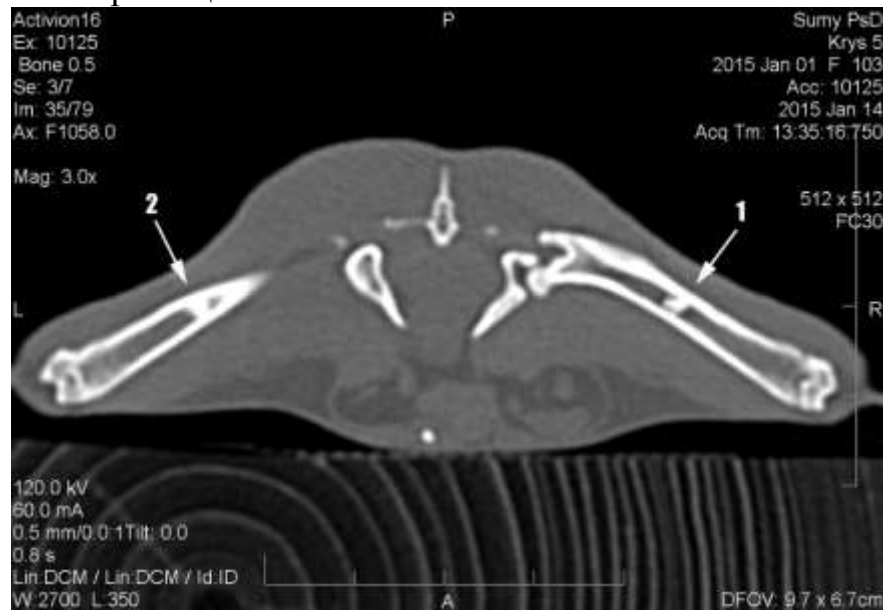


Рисунок 3.47 - Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 120-ту добу після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. Відновлення за формою і щільністю кортикального шару правої (1) і лівої (2) стегнової кістки зі збереженням ендостальної кісткової мозолі з залишками остеопластичного матеріалу.

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. 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 %.

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 тканиноспецифічними 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 $1,165 \pm 0,038$ ГПа) і модуль Юнга ($24,7 \pm 0,52$ ГПа і $23,8 \pm 0,55$ ГПа) країв материнської кістки є значно більшими, ніж ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п ($1059,5 \pm 44$ NU і $1354,9 \pm 46$ NU, $0,516 \pm 0,019$ ГПа і $0,684 \pm 0,023$ ГПа, $16 \pm 0,36$ ГПа і $19,8 \pm 0,47$ 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 ($1668,1 \pm 53$ NU) до материнської кістки ($1788,8 \pm 29$ NU). 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-НМП-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 NU), мікротвердості ($1,185 \pm 0,039$ ГПа) і модуля Юнга ($25,9 \pm 0,49$ ГПа) ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п аналогічних показників прилеглої до неї материнської кістки (1792 ± 56 NU, $1,045 \pm 0,032$ ГПа і $24,5 \pm 0,54$ 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.

4. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

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 [Берченко Г. Н. и соавт., 2006; Arora R. et. al. 2012; Ruffieux K., 2012; Ruffieux K., et. al. 2011].

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 [Joshi M. G., et. al. 2000]. 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 [Rothamel D. et. al. 2011; Seidel P. et. al. 2004].

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 [Корж Н. А., Дедух Н. В. 2006; Осипенкова-Вичтомова Т. К., 2009]. По-перше, це обумовлено генетично, а по-друге, хрящові клітини менш чутливі до кисневої недостатності [Гололобов В. Г. та ін., 2006]. 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 [Денисов-Никольский Ю. И. та ін., 2005; Цыган Е. Н., Деев Р. В., 2007]. 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 досягалось, 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 osteo- 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 [Мелихова В. С., 2009]. Арсеньев 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 [Арсеньев И. Г., 2007]. 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 [Jensen S. S. et al., 2007]. 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 [Берченко Г. Н. та ін., 2006]. 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 фіброласти, остеобласти та сформовану ними сполучну і переважно кісткову тканини регенерату [Гурин А. Н. та ін., 2014]. 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 [Köhli M., 2012].

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 матеріалах. 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 [Дженкінс М. Дж., 2011]. 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 [Панкратов А. С. та ін., 2011].

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 тканиноспецифічними 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 [Жердеев К. В., 2007; Кавалерский Г. М. та ін., 2013; Иорданишвили А. К. та ін., 2002; Берченко Г. Н. та ін., 2006]. 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 тканиноспецифічними 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 [Гурин А. Н. та ін., 2014; Берченко Г. Н. та ін., 2006; Панкратов А. С. та ін., 2011; Ruffieux K., 2012].

Так, без зазначення морфометричних показників на 90-ту добу експерименту Берченко Г. Н. і співавтори [Берченко Г. Н. та ін., 2006] описували дрібні залишки Кол-СГА-Г-г у майже повному відновленому дефекті епіфізу стегнових кісток щурів, а Бушуєв А. М. [Бушуєв О. М., 1999] – його відновлення і повну резорбцію остеопластичного матеріалу через 6 місяців після імплантації Кол-СГА-Г-г.

Jensen S. 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 %) [Jensen S. S. et al., 2007]. 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 [Gotterbarm T. et al., 2014]. Клінічні дослідження А. В. Павленко і співавт. [Павленко А. В. та ін., 2012] 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 % [Гурин О. М. та ін., 2012].

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 [Параскевич В. Л., 2011]. 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 [Stoll T., 2004].

Schmidlin P. R. і співавтори спостерігали у дефекті лобової і тим'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 тижень після імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п у дефекті лобової і тим'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 [Schmidlin P. R. et al., 2013]. На думку авторів, одним із факторів, який міг на це вплинути, є мала швидкість резорбції кальцій-фосфатного матеріалу. Остання, на думку Lindgren C. 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 [Lindgren C. et al., 2010].

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. [Mordenfeld A. et. all., 2010; Sartori S. et. all., 2003] 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 компактною кістковою тканиною ми також спостерігали поступову резорбцію імплантованих у його порожнину кальцій-фосфатних матеріалів і їх заміну тканиноспецифічними 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-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 зникала, 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 діафізу стегнової кістки залежно від імпантованого 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 імпантованого матеріалу від найменшої до найбільшої розмістилися Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п, β -ТКФ-б і ПГА-г. 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.

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. 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.

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.

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 ($7,12 \pm 1,75$ %), потім β -ТКФ-б ($17,65 \pm 1,09$ %), β -ТКФ-г ($18,31 \pm 1,54$ %), СГА- β -ТКФ-НМП-п ($28,37 \pm 1,61$ %) і ПГА-г ($38,78 \pm 1,48$ %). 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.

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.

Паралельно з резорбцією остеопластичних матеріалів відбувалося їх заміщення тканиноспецифічними 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. 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.

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. 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.

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.

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 імпантованим кальцій-фосфатним матеріалом Кол-СГА-Г-г, потім β -ТКФ-б з β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г. 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.

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 діафізу 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 діафізу 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 імплантати 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.

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±1,13 %), β-ТКФ-б (19,14±1,2 %), β-ТКФ-г (19,11±0,95 %) і ПГА-г (22,07±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±1,52 %).

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 імплантованими 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 імплантованим β -ТКФ-г і Кол-СГА-Г-г посіла перше місце, потім ділянка з імплантованим ПГА-г і β -ТКФ-б і останнє місце з СГА- β -ТКФ-НМП-п.

При цьому, на 15-ту добу експерименту в ділянці імплантації 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 імплантації 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 діафізу 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 компактної кісткової тканини, а зупинилися лише на 4-му місяці? Відповідаючи на це запитання, хочемо зазначити, що ділянка дефекту компактної кісткової тканини 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 [Корж М. О., Дедух Н. В., 2006].

У свою чергу, за допомогою комп'ютерно-томографічного дослідження не було зафіксовано помітних рентгенологічних ознак утворення тканинспецифічних 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 тканинспецифічних 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 NU), яка у 7,7 разу була менша за абсолютну оптичну щільність материнської кістки (1729 ± 109 NU) ($p < 0,05$).

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.

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.

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.

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. 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-б, 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-б 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-Hezaimi 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) [Al-Hezaimi K. et al., 2016]. 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) [Ramalingam S. et al., 2016].

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 наближалися 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 томографічного, 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) [Du C. et al., 1998]. 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 тім'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 [Al-Qutub M. N. et al., 2016]. 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) [Liao H. T. et al., 2014].

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. [Guda T. et al., 2013] 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. [Shimomura K. et al., 2014], 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 $1,347-1,416$ ГПа і $28,8-29,7$ 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.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено вирішення актуальної наукової проблеми, присвяченої встановленню морфологічних характеристик і рейтингу денситометричних, морфометричних, механічних показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діафізу 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 діафізу 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 рарефікації 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 діафізу 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 компактної кісткової тканини.

6. На 15-ту добу експерименту в ділянці дефекту компактної кісткової тканини 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 діафізу 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.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

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 Levengood, 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.