

УДК 616.71-74  
УКПП  
№ держреєстрації № 0116U006815  
Інв. №

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
(СумДУ)  
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2  
тел. (0542) 33-35-39 факс. (0542) 33-40-58

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор з наукової роботи  
д-р фіз.-мат. наук, професор  
\_\_\_\_\_ Чорноус А.М.

ЗВІТ  
З НАУКОВО-ДОСЛІДНИЦЬКОЇ РОБОТИ  
«ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН У КІСТКАХ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ЗА УМОВ  
ВИКОРИСТАННЯ НАНОМАТЕРІАЛІВ ДЛЯ МЕТАЛ-ОСТЕОСИНТЕЗУ З  
УРАХУВАННЯМ ФУНКЦІЇ М'ЯЗОВОГО АПАРАТУ»

«Підбір біологічно інертних матеріалів та впровадження в практичну  
медицину та стоматологію»

(остаточний)

Начальник НДЧ  
канд. фіз.- мат. наук, с.н.с

\_\_\_\_\_ Д.І. Курбатов

Науковий керівник  
док.мед наук.

\_\_\_\_\_ Є.В. Кузенко

2018

Рукопис закінчено 07 липня 2018 р.  
Результ цієї роботи розглянуто науковою радою СумДУ, протокол № 9  
від 27 червня 2018

## СПИСОК АВТОРІВ

Керівник НДР, доц., д.мед.н	12.07.2018	Кузенко Євген Вікторович (реферат, вступ, висновки, розділи 1,2,3,4)
Відповідальний виконавець ст.виклад., к.т.н.	12.07.2018	Скиданенко Максим Сергійович (розділ 4)
Старший науковий співробітник	12.07.2018	Москаленко Роман Андрійович (розділ 2)
Мол.наук. співроб. к.мед.н.	12.07.2018	Линдін Миколай Сергійович (розділ 4)
Мол.наук. співроб.	12.07.2018	Сікора Владислав Володимирович (розділ 1)
Лаборант	12.07.2018	Гудименко Олена Олександрівна (розділ 1)
Лаборант	12.07.2018	Закорко Інна-Маргарита Сергіївна (розділ 1)
Мол.наук. співроб. к.мат.н.	12.07.2018	Боженко Оксана Анатоліївна (розділ 3)
Лаборант	12.07.2018	Трейтяк Ігор Викторович (розділ 2)
Лаборант	12.07.2018	Дяченко Олена Олександрівна (розділ 3)
Мол.наук. співроб.	12.07.2018	Голобородько Любов Вікторівна (розділ 3)
Мол.наук. співроб.	12.07.2018	Некрасов Сергій Сергійович (розділ 3)
Мол.наук. співроб.	12.07.2018	Нешта Анна Олександрівна (розділ 2)
Виконавець договору підряду	12.07.2018	Дем'яненко Марина Миколаївна (розділ 3)

## РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 138 с., 11 табл., 42 рис., 356 джерел.

### ПЕРЕЛОМ, ЩЕЛЕП, ОСТЕОСИНТЕЗ, ЗАХВОРЮВАНІСТЬ, ЛІКУВАННЯ, ТИТАНОВІ ПЛАСТИНИ

*Об'єкт дослідження* – ангулярний прелом нижньої щелипи (НЩ), морфологічні зміни кісткової тканини, фіксуючі титанові пластини різної конфігурації.

*Предмет досліджень* – морфометричні, мікробіологічні показники та НДС титанових пластин різної конфігурації, морфологічні параметри та гістохімічні показники кісткової тканини НЩ здорової людини та за умов остеопоротичних змін, імітаційні 3D моделі з серединним та ангулярним переломами НЩ та біомеханічні характеристики контактуючих біологічних тіл (відламки НЩ, жувальні м'язи).

*Методи дослідження* – профілометрія, скануюча електронна мікроскопія (SEM), мікробіологічні дослідження, гістологічні, імуногістохімічні дослідження, комп'ютерна томографія (КТ), 3D комп'ютерне моделювання (КМ) у програмі ANSYS, математичні методи.

**Метою дослідження** є створення анатомофункціональних пластин, що включає розробку методики оптимізації пластин за рахунок урахування векторів дії м'язового апарату НЩ.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні завдання.

#### **Завдання дослідження:**

1. Визначити морфо-функціональні особливості кісткової тканини НЩ.
2. Дослідити вплив ультраструктурної та проліферативної активності клітин кісткової тканини НЩ.
3. Дослідити мікробіологічну адгезію до титанових пластин з вірною шорсткістю поверхні.
4. Розробити найбільш оптимальні методику та алгоритми комп'ютерного моделювання для дослідження напруженого стану пластини скріплюючої перелом кортикальної кістки НЩ.
5. Розробити найбільш оптимальні пластини для металостеосинтезу НЩ з урахуванням векторів дії її м'язового апарату шляхом комп'ютерного моделювання ангулярного перелому.
6. Провести порівняльну оцінку конструкцій пластин за максимальними напруженнями, що виникають під дією жувальних навантажень, та перевірити надійності фіксації з подальшою розробкою

пластини зі зменшеними площею контакту «кістка – пластина» та товщиною металу.

#### 7. Створити прототип пластин для остеосинтезу.

Була показана можливість вивчення порушень кісткової тканини при дії на організм металів пластин для остеосинтезу. Уточнено дані щодо мікробної та грибкової адгезії до титанових пластин з різним коефіцієнтом шорсткості поверхні. Шляхом мікробіологічних досліджень встановлено, що найбільш виражений ступінь інтенсивності мікробної та грибкової адгезії до шорсткої поверхні титанових пластин. На підставі проведених досліджень були розроблені анатомічно та функціонально обумовлені титанові пластини для остеосинтезу НЩ оптимальної форми, зі зменшеною кількістю металу, гладкою поверхнею, з урахуванням векторних тяг жувальних м'язів та остеопоротичних змін в кістковій тканині.

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП.....</b>	<b>6</b>
<b>1 МОРФОГЕНЕЗ ПЕРЕЛАМІВ ЩЕЛЕП .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Імуно-морфологічне обґрунтування біосумісництва матеріалів для остеосинтезу.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2. Сучасні морфологічні погляди на остеосинтез .....</b>	<b>22</b>
<b>1.3. Методи морфологічного моделювання переломів нижньої щелепи .....</b>	<b>33</b>
<b>2.Дизайн дослідження .....</b>	<b>40</b>
<b>3. Розробка та дослідження нової конструкції пластин для остеосинтезу .....</b>	<b>42</b>
<b>3.1. Результати дослідження кісткової тканини .....</b>	<b>42</b>
<b>3.2. Результати дослідження титанових пластин для остеосинтезу.....</b>	<b>47</b>
<b>3.3. Методи моделювання переломів нижньої щелепи та взаємозв'язки з силами жувальних м'язів.....</b>	<b>49</b>
<b>3.4. Напружено-деформований стан титанових пластин для остеосинтезу різної конфігурації.....</b>	<b>63</b>
<b>3.5. Порівняння систем пластина-кістка та визначення оптимальної титанової пластини для остеосинтезу .....</b>	<b>78</b>
<b>4. Аналіз результатів дослідження.....</b>	<b>81</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>95</b>
<b>Перелік джерел посилання .....</b>	<b>97</b>

## ВСТУП

В даний час остеосинтез широко використовується в щелепо-лицевій хірургії та травматології для усунення деформацій скелета різного генезу [14, 20]. Перевагами цього хірургічного методу лікування переломів нижньої щелепи (НЩ) та трубчастих кісток є: оптимальна репозиція і фіксація відламаних фрагментів кісток в правильному анатомічному положенні, більш раннє відновлення функцій опорно-рухового апарату, скорочення термінів лікування постраждалих [252, 14].

Накістковий остеосинтез виконують за допомогою пластинок різної довжини, ширини, форми і товщини, в яких зроблені отвори. Через отвори пластину з'єднують з кісткою за допомогою гвинтів. Останнім досягненням в області накісткового остеосинтезу є пластини з кутовою та поліаксіальною стабільністю. Крім різьблення на гвинті, за допомогою якої він вкручується в кістку і фіксується в ній, є різьблення в отворах пластини і в голівці гвинта, за рахунок чого гвинт міцно фіксується в пластині. Такий спосіб фіксації гвинтів в пластині значно збільшує стабільність остеосинтезу оскільки буде врахований вектор м'язової тяги. Однак потрібно відзначити, що поряд з позитивними сторонами застосування металів при остеосинтезі існують і значні недоліки, а саме характер взаємодії металів і кісткової тканини [57, 333]. Відомо, що металева конструкція, введена в організм хворого, може піддатися електрохімічному руйнуванню, тобто корозії, ступінь вираженості якої залежить від виду і якості металу, обробки поверхні металевої пластини і ін. [17]. Корозія металу призводить не тільки до ослаблення фіксації уламків, явищ гальванозу та гальванізму, але і до розвитку місцевих і загальних запальних ускладнень у кістці, а також викликає алергічну і токсичну дію на організм пацієнта, у результаті надмірного надходження в організм продуктів електрохімічного руйнування металів (іонів марганцю, заліза, титану, міді, хрому, нікелю, кобальту та ін.) [59, 58, 62, 319, 329].

До факторів, що зумовлюють потребу в остеосинтезі є побутові та бойові травми, а також остеопороз [14, 283]. Варто відзначити значний ступінь надходження солей різних металів до організму підчас остеосинтезу. Центральне місце при цьому, без сумнівів, посідає проблема накопичення мікроелементів у тканинах. Сплави металів, які застосовуються для остеосинтезу знаходяться безпосередньо в контакті з тканинами, можуть викликати порушення гомеостазу, лейкоплакію, катаракту, токсичні й алергійні ураження внутрішніх органів. Тому і в наші дні не зупиняються пошуки сучасних матеріалів та пристроїв для фіксації зламаних кісткових

фрагментів, які були б позбавлені перелічених недоліків [60, 61, 63, 74, 81, 87, 162, 196, 227, 232, 276, 285].

Вивченню мінімізації впливу іонів металів на кісткову тканину при остеосинтезі в останні роки присвячено досить багато досліджень, однак у травматології та ортопедії присвячені лише окремі праці [77].

У літературі відсутні відомості про мінеральну насиченість, мікротвердість, вміст води, накопичення металів, органічних і неорганічних речовин у кістці після проведеного остеосинтезу [14]. Невідомо, як регенеративні властивості кістки змінюються при метал-остеосинтезі. Невирішеним є питання змін хімічного складу кістки при соматичних захворюваннях. Дотепер обговорюються питання про принципи лікування хворих з остеопорозом та переломами щелеп та трубчатих кісток [131].

Саме завдяки цьому залишається невирішеним питання впливу матеріалів для остеосинтезу на кісткову тканину у різних вікових групах.

# 1 МОРФОГЕНЕЗ ПЕРЕЛАМІВ ЩЕЛЕП

## 1.1 Імуно-морфологічне обґрунтування біосумісництва матеріалів для остеосинтезу

Термін «біологічна сумісність», який широко використовується в сучасному медичному матеріалознавстві і визначається як здатність матеріалу донора вбудовуватися в організм реципієнта, не викликати побічних клінічних проявів та індукувати клітинну відповідь, необхідну для досягнення оптимального морфологічного та терапевтичного ефекту [338]. Встановлені критерії, що визначають біосумісність матеріалів: відсутність токсичної, імуногенної дії, генотоксичного та канцерогенного ефектів. Вони не повинні провокувати розвиток інфекційних захворювань, викликати розвиток місцевого запалення і порушувати функції тканин, але водночас повинні зберігати свої функціональні характеристики протягом всього терміну служби [165]. Термін «біосумісність» визначає не тільки біоматеріал і імплантат в цілому, але і продукти біодеградації чи деструкції біоматеріалів [201].

Сьогодні достеменно відомо, що біологічний матеріал не може бути повністю інертним. Всі медичні вироби володіють певною реактогенністю, тобто викликають морфологічні та біохімічні зміни в оточуючих тканинах. Таким чином, під час металоостеосинтезу біоматеріалами необхідно враховувати їх можливий генералізований вплив на організм в цілому, а також функціонування віддалених від імплантата органів і систем [260]. Наприклад, мікровключення в титанових пластинах заліза чи хлору, легуючі компоненти титанових сплавів, такі як ванадій і алюміній, не тільки не сприяють біосумісності, але і, накопичуючись в тканинах, можуть мати токсичну дію на організм пацієнта і викликати нестабільність компонентів ендofіксаторів [183].

В численних закордонних дослідженнях реакції гіперчутливості на металічні компоненти, які використовуються в ортопедичній хірургії, описані у вигляді екземи, кропивниці, постійних набряків периімплантної зони, стерильного остеомієліту і асептичного імплантату [165, 183, 27]. Згідно думки багатьох вчених, класичними контактними алергенами серед металів є нікель, кобальт і хром [89, 250, 203]. Сполуки кобальту та хрому, які знаходять в ендopротезах, можуть акумулюватися і викликати ретинопатію, шум у вухах, глухоту, запаморочення, візуальні зміни, атрофію зорового нерва, тремор та периферичну нейропатію, окрім того вони є канцерогенами [118, 165, 168, 170, 250, 264, 322].

Слід зазначити, що реактивність тканин пацієнта по відношенню до імплантованих ортопедичних конструкцій буде значно залежати від



преморбідного стану кісткової тканини. Численні дослідження алергічних реакцій на металічні конструкції, що використовуються в травматології та ортопедії, свідчать про участь регуляторних механізмів, які беруть участь в імунній відповіді та в процесах клітинної диференціації, регуляції клітинного циклу клітин кісткової і сполучної тканини [320]. Сьогодні для вивчення явища металевої алергії і комітування імунних клітин дослідники використовують оцінку домінуючих клітинних типів по експресії поверхневих маркерів, наприклад, CD3/(HLADR)CD4+/(CD45RA+), CD16+, CD57+, CD56+ на поверхні клітин лімфоцитарного ряду, домінуючий клітинний тип CD16+-нейтрофіли, CD14+-макрофаги і CD3+CD45RO+-Т-клітини при металевій гіперчутливості [320]. Деякі дослідження аналізують степінь зрілості Т- та В-лімфоцитів, оцінка вродженого імунітету: моноцити CD14/CD16 дендритні клітини CD11b(+)/HLA-DR(+)/CD11c(+)/CD14(-)/CD14(+)(mDC). Таким чином автори вказують на формування системної генералізованої відповіді за типом гіперчутливості сповільненого типу [320, 337].

Тканина, що оточує сучасні імпланти може включати зони остеointegraції і фіброзної інкапсуляції, а також може викликати реакцію стороннього тіла. Хоча немає конкретних гістологічних свідочств повільного вивільнення металевих часточок, що відбувається зі всіма металевими імплантами в поєднанні з прискороною корозією і реакцією тканин, і які можуть бути віднесені безпосередньо до визначених продуктів корозії, порте вони були знайдені в тканині, що оточувала частини ендофіксаторів [311, 327]. Продукти розпаду в гістологічних зрізах тканин, що прилягали до імплантів з титанових сплавів, як правило, різного характеру.

У сучасній стоматології для металостеосинтезу продовжують використовувати пластини з титану та його сплавів. Пояснюється це інертністю цих матеріалів по відношенню до живих тканин, тобто вони хімічно мало або взагалі не здатні реагувати. Проте з імунологічної і ранозагоювальної точки зору це дуже мало ймовірно. Базові знання в області медицини дозволяють припустити, що будь-що чужорідне в тілі людини буде негайно сигналізувати за допомогою імунної системи і каскаду реакцій, який виникає паралельно з модульованим запаленням, як частини тканинної репарації.

Цілком очевидно виникає дилема: якщо титанові пластини вважаються хімічно і біологічно інертними, то процес остеointegraції сприймається як чисто ранозагоювальне явище; якщо ж розглянути з іншого боку, як деякі автори вважають, будь-який матеріал, що потрапив в тканини тіла, виконує активацію імунної системи, то остеointegraція має також сприйматися як

імуно-модульований запальний процес, де імунна система в значній мірі впливає на процес загоєння [337, 313].

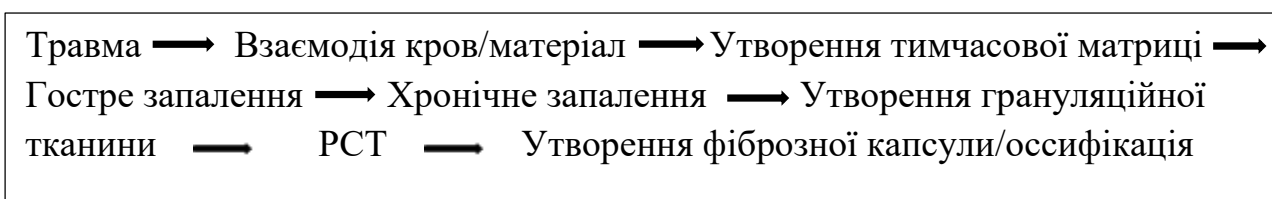
Але вже згодом лікарі та вчені зрозуміли, що інертність не була синонімом біосумісності. Це сприяло проведенню Погоджувального з'їзду європейського суспільства для біоматеріалів в 1986 році, де була зроблена спроба уточнити взаємодію біоматеріалів з живою тканиною [292].

У недавній публікації в області заміщення кіски стверджується, що парадигми для розробки таких матеріалів були зміщені від інертних до імуномодельюючих [120]. Деякі автори вважають, що цей зсув у парадигмі буде також відбуватися для зубних імплантів [323]. У цей момент виникає питання: який каскад подій дозволяє матеріалу бути інтегрованим в тканини тіла без реакції відторгнення [245]?

Остання робота Albrektsson et al. представляє концепт рівноваги стороннього тіла, застосованого по відношенню до остеоінтеграції титанових зубних імплантів [78]. Це означає, що імуно-опосередкований баланс реакції стороннього тіла (РСТ) досягається, коли відбувається інтеграція в кістці. Насьогодні жодне дослідження в морфології, стоматології та ортопедії не було проведене, звертаючись до імуно-опосередкованого балансу РСТ до титанових зубних імплантів, не дивлячись на їх широке застосування в світі. Хоча ще в 1992 році було опубліковане дослідження, проведене Donath et al., з вивчення імуно-опосередкованого балансу РСТ для різних матеріалів, що використовуються в стоматології [143].

Відомо, що результат лікування переломів кісток шляхом металостеосинтезу титановими пластинами визначається ступенем і типом реакції тканин. Місцеві та системні реакції тканин представляють важливу особливість біосумісності [270]. Anderson описав термін біосумісність, як здатність матеріалу донора, протезу або медичного пристрою виконувати свої функції і не викликати негативних реакцій в організмі реципієнта [86]. Основними ознаками тканинної відповіді після проведення металостеосинтезу є травма, взаємодія кров-матеріал, формування попередньої матриці, гостре і хронічне запалення, утворення грануляційної тканини, РСТ і утворення фіброзної капсули, осифікація (схема 1.1 та рис. 1.1) [174, 239].

Схема 1.1 – Процес протикання металостеогенезу



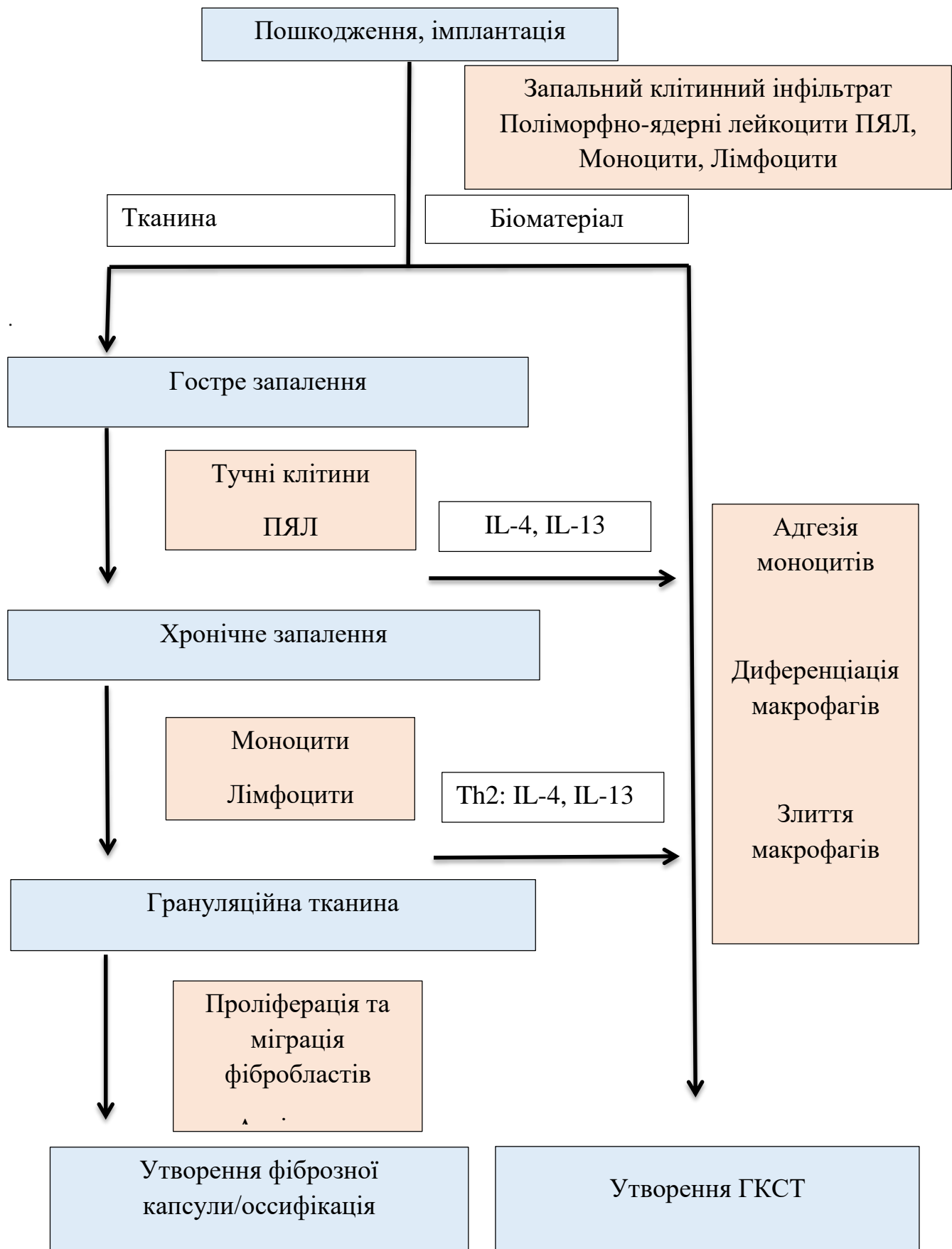


Рисунок 1.1 – Утворення ГКСТ: запалення та ранозагоюючі реакції на імплантацію медичних пристроїв, протезів та біоматеріалів

Рисунок 1.1 ілюструє поверхневі події на кордоні біоматеріал/ тканина: моноцитарна адгезія, макрофагальна диференціація, злипання макрофагів та утворення гігантоклітинної формації сторонніх тіл на поверхні біоматеріалу. Другий компонент малюнка показує, що події відбуваються в межах ексудату і тканини, що оточують імплант на кордоні поділу тканини/матеріал. Основні типи клітин, що беруть участь у кожній із вказаних фаз показують, що взаємодія відбувається між моноцитами, макрофагами, гігантські клітини сторонніх тіл (ГКСТ) на поверхні біоматеріалу та іншими типами клітин, що присутні в ексудаті і тканині, яка оточує імплант. Клінічно діагноз РСТ з макрофагами і ГКСТ, як правило, вказує на хронічне запалення. Як бачимо, на малюнку (див. Рис. 1.1) хронічне запалення складається з моноцитів і лімфоцитів, найбільш часто воно зустрічається в комплексі з інфекціями. Таким чином РСТ з макрофагами та ГКСТ помітно відрізняється клітинним компонентом від хронічного запалення. Деякі хост-реакції (реакції відторгнення або несумісності), що розвиваються після імплантації медичного пристрою, мають важливе значення в розвитку РСТ. Ці реакції включають адсорбцію білка, моноцитарну адгезію, утворення, активацію та злиття макрофагів з утворення ГКСТ. Ранні реакції господаря (або реципієнта), такі як гостре запалення, хронічне запалення, утворення грануляційної тканини також як і пізні реакції, наприклад, утворення фіброзної капсули/фіброз відіграють певну роль у розвитку РСТ.

Тому важливо розуміти основні характеристики тканинної реакції на металостеосинтез, зокрема титаностеосинтез.

Металостеосинтез – хірургічне втручання, що супроводжується травматизацією тканини та характеризується порушенням цілісності кровоносних судин з супутнім вивільненням компонентів крові. Зміни судинної проникності та кровотоку, ініціюють виникнення запальної реакції. Таким чином, травма і активація гомеостатичного механізму призводять до каскадної клітинної реакції, яка починається із взаємодії кров/матеріал [226].

На початку процесу імплантації взаємодія кров-матеріал відбувається з адсорбції протеїну крові на поверхні біоматеріалу і розвитку перехідної тимчасової матриці на основі клітин крові, яка утворюється на та навколо біоматеріалу. Тимчасова матриця є початковим кров'яним згустком/тромбом на кордоні розділу тканина/матеріал. Очевидно, що адсорбція білка і утворення фібриндомінуючої тимчасової матриці тісно пов'язані між собою в механізмі їх відповідей. Пошкодження васкуляризованої сполучної тканини не тільки ініціює запальні процеси (врожений імунітет), а також призводить до утворення тромбів за рахунок активації зовнішніх і внутрішніх систем коагуляції, системи комплементу, фібринолітичної системи, кінін-генеруючої

системи і тромбоцитів [331]. Ці білкові каскади можуть бути глибоко залучені в динамічному явищі адсорбції та десорбції білка, яке відоме як Вроманівський ефект адсорбції білків (Vroman effect) [198].

Система комплементу вже давно визнана в якості основної системи захисту «господаря» та слугує для взаємодії та видалення сторонніх речовин в природніх умовах [134, 261]. Система комплементу – це комплекс складних білків, які постійно циркулюють в крові; каскадна система протеолітичних ферментів, спрямована для гуморального захисту організму від дії сторонніх агентів, вона бере участь в реалізації імунної відповіді організму, а також є важливим компонентом як вродженого, так і набутого імунітету [261].

Комплемент – система термолабільних сироваткових білків, які при активації викликають лізис мембран клітинних антигенів; включає приблизно 20 взаємодіючих компонентів, які представлені розчинними білками з молекулярною масою від 24 000 до 400 000, що циркулюють в крові та тканинній рідині. Білки комплементу синтезуються в основному в печінці і складають 5% від всієї глобулінової фракції плазми крові. Більшість з них неактивні до тих пір, поки не будуть приведені в дію або в результаті імунної відповіді (за участі антитіл), або безпосередньо при потраплянні мікроорганізмів. Центральним компонентом цього протеолітичного каскаду є С3, який міститься в плазмі в найбільшій кількості (1200 мкг/мл). Його активація шляхом розщеплення з утворенням С3а представляє собою головну реакцію всього ланцюга активації комплементу [134, 277, 346]. С3 може бути активований двома основними шляхами – класичним та альтернативним. В обох випадках С3 розщеплюється ферментним комплексом – С3-конвертазою. Два різних шляхи приводять до утворення різних С3-конвертаз, але вони обидві виникають в результаті спонтанного об'єднання двох компонентів комплементу, активованих раніше в ланцюгу протеолітичного каскаду [293]. С3-конвертаза розщеплює С3 на два фрагмента, більший з яких (С3b) зв'язується з мембраною клітини-мішені поруч з С3-конвертазою; в результаті утворюється ферментний комплекс ще більших розмірів зі зміненою специфічністю – С5-конвертаза. Потім С5-конвертаза розщеплює С5 і тим самим ініціює спонтанну збірку літичного комплексу з пізніх компонентів – від С5 до С9. Оскільки кожен активований фермент розщеплює багато молекул наступного профермента, каскад активації ранніх компонентів діє як підсилювач: кожна молекула, активована на початку всього ланцюга, призводить до утворення безлічі літичних комплексів.

Активація системи комплементу, а саме вивільнення біологічно активних компонентів (анафілотоксинів), які утворюються при розщепленні С3 і С5, призводить до виділення з тканинних базофілів (тучних клітин) і

базофільних гранулоцитів крові вазоактивних амінів (гістаміну, серотоніну, брадикініну), які стимулюють запальну реакцію (виділення медіаторів запалення) [277]. У свою чергу це супроводжується розслабленням гладкої мускулатури і скороченням клітин ендотелію капілярів, посиленням судинної проникності. Цікаво, що C3a та C5a мають здатність викликати скорочення гладкої мускулатури і підвищувати проникність капілярів безпосередньо, без попереднього руйнування базофілів обох типів, тобто в даній ситуації виявляється двоякий ефект дії C3a і C5a – прямий і опосередкований через тканинні базофіли і базофільні гранулоцити [277, 293, 355]. C3a здатний функціонувати як імунорегуляторна молекула, демонструючи імунодепресивну активність як в антигенспецифічному, так і в мітогеніндукованому імуноглобуліновому синтезі. C3a, C5a здатні виступати в ролі хемотаксичного фактору, викликаючи міграцію нейтрофілів у напрямку до місця його вивільнення; індукувати прикріплення нейтрофілів до ендотелію судин і один до одного і, таким чином, приводити до нейтропенії; активувати нейтрофіли, викликаючи в них розвиток дихального вибуху (утворення вільних радикалів кисню) і дегрануляцію; стимулювати продукцію нейтрофілами лейкотрієнів. C5a більш агресивний фрагмент, ніж C3a [200]. C5a має потенційну здатність до цитолізу (утворюється багато кисневозалежних радикалів) [301].

Активація комплемента і його наступні реакції ідентифікують як ті, що викликають несприятливі побічні ефекти, коли взаємодія кров/матеріал відбуваються з такими присторями як гемодіалізатори, оксигенатори, катетери, протези, стенти, судинні трансплантанти та інші. Під час взаємодії кров/матеріал є жорсткі перехресні завади між різними каскадами систем, тромбоцитами та лейкоцитами в індукції згортання крові та запаленні. Як комплемент і лейкоцити беруть участь в біоматеріаласоційованому тромбозі, так і найбільш часто ідентифіковані фактори згортання крові та тромбоцити.

З точки зору загоєння ран, осадження білка крові на поверхні біоматеріалу описується як формування тимчасової матриці. Складна 3-D структура фібрину, відома як тимчасова матриця, надає структурні та біомеханічні компоненти в процесах загоєння ран і РСТ. Фібриозна сітка з прикріпленими адгезивними білками, наприклад, фібронектин, компоненти комплементу, імуноглобуліни, забезпечує субстрат для адгезії, міграції та активації макрофагів. Наявність мітогенів, хемоатрактантів, цитокінів, факторів росту та інших біологічно активних речовин в складі тимчасової матриці забезпечує багате середовище для активування та інгібування речовин, здатних модулювати макрофагальну активність, одночасно з проліферацією та активацією інших клітинних популяцій в запальних і

ранозагоювальних реакціях [302]. Тимчасова матриця може бути розглянута *in vivo* як біорозкладна система з довготривалим вивільненням біологічно активних речовин (мітогени, хемоатрактанти, цитокіни та фактори росту) для контролювання наступних ранозагоювальних фаз.

Взаємодія адсорбованих білків з адгезійними рецепторами, присутніми на популяції запальних клітин, представляє собою основну клітинну систему розпізнавання імплантованих синтетичних матеріалів та медичних девайсів [198]. Наявність адсорбованих білків таких як альбумін, фібриноген, фібронектин, комплемент, вітронектин,  $\gamma$ -глобулін та інші модулює взаємодії запальних клітин «господаря» та адгезію, таким чином утворюючи зв'язок із наступними запальними і ранозагоювальними реакціями [112]. Як зазначалося раніше ці адсорбовані білки можуть швидко десорбуватися (Вроманівський ефект) і таким чином, в залежності від варіацій типу і рівня білків, клітини стикаються в *in vivo* середовищі [348].

Wilson et al. висловили припущення, що біоматеріали та медичні прилади негайно та мимовільно набувають шар білків «господаря» перед взаємодією з клітинами «господаря» [339]. Таким чином існує висока імовірність того, що типи, рівні і поверхневі конформації адсорбованих білків є критичними детермінантами тканинної реакції на такі імплантати. З іншого боку типи, концентрація та конформація цих поверхнево адсорбованих білків залежать від властивостей поверхні біоматеріалу, які обумовлюють адгезію та виживання клітин, особливо макрофагів та ГКСТ на протеїнопокритих поверхнях [112]. Хімічні властивості поверхні були визначені в якості основного модулятора поверхні матеріалу з адсорбованим шаром протеїну [316]. Було повідомлено, що на гідروفобних поверхнях білки можуть розгортатися і протягом короткого проміжку часу піддаватися поверхневій денатурації за рахунок втрати нормальної області гідратації в контакт з гідروفобною поверхнею [316]. Крім того були знайдені гідрофільні поверхневі хімічні властивості, що дозволяють зменшити експресію запальних та ранозагоювальних цитокінів за рахунок запальних клітин, прикріплених до біоматеріалів, а також клітин, які присутні в оточуючій ексудатах, таким чином спрямовуючи загальну відповідь на імплантований матеріал [113]. Хоча існує ряд досліджень, які припускають повну денатурацію адсорбованих протеїнів, більшість дослідів біологічної активності свідчать про те, що зміни є більш тонкими [198, 281, 348]. Зокрема, білки зберігають щонайменше деякі ознаки активності в адсорбованому стані. Внесок адгезивних клітин в запальні та ранозагоювальні реакції, пов'язаний з наявністю адсорбованих білків: альбуміну, фібриногену, фібронектину та імуноглобуліну [113]. Конформаційні зміни адсорбованих білків були виявлені за допомогою

різноманітних технік, таких як елюювання содіумдодецилсульфату, скануюча кутова рефлектометрія, скануюча силова мікроскопія та інші.

Після початкової взаємодії кров/матеріал та утворення тимчасової матриці, послідовно виникає спочатку гостре, а потім хронічне запалення відповідно. Степінь або ступінь вираженості цих відповідей залежить від об'єму пошкодження тканин або органів під час операції металостеосинтезу, а також від ступеня формування тимчасової матриці.

Запалення – складний типовий патологічний процес, який вироблений в процесі еволюції (філо- і онтогенезу); генетично запрограмований; має переважно захисно-адаптивне значення; виникає у відповідь на дію різних факторів; включає комплекс переважно місцевих (а також загальних) структурних, метаболічних і функціональних, специфічних і неспецифічних, пристосувальних і руйнівних змін; характеризується динамічними змінами альтерації, мікроциркуляції з ексудацією, еміграцією і фагоцитозом лейкоцитів, обміну речовин і проліферації; спрямований на локалізацію, знищення і видалення з організму флогогенного фактора, а також ліквідацію несприятливих наслідків його дії і відновлення пошкоджених тканин.

Нейтрофіли (нейтрофільні лейкоцити, PMNs) та дегрануляція тучних клітин з вивільненням гістаміну і абсорбції фібриногену, як відомо, опосередковують гострі запальні реакції до імплантованих біоматеріалів [354]. Інтерлейкін-4 (IL-4) та інтерлейкін-13 (IL-13) також вивільняються з тучних клітин в процесі дегрануляції і можуть відігравати значну роль у визначенні масштабів і ступеня подальшого розвитку РСТ [218, 246]. Біоматеріал опосередковані запальні реакції можуть бути змодульовані за допомогою гістамінопосередкованого набору фагоцитів та фагоцитарної адгезії до поверхні імпланту, полегшеної за рахунок адсорбованого фібриногену «господаря». Обидва антагоністи рецептора гістаміну H1 та H2 значно зменшують набір моноцитів/макрофагів та нейтрофілів на поверхні імпланту. Адсорбція білка і адгезія моноцитів/макрофагів відіграють важливу роль в РСТ.

Насьогодні виділяють декілька типів макрофагів в залежності від конкретного шляху їх активації. Протизапальні M2-макрофаги мають різні функції, включаючи підтримку толерантності, і беруть участь в тканинній репарації та ранозагоєнні, на відміну від прозапальних M1-макрофагів, які виконують тільки фагоцитарну функцію [258]. Тому потрібно відійти від класичного, запропонованого Мечниковим, погляду на макрофаги, для якого назва «фагоцити» була першою спробою охарактеризувати ці клітини. Макрофаги повинні розглядатися в якості ефекторних клітин імунної системи, коли розглядається імунна відповідь на імплантацію [267, 120, 91].



Основна функція нейтрофілів/M1-макрофагів є фагоцитоз мікробних клітин сторонніх матеріалів [226]. Поглинання та деградація біоматеріалу може статися або не статися, що в значній мірі залежить від властивостей біоматеріалу. Як правило, біоматеріали не поглинаються мікрофагами/макрофагами через невідповідність розміру. У деяких біоматеріалів фагоцитоз може відбутися, але якщо вони покриті природними матеріалами, такими як сироваткові фактори, відомі як опсоніни. Ці опсоніни впізнаються тканиною «господаря» і викликають деградацію. Більш того, процес деградації не включає поглинання біоматеріалу, але призводить до позаклітинного випуску лейкоцитарних продуктів [217, 281]. Нейтрофіли вивільняють ферменти, кількість яких залежить від розміру частки біоматеріалу, тим самим це дозволяє припустити, що активація запальної реакції в тканині залежить від розміру та матеріалу імпланту. Реакція гострого запалення на імплантацію біоматеріалів зазвичай протікає дуже швидко, як правило, менш ніж за один тиждень, в залежності від ступеня травми в місці імплантації.

Стійкі запалення при ушкодженні тканин в ділянці металостеосинтезу приводять до хронічного запалення, що визначається наявністю нейтрофільних лейкоцитів та мононуклеарних клітин, тобто моноцитів, макрофагів, лімфоцитів та плазматичних клітин в місці імплантації. Хронічне запалення є гістологічно одноманітним, ніж гостре та, як правило, триває не більше двох тижнів і обмежується місцем імплантації. Хронічне запалення також використовується для опису РСТ, де моноцити, макрофаги та ГКСТ присутні на поверхні біоматеріалу. Макрофаги є важливими клітинами при хронічному запаленні, тому що вони презентують антиген імунокомпетентним клітинам, таким чином ініціюючи імунну реакцію [111]. При хронічному запаленні, крім клітинної інфільтрації, спостерігаються порушення мікроциркуляції (стаз еритроцитів, васкуліт) та імунні порушення (плазматична інфільтрація, фібриноїдні зміни, гіаліноз, персистуючі ділянки грануляційної тканини).

Збереження гострої та/або хронічної запальної реакції понад трьох тижнів, як правило, вказує на інфекцію. Після вирішення гострих та хронічних запальних реакцій в місці імплантації ідентифікується грануляційна тканина, яка визначається за наявністю макрофагів, інфільтрацією фібробластів та неоваскуляризацією тканини, що загоюється. Ця грануляційна тканина є попередником в наступному утворенні фіброзної капсули і відокремлюється від поверхні імпланту або біоматеріалу за рахунок клітинних компонентів РСТ (одного-двох клітинних шарів моноцитів, макрофагів або ГКСТ).

Утворення грануляційної тканини з наступним дозріванням в фіброзну тканину розглядається як ознака загоєння запального процесу і може вважатися нормальною реакцією на відносно біосумісний матеріал. Ініціювання утворення грануляційної тканини залежить від місця та розміру пошкодження тканини, утворення якої можна очікувати від 3 до 5 днів після металостеосинтезу.

РСТ є кінцевою стадією відповіді на запалення та ранозагоєння, ініційоване пошкодженням тканини в процесі імплантації біоматеріалу, медичного пристрою чи протезу. РСТ складається з макрофагів та ГКСТ на кордоні тканина/матеріал (*in vivo*), яка оточена фіброзною капсулою, що складається з фібробластів та колагенової фіброзної тканини. Важливо розуміти, що РСТ є пізнім компонентом в континіумі хост-реакцій (реакції відторгнення), що виникають після імплантації медичних девайсів. Інтенсивність цих реакцій та їх тривалість також залежать від ступеня пошкодження тканин в процесі імплантації. Нормальна РСТ може існувати протягом всього терміну перебування імплантату в організмі. Проте компоненти, що беруть участь в цій реакції, можуть змінюватися [85].

РСТ з макрофагами та ГКСТ на кордоні тканина/імплант, наприклад, на поверхні біоматеріалу чи імпланту, визначається розміром, формою, хімічними та фізичними (механічні особливості та геометрія) властивостями біоматеріалу [85]. Особливе значення мають поверхневі властивості біоматеріалу, які в результаті можуть контролювати ступінь та інтенсивність РСТ і утворення фіброзної капсули.

РСТ складається в основному з макрофагів і/або ГКСТ, які можуть персистувати на поверхні тканина-імплант протягом терміну служби імпланту (див. рис.1.1) [262]. Зазвичай фіброз (тобто волокниста інкапсуляція) оточує біоматеріал або імплант з його інтерфасіальною РСТ, ізолюючи імплант і зону РСТ від місцевого тканинного оточення [171, 197]. В цілому вважається, що хімічні та фізичні властивості біоматеріалів відповідальні за активацію макрофагів, але наступні події, що стосуються активності макрофагів на поверхні достеменно невідомі. Тканинні макрофаги, отримані з моноцитів циркулюючої крові, можуть зливатися з утворенням багатоядерних ГКСТ. Досить часто на поверхні біоматеріалів можна побачити дуже великі ГКСТ, що містять величезну кількість ядер. У той час як ці ГКСТ можуть персистувати протягом терміну служби імпланта, невідомо як вони залишаються активними, випускаючи свої лізосомальні складові, або як стають нерухомими.

ГКСТ також спостерігаються в тканинах, де обсяг чужорідних частинок є занадто великим, щоб забезпечити макрофагальний фагоцитоз. Як

правило, вважається, що ГКСТ утворюються в результаті злиття макрофагів і виконують таку ж функцію, що і остеокласти, тобто деградації/резорбції основного субстрату. В таблиці 1 вказані істотні відмінності у факторах, які будуть мати важливу роль у формуванні та функції остеокластів та ГКСТ. На відміну від остеокластів, які мають адгезію до кістки, ГКСТ разом з їх макрофагальними попередниками мають адгезію до різноманітних синтетичних поверхонь, які мають суттєві відмінності гідрофільного/гідрофобного характеру, а також хімічні та фізичні властивості [85].

Незважаючи на те, що біоматеріал вважається біосумісним, його форма і топографія поверхні впливає на реакцію тканин і які клітини будуть приймати участь в цьому процесі. Що стосується плоских і гладких поверхонь, то РСТ складається з шару макрофагів від однієї до двох клітин в товщину і декількох шарів фібробластів, міофібробластів та колагенових волокон, гігантські клітини малочисельні та знаходяться на межі капсули та імпланту. Шорсткі поверхні мають РСТ, що включає макрофаги і ГКСТ на поверхні. Тканинні матеріали, як правило, мають поверхню відгуку, що включає макрофаги та ГКСТ з різним ступенем розвитку грануляційної тканини, розташованої суміжно з поверхнею відгуку.

Таким чином, використовуючи біосумісні матеріали можна контролювати РСТ в місці імплантації, шляхом зміни поверхневих властивостей та форми імплантів, а також взаємозв'язка між поверхневою зоною біоматеріалу та об'ємом імпланту. Наприклад, високі та об'ємні імпланти, такі як пористі матеріали, будуть мати більш високі показники макрофагів і ГКСТ в місці імплантації, ніж плоскі імпланти, які будуть мати фіброз в якості важливого компонента в ділянці імплантату.

Davila припускав, що великі за розміром імпланти погіршують постачання поживних речовин в оточуючі тканини [138, 139]. Тонкі та менші за розміром 30-50μ в діаметрі більш толерантні до тканин та утворюють тонку фіброзну капсулу, мають добре кровопостачання і пористість. Також Davila показав, на виникнення РСТ найбільший вплив має розмір медичного девайсу, аніж тип матеріалу, з якого він виготовлений [138].

Присутність металевго імпланту сильно змінює місцеву діелектричну середу, впливаючи таким чином на місцеві інтермолекулярні взаємодії. Існує імовірність того, що клітини, які знаходяться дуже близько або торкаються поверхні імпланту можуть змінювати свій мембранний потенціал в зв'язку з відсутністю фізіологічних іонів на поверхні імпланту. Поверхневі дефекти та локальна орієнтація кристалічної решітки на поверхні імпланту, а також залишковий поверхневий заряд або дипольна орієнтація можуть впливати на

тканинну реакцію, тобто поверхнева вільна енергія є важливим фактором (табл. 1.1 ).

Таблиця 1.1 - Фактори, що сприяють адгезії та злиттю мноцитів/макрофагів в процесі утворення гігантських клітин

Фактори	Остеокласти	Гігантські клітини сторонніх тіл
Субстрат для адгезії	Кістка Дентин	Імплантовані матеріали Гідрофобні/гідрофільні Нейтральні/ іонні
Поверхневі (адсорбовані) прортеїни	Остеопонтін Вітронектин Фібрин Кістковий сіалопротеїн	Компонент комплементу (iC3b) Вітронектин Фібрин
Рецептори адгезії, Інтегрини CD47	$\alpha V \beta 3$ $\alpha 5 \beta 1, \alpha 3 \beta 1$	$\alpha M \beta 2, \alpha X \beta 2$
Розчинні медіатори злиття	CCL-2 RANKL M-CSF TNF- $\alpha$ IL-1	CCL-2 IL-4 IL-13 INF- $\gamma$ IL-3 Con A PHA
Рецептори/ліганди	DC-STAMP	DC-STAMP
MFR	MFR	-
CD48	Маннозний рецептор (CD26) $A_v \beta 3$ RANKL Е-кадгерін CD44, CD81, CD9 Коннексін 43	CD13 (амінопептидаза N) Галектін-3 Е-кадгерін CD44, CD81, CD9 Коннексін и43 $P_2X_7$ рецептор Пресенілін 2
Фенотипічна експресія	Катепсин К Кислота	Фагоцитоз (руйнування) Кислота Проміжний реактивний кисень Лімфоцити ко-стимулятори (HLA-DR, B7-2, B7-H1, CD98) CD44 (HSCAM)

«Інертні» імпланти можуть піддаватися багатьом хімічним подразникам, наприклад, дії іонів, що вивільняються під час корозії імплантованих металів.

У зв'язку з цим Laing et al. виділяють чотири основні реакції, на велике різноманіття металів, що базуються на товщині капсули [228]. Дослідження проводились на м'язах кроликів. Товщина фіброзної капсули коливалась від 0,002 до 0,008 мм в групі 1 та від 0,1 мм до декількох міліметрів в групі 4. Товщина фіброзної капсули корелювала зі ступенем корозії імплантів. Товщина капсули варіювала від 2-8μ для слабкої реакції до більш ніж 1000μ для дуже вираженої реакції. Була визначена не тільки кореляція між товщиною мембрани та концентрацією іонів, але також між товщиною та токсичністю іонів. Це дослідження показує, що токсичні корозійні продукти можуть впливати на тканинні реакції, а також, що тип та кількість клітин, які беруть участь в РСТ, можуть змінюватися так як і товщина фіброзної мембрани [227].

Нетоксичні хімічні взаємодії імплантів та фізіологічних речовин можуть відігравати важливу роль у визначенні успіху при імплантації біоматеріалів. Такі взаємодії можуть призводити до змін поверхневих властивостей, а також механічної функції імплантів.

Тип реактивності організму у відповідь на запалення також впливає на успіх металостеосинтезу. Залежно від реактивності організму запалення ділять на адекватне (нормергічне) і неадекватне (гіперергічне та гіпергічне) запалення. Нормоергічне запалення – це звичайна запальна реакція, що найбільш часто зустрічається в здоровому організмі, коли відповідь організму адекватна силі дії флотогенного агента; в цій ситуації всі процеси сбалансовані та немає переваги у якогось компонента запалення. Гіперергічне запалення частіше в нього виникає на імунній основі, тобто при різних видах сенсibilізації, алергізації організму. В його основі лежить підвищення збудливості структур (нервової, м'язової, залозистої тканин), а також посилення процесів збудження та послаблення гальмівних процесів в різних нейронах центральної і периферичної нервової системи, іншими словами, коли реакція організму не відповідає силі дії флотогенного агента. У таких випадках індукується гіперчутливість негайного типу, а утворений імунний комплекс антиген-антитіло володіє цитотоксичною і лейкоцитотоксичною діями, які посилюються приєднанням комплементу. У місцях локалізації комплексів антиген-антитіло вивільнюються медіатори алергії і запалення, які різко порушують мікроциркуляцію та викликають гіпоксію і некроз тканин. У формуванні вогнища запалення беруть участь Т-лімфоцити, В-лімфоцити, макрофаги, мікрофаги, тучні клітини [239]. Основна роль у розвитку гіперергічного запалення належить Т-кілерам. Гіпергічне (гіпоергічне) запалення має млявий та довготривалий перебіг; виникає при наркозі, сні, депресіях, променевої хворобі, старінні організму, розвитку дистрофічних і пухлинних процесів, кахексії. В його основі лежить зниження чутливості

збудливих тканин, ослаблення процесів збудження і посилення процесів гальмування в нервовій системі, пригнічення активності ендокринної, імунної, м'язової, серцево-судинної та інших систем. Позитивне гіпоергічне запалення (млявий перебіг в попередньо імунізованому організмі – так звана пасивна імунізація, тобто введення готових антитіл для профілактики загрозливої інфекції). Негативне гіпоергічне запалення – це запальна реакція, що протікає в ослабленому, виснаженому організмі [наприклад, в старечому віці (часто запалення супроводжується деструкцією тканин, абсцесами, наприклад, абсцедуюча пневмонія тощо)]. Викладене дозволяє зазначити, що тип реактивності організму у відповідь на запалення також зумовлює успіх операції металостеосинтезу, і найбільш сприятливою у даному випадку є нормоергічна реакція.

Переміщення імпланту відносно прилеглих та оточуючих тканин викликає подразнення клітин, що призводить до тканинної відповіді. Таким чином, така механічна травма також повинна розглядатися як провокуючий фактор до виникнення РСТ [174, 239]. Досить не важко визначити рухомість імпланту в більшій або меншій мірі практично в будь-якій частині тіла: м'язи скорочуються та розслабляються, шкіра та підшкірна тканина дуже податливі, суглоби згинаються і повертаються та інше. Цікаво зазначити, що в порівняльних дослідженнях декількох різних місць імплантації: передній звід черепа, нижня щелепа, паравертебральні та стегнові м'язи, в кінцевому результаті м'язи показали найбільш виражену РСТ, що можливо пов'язано з їх постійним скороченням-розслабленням. З іншого боку паравертебральні та стегнові м'язи не показали різниці в тканинних реакціях на імплантацію біоматеріалів, навіть якщо можна було б очікувати, що два різні м'язи мають різний степінь механічної активності.

Отже, РСТ і місця імплантації можна регулювати за допомогою поверхневих властивостей біоматеріалу, форми імпланту, а також площі поверхні, об'єму імпланту та типу реактивності організму.

## **1.2 Сучасні морфологічні погляди на остеосинтез**

Останнім часом відзначається стійка тенденція до підвищення частоти кісткової травми щелепно-лицевої ділянки, одночасно збільшується кількість тяжких уламкових, множинних переломів і поєднаних травм, в тому числі в наслідок остеопоротичних змін кісткової тканини [14, 230].

Переломи НЩ є найбільш поширеними серед всіх переломів кісток лицьового скелета [42, 48]. За даними різних авторів питома вага хворих з переломами нижньої щелепи становить від 75 до 95% серед всіх хворих

щелепно-лицьового профілю [3, 5, 54, 55, 73]. Співвідношення кількості травм обличчя у чоловіків і у жінок характеризується значним переважанням чоловічого травматизму і становить 8: 1 [6]. Переважання чоловічого травматизму над жіночим відзначають і інші автори [242, 251, 297].

За даними більшості авторів, найбільшу кількість переломів припадає на вік від 20 до 30 років. Так в літературі зустрічаються такі дані: хворі у віці 20-29 років становлять 36,6%, у віці 30-39 років - 25,9%. Люди старше 60 років складають 2,8% від кількості постраждалих, діти у віці до 15 років - 4% [9].

Раніше остеопороз визначався як результат підвищення швидкості втрати кісткової тканини на одиницю об'єму за рахунок остеокластів по відношенню до кісткоутворювальної властивості остеобластів; характеризувався порушенням мікроархітектоніки кісткової тканини, що призводять до зменшення якісних характеристик кістки [51, 215].

Сучасні дослідження відносять остеопороз до метаболічних захворювань кістяка, при яких відбувається зменшення маси кісток на одиницю об'єму, порушується тонка будівля кісткової тканини [12]. Таким чином, остеопороз є основним фактором ризику виникнення переломів [21]. Люди, які страждають від остеопорозу – це, як правило, люди похилого віку, їх кістки загоюються більший проміжок часу, ніж у молоді, а для цього необхідні спеціальні заходи для створення найкращих умов для остеосинтеза. Ось чому досі залишається актуальним розробка нових технологій лікування переломів у людей з остеопорозом.

Максимальна кількість кісткової маси, що досягається людиною протягом перших двох десятиліть життя, – важлива детермінанта структурно-функціонального стану кісткової системи у людей старших вікових груп та розвитку інволюційного остеопорозу і його ускладнень. Основне збільшення кісткової маси, її щільності і міцності спостерігалось у дівчаток і хлопчиків в період від 10 до 14 років [52]. Відомо, що механічна міцність кісткової тканини на 80-90% залежить від її мінеральної щільності та на 10-20% – від її структури, стану колагенового матриксу, кісткового мозку, можливості відновлюватися після мікропереломів [52].

З віком мінеральна насиченість і щільність кісткової тканини, ультразвукові параметри, які характеризують її еластичність і міцність знижуються; відповідно збільшується частка хворих з остеопорозом як серед чоловічого, так і серед жіночого населення (рис. 1.2.1 та 1.2.2) [52].

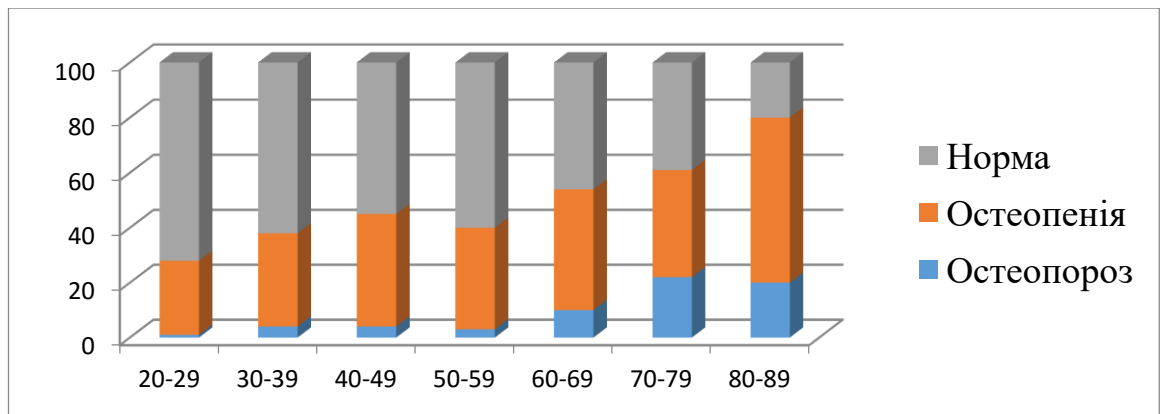


Рисунок 1.2.1 – Частота остеопорозу, остеопеній в залежності від віку у чоловічого населення України

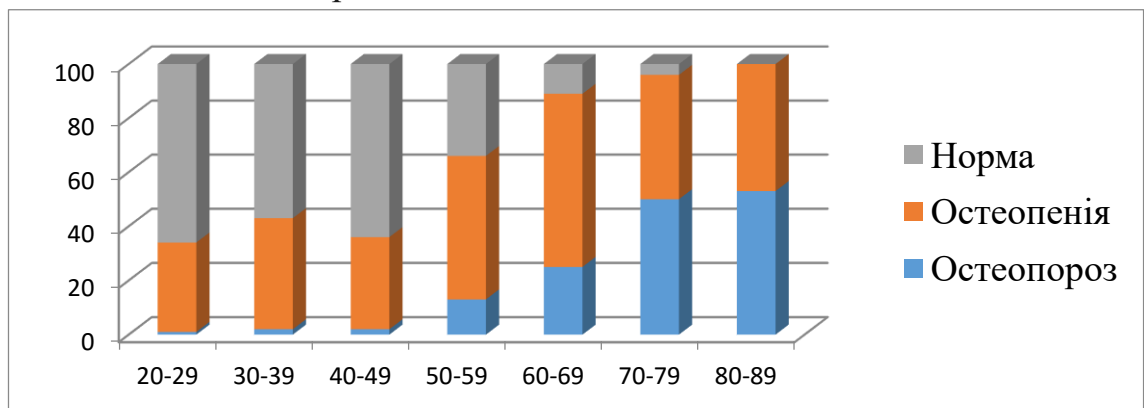


Рисунок 1.2.2 – Частота остеопорозу, остеопеній в залежності від віку у жіночого населення України

У порівнянні з матеріалами технологічного виготовлення кістка може змінювати свої біомеханічні властивості і геометрію у відповідь на зміну механічних навантажень в процесі життєдіяльності [37]. Наприклад, збільшення мінеральної щільності кісткової тканини відзначається в результаті важких фізичних вправ і після лікування з використанням певних терапевтичних засобів. Зміни в геометрії кісток спостерігаються при загоєнні переломів і старінні. Залежно від віку людини змінюються структура кісткової тканини, її біохімічний стан та механічні властивості. За даними Поворознюка В.В., за період від 30 до 80 років мінеральна щільність кісткової тканини знижується у жінок на 33%, у чоловіків – на 25% [52]. Герцен Г.І також підтвердив, що у дитячому та підлітковому віці, коли відбувається ріст кісток, вміст мінералів в кістковій тканині зростає і досягає максимуму до 35 років, після чого певний час залишається на стабільному рівні, а після 40 починає поступово знижуватися приблизно на 1% на рік у жінок та на 0,5% у чоловіків [11]. За даними Глушкова О.І., саме у віці 20–40 років нижня щелепа досягає максимальної міцності [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. меншення показника мінеральної щільності призводить до збільшення ризику



переломів і їх кількості. Гідродинамічні параметри та хімічний склад рідини кровоносних каналів кістки, які складають органічний матрикс твердих тканин, також визначають крихкість кісткової тканини.

Перші дослідження механічних властивостей кісток розпочалися понад 100 років тому, але через складність та/або неможливість проведення натурних експериментів проводились на кістках кроликів, вівць, шурів, свиней та трупних кістках людини [101, 153, 234, 245, 247]. Такі дослідження хоча і не давали повної картини про біомеханічні властивості живої тканини людини, проте мали фундаментальний характер у пізнанні нового матеріалу, який потім порівнювався з відомими конструкційними матеріалами такими, як метали, композити, полімери тощо. Механічні властивості кісткової тканини досліджували під час різноманітних випробувань зразків кісток під навантаженням. Вони відрізняються на різних ділянках щелепи, змінюються в широкому діапазоні у різних пацієнтів та залежать від віку, статі, структурно-функціонального стану кісткової тканини, біомеханічних параметрів. Це пояснює значні розбіжності у літературі у визначенні основних механічних констант навіть для неураженої кісткової тканини. При захворюваннях і травматичних ушкодженнях її жорсткість і міцність може змінюватись на порядок і більше, крім того, патологічні процеси призводять до зміни морфології та утворення кістки з аномальною структурою і механічними властивостями, що відрізняється від нормальної кісткової тканини.

З огляду на вищезазначені факти, частота незадовільних результатів хірургічного лікування переломів лицевого черепа, в тому числі зумовлених розхитуванням і руйнуванням фіксуючих конструкцій, залишається високою і становить 13-35% [38].

Кістки лицевого черепа за рахунок своєї унікальної анатомічної будови та структурної організації забезпечують ефективне сприйняття, перерозподіл та передачу жувального навантаження, величина якого може сягати 1000–1500 Н. При проведенні остеосинтезу у пацієнтів з переломами кісток обличчя характер розподілу напружень і деформацій змінюється. Навантаження переважно сприймаються пластиною і передаються на кісткову тканину уламків в ділянці фіксуючих шурупів. Втім, за умови щільного контакту кісткових уламків, біомеханічно доцільного розташування фіксатора та наявності ретенційних пунктів на рановій поверхні уламків створюються умови для безпосереднього сприйняття навантаження кістковою тканиною в зонах стиску, що суттєво розвантажує пластину. В цих умовах фіксатори з меншою жорсткістю і міцністю можуть забезпечити необхідну стабільність уламків навіть в умовах ранньої мобілізації нижньої щелепи.

Відомо, що вибір оптимального типу фіксатора, який забезпечуватиме достатню надійність за умови мінімальної інвазивності втручання і зменшення вираженості негативних біологічних ефектів, потребує урахування декількох факторів: типу перелому (моноблочний чи багатоуламковий, з наявністю дефекту кістки чи без нього, косий чи поперечний тощо); локалізації перелому; рельєфу поверхні перелому, наявності ретенційних пунктів; навантаження та особливостей напружено-деформованого стану кістки в зоні перелому, зумовленого силою прикусу та тягою м'язів різних анатомічних груп. Останній чинник має особливе значення і зумовлює той факт, що в різних анатомо-функціональних зонах лицевого черепа доцільно застосувати різні типи фіксаторів.

Сучасна щелепно-лицева хірургія для фіксації кісткових фрагментів при переломах різної топології широко використовує якісні титанові пластини та шурупи для остеосинтезу, що принципово дозволяють забезпечити надійне утримання уламків в трьох площинах на весь період консолідації перелому [14]. Проте існує значна кількість публікацій щодо суттєвих недоліків даного способу фіксації, які зумовлюють низку негативних ефектів у віддалений післяопераційний період та необхідність проведення додаткових хірургічних втручань з видалення фіксатора, що передбачає додатковий хірургічний дискомфорт, ризики і пов'язані з ними соціально-економічні витрати [2, 181, 273, 108, 287]. Потрібно також відзначити обмежене застосування таких металофіксаторів у дітей і підлітків, а також можливість бактеріального обсіменіння біоінертних імплантатів [44, 304, 300, 290, 146].

Різниця у морфологічних та фізико-механічних властивостях кістки та металу, з якого виготовлена пластина (модуль пружності титану, наприклад, є більшим за модуль пружності кортикальної кістки майже на порядок), спотворює природний розподіл напружень і деформацій усередині кісткової тканини. Тривале перебування фіксатора в ділянці перелому призводить до того, що кісткова тканина, позбавлена впливу природних механічних навантажень, втрачає мінеральну насиченість та зазнає атрофії або локальної резорбції – виникає так званий ефект механічного шунта [19]. Крім того, застосування титанових фіксаторів часто супроводжується корозією металу, розвитком хронічних запальних процесів, неврологічною симптоматикою в області титанового імплантату, сенсibiliзацією організму компонентами, які входять до складу фіксатора [44, 114, 233, 2]. Відомі випадки міграції фіксатора в кістковій тканині [351]. Можливі порушення морфогенезу скелета, розвитку зубів у дітей та мутагенний ефект [102, 350]. Деякі пацієнти скаржаться на відчутність імплантатів та фіксаторів, а також холододу реакцію і бажають видалити їх [121, 287].

Протягом десятиріч наукові дослідження були спрямовані на пошуки матеріалів, позбавлених недоліків металевих фіксаторів для остеосинтезу. На сьогодні альтернативою титану вважають біологічні імплантати та біодеградуючі матеріали [117, 133, 233, 102, 305, 24].

Метод кіткової пластики, який отримав доволі широке розповсюдження в медицині, був вперше запропонований Пироговим М.І. в 1852 році. У 1854 році він в роботі про лікування вогнепальних переломів вказував на хороші пластичні властивості дрібних уламків кісток. В кінці ХХ століття і в наступні роки матеріалом вибору для трансплантації була аутогенна подрібнена губчаста кістка. Кісткові уламки безпосередньо беруть участь в утворенні нової кісткової тканини, а також активізують остеопластичні властивості періостальних та ендостальних остеогенних елементів кісткового ложа та стимулюють виникнення ділянок метапластичного кісткоутворення [49].

Насьогодні для заміщення дефектів щелеп використовують як ауто-, так і аллотрансплантанти з губчастої або кортикальної кісткової тканини, проте частіше за все кісткову тканину отримують від того ж пацієнта. Кісткові трансплантати, заготовлені з кортикальної кістки, використовують також з метою фіксації кістки, як для внутрішньокісткової (інтрамедулярної), так і для зовнішньої (екстремедулярної) фіксації кісток; для стимуляції процесів кісткоутворення як допоміжний кістковий матеріал при різноманітних відновлювальних операціях [45].

Для успішної асиміляції пересадженої кісткової тканини необхідні певні умови, які залежать від багатьох причин і насамперед від методів консервації, – збереження біологічних властивостей і зниження процесів розпаду в тканинах трансплантата, зменшення імуногенних властивостей чужорідного білка [70]. При цьому обов'язковою вимогою є збереження стерильності взятої кісткової тканини. Консервант не повинен негативно впливати на навколишні тканини. При аллотрансплантації часто виникає аутоімунна реакція, яка веде до відторгнення або нагноєння імплантату, також є загроза інфікування вірусами реципієнта (ВІЛ-інфекція, гепатит тощо) [33, 39, 47, 46, 206]. Аутогенна трансплантація є додатковою травмою для пацієнта, що обтяжує загальний стан хворого і подовжує час операції; неможливість отримання в ряді випадків необхідної за розміром і формою трансплантата. У зв'язку з вище переліченими труднощами, ауто- та аллотрансплантацію як метод остеосинтезу використовують значно рідше, ніж інші. Як наслідок, незважаючи на досить широкий вибір біологічних імплантатів, які застосовуються в кістковій патології, частіше під час операції остеосинтезу НЩ надають перевагу використанню штучних матеріалів.

Спроби використовувати в медицині біодеградуючі матеріали також, як і біологічних матеріалів, відомі досить давно. Вперше вони були використані в якості кровоспинних судинних затискачів або хірургічного матеріалу в 1960 році [148, 71]. Але справжній прорив стався тільки в кінці ХХ століття. В кінці 1970-х і на початку 1980-х років стало можливим виготовлення більш складних конструкцій, таких як гвинти і пластини. Проте вимоги до імплантатів, що застосовуються в травматології та ортопедії, різко обмежують коло можливих для використання біодеградуючих матеріалів.

Біодеградація фіксаторів починається з центру, а повільно деградуючий зовнішній шар залишається практично інтактним і зберігає продукти деградації доти, доки набрякання імплантатів не викликає їх руйнування. Після руйнування зовнішнього шару, відбувається гідроліз полімерних ланцюгів в коротші водорозчинні фрагменти, які потім в циклі Кребса метаболізуються, виділяючи  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  [328, 253, 195, 140]. Імплантат повільно зникає, а фіброзна чи кісткова тканина в цей час заповнює об'єм раніше займаний імплантатом [147]. Тому при використанні біодеградуючих полімерних фіксаторів не потрібна повторна, іноді досить травматична операція з їх видалення, вони не порушують ріст і не викликають температурної чутливості [279]. Ці фіксатори рентген проникні, тому не заважають проводити комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію і дозволяють чітко візуалізувати післяопераційний вид перелому на рентгенограмах [345]. Додатковою перевагою також є те, що фізико-механічні показники кісткової тканини та полімерного матеріалу зіставні, що забезпечує більш фізіологічний розподіл напружень всередині кістки та не позбавляє її впливу природних механічних навантажень, що є важливим чинником регуляції репаративної регенерації та перебудови кісткової тканини, попереджує остеопороз [36].

Незважаючи на вищеперелічені переваги, біодеградуючі полімерні матеріали мають ряд недоліків. Пластини і гвинти для остеосинтезу, які зроблені з них, більші за розміром і слабкіші, ніж їх титанові аналоги, вони вимагають джерела нагрівання, щоб полегшити згинання, робочий час обмежений, а також гвинти не саморізні [102]. Використання біодеградуючих полімерних фіксаторів недоцільне при функціонально нестабільних, біомеханічно несприятливих переломах, зокрема у випадках, коли поверхня зламу не забезпечує ретенції фрагментів в заданому положенні, коли зона перелому несе підвищене м'язове навантаження, а на ділянці встановлення фіксатора домінують деформації згину, зсуву і кручення, та у разі, коли анатомічна складність рельєфу кістки не дозволяє адаптувати та фіксувати полімерну пластину [115, 299]. Тобто біодеградуючі полімерні фіксатори

доцільно використовувати при переломах кісток лицевого черепа в зонах, які не несуть значного м'язового навантаження (верхня та середня третини лицевого черепа та окремі ділянки нижньої щелепи), і при біомеханічно сприятливих переломах щелепно-лицевої ділянки в зонах, що зазнають деформацій розтягу-стиску [102]. Особливості застосування біорезорбтивних пластин у різних анатомо-функціональних зонах лицевого черепа досліджені недостатньо, що значною мірою пов'язано із сумнівами щодо їх здатності сприймати функціональні напруження протягом тривалого часу без руйнування та незворотних деформацій [36]. За даними літератури, за рівнем ускладнень полімероостеосинтез не поступається метало остеосинтезу [9, 161, 343].

На сьогодні існують три основні групи біодеградуючих матеріалів, які дозволяють застосувати їх для остеосинтезу: полімери; кераміка і її композити; металевий магній.

Полімери були першими комерційними біорозкладними матеріалами, які використовували для виготовлення імплантатів для ортопедії і травматології [105]. За походженням полімери діляться на природні, або біополімери (білки, нуклеїнові кислоти, смоли) і синтетичні (поліетилен, поліпропілен, фенолоформальдегідні смоли). При виготовленні фіксаторів для травматології та ортопедії використовують полігліколеві (PGA) і полімолочні (PLA) кислоти, з яких виготовляють різні гвинти і пластини. В залежності від використаного матеріалу, найбільш біорезорбуючі імплантати можуть бути еліміновані з тіла протягом періоду від 8 місяців до 5 років [195, 92]. Але ці матеріали рентген неконтрастні, в процесі біодеградації заміщуються сполучною тканиною; вони ламкі, слабкі на розрив і мають дуже низький модуль пружності Юнга [342]. У зв'язку з цим полімерні імплантати поки не отримали широкого застосування при остеосинтезі в травматології та ортопедії.

В кінці XX – на початку XXI століття з'явилися роботи про застосування різноманітних видів кераміки для заміщення кісткових дефектів [305, 24]. В основі даного виду кераміки – гідроксиапатит і трикальційфосфат. Їх отримують не тільки з біологічної сировини, але і синтетичним способом (методами хімічного осушення або спікання та ін.). Будучи аналогом головного компонента неорганічного матриксу кістки, гідроксиапатит володіє остеокондуктивними властивостями, забезпечує адгезію кісткових клітин, білків і активно беруть участь в іонному обміні. Резорбуючий гідроксиапатит має пористу структуру, схожу на структуру природного гідроксиапатиту. Його біодеградація клітинна, основна частина матеріалу резорбується остеокластами в рідкому середовищі протягом 6-10 місяців. Резорбція в губчатому шарі проходить швидше, ніж в кортикальному.

Синтетичний гідроксиапатит хімічно подібний природньому, але являє собою тільки керамоподібну форму. Він має високу щільність, що обумовлює більш тривалий період повного розсмоктування; може розсмоктуватися частково в більшій чи меншій мірі, або не розсмоктується взагалі [305]. До групи синтетичних гідроксиапатитів включають матеріали коралового (біологічного) походження. Вони являють собою алотропну форму кісткового гідроксиапатиту, тому що мають кристалічні характеристики з високою щільністю і досить подібні синтетичним формам. За складом вони представляють полікристалічну кераміку, основу якої складає кристалічний карбонат кальцію – арагоніт [24].

Прикладом нового полімерного біодеградуючого композиційного матеріалу біоактивної дії є епоксиполіуретанова композиція, що містить гідроксиапатит і левамізол (ЕПУ–ГАП–ЛЕВ), з якого можна виготовити накісні пластини та гвинти для остеосинтезу різної форми і розміру. Матеріал містить гідроксиапатит, який має остеокондуктивні властивості та позитивно впливає на репаративну регенерацію кісткової тканини, а також левамізол, який при місцевому застосуванні оптимізує умови консолідації кісткових фрагментів і запобігає ускладненням в післяопераційний період. Композиція ЕПУ–ГАП–ЛЕВ характеризується більшою міцністю на розтяг порівняно із існуючими аналогами. За характеристиками міцності цей полімерний матеріал, безумовно, поступається металам, у тому числі титану [37, 36].

Інша група синтетичних керамічних матеріалів представлена трикальційфосфатами. Вони не є аналогами кальційфосфатних з'єднань природного гідроксиапатита. Разом з тим більшість цих сполук метаболічно досить активні [24]. Більша їх частина трансформується в гідроксиапатит, а решта розчиняється. Дослідження показують ефективність використання матеріалів для закриття пародонтальних дефектів. Кальційфосфатні імплантати при розміщенні в організмі інтегруються з кістковою тканиною, утворюючи складний мінерал-білок-клітинний комплекс [24]. Побудова нової тканини при цьому багато в чому нагадує механізм ремоделювання кістки.

Ін'єкційні кальційфосфатні біоцементи мають наступні позитивні властивості: можливість адаптації до кісткового дефекту для забезпечення тісного контакту на кордоні "імплантат - кістка", фіксації кісткових уламків і імплантатів; можливість ін'єкційного введення, зводить хірургічні маніпуляції до мінімуму; можливість рівномірного розподілу за обсягом введених в цемент антибіотиків, а також кісткових морфогенетичних білків для поліпшення остеоіндуктивності і їх пролонгованого виходу в місці імплантації і, нарешті, біорезорбція, яка дозволяє проводити лікування без вторинного хірургічного втручання [53].

Залежно від складу затверділого матеріалу відомі три типи кальційфосфатних біоцементів: апатитові (кінцева фаза - гідроксилапатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  або карбонатний апатит), октокальційфосфатні (кінцева фаза -  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) і брушитові (кінцева фаза - дигідрат дикальційфосфат, або брушит,  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) [53]. При фізіологічних значеннях рН брушитові цементи мають більшу швидкість розчинення (резорбції) в сироватці крові, ніж апатитові або октокальційфосфатні, що збільшує швидкість регенерації кісткової тканини [65].

Однак головна перешкода широкого застосування кальційфосфатної кераміки для виготовлення різних фіксаторів – незначна механічна міцність даного виду імплантатів.

Сучасній медицині відомі також металеві імпланти з магнієвих сплавів. Магній і продукти його корозії мають відмінну біосумісність. Багато досліджень показують позитивний вплив продуктів біодеградації магнію на остеогенез, але механізм їх дії поки незрозумілий. Згідно з однією з теорій, на поверхні такого матеріалу з біологічного оточення адсорбуються певні білки, які стимулюють ріст кісткових клітин і процес загоєння. Цьому передують іоно-обмінні реакції на поверхні інтеграції і поява шару фосфату магнію [341]. Вважається, що ця реакція сприяє формуванню прямих хімічних зв'язків між магнієвим імплантатом і мінеральною фазою новоутвореної кісткової тканини.

Магнієві сплави легкі, але завдяки їх міцності є придатними для виготовлення різних типів імплантатів. Великий інтерес викликає еластичність магнієвих сплавів, адже кістка, як жива тканина, постійно ремоделюється під напругою, і цей процес може привести до стресового перелому імплантату. Вихідна жорсткість кортикального шару кістки становить 20-40 ГПа. Для прикладу, модуль жорсткості для нержавіючих сталей – близько 200 ГПа, для титанових сплавів – майже 115 ГПа. Магнієві сплави мають модуль еластичності близько 45 ГПа, який найбільше відповідає кістці [341].

Сьогодні на ринку представлені кілька видів комерційних сплавів на основі магнію, що володіють схожими біокорозійним і механічними властивостями: МЛ-5 і МЛ-10 у вітчизняній промисловості і AZ91A, AZ91B, AZ91C, AZ91D, AZ91E, LAE442, WE43 на світовому ринку. Найбільш часто в експериментах використовують сплав цирконія і магнію (AZ91), магнію і кальцію (LAE442) [341].

Властивість металевого магнію розчинятися в тканинах живого організму була відома ще в кінці XIX століття. Так, Рауг запропонував використовувати голки з металевого магнію для лікування ангіом, щоб домогтися тромбозу судин, що оточують пухлину.

У Французькій хірургічній академії в 1937 р. Lambotte зробив повідомлення про застосування при остеосинтезі кісток гомілки фіксаторів зі сплаву Dow-metal (магній - 92%, алюміній - 8% + сліди марганцю), виконаних у вигляді петель і гвинтів [56]. У 1938 р D. Earl і Mc. Braid опублікували звіт про позитивний досвід застосування пластин і гвинтів, виготовлених з матеріалу, схожого за складом з Dow-metal, при остеосинтезі переломів кісток плеча та передпліччя [64]. У 1940 р. Я.М. Криницький на засіданні хірургічного товариства Татарської АРСР поділився досвідом використання сплаву «Електрон» (магній - 90%, алюміній - 10%) для остеосинтезу. Автор виконав експериментальну роботу на щурах, кроликах і навіть на самому собі і отримав позитивні результати [64]. У 1946 р. Д.С. Ковальов прооперував кілька хворих з несправжнім суглобом стегна після вогнепальних поранень фіксаторами зі сплаву «Електрон» і отримав позитивний результат [56]. У 1956 р. А.А. Сомов провів серію операцій на кроликах із застосуванням різних магнієвих сплавів. Він показав, що сплави з низьким вмістом домішок марганцю і алюмінію володіють високою остеопластичністю [56]. Експерименти підтвердили, що наявність магнію поліпшує адгезію імплантату з остеоцитом і не затримує розвиток цієї клітини. При імплантації фіксаторів з металевого магнію і магнієвих сплавів, що містять невеликі кількості алюмінію, марганцю, цирконію і цинку, спостерігали швидке формування масивної кісткової мозолі з подальшою перебудовою в повноцінну кісткову тканину. Більшість дослідників описують локальну антибактеріальну дію магнієвих сплавів в області імплантату.

З кінця 1990-х рр. поновилися експерименти по створенню біодеградуєчих фіксаторів на основі магнієвих сплавів для остеосинтезу [70]. Магнієві сплави можуть бути використані як матеріал для виготовлення різноманітних типів імплантатів для остеосинтезу в травматології та ортопедії.

Незважаючи на те, що магнієві сплави привертають все більше уваги дослідників в області біоматеріалів, залишаються проблеми, які ускладнюють широке застосування металевих магнію і його сплавів в остеосинтезі. Зокрема, це стосується недостатності фізико-механічних властивостей хімічно чистого магнію, який дуже крихкий, слабкий на розрив, має низький модуль пружності Юнга (45ГПа). Є певні труднощі обробки і виготовлення певних видів фіксаторів. Складним залишається питання контролю швидкості біокорозії магнієвих імплантатів, адже імплантат повинен мати достатню міцність і корозійно стійкість на необхідний проміжок часу, щоб відбулася консолидація перелому. Продукти корозії магнієвого сплаву локально змінюють рН середовища на кисле, а різка зміна цього показника в області перелому може посилити остеокластогенез та порушити остеобластогенез.



Окрему проблему представляє водень, який виділяється в результаті біокорозії і може спричинити виникнення газової гангрені, що було виявлено в експериментах на тваринах [340, 64, 56].

Як показує аналіз спеціалізованої літератури останнього десятиліття, кількість наукових статей, присвячених вивченню властивостей сплавів на основі магнію їх впливу на остеогенез, а також використання їх в остеосинтезі, значно зросла [341]. Численні експерименти на кроликах, щурах і вівцях показали, що сплави мають гарну біосумісність, достатньою корозійною стійкістю і мають модуль пружності Юнга, який максимально наближений до модулю пружності кортикального шару кістки. Механічні властивості магнієвих сплавів дають можливість для виготовлення різних металофіксаторів: гвинтів, мініпластин, стрижнів, пористих металевих основ [66]. Імпланти, основою яких є магній, можуть мати ряд переваг над біоінертними сплавами металів, полімерами і біокерамікою. Вони не токсичні, не канцерогенні, за механічними властивостями більш наближені до структури кортикального шару кістки і, можливо, володіють остеоіндуктивною, антибактеріальною дією, при їх застосуванні немає необхідності в повторному хірургічному втручанні [66].

### **1.3 Методи морфологічного моделювання переломів нижньої щелепи**

Актуальність лікування переломів нижньої щелепи (НЩ) обумовлена великим відсотком травм цієї анатомічної зони [14, 283]. Пояснюються це анатомічними (підковоподібна форма, відносно жорстка фіксація кінців по типу шарніра) та функціональними (пов'язані з тягою прикріплених м'язів та жувальним навантаженням) особливостями НЩ. Відомо, що при переломі НЩ виникає зміщення уламків кістки один відносно одного, характер якого залежить не тільки від сили травмуючого фактора та вектору прикладення сили, але й від сили скорочення та направлення тяги прикріплених до уламків м'язів. Тому для морфологічного обґрунтування найбільш раціонального методу лікування переломів НЩ та вибору оптимальної конструкції титанових пластин для остеосинтезу використовують експериментально-морфологічний (*in vitro*, *in vivo*) та комп'ютерний методи моделювання переломів НЩ.

Наприклад, Коротких М.Г. та ін. експериментально-морфологічне дослідження моделювання перелома НЩ з наступним остеосинтезом титановими пластинами виконували на статевозрілих безпородних лабораторних кроликах в умовах експериментально-біологічної клініки [26].

Для морфологічного дослідження висікали фрагмент НЩ, включаючи ділянку зрощення з кістковою мозоллю, проксимальний та дистальний уламки.

Деякі дослідники біомеханічні дослідження ангулярних переломів НЩ симулювали на НЩ вівць [324, 101, 152, 79, 153, 276]. Пізніше для досліджень почали використовувати НЩ, отримані від людських трупів [247, 247, 123]. Це пояснюється тим, що експерименти з тваринами не є життєздатними через різну морфологію НЩ. В своїх роботах на людських НЩ дослідники порівнювали різні схеми фіксації переломів НЩ включно з фіксацією звичайними мініпластинами, динамічними компресійними мініпластинами та звичайними пластинами, використовуючи схеми фіксації переломів двома мініпластинами та звичайними прямокутними/ трапецієподібними пластинами. М'язові сили, що діють на НЩ, симулювали через систему проводів. Деякі дослідження проводили застосовуючи лише одне навантаження, що імітує суглобовий рух вгору, вперед та медіально [356]. В інших – моделювали навантаження, що імітує вісім щелепних рухів [247].

Gutwald et al. також порівнювали поведінку деяких систем пластин для лікування ангулярних переломів на аутопсійних НЩ [180]. Після приєднання індикаторів навантаження, НЩ вони піддавали краніальним, каудальним та крутильним силам.

Проте використання аутопсійних НЩ людини також має свої недоліки, зокрема через те, що кісткова тканина таких НЩ швидко змінює свої еластичні властивості. Тому постало питання про реалістичне удосконалення моделей прототипів, використовуючи стандартизоване значення для модуля пружності, який відображає пружну поведінку середньостатистичної нижньої щелепи людини.

Таким чином, чимало науковців для своїх експериментів почали використовувати поліуретанові прототипи НЩ [187, 321, 93, 167]. Дослідження також проводили з використанням різних схем пластин/гвинтів та методів оцінки [189]. Методи фіксації варіювали від двох пластин, звичайної динамічної компресійної пластини, одна проти двох пластин з різною довжиною гвинтів тощо.

Dichard and Klotch також оцінили біомеханічні сили загоєння ангулярних переломів на поліуретановій моделі НЩ [142]. Поліуретанові НЩ були використані в конструкції консольної балки. Модель зі стандартизованими місцем перелому, навантаження, розташування пластини та вимірювання деформації. Вони оцінили дев'ять типів компресійних, реконструктивних та стягуючих/стабілізуючих пластин.

Окремі автори проводили свої дослідження з використанням як поліуретанових, так і аутопсійних НЩ [294].

Результатом біомеханічних досліджень Champy et al. був концепт ідеальної лінії остеосинтезу [119]. Вони використовували блоки з фотоеластичної смоли (аралдит) для прототипу НЩ. Пластину закріплювали на бічній поверхні блоків уздовж верхнього краю, потім комплекс піддавали простому консольному навантаженню. Дослідження показало, що схема розподілу напружень, які виникли в блоку, зафіксованому пластиною, була подібна до тієї, що в нерозрізаних блоках.

Ряд науковців стверджували, що анатомія НЩ є складною, а, отже, прямокутний блок використаний Champy et al. може бути надто спрощеною моделлю [288, 119]. Таким чином, ними були виготовлені з фотоеластичної смоли анатомічно правильні НЩ. Зроблені в моделях ангулярні переломи були зафіксовані міні пластинами та порівняні з контрольними цілими.

Результати біомеханічних досліджень не завжди відповідають клінічним результатам, а, отже, біомеханіка не є єдиним фактором, який слід враховувати при лікуванні переломів [276]. Дослідження повинні намагатися імітувати клінічні умови та параметри, які, швидше за все, нададуть клініцисту значущу інформацію [190]. Ось чому останнім часом набувають розвитку методи морфологічного моделювання ангулярного перелому НЩ за допомогою 3D моделі, тобто поєднання експерименту з комп'ютерним моделюванням [202].

За даними літератури можливість повністю відтворити рухи НЩ, врахувати вектори м'язового апарату та остеопоротичні зміни, що є важливим у виборі оптимальної пластини для остеосинтезу, а, отже, обґрунтованого та більш ефективного лікування, стало можливим лише з появою комп'ютерів [18, 202]. Хотілося б підкреслити, що кількість розробок методів та ПЗ невпинно зростає.

Прогрес комп'ютерних технологій значно розширив можливості діагностики пошкоджень щелепи, планування хірургічних втручань з елементами остеосинтезу та шинуючими конструкціями при переломах щелепно-лицевої ділянки та дозволив врахувати всі анатомо-морфологічні особливості НЩ. Використання сучасних методів КТ та програмних комплексів для аналізу томографічних даних дозволило не тільки отримати віртуальні тривимірні зображення лицевого черепа пацієнта, але й трансформувати їх в твердотільні стереолітографічні моделі методами швидкого прототипування, здійснювати віртуальне моделювання хірургічних втручань, виготовляти індивідуальні імплантати та фіксуючі конструкції з урахуванням анатомічних особливостей лицевого черепа пацієнта. Хірург може отримати не тільки цільне уявлення про характер структурних порушень на ділянках зі складною архітектонікою, але й з високою точністю прогнозувати анатомічні та косметичні результати операцій на кістках

щелепно-лищевої ділянки. Проте під час проведення операції остеосинтезу та реконструктивно-відновних втручаннях важливо не тільки відновити форму кісткових структур, але й забезпечити їх здатність сприймати та перерозподіляти функціональне навантаження, у тому числі ті, що виникають під час жувальних рухів.

Сьогодні значну увагу вчених та клініцистів привертає використання новітніх методів імітаційного комп'ютерного моделювання НДС біомеханічних систем з використанням CAD/CAE технологій, які знайшли широке та ефективне використання в аерокосмічній галузі, машинобудуванні, архітектурі, при побудові складних інженерних конструкцій [88].

Імітаційна комп'ютерна модель НДС представляє собою математичний опис рівняння механіки суцільних середовищ біомеханічної системи та функцій її навантаження (сили, пружні зв'язки, кінематичні обмеження). Сучасні імітаційні комп'ютерні моделі, створені на базі МКЕ, дозволяють з високою точністю визначати розподілення місцевих напруг, напрямлення та величину деформацій в окремих об'ємах та точках (вузли) моделі, запас міцності та особливості її руйнування за умов впливу граничних навантажень. При цьому відповідність отриманих в процесі моделювання розрахункових даних та параметрів реального біологічного об'єкта потребує точного відтворення його геометрії, механічних властивостей біологічних тканин та штучних матеріалів, силових навантажень та граничних умов (умови взаємодії з навколишнім середовищем, особливості кінематичного закріплення моделі). Для інженерних конструкцій ці параметри чітко детерміновані та загальновідомі, окрім того, майже завжди існує можливість зіставлення розрахункових та експериментальних даних. А ось при аналізі біомеханічних систем навпаки виникає ряд проблем, які впливають на достовірність створених моделей.

Анатомо-функціональні характеристики жувальної системи значно відрізняються у різних пацієнтів. При цьому зусилля, які виникають при скороченні жувальної мускулатури, фізико-механічні константи кісткової тканини, яка є складною біомеханічною системою з неоднорідними анізотропними в'язко-пружними механічними властивостями, та ряд інших біомеханічних параметрів, як правило, неможливо виявити шляхом прямих вимірювань. В той же час вони можуть суттєво відрізнитися (на порядок і вище) в залежності від віку, статі, структурно-функціонального стану кісткової тканини, присутності локальних та системних патологічних процесів тощо, що в свою чергу дозволяє отримати біомеханічні системи з різноманітними механічними властивостями кісток НЩ [295]. Тому основні біомеханічні дані для неуражених кісток різняться у різних авторів.

Наприклад, модулі пружності кортикальної кістки в різних дослідженнях варіюють в межах 4-22 ГПа, а губчастої – від 0,05 до 1,5 ГПа і більше [21,72].

Сила прикусу також варіює (залежить від багатьох чинників: анатомічних особливостей будови НЩ, м'язів, структурно-функціонального стану кісткової тканини, фази жування) і становить 900 – 1500 Н [68, 167, 221, 232]. Відмінності в даних про силу прикусу демонструють складність вимірювання цих сил *in vivo*. Відомо, що сила прикусу в гострий післяопераційний період значно менша, ніж сила прикусу в пізньому післяопераційному періоді або у здорового населення.

Більшість авторів для 3-D досліджень використовують середньостатистичні дані біомеханічних характеристик для ізотропних властивостей матеріалів кісток, що отримані переважно у результаті *in vitro* досліджень, а це призводить до суттєвих похибок, за деякими даними до 45% [35, 128, 269, 28]. Спрощені ізотропні моделі використовують для якісної оцінки розподілу напружень в кістках НЩ. Невизначеним залишається вплив анізотропних властивостей шарів кістки на НДС НЩ при функціональних навантаженнях.

Достеменно відомо, що при функціональному жувальному навантаженні кісткова тканина НЩ перебуває в складному НДС та зазнає деформації розтягу-стиску, згину і зсуву. Проте слід зазначити, що на результати моделювання може впливати вид силового навантаження, механічні властивості кістки та пластини, біомеханічні властивості кістки (густина, пористість) тощо. За даними літератури, переважна більшість досліджень проведена без урахування сили та напрямлень векторів жувальних м'язів, анатомічних рухів в скронево-нижньощелепному суглобі (СНЩС) та остеопоротичних змін в кістковій тканині, що в свою чергу впливає на швидкість ранозагоєння та результати лікування.

Деякі комп'ютерні дослідження були спрямовані на визначення актуальності використання полілактидних (PLA) біорезорбуючих пластин для фіксації ангулярних переломів НЩ [315]. Комп'ютерна 3-D біомеханічна модель НЩ включала жувальні м'язи та скронево-нижньощелепний суглоб (СНЩС). Рухливість уламків та деформація пластини були розраховані для пост операційного зменшення сили прикусу на всіх 13 точках укусу. Імітований перелом кута НЩ був розташований дистальніше другого моляру. Програмне забезпечення розраховувало навантаження через перелом, рухливість уламків та деформацію пластини для кожної точки укусу.

Sox et al. під час КМ використовували МКЕ, щоб оцінки чи достатньо жорсткості фіксації біорезорбуючих пластин та гвинтів для необхідної нерухомості та сили з'єднання при типовому ангулярному переломі НЩ [135].

Також було сформовано дві окремих 3-D моделі НЩ МКЕ: одна – фіксована титановими міні пластинами, інша – біорезорбуючими. Потім був застосований комбінований розв'язувач кінцевих елементів для обчислення напружень та міжуламкових зсувів кісток. Дослідження показало, що титанові пластини більш жорстко фіксують два уламки кістки НЩ у заданому положенні. Чимало дослідників вимірювали аутопсійні людські НЩ для встановлення структурної моделі, яку потім розглядали за допомогою МКЕ для обчислення механічної напруги, що виникає в пластині для остеосинтезу ангулярних переломів НЩ [160].

Feichtinger et al. продемонстрували техніку, в якій 3-D комп'ютерна навігаційна система допомогла вставити гвинти для остеосинтезу [158]. У дослідженні було використано 10 синтетичних (поліуретанових) моделей НЩ. У їх експерименті нижньоальвеолярний нерв був збережений у всіх випадках. Автори стверджують, що метод введення за допомогою комп'ютера забезпечує стабільну фіксацію перелома через мінімально-інвазивну хірургію, а також, що це корисний інструмент візуалізації, який може запобігти пошкодженню нижньоальвеолярного нерва і забезпечити безпечно закріплення гвинтів в кортикальній кістці без заподіяння перфорації.

Багато робіт обґрунтовують доцільність моделювання МКЕ в контексті охоплення всієї унікальної та складної біомеханіки нижньощелепних переломів [236, 237].

Так, наприклад, окремі дослідники, використовуючи МКЕ, спробували врахувати всі типи тканин, а саме кісткову тканину, шкіру, зуби та зубну емаль тощо. В цьому експерименті кісткова тканина була змодельована ортотропною, а розрахункова сітка мала близько 5500 вузлів та була надто грубою, щоб адекватно представляти геометрію НЩ з індивідуальними особливостями [130].

На сьогодні існує методика, коли 3-D моделі виконуються для кожного пацієнта індивідуально в залежності від наявного кісткового дефекту. Застосування програми 3D- моделювання НЩ з різноманітними видами переломів дає можливість підбору конструкції для лікування переломів [243].

При надходженні в стаціонар всім пацієнтам проводять загально клінічні методи обстеження, рентгенологічне обстеження НЩ в трьох проекціях або КТ НЩ. Далі дані вносяться в комп'ютерну програму по 3D- моделюванню переломів НЩ. Програма дозволяє прогнозувати зміщення уламків в залежності від характеру та локалізації перелому НЩ в залежності від кінематики м'язів, прикріплених до неї. В програмі враховуються індивідуальні анатомо-фізіологічні особливості постраждалого. Після проведення антропометричних та біометричних досліджень проводиться

3Dмоделювання відповідного перелому НЩ. Наступним кроком є встановлення на 3D- моделі напрямлення зміщення уламків НЩ, які залежать від типу перелому, векторів напрямлення тяги м'язів, прикріплених до НЩ. Далі проводять вибір фіксуєючої конструкції.

Операційний доступ проводиться з урахуванням проведеного 3D-моделювання, що ґрунтується на локалізації перелому та факторів, які впливають на зміщення уламків. В ментальному відділі, в області тіла та кута НЩ використовують інтраоральний доступ. В області гілки та шийки суглобового паростка, а також при багато уламковому переломі – екстраоральний. Після скелетування лінії перелому, точно репонують уламки та накладають титанові пластини, які надійно фіксують кісткові фрагменти гвинтами. Такий індивідуальний підхід дозволяє оптимізувати план лікування в залежності від типу перелому. У результаті чого скорочується термін лікування пацієнтів та зменшується кількість ускладнень, пов'язаних з неправильним підбором фіксуєючої мателевої конструкції і недостатньої фіксації уламків. Проте слід зазначити, що метод індивідуального 3D-моделювання більш коштовний, потребує спеціального програмного забезпечення (ПЗ), відповідних професійних здібностей лікаря-оператора, певного часу для розрахунків та виготовлення індивідуалізованих титанових пластин для остеосинтезу. Таким чином, вищепераховані фактори доки не дозволяють широко використовувати дану методику для лікування переломів НЩ, а також унеможлиблюють використання її за умов бойових дій протягом першого етапу медичної евакуації поранених.

Цілком очевидно, використання КМ МКЕ для дослідження питань в медицині та біології набирає обертів [90, 282]. Це можна пояснити тим, що моделювання МКЕ особливо підходить у випадках, коли об'єкти мають складну геометрію, складні шаблони для завантаження та кілька властивостей матеріалу. Використання МКЕ в комп'ютерній хірургії надає можливість маніпулювати та порівнювати декілька різних конструкцій титанових пластин для вибору найбільш оптимальної, враховуючи біомеханічні властивості кістки та анатомічну будову НЩ, що дає змогу обґрунтувати раціональність місця фіксації пластини [16].

## 2 Дизайн дослідження

Виконання дисертаційної роботи передбачало розробку дизайну дослідження (рис. 2.1). Робота була проведена в декілька етапів, що включали методи дослідження кісткової тканини та титанових пластин для остеосинтезу.

Кісткову тканину з беззубих альвеолярних паростків та альвеолярних паростків із зубами, отриману шляхом аутопсії, ми дослідили за допомогою гістологічного, іміногістохімічного методів та використанням мікрофотографії. Таким чином, отримали змогу порівняти та наглядно побачити різницю між здоровою кістковою тканиною НЩ та з остеопоротичними змінами, а також показати зниження остеобластної активності в останній, що, в свою чергу, уповільнює процес загоєння переломів. Отримані дані проаналізовані та враховані під час КМ титанових пластин для остеосинтезу ангулярного перелому НЩ.

Для дослідження титанових пластин ми використовували зразки, виготовлені з титану ВТ1-00 (міжнародний аналог: стандарт США ASTM F 67-89 Grade 1, Grade 2) методом лазерного фрезерування. Спочатку шляхом використання профілометрії, СЕМ та мікробіологічного дослідження ми перевірили зразки титанових пластин на здатність затримувати бактерії в залежності від коефіцієнта шорсткості їх поверхні. Отримані результати були враховані під час моделювання дослідного зразка пластини.

Наступним кроком було КМ в програмі ANSYS. Знімки НЩ, попередньо зроблені за допомогою КТ, ми використали для побудови 3D моделі кінцевих елементів. Далі визначили та порівняли НДС різних за формою титанових пластин для остеосинтезу ангулярного перелому НЩ, при цьому врахували анатомічні рухи НЩ, силу жувальних м'язів та остеопоротичні зміни в кістковій тканині.

Всі отримані дані були проаналізовані з використанням програмного забезпечення STATISTICA 8.0 (версія STA862D175437Q).

У результаті нами створений найбільш оптимальний дизайн титанової пластини для остеосинтезу ангулярного перелому НЩ, який задовольнив всі поставлені задачі дослідження.



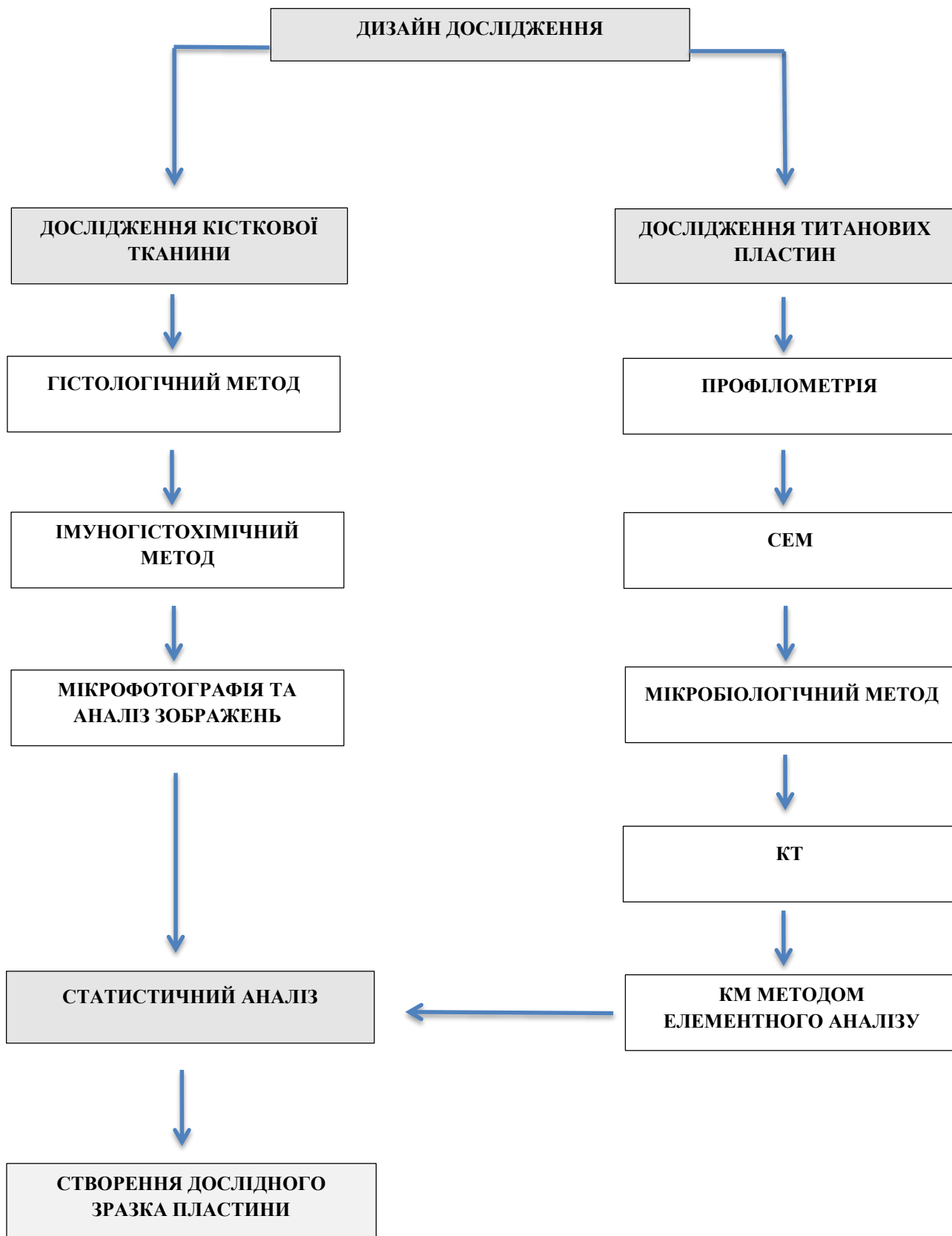


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

### 3. РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОЇ КОНСТРУКЦІЇ ПЛАСТИН ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ

#### 3.1 Результати дослідження кісткової тканини

Нижня щелепа (НЩ) служить органом підтримки ротової порожнини, резервом макро- та мікроелементів, виконує обмінну функцію і утворює порожнину для кісткового мозку. НЩ чутлива до різних регуляторних механізмів, а також екзогенних та ендогенних впливів. Адентія посилює вплив ендогенних та екзогенних факторів на альвеолярну кістку. Відповідно до закону трансформації Вольфа, будь-яка зміна функції тягне за собою анатомічні та структурні перетворення. Таким чином адентія викликає зміни в кістковій тканині. Області беззубої щелепної кістки вкриті надкістям. Надкістя підвищує еластичність, опір та стійкість кістки до механічного стресу під час жування. При дослідженні зразків кісток НЩ від померлих пацієнтів у контрольній групі ми спостерігали два шари окістя: зовнішній фіброзний (рис. 3.1.1) та внутрішній остеогенний (рис. 3.1.2) [30].

Клітинна структура фіброзного шару представлена невеликою кількістю імунних клітин і фібробластів, розташованих уздовж колагенових волокон. Внутрішній остеогенний шар надкістя утворюється остеоцитами і остеобластами, які поступово утворюють невелику кількість остеонів (рис. 3.1.2). Остеоцити пацієнтів з контрольної групи мали сильну і високу експресію остеопонтину (рис. 3.1.3).

Остеопонтин мав здатність досить міцно зв'язуватися з гідроксиапатитом і з'єднуватися з мінералізованою кістковою тканиною. Кісткова тканина беззубої альвеолярної кістки мала суттєве зниження експресії остеопонтину у пацієнтів з атеросклерозом. Також ми спостерігали відсутність експресії остеопонтину в остеоцитах на поверхні трабекул (рис. 3.1.3), але в середині трабекул збереглася слабка експресія остеопонтину (рис. 3.1.3).

У наших дослідженнях ми проаналізували ряд морфологічних параметрів у досліджуваних групах: товщину кортикальної кістки, кількість остеоцитів та остеобластів в кортикальній кістці, товщину трабекулярної беззубої ділянки альвеолярної кістки та перепікальної третини зуба, кількість остеокластів та остеоцитів у трабекулярній перенапікальній третині зуба та беззубої альвеолярної кістки [104]. Результати представлені у таблиці 3.1.1.

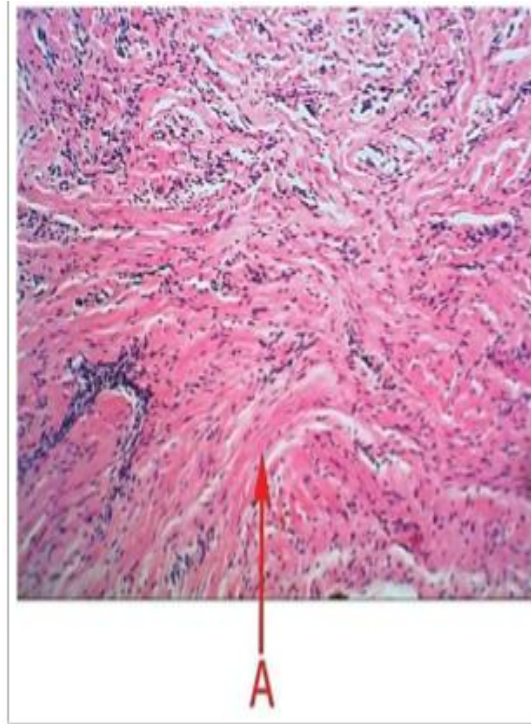


Рисунок 3.1.1 – Фіброзний кістковий шар контрольної групи.  
Збільшення×150. Забарвлення гематоксилін-еозин. А – фіброзні волокна

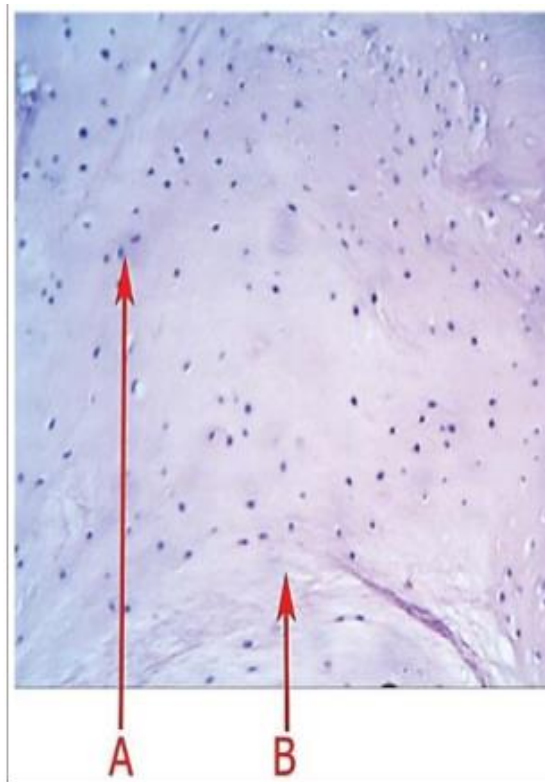


Рисунок 3.1.2 – Остеогенний кістковий шар контрольної групи.  
Збільшення×150. Забарвлення гематоксилін-еозин. А – нескінченний кістковий шар (основна пластинка). В – лінії цементуючого поверхневого остеон

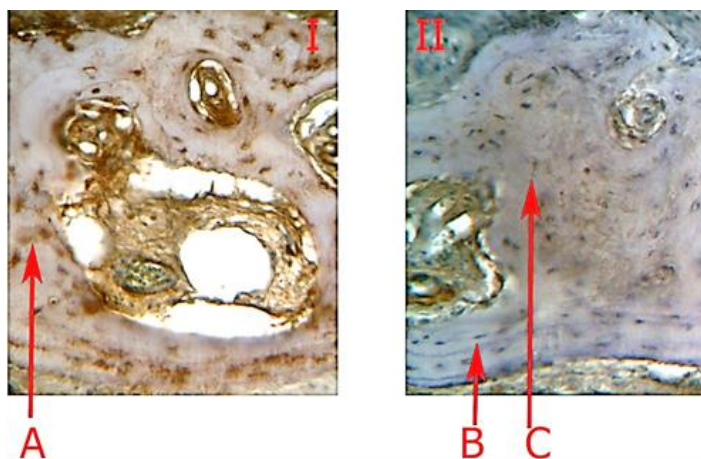


Рисунок 3.1.3 – Імуногістохімічне дослідження (остеопонтин) з губчастої кістки альвеолярної кістки мертвих досліджуваних пацієнтів. Збільшення  $\times 400$ : I - контрольна група пацієнтів; II - пацієнти з атеросклерозом і гіпертонією; А - остеоцити з сильно позитивною експресією остеопонтину; Б - остеоцити без експресії остеопонтину; С - остеоцити з слабким експресією остеопонтину.

Таблиця 3.1.1 - Значення морфологічних параметрів у досліджуваних групах

Параметри	Значення
Експресія остеопонтину	2.7296E-58
Товщина кортикальної кістки, мікрони	0
Кількість остеоцитів в кортикальній кістці	0.001
Кількість остеокластів в кортикальній кістці	0.533
Товщина трабекулярної переапикальної третини зуба, мікрони	1.30676E-35
Товщина трабекулярної беззубої ділянки альвеолярної кістки, мікрони	4.7207E-304
Кількість остеокластів трабекулярної переапикальної третини зуба	0.868
Кількість остеоцитів трабекулярної переапикальної третини зуба	0.326
Кількість остеокластів трабекулярної беззубої ділянки альвеолярної кістки	0.829
Кількість остеоцитів трабекулярної беззубої ділянки альвеолярної кістки	0.768

Таблиця 3.1.2 - Результати аналізу зразків кісткової тканини

Параметр	m±SDat n=7, Група 1	m±SDat n=7, Група 2	P, оцінений за критерієм Ансарі-Бредлі
Експресія остеопонтину,%	76.14±16.29	42.81±16.24	0.048*
Товщина кортикальної кістки, мікрони	4230±622.76	2357.71±554.32	1
Кількість остеоцитів в кортикальній кістці, збільшення ×150	36.42±4.75	28.71±4.57	0.43
Кількість остеокластів в кортикальній кістці, збільшення ×150	2±1.15	3±0.81	1
Товщина трабекулярної переапикальної третини зуба, мікрони	254.28±52.27	201.85±37.42	0.68
Товщина трабекулярної беззубої ділянки альвеолярної кістки, мікрони	376.28±204.38	226.57±70.53	0.02*
Кількість остеокластів трабекулярної переапикальної третини зуба, збільшення ×150	2.28±0.75	3.14±0.69	0.9
Кількість остеоцитів трабекулярної переапикальної третини зуба, збільшення ×150	27±3.69	26.85±7.44	0.05*
Кількість остеокластів трабекулярної беззубої ділянки альвеолярної кістки, збільшення ×150	2.57±0.53	3.14±0.69	0.7
Кількість остеоцитів трабекулярної беззубої ділянки альвеолярної кістки, збільшення ×150	27.57±4.89	26.57±4.07	0.69
P=0.05 прямує до f=n-1			

Данні, які представлені у таблиці 3.1.1, бачимо, що п'ять з десяти показників відповідають нормальному розподілу, а решта з них не відповідають нормальному розподілу. На основі використаного хі-квадратного тесту можна перевірити гіпотезу рівності зразків критерію Ансарі-Бредлі. Результати аналізу зразків наведені в таблиці 3.1.2.

На підставі статистичного аналізу ми спостерігаємо тенденцію до зменшення кількості остеоцитів у трабекулах периапікальної третини зуба при атеросклерозі  $P = 0,05$ . Можна також побачити залежність трабекулярного витончення беззубої ділянки альвеолярної кістки  $P = 0,02$  від втрати зубів на тлі атеросклерозу з гіпертензією. Експресія остеопонтину беззубої ділянки також має тенденцію до зниження при атеросклерозі та гіпертензії  $P = 0,48$  та  $P = 0,49$  відповідно.

Для уточнення патогенних зв'язків між статистично значущими показниками (експресія остеопонтину,%; товщина трабекулярної беззубої ділянки альвеолярної кістки, мікрон; кількість остеоцитів трабекулярної периапікальної третини зуба із зростанням) проведено кластерний аналіз за методом к-значень. На основі кластерного аналізу ми створили дендрограму (рис. 3.1.4).

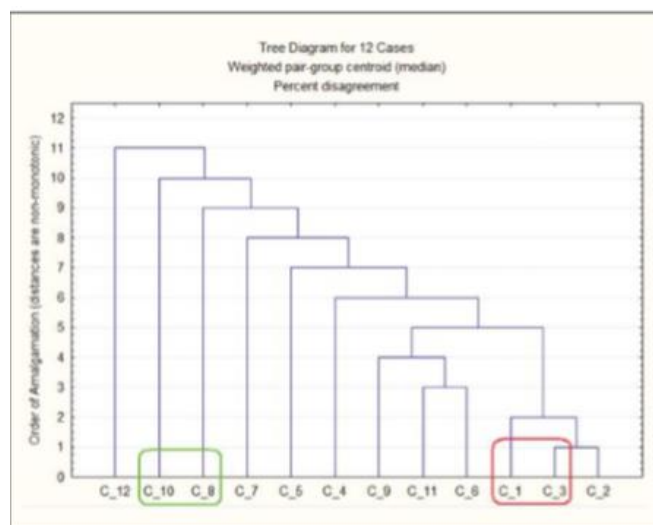


Рисунок 3.1.4 – Дендограма

Показники першої групи були об'єднані в кластер на першому етапі кластеризації (червона лінія див. рис. 3.1.4). Перший кластер описує зміни органічної складової кістки. З певністю можна стверджувати, що зменшення експресії остеопонтину викликає зміни органічної частини кістки при гіпертензії у поєднанні з атеросклерозом. Гіпертензія у поєднанні з атеросклерозом призводить до змін числа остеоцитів у трабекулах периапікальної третьої частини зуба, що викликає зміни товщини в

трабекулах беззубої альвеолярної кістки. Ці фігури входять у другий кластер (див. рис. 3.1.4 зелена лінія) і визначають прогресування вторинного остеопорозу.

Результати дають підставу стверджувати, що остеопороз може впливати на щелепні кістки [104, 178]. Однією з хвороб, що збільшує імовірність виникнення остеопорозу є цукровий діабет II типу. Ці пацієнти мають підвищену мінеральну щільність кісток, але ризик остеопорозу також зростає [263]. Водночас наші дослідження також продемонстрували наявність деяких інших потенційно важливих періодонтальних факторів ризику виникнення остеопорозу в щелепі, як, наприклад, атеросклероз та беззуба щелепа збільшують імовірність розвитку остеопорозу другого типу в щелепі [104].

### **3.2 Результати дослідження титанових пластин для остеосинтезу**

Ми вважаємо, що шорсткість поверхні пластини можна розглядати в якості ретенційних пунктів для бактеріальної адгезії, що може бути однією з основних причин ускладнень після операції титан-остеосинтезу [137]. Металеві пластини, що використовуються для фіксації переломів, роблять прилеглі тканини вразливішими до бактеріальної колонізації, оскільки створюють сприятливі умови для бактеріального прикріплення до своїх поверхонь, а також уповільнюють імунологічні реакції на проникнення мікроорганізмів [241].

Тому нашою метою було перевірити поверхню титанових пластин з різним коефіцієнтом шорсткістю поверхні на здатність затримувати бактерії [141, 31]. Спочатку досліджувались та оцінювались поверхневі якості титанових пластин за допомогою профілометрії та СЕМ, отримані результати відображені на рис. 3.2 та табл. 3.2.

Далі відібрані зразки титанових пластин досліджували мікробіологічним методом. На основі дослідження адгезії тест-культур до титанових пластин були відзначені 4 ступені інтенсивності адгезії: низький - 0-0,30 (адгезованих мікроорганізмів не більше 30% з нанесеної суспензії тест-культури) ; помірний- 0.30-0.50 (адгезованих мікроорганізмів від 31 до 50% з нанесеної суспензії тест-культури) ; високий - 0.50-0.70 адгезованих мікроорганізмів від 51 до 70% з нанесеної суспензії тест-культури) ; дуже високий - понад 0,70 (адгезованих мікроорганізмів 71% і більше з нанесеної суспензії тест-культури). Мікробний індекс адгезії описаний в таблиці 3.2.

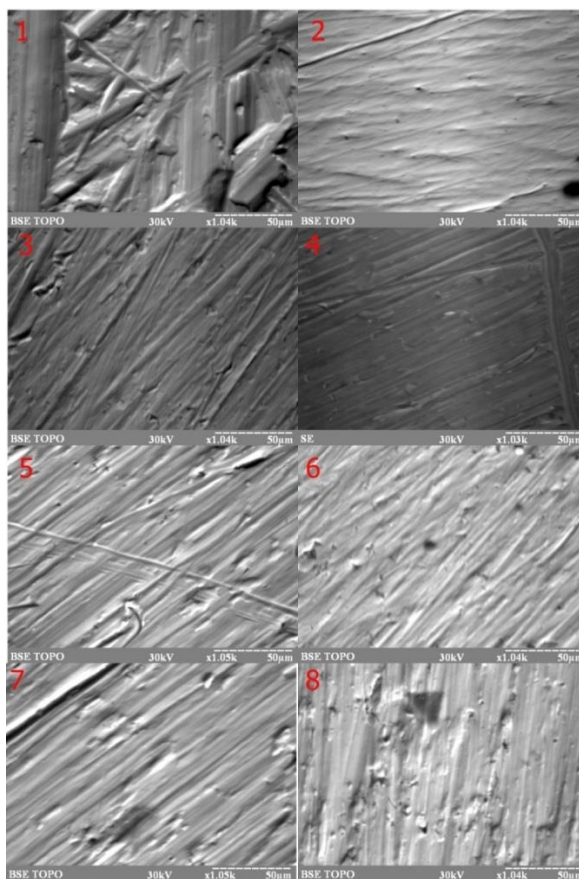


Рисунок 3.2 – Зображення поверхні пластин з різною шорсткістю

Таблиця 3.2 - Показники пластин

К-ть пластин	Бактеріальні колонії	Грибкові колонії	Шорсткість пластин	Індекс прикріплення бактерій	Індекс прикріплення грибів
1	152	162	0,45±0,07	0,33	0,34
2	124	135	0,62±0,02	0,32	0,32
3	113	121	0,82±0,02	0,31	0,32
4	104	112	1,02±0,10	0,31	0,31
5	83	97	1,37±0,388	0,29	0,30
6	107	107	1,17±0,03	0,31	0,31
7	112	124	1,4±0,14	0,31	0,32
8	126	130	1,57±0,17	0,32	0,32

За результатами нашого дослідження ступінь інтенсивності адгезії для *Staphylococcus epidermidis* і *Candida albicans* виявився помірними і лише дещо



перевищив рівень 30%, а це, на нашу думку, дає можливість стверджувати про низьку інтенсивність адгезії [31]. У ході подальшого вивчення можливих наслідків взаємодії бактерій та грибів з пластиною ми прокорелювали індекс інтенсивності бактеріальної та грибової адгезії з показниками шорсткості титанових пластин й отримали низький зворотній показник кореляції між шорсткістю пластин та *Staphylococcus epidermidis* ( $r=-0,57$ ;  $p>0,05$ ) і *Candida albicans* ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ) відповідно [31].

Індекс грибової адгезії показав зворотну кореляцію з шорсткістю пластини ( $r = -0,61$ ). Аналіз достовірності взаємозв'язку між шорсткістю пластин довів, що грибова адгезія була сильною та достовірною  $P < 0,05$  [31].

Отже, ділянки шорсткості поверхні титанових пластин є ретенційними пунктами для прикріплення мікроорганізмів.

### **3.3 Методи моделювання переломів нижньої щелепи та взаємозв'язки з силами жувальних м'язів**

Наступним кроком нашого дослідження було 3D моделювання переломів нижньої щелепи (НЩ) людини та їх остеосинтезу за допомогою нових титанових пластин з урахуванням тяги м'язів [16, 18]. Для оптимізації пластини із зменшеною кількістю матеріалу був обраний програмний комплекс ANSYS Workbench, який має модулі не тільки для розрахунку деформованого та напруженого стану, а і для подальшої оптимізації. Але така задача може викликати ряд труднощів, а саме великий час для розрахунку, тому для запобігання цьому необхідно розробити найбільш оптимальну методику розрахунку з точки зору точності отриманих результатів та затраченого часу на їх отримання.

Для моделювання напруженого стану кортикальної кістки з переломом в програмному комплексі ANSYS Workbench обираємо його модуль Structural.

Поставлену задачу необхідно виконувати в наступні етапи:

- 1) налаштування матеріалів необхідних для вирішення задачі;
- 2) визначення способів закріплення та навантаження;
- 3) визначення типів контактів;
- 4) побудова розрахункової сітки;
- 5) редукування розрахункової області, а саме виділення областей для закріплення та навантаження.

Отже, для зменшення часу розрахунку та підвищення точності необхідно звернути особливу увагу на етап вибору типів контактів, побудови скінчено елементної розрахункової сітки, та налаштувань вирішувача.

Таким чином для визначення властивостей матеріалу та області закріплення та прикладання навантажень до НЩ в якості механічних властивостей кістки обираємо осереднені значення [29]:

- модуль пружності першого роду  $E = 16000$  МПа;
- коефіцієнт Пуассона  $\mu = 0,3$ ;
- густина  $\rho = 2,675$  г/см<sup>3</sup> [69].

Матеріалом пластини, яка скріплює перелом, являється титан марки ВТ1, його механічні властивості, вказані нижче:

- межа текучості  $\sigma_T = 500$  Мпа [40];
- модуль пружності першого роду  $E = 112000$  МПа;
- коефіцієнт Пуассона  $\mu = 0,36$ ;
- густина  $\rho = 4,505$  г/см<sup>3</sup>.

На Рисунку 3.3.1 наведена розрахункова модель, поверхня якої розділена на області для прикладання навантажень та вказане розміщення глобальної системи координат.

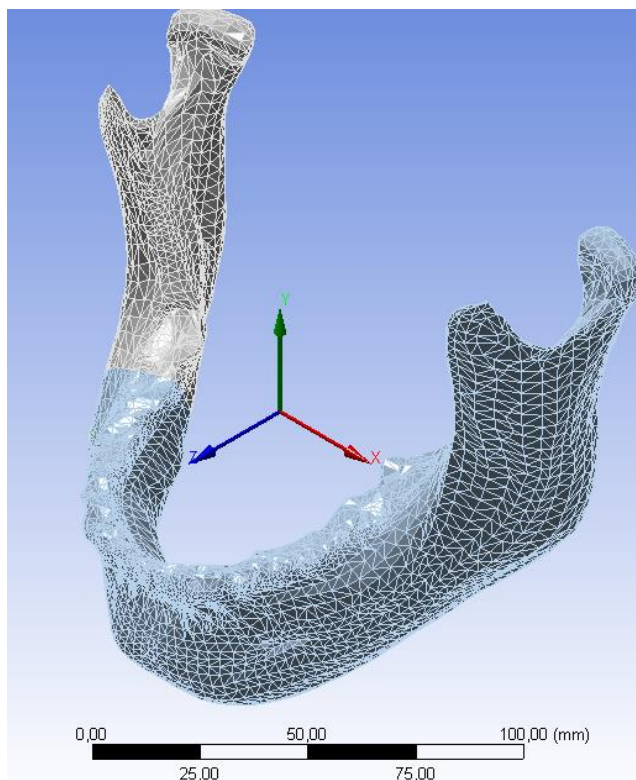


Рисунок 3.3.1 – Розрахункова модель

В якості навантаження необхідно вказати лише ті, які відповідають м'язам, що приймають участь в перемеленні їжі, а саме:

- temporalis anterior portion;
- temporalis media portion
- temporalis posterior portion;
- masseter superficial;
- masseter deep portion;
- media pterygoid;
- lateral pterygoid superior head;
- lateral pterygoid inferior head;
- anterior belly of the digastric;
- posterior belly of the digastric;
- mylohyoid;
- geniohyoid.

Для прикладання навантажень від вказаних вище м'язів та задання їх значення скористаємось значеннями сил жувальних м'язів (див. табл. 2.1 та табл. 2.2). На рисунках, наведених у додатку А (рис. А 3.3.1 – 3.3.12) представлені результати розділення моделі НЩ на області, яким саме м'язам відповідають ці області та значення і напрямлення сил (значення по осям координат наведені в дужках).

Необхідно відмітити, що для врахування навантаження від попередньої затяжки гвинтів скористаємось налаштуванням Bolt pretention, яка задається на тіло гвинта та має значення 25 Н.

Як вказувалось раніше, будемо розглядати перемелення їжі на стороні протилежній до перелому. Для закріплення щелепи враховувалась поведінка реальної, а саме можливість її обертатись рухатись навколо осі, яка розташована між двома хрящами (в розрахунковій моделі дозволявся поворот навколо осі Y), можливість опускатись в гору та в низ (в розрахунковій моделі дозволявся поворот навколо осі X). Оскільки щелепа відносно верхньої частини голови не рухається, а саме не зміщуються відносно хрящів, позбуваємось відповідних ступенів свободи (рис. 3.3.2).

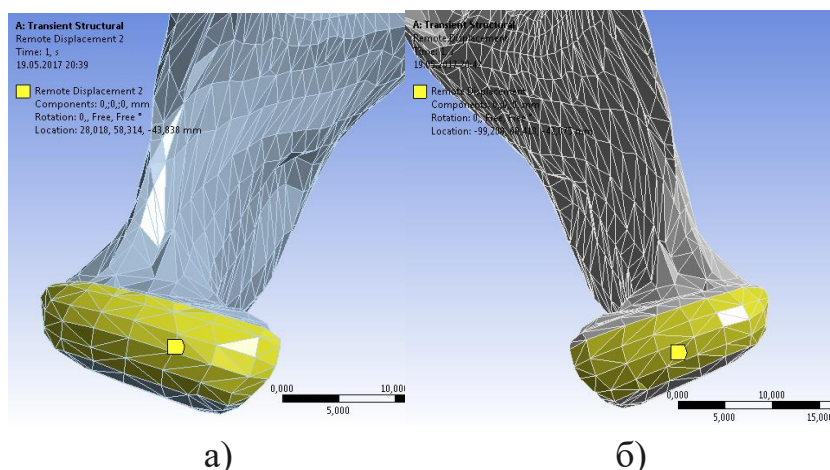


Рисунок 3.3.2 – Місця контакту щелепи з хрящами:

а) сторона кістки в моделі, яка далі від перелому; б) сторона кістки в моделі ближча до перелому

Отже, щелепу будемо закріплювати в трьох місцях, з врахуванням її реальних переміщень при жуванні на одній із сторін, а також розглянемо окремо кожне з них (розташування систем координат відносно яких закріплюється щелепа та ступені вільності вказано на рис. 3.3.3 – 3.3.5):

- сторона на якій перемелюється їжа – закріплення типу «Remote Displacement», система координат вводиться на найбільш виступаючій частині головки нижньої щелепи, як вказано на рис. 3.3.3, відносно введеної системи координат задаються наступні ступені вільності: обертання навколо осей X та Y, переміщення вздовж осі координат X;

- балансувальна сторона – закріплення типу «Remotedisplacement», система координат вводиться на найбільш виступаючій частині головки нижньої щелепи, що розташована ближче до перелому, як вказано на рис. 3.3.4, відносно введеної системи координат задаються наступні ступені вільності: обертання навколо осей X та Y;

- місце укусу – закріплення типу «Elastic Support», для використання якого необхідно задати значення жорсткості жувального комка, це значення  $2000 \text{ Н/мм}^2$  (рис. 3.3.5) [173].

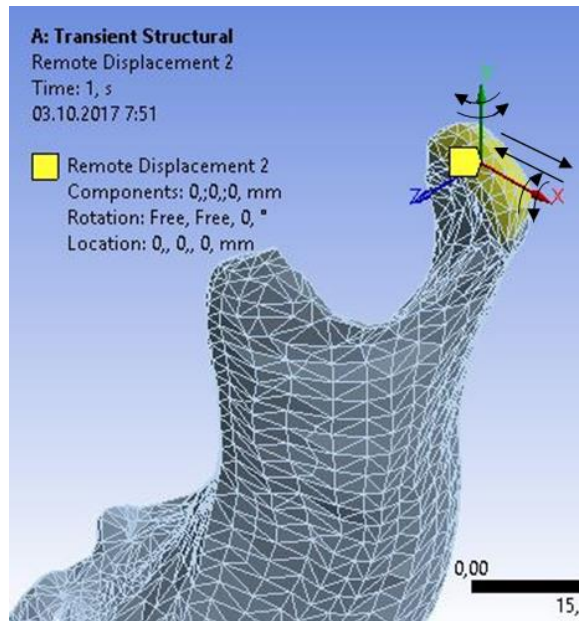


Рисунок 3.3.3 – Розташування системи координат та ступені вільності відносно неї на стороні на якій перемелюється їжа

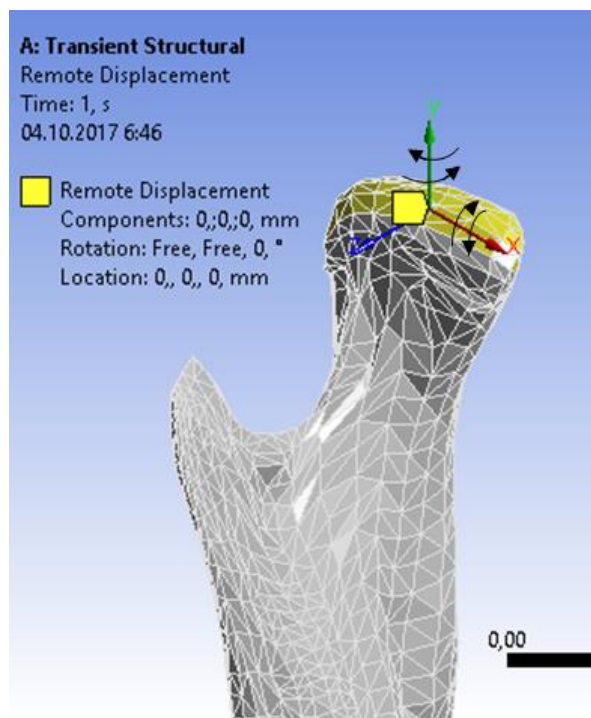


Рисунок 3.3.4 – Розташування системи координат та ступені вільності відносно неї на стороні, що ближче до перелому

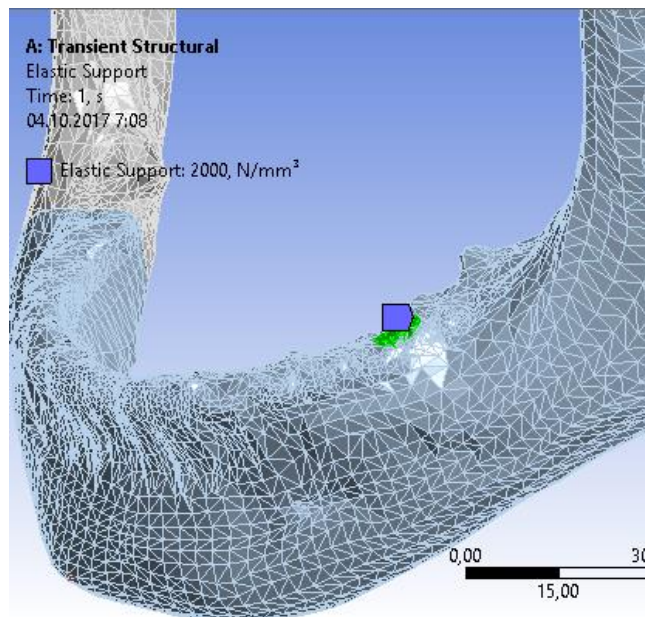


Рисунок 3.3.5 – Закріплення в місці де перемелюється їжа

Важливим етапом для вирішення даної задачі є визначення налаштувань та типів контакту, а також побудова розрахункової сітки. В ANSYS наявно п'ять моделей контактної взаємодії, порівняння найважливіших характеристик яких наведено в таблиці 3.3.1 [205].

Таблиця 3.3.1 - Порівняльна таблиця основних характеристик моделей контактної взаємодії поверхонь поєднаних деталей

Моделі контакту	Типи контакту	Кількість ітерацій для отримання розв'язання	Допустимі розділення поверхонь (Normal Behavior)	Допустимість проковзування поверхонь (Tangential Behavior)
Bonded	Лінійні	Одна ітерація	Не допускається	Не допускається
No Separation				Допускається
Rough	Не лінійні	Декілька ітерацій	Допускається	Не допускається
Frictionless				Допускається
Frictional				Допускається

Враховуючи характеристики наведені нижче визначимось з типами контакту та їх налаштування для наступних поверхонь: дві частини кістки, кістка – пластина, гвинти – пластина. Враховуючи, що реальні контакти вказаних поверхонь допускають розділення, проковзування та між ними є тертя обираємо тип контакту «Frictional», з коефіцієнтами тертя для відламків

щелепи 0,5, щелепою та пластинами 0,3, гвинтами – пластиною 0,15 [67, 318]. Для цих же контактних пар обирався в якості методу їх розрахунку розширений метод Лагранжу (Augmented Lagrangian), розрахунок контактної жорсткості розраховувався на кожній ітерації. Щоб зменшити розрахункову сітку для моделювання різьбового з'єднання між відламками кістки та гвинтами використовувався метод віртуальної різі, метод розрахунку контактів MPC та розрахунок контактної жорсткості не проводився в залежності від ітерацій [32].

Після вибору типу контакту не менш важливим є визначення поведінки контактної пари, що впливає на час вирішення задачі. Наявно три типи поведінки контактних поверхонь [7]:

- asymmetric – асиметричний контакт. Використовується у випадку, якщо поведінка контактної пари відома, наприклад одне тіло має більшу твердість ніж інше, більш тверде тіло повинно визначатись як «target». Така поведінка обирається для наступних поверхонь: кістка (contact) – пластина (target);

- symmetric – симетричний контакт. Використовуються у випадку, якщо поведінка контактної пари не відома, в даному випадку не важливо яка поверхня буде обрана «target», а яка «contact». З точки зору тривалості розрахунку є більш затратним ніж асиметричний контакт. Наприклад: тіла мають однакову твердість, а саме контактна пара кістка–кістка, гвинти–пластина.

- auto asymmetric – асиметричний контакт для якого вирішувач автоматично обирає відповідну контактну поверхню.

Ще одним важливим налаштуванням є вибір методу розв'язання, в таблиці 3.3.2 наведені деякі переваги і недоліки кожного методу. Як видно з таблиці найбільш оптимальним для застосування є метод Augmented Lagrange, який забезпечить стабільність та швидкість розв'язання задачі та добру точність напружень в контактних парах.

Для цього вирішувача необхідно задавати контактну жорсткість, під якою слід розуміти жорсткість пружних елементів, що додає ANSYS для зв'язку між тілами. Значення жорсткості розраховується програмою самостійно в залежності від властивостей матеріалу елементів, що деформуються, але користувач при проблемах із збіжністю може масштабувати його множенням на коефіцієнт, але це може вплинути на точність розв'язання. У випадку даної задачі залишаємо його рівним одиниці.

Для підвищення точності вирішення задачі встановимо оновлення контактної жорсткості на кожній рівноважній ітерації в середині підкроку, що буде проводитись умови найменшої проникненості між тілами (табл. 3.3.2).



Таблиця 3.3.2 - Переваги і недоліки методів розв'язання контакту

Pure Penalty		Augmented Lagrange		Normal Lagrange		MPC	
+	Гарна сходимість (декілька рівноважних ітерацій)	-	Можливо з'явиться необхідність додаткових рівноважних ітерацій якщо проникнення має велике значення	-	Можливо з'явиться необхідність додаткових ітерацій якщо наявні коливання	+	Гарна сходимість (декілька рівноважних ітерацій)
-	Чутливий до введення параметру нормальної контактної жорсткості	-	Низька чутливість до параметру нормальної контактної жорсткості	+	Немає необхідності параметрі контактної жорсткості	+	Немає необхідності параметрі контактної жорсткості
-	Контактна проникність наявна і не контролюється	-	Контактна проникність наявна але контролюється до певного ступеня	+	Завжди проникність близька до нуля	+	Не допускається проникність
+	Можна використовувати для будь якого типу контакту	+	Можна використовувати для будь якого типу контакту	+	Можна використовувати для будь якого типу контакту	-	Можна використовувати тільки тип контакту Bonded
+	Можливе використання обох типів вирішувача	+	Можливе використання обох типів вирішувача	-	Можливе використання тільки направленою вирішувача	+	Можливе використання обох типів вирішувача
+	Доступні симетричні та не симетричні типи контактів	+	Доступні симетричні та не симетричні типи контактів	-	Тільки асиметричний тип контакту	-	Тільки асиметричний тип контакту
+	Визначення контакту в інтегральних точках	+	Визначення контакту в інтегральних точках	-	Визначення контакту тільки у вузлах	-	Визначення контакту тільки у вузлах



Необхідно зазначити, що при побудові геометричних моделей тіл, що контактують найчастіше не забезпечується точне сполучення необхідних поверхонь або ребер, а особливо у випадку даної задачі (контакт між пластиною та кісткою). В цьому випадку в процесі вирішення задачі ANSYS може «загубити контакт» та видати помилку, пов'язану з тим що одне тіло рухається як абсолютно тверде. В ряді випадків початковою умовою контакту є наявність певного зазору або натягу, які необхідно змоделювати шляхом зміщення контактуючих частин тіла (табл. 3.3.3).

Таблиця 3.3.3 - Налаштування, що використовуються для контактів кістка – кістка, кістка – пластина, гвинти – пластина

<b>Контакти</b>		
кістка-кістка	кістка - пластина	гвинти – пластина
<b>Контактна поверхня</b>		
кістка	кістка	гвинти
<b>Цільова поверхня</b>		
кістка	пластина	пластина
<b>Тип контакту</b>		
Frictional	Frictional	Frictional
<b>Коефіцієнт тертя</b>		
0,5	0,3	0,15
<b>Поведінка контакту</b>		
Symmetric	Asymmetric	Symmetric
<b>Метод описання контакту</b>		
Augmented Lagrange	Augmented Lagrange	Augmented Lagrange
<b>Контактна жорсткість</b>		
1	1	1
<b>Розрахунок контактної жорсткості</b>		
Each Iteration	Each Iteration	Each Iteration
<b>Interface Treatment</b>		
Adjust to Touch	Adjust to Touch	Adjust to Touch

Параметр Interface Treatment дозволяє виконати налаштування початкової взаємодії контактної пари, в даному випадку цільові та контактні поверхні всіх тіл лише дотикаються, тому для ігнорування будь якого проникнення та зазору використовуємо налаштування Adjust to Touch.

Отже, всі налаштування, що використовуються в задачі для контактів кістка – кістка, кістка – пластина, гвинти – пластина зведені до таблиці 3.3.3 [318].

Таким чином, особливу увагу необхідно приділити моделюванню взаємодії між кісткою та гвинтами, в ANSYS можна виділити 3 головні підходи до моделювання різьбових з'єднань, розглянемо переваги та недоліки кожного з них:

1) різьба створюється зі всіма геометричними особливостями в 3D - дана модель при достатньо якійсній та детальній скінчено елементній сітці дає найточніші результати, але вона є найбільш обчислювально затратною;

2) використання віртуальної різьби – гвинт являє собою циліндричне тіло на якому виділена поверхня з різьбою, вона моделюється віртуально, дана методика має назву bolt thread, він визначається на основі всіх геометричних характеристик різьби. В порівнянні з першим методом обчислювальні затрати знижуються в 10 разів;

3) контакт у вигляді різьби замінюється на закріплення – crew joint, точність розрахунку напружень та жорсткості такої контактної пари найнижча.

Таблиця 3.3.4 - Налаштування контакту кістка – гвинт

<b>Контакт</b>	<b>кістка – гвинт</b>	
Контактна поверхня	кістка	
Цільова поверхня	гвинт	
Тип контакту	Frictional	Bonded
Коефіцієнт тертя	0,3	-
Поведінка контакту	Asymmetric	Asymmetric
Метод описання контакту	Augmented Lagrange	MPC
Контактна жорсткість	1	10
Розрахунок контактної жорсткості	Each Iteration	Never
Interface Treatment	Adjust to Touch	-
Contact geometry correction	Bolt thread	
Вісь обертання	Автоматичне визначення	
Середній діаметр, мм	1,838	
Крок різі, мм	0,25	
Кут при вершині, °	60	
Тип різі	однозахідна	
Напрямок витків	вправо	

Враховуючи все вищевказане обираємо другий метод, який має добру точність та не високу затрату обчислювальних потужностей, для використання даного підходу необхідно задавати наступні параметри різьби: крок, середній діаметр, кут при вершині, кількість заходів та напрямок витків.

Для визначення даних параметрів брався гвинт, що зазвичай використовується, вимірювався його крок за допомогою щупів, зовнішній діаметр вимірювався за допомогою мікрометру.

Отримані результати та інші налаштування контактів зведені до табл. 3.3.4.

Необхідно відмітити, що для зменшення часу розрахунку такої різьби ANSYS дозволяє використовувати тип контакту Bonded, але на даному етапі дана функція доступна тільки в бета режимі, тому за рекомендаціями необхідно обов'язково порівнювати отримані результати з вирішенням цієї ж задачі з типом контакту Frictional або з експериментом. Тому для подальшого використання даної бета функції проведемо моделювання цими двома способами.

Після налаштування всіх контактів наступним етапом є побудова скінчено елементної розрахункової сітки.

Як це видно з рис. 3.3.1 розрахункова геометрія має складну форму тому для покращення побудови сітки необхідно використовувати такі її глобальні налаштування:

- розмірна функція - curvature;
- згладжування - середнє;
- щільність - середня.

Важливим налаштуванням для геометрії, яка має таку складну форму є наявність або відсутність середнього вузлу на стороні елемента, ті елементи які мають ці вузли мають більш вищий порядок і в зв'язку з складністю геометрії, незважаючи на підвищення ресурсозатратності такого розрахунку, використовуємо елементи з наявними серединними вузлами, за це відповідає налаштування Kert.

Для кращої побудови сітки в зоні контакту та пластині користувались методом Sweer, який дозволяє побудувати структуровану розрахункову сітку. В налаштування обиралась кількість елементів по ширині пластини, вона складала 5, та по довжині тіла гвинта, вона складала 250.

Після налаштування всіх контактів та побудови розрахункової сітки перед розрахунком перевірялась їх коректність, як було видно з Contact tool всі контакти працюють правильно.

Для забезпечення стабільності вирішення задачі, використовуємо наступний підхід, а саме навантаження силами по частинам, задача буде

вирішуватись у 55 кроків (час кінця розрахунку 0,84 с). Нижче наведена таблиця 3.3.5 в якій вказано за скільки кроків проходить навантаження кожною силою та якої величини цей часовий крок. Дане розбиття було зроблено зі стабільності вирішення задачі. Сили прикладаються по лінійному закону.

Для забезпечення збіжності навіть за умови, що крок по часу виявиться надто великим встановлюємо автоматичний часовий підкрок, який розділить головний крок на частини. Визначення такого автоматичного часового підкроку проводимо визначенням їх максимальної кількості, в даному випадку 15.

Таблиця 3.3.5 - Особливості навантаження

Назва сили	Кількість кроків за які прикладається	Розмір часового кроку, с	Час кінця прикладання сили, с
1. Temporalis anterior portion	5	0,024	0,12
2. Temporalis media portion	5	0,024	0,24
3. Temporalis posterior portion	7	0,017	0,36
4. Masseter superficialas	10	0,012	0,48
5. Masseter deep portion	10	0,012	0,60
6. Media pterygoid	10	0,012	0,72
7. Lateral pterygoid superior head	10	0,012	0,84
8. Lateral pterygoid inferior head	5	0,024	0,96
9. Digastric anterior belly	5	0,024	1,08
10. Digastric posterior belly	5	0,024	1,2
11. Mylohyoid	5	0,024	1,32
12. Geniohyoid	5	0,024	1,44

Обираємо ітеративний вирішувач з розрахунку наявні обчислювальні потужності. Ще одним додатковим налаштуванням для стабільності вирішення є введення слабких пружин, їх пружність залишаємо контролювати програмі.

Для зменшення файлів результатів та з розрахунку на те, що суттєво змінюватись вони будуть після повного навантаження саме в ці моменти встановлюємо запис.

Наприкінці нами були проаналізовані методики моделювання контактної взаємодії пружних тіл, за умови точності та швидкості отримання результатів визначені два найбільш оптимальні способи розрахунку НДС пластини, що скріплює кістку в місці перелому. Ці два способи принципово відрізняються способами моделювання різьбового з'єднання гвинт-кістка, перший заснований на нелінійному типі контакту, що має назву «Frictional» (напруження та переміщення визначаються за ітераційною процедурою), другий - на лінійному, що має назву «Bonded» (напруження та переміщення визначаються одну ітерацію).

Всі налаштування для розв'язання задачі вказані вище. Порівнювати ці дві методики будемо за такими показниками, як швидкість вирішення задачі та точність отриманих результатів.

Перший метод («Frictional») – оскільки це не лінійний тип контакту, який вирішується за ітераційною процедурою звичайно, що має значний час розрахунку. При використанні кластеру, що має 64 ГБ та 32 ядра цей час складає дві доби. На рис. 3.3.6 наведено скріншот таблиці значень максимальних напружень, що виникають в пластині в залежності від діючого навантаження, що прикладалось за лінійним законом так, як вказано в таблиці 3.3.5.

	Time [s]	<input checked="" type="checkbox"/> Minimum [MPa]	<input checked="" type="checkbox"/> Maximum [MPa]
1	2,4e-002	2,2638e-003	8,4475
2	4,8e-002	6,6053e-003	16,848
3	7,2e-002	1,1589e-002	25,268
4	9,6e-002	1,4718e-002	33,69
5	0,12	2,0824e-002	42,078
6	0,144	3,2994e-002	46,993
7	0,168	2,9346e-002	56,262
8	0,192	1,6554e-002	65,438
9	0,216	3,944e-002	76,977
10	0,24	4,3165e-002	97,058
11	0,257	3,6636e-002	110,8
12	0,274	3,5028e-002	123,29
13	0,291	3,9709e-002	135,83
14	0,308	4,6941e-002	148,05
15	0,325	5,8414e-002	160,36
16	0,342	6,0115e-002	172,45
17	0,36	6,1657e-002	185,44

Рисунок 3.3.6 – Скріншот таблиці максимальних значень внутрішніх напружень, що виникають в пластині під час її навантаження, отриманих за першим методом

Другий метод («Bonded»), оскільки цей метод являється лінійним і вирішується за одну ітерацію швидкість розрахунку зменшується, але при його використанні для різьбових з'єднань необхідно кожен раз проводити перевірку отриманих даних оскільки дана функція доступна лише в бета

режимі. При використанні кластеру, що має 64 ГБ та 32 ядра цей час складає 6 годин.

На рис. 3.3.7 наведено скріншот таблиці значень максимальних напружень, що виникають в пластині в залежності від діючого навантаження, що прикладалось за лінійним законом так, як вказано в табл. 3.3.5.

	Time [s]	Minimum [MPa]	Maximum [MPa]
1	2,4e-002	8,6827e-003	9,1289
2	4,8e-002	2,0106e-002	18,159
3	7,2e-002	1,9947e-002	27,208
4	9,6e-002	3,9586e-002	36,57
5	0,12	2,9558e-002	45,244
6	0,144	2,9962e-002	54,426
7	0,168	6,5456e-002	65,113
8	0,192	6,3e-002	73,738
9	0,216	5,5443e-002	81,062
10	0,24	0,10841	93,991
11	0,257	5,252e-002	106,53
12	0,274	4,0758e-002	118,07
13	0,291	5,58e-002	129,34
14	0,308	6,2685e-002	140,78
15	0,325	6,8e-002	152,78
16	0,342	6,3133e-002	164,58
17	0,36	6,1619e-002	177,49

Рисунок 3.3.7 – Скріншот таблиці максимальних значень внутрішніх напружень, що виникають в пластині під час її навантаження, отриманих за другим методом

Знайдемо в процентному відношенні похибку обчислень отриманих за другим методом, за Формула 3.3.1, обчислені значення наведені в табл. 3.3.6.

$$\Delta = (P2 - P1) / P2 \cdot 100\%, \quad (3.3.1)$$

де P2 – внутрішні напруження, що виникають в пластині, під дією навантаження, розраховані за другим методом;

P1 – внутрішні напруження, що виникають в пластині, під дією навантаження, розраховані за першим методом.

Як видно з табл. 3.3.6 відхилення значень внутрішнього напруження, що виникають в пластині не перевищують 15%, а отже використання другого методу є не тільки скорочує час розрахунків в 8 разів, а і є достатньо точним при отриманні результатів.

Отже, для проведення подальшої оптимізації пластини, будемо використовувати другий метод моделювання, цю оптимізацію можна провести з використанням модулю програмного комплексу ANSYS Shape Optimization.

Таблиця 3.3.6 - Похибка обчислень внутрішніх напружень отриманих за другим методом

Номер кроку	Час, с	Похибка обчислень, %
1	0,024	7,7
2	0,048	7,7
3	0,072	7,0
4	0,096	7,9
5	0,12	6,9
6	0,144	13,6
7	0,168	13,6
8	0,192	11,2
9	0,216	5,1
10	0,24	3,2
11	0,257	4,0
12	0,274	4,4
13	0,291	4,8
14	0,308	5,2
15	0,325	5,0
16	0,342	4,8
17	0,36	4,5

### 3.4 Напружено-деформований стан титанових пластин для остеосинтезу різної конфігурації

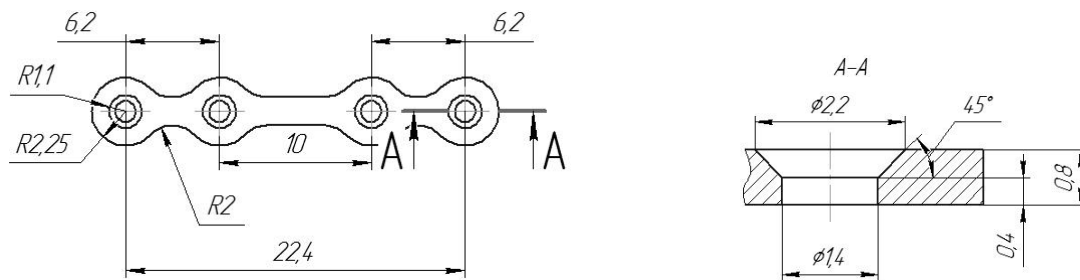
Під час КМ нами були проаналізовані методика моделювання контактної взаємодії пружних тіл, за умови точності та швидкості отримання результатів визначені два найбільш оптимальні способи розрахунку напружено-деформованого стану (НДС) пластини, що скріплює кістку в місці перелому. Ці два способи принципово відрізняються способами моделювання різьбового з'єднання гвинт-кістка, перший заснований на нелінійному типі контакту (напруження та переміщення визначаються за ітераційною процедурою), другий – на лінійному (напруження та переміщення визначаються за одну ітерацію).

Після порівняння розроблених методів було визначено, що другий метод дає результати, похибка яких відносно першого не перевищує 15%, а отже, розрахунки проводяться з достатньою точністю, та швидше, ніж за першим методом в 8 разів.

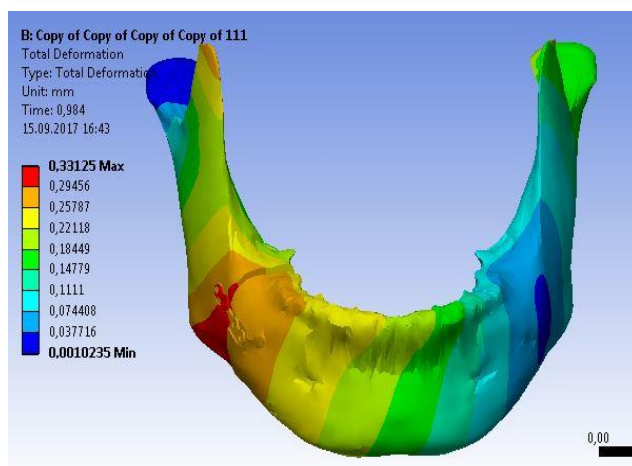
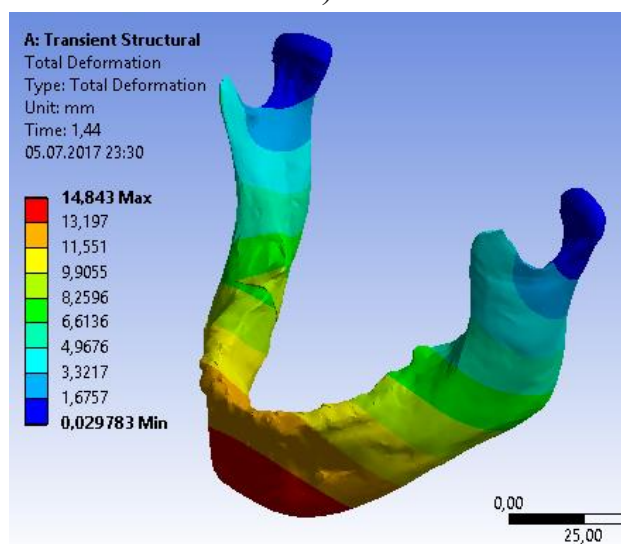
Таким чином, будемо розглядати результати моделювання з використанням другого методу, який використовує лінійний тип контакту («Bonded») між кісткою та гвинтом для моделювання різьбового з'єднання.

**ПРЯМА ПЛАСТИНА.** На рис. 3.4.1а наведена конструкція та розміри прямої пластини.

На рис. 3.4.1б вказане переміщення точок розрахункової моделі, як видно дві частини кістки зміщені одна відносно одної. За допомогою програмного комплексу визначаємо цю відстань, яка має максимальне значення рівне 0,75 мм, область більш детально наведена на рис. 3.4.2.



а)



б)

Рисунок 3.4.1 – Переміщення точок розрахункової моделі



Як видно з рисунків 3.4.1 та 3.4.2 дві частини зміщуються не тільки по осі Z (нерівномірно), а й по осі X в бік від'ємного її напрямку.

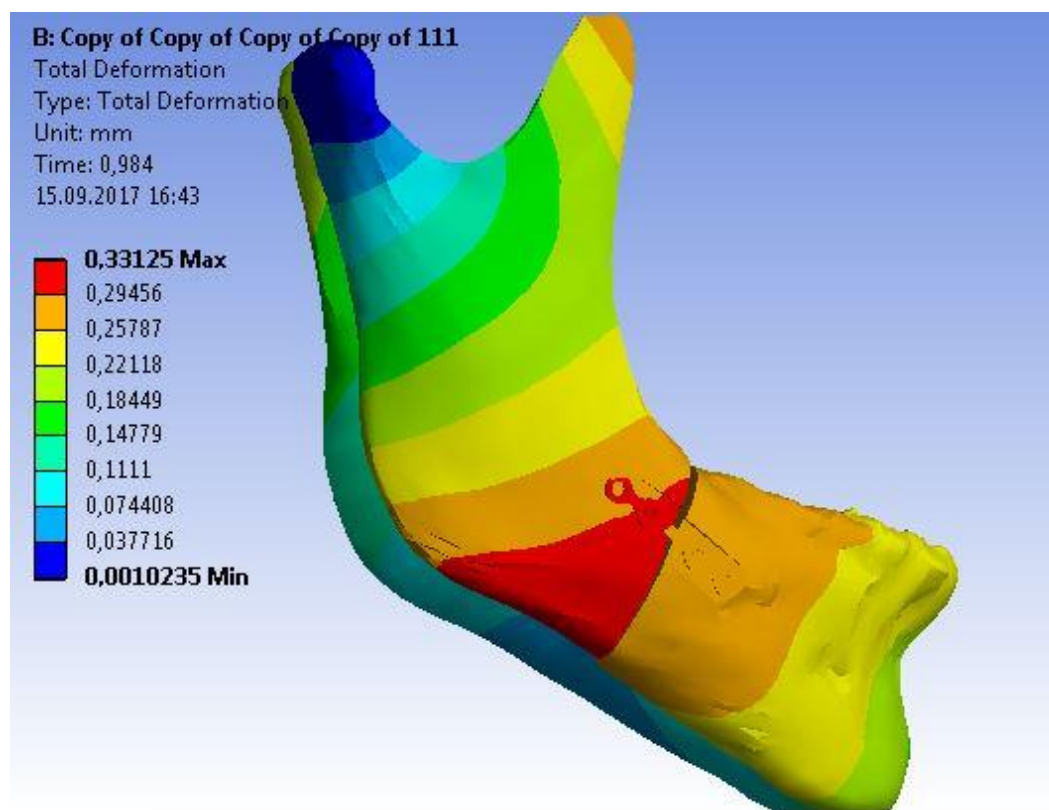
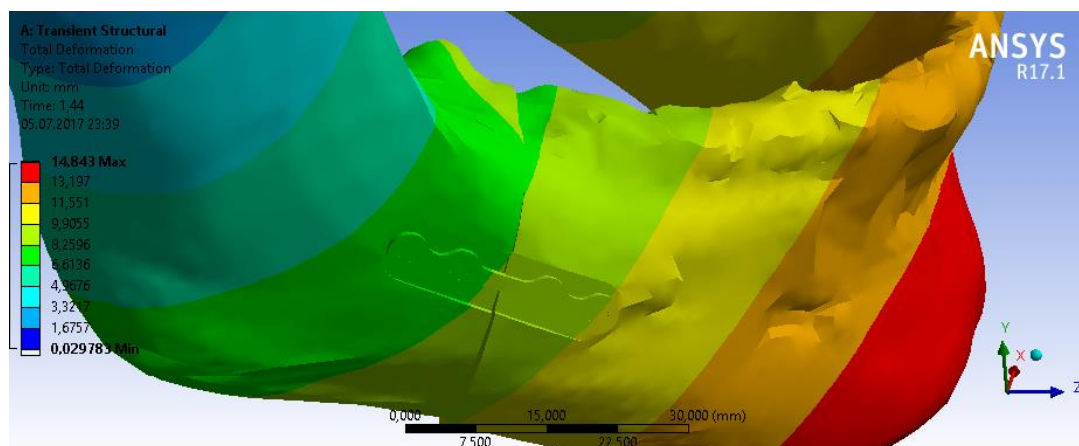


Рисунок 3.4.2 – Збільшена область переміщення щелепи

За допомогою Contact tool покажемо, які саме частини кістки знаходяться в контакті, а отже на яку саме частину виникає найбільший тиск між контактуючими поверхнями, результат наведений на рисунку 3.4.3, а також було визначено максимальний зазор між кістками, що склав 1,16 мм, одна кістка виступає над іншою на 1,5 мм.

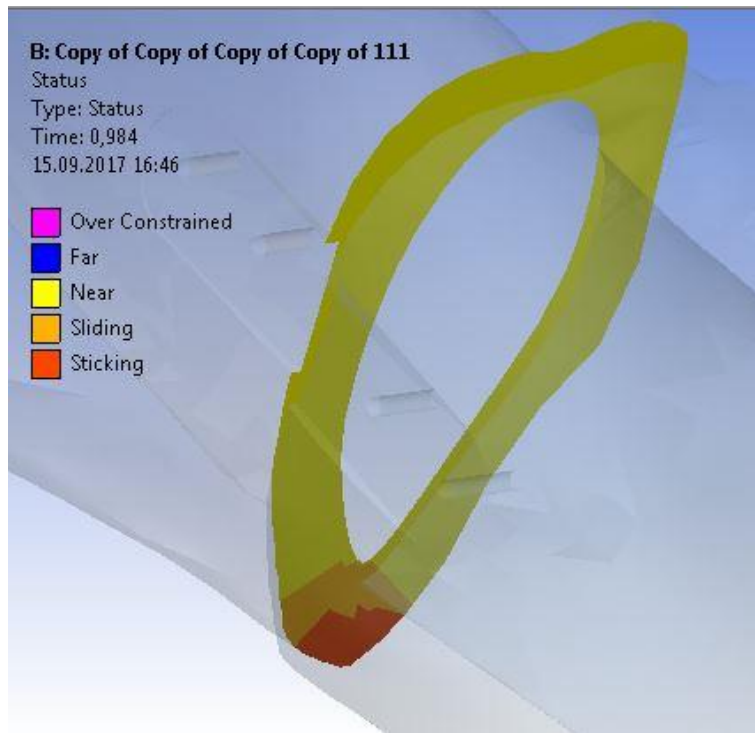


Рисунок 3.4.3 – Область контакту двох частин кісток

Як видно з рис. 3.4.3 дві частини кістки контактують в нижній частині, а отже найбільший тиск буде виникати саме на цю частину кістки.

Розглянемо окремо напружений стан, на рис. 3.4.4 вказаний розподіл напружень, що виникають в пластині.

Як видно з рис. 3.4.4 найбільше напруження, що виникає в пластині складає 481 МПа, дане напруження менше від межі текучості, а, отже, при знятті навантаження пластина буде повертатись в своє початкове положення.

На рис. 3.4.5 наведена збільшена в 100 разів деформація пластини, значення деформації в легенді вказано в мм.

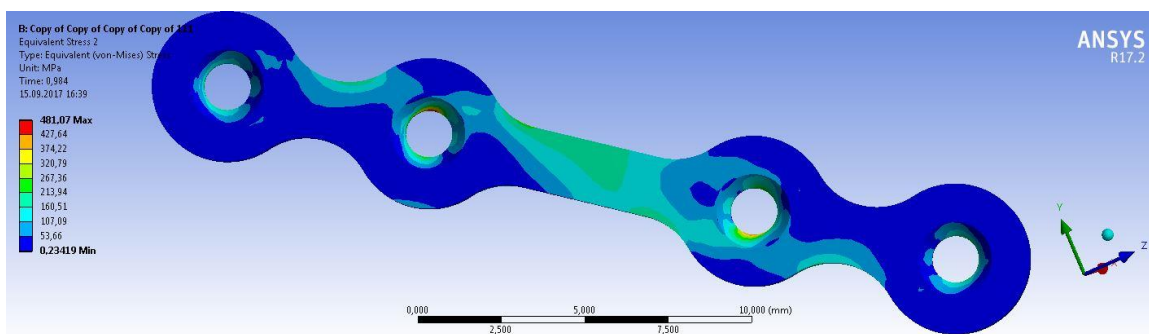


Рисунок 3.4.4 – Розподіл напружень по пластині



Рисунок 3.4.5 – Деформація пластини збільшена в 100 разів

З огляду на деформації даної пластини можна зробити висновок, що пластина здебільшого працює на згин відносно площини YOZ, або в поперечному напрямку.

На рис. 3.4.6 видно, що дві частини щелепи повертаються одна відносно одної на кут 9,6 хвилин.



Рисунок 3.4.6 – Поворот пластин

**У – ПЛАСТИНА.** На рис. 3.4.7 наведена конструкція та розміри У - пластини.

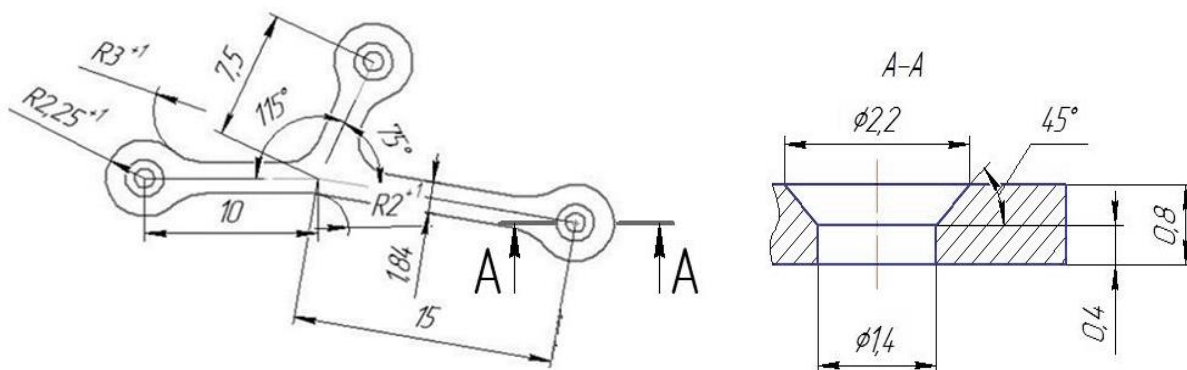


Рисунок 3.4.7 – Конструкція та розміри У - пластини

На рис. 3.4.8 наведе розташування У-пластини в місці перелому. Навантажень, закріплень, налаштування вирішувача та контактів проводились згідно з вказаним вище алгоритмом.

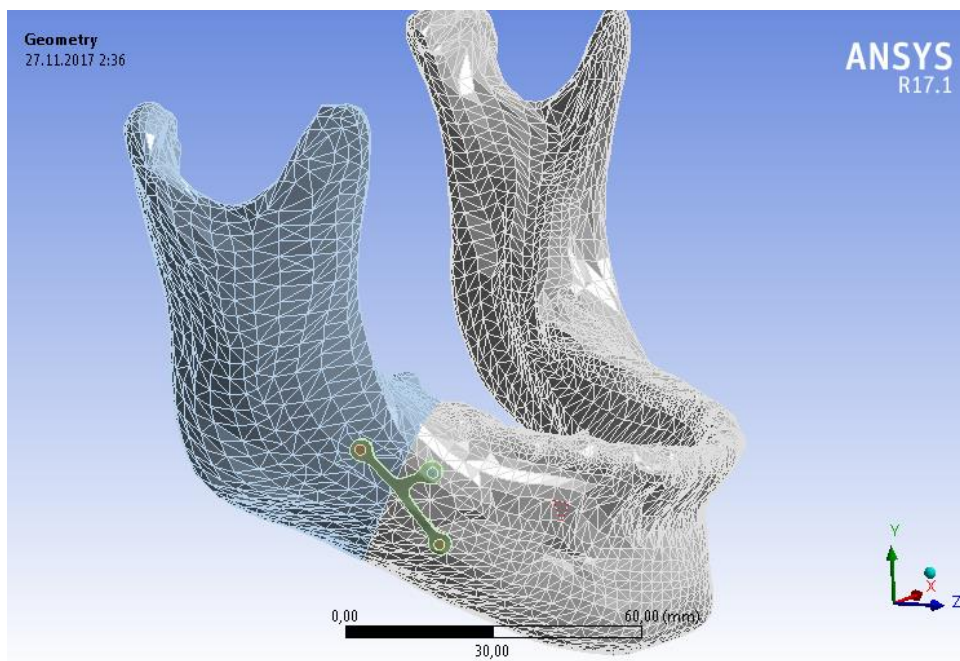


Рисунок 3.4.8 – Розташування У-пластини в місці перелому

На рис. 3.4.9 вказане переміщення точок розрахункової моделі, як видно дві частини кістки зміщені одна відносно одної, за допомогою програмного комплексу визначаємо цю відстань, яка має максимальне значення рівне 0,15 мм, ця область більш детально наведена на рис. 3.4.10 (деформація наведена в масштабі 1:20).



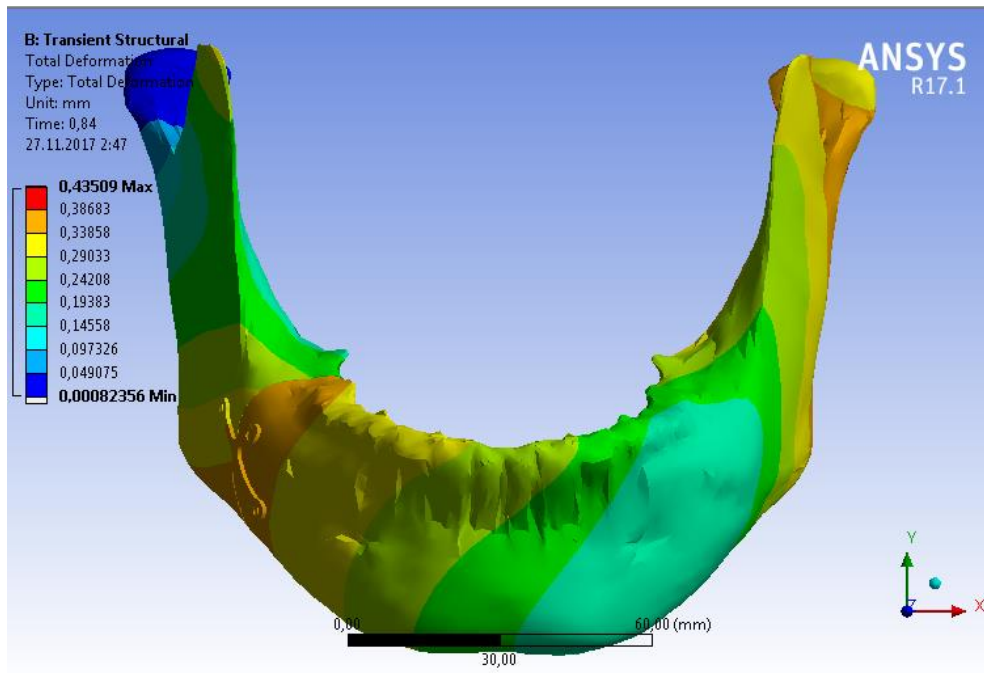


Рисунок 3.4.9 – Переміщення точок розрахункової моделі

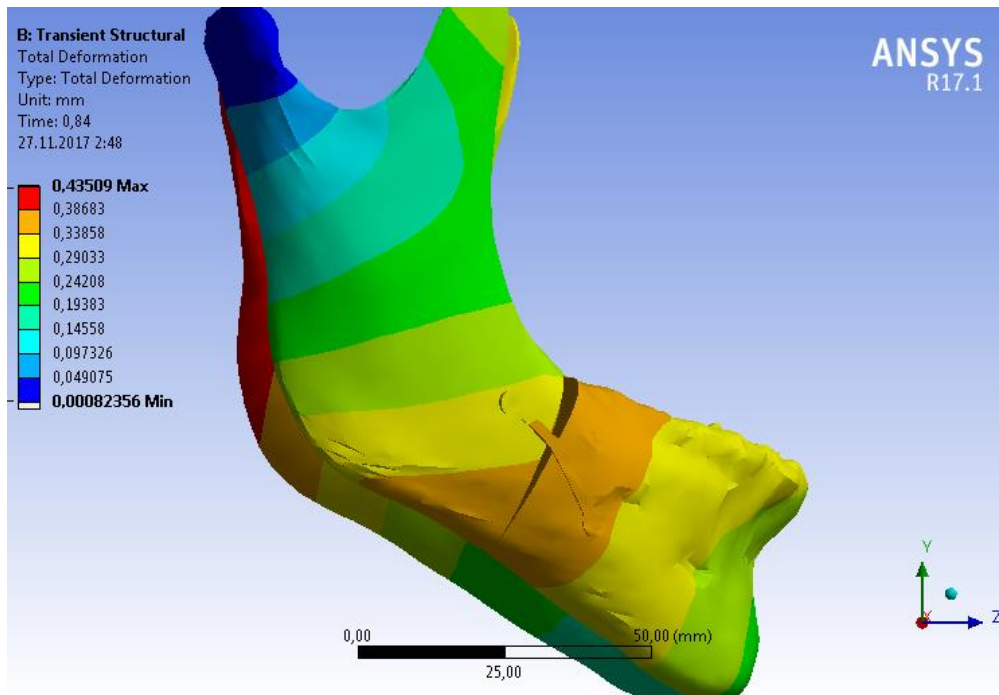


Рисунок 3.4.10 – Збільшена область переміщення щелепи

Як видно з рис. 3.4.9 та 3.4.10 дві частини зміщуються не тільки по осі Z (нерівномірно), а й по осі X в бік від'ємного її напрямку.

За допомогою Contact tool покажемо, які саме частини кістки знаходяться в контакті, а отже на яку саме частину виникає найбільший тиск між контактуючими поверхнями, результат наведений на рис. 3.4.11.

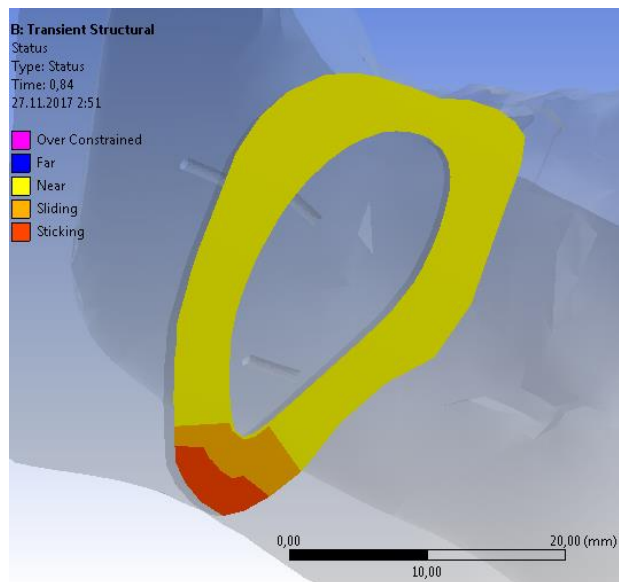


Рисунок 3.4.11 – Область контакту двох частин кісток

Як видно з рис. 3.4.11 дві частини кістки контактують в нижній частині, а отже найбільший тиск буде виникати саме на цю частину кістки. Порівнюючи два рис. 3.4.11 та 3.4.3 можна зробити висновок, що Y - пластина дає більш жорстке закріплення обох частин щелепи.

На рис. 3.4.12 вказаний розподіл напружень, що виникає в пластині.

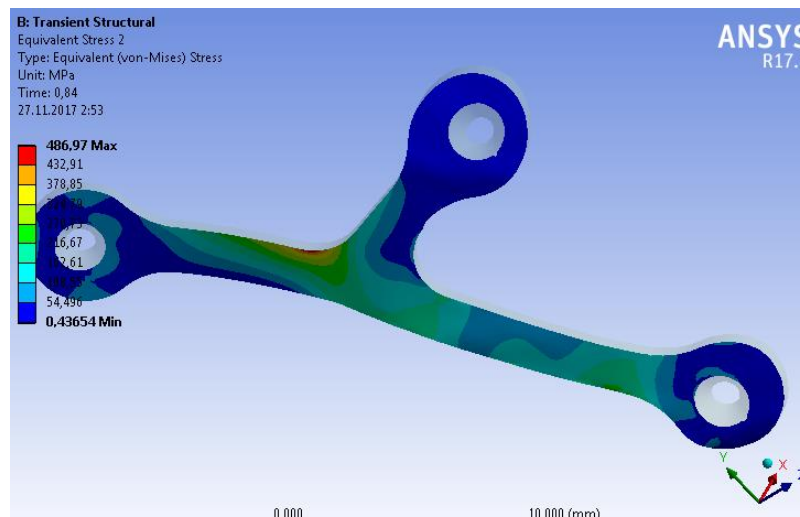


Рисунок 3.4.12 – Розподіл напружень по пластині

Як видно з рис. 3.4.12 найбільше напруження, що виникає в пластині складає 487 МПа, дане напруження менше від межі текучості, а отже при знятті навантаження пластина буде повертатись в своє початкове положення.

На рис. 3.4.13 наведена збільшена в 100 разів деформація пластини, значення деформації в легенді вказано в мм.

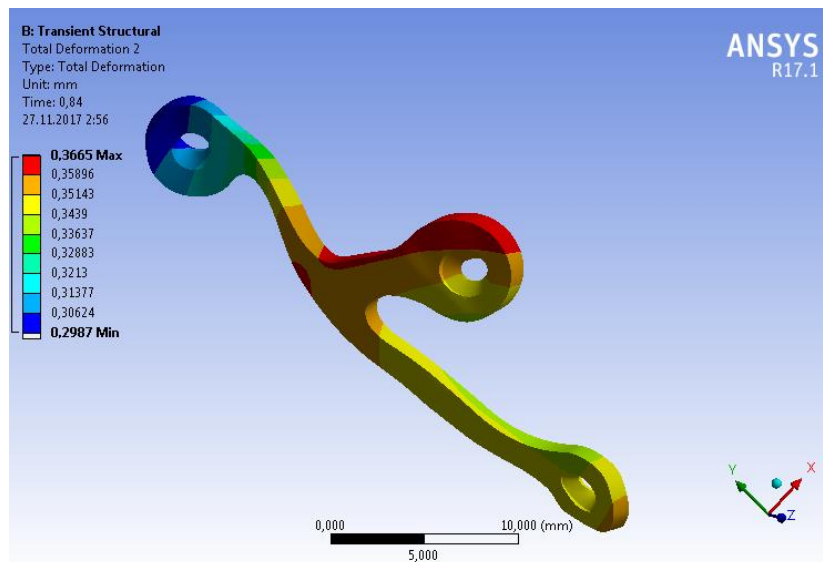


Рисунок 3.4.13 – Деформація пластини збільшена в 100 разів

Як видно з Рис. 3.4.13 Y - пластини здебільшого працює на згин відносно площини YOZ, або в поперечному напрямку, також на зріз в місці концентраціях найбільших напружень.

**ПЛАСТИНА-КВАДРАТ.** На рис. 3.4.14 наведена конструкція та розміри пластини у вигляді квадрату.

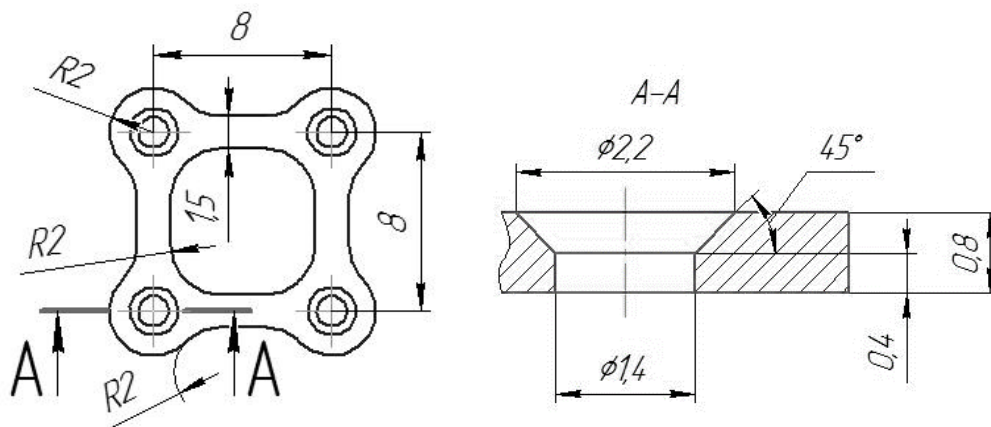


Рисунок 3.4.14 – Конструкція та розміри пластини-квадрату

На рис. 3.4.15 наведе розташування пластини-квадрату в місці перелому. Навантажень, закріплень, налаштування вирішувача та контактів проводились згідно з вказаним вище алгоритмом.

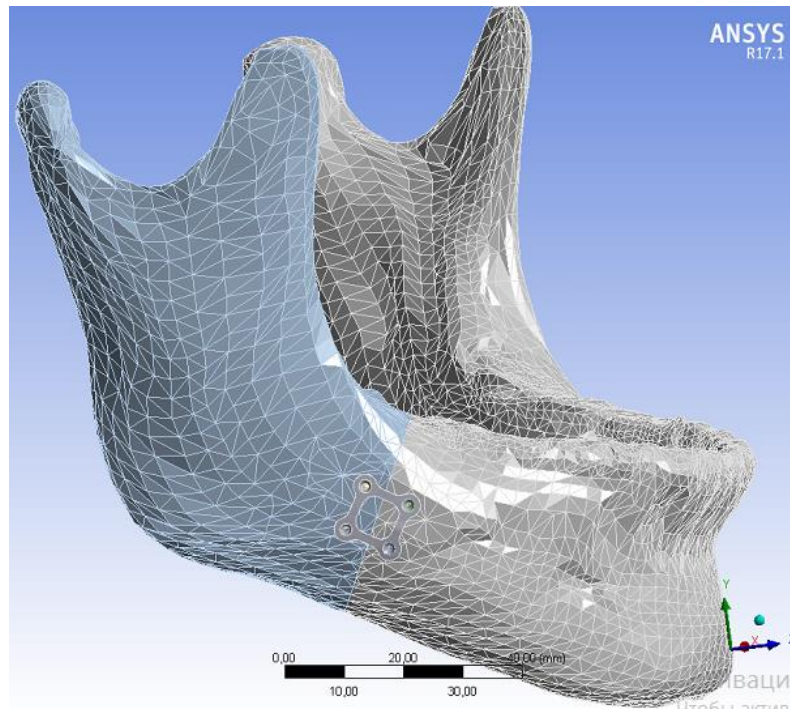


Рисунок 3.4.15 – Розташування пластини-квадрату в місці перелому

На Рис. 3.4.16 вказане переміщення точок розрахункової моделі, як видно дві частини кістки зміщені одна відносно одної, за допомогою програмного комплексу визначаємо цю відстань, яка має максимальне значення рівне 0,13 мм, ця область більш детально наведена на Рис. 3.4.17 (деформація наведена в масштабі 1:20).

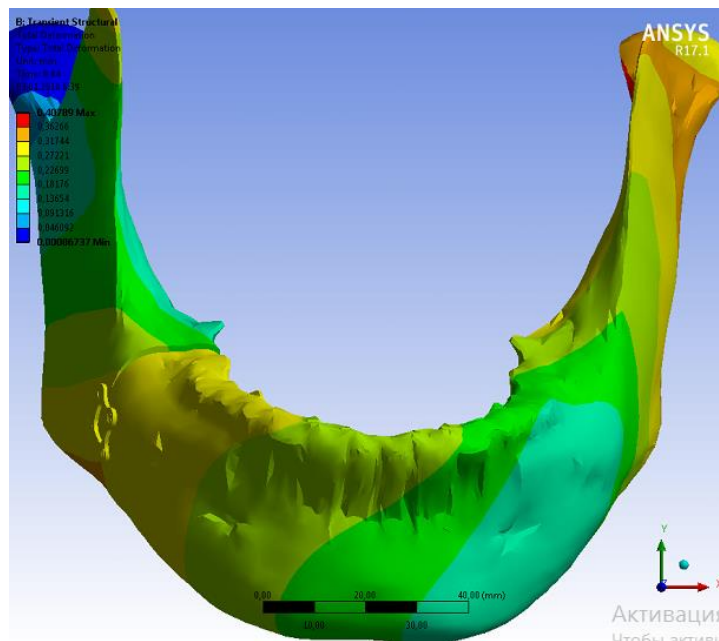


Рисунок 3.4.16 – Переміщення точок розрахункової моделі



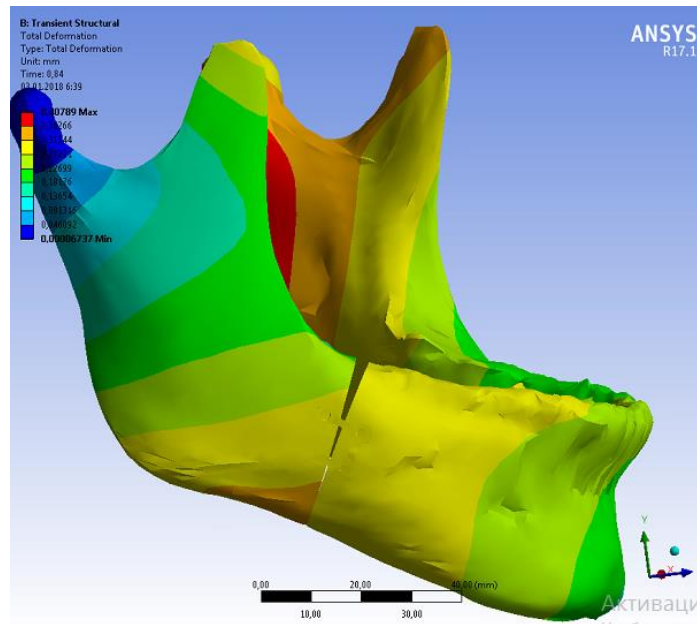


Рисунок 3.4.17 – Збільшена область переміщення щелепи

Як видно з рис. 3.4.16 та 3.4.17 дві частини зміщуються не тільки по осі Z (нерівномірно), а й по осі X в бік від'ємного її напрямку, але на відміну від попередніх варіантів пластини зменшений поворот однієї частини щелепи відносно іншої та переміщення обох відломків.

За допомогою Contact tool покажемо, які саме частини кістки знаходяться в контакті, а отже на яку саме частину виникає найбільший тиск між контактуючими поверхнями, результат наведений на рис. 3.4.18.

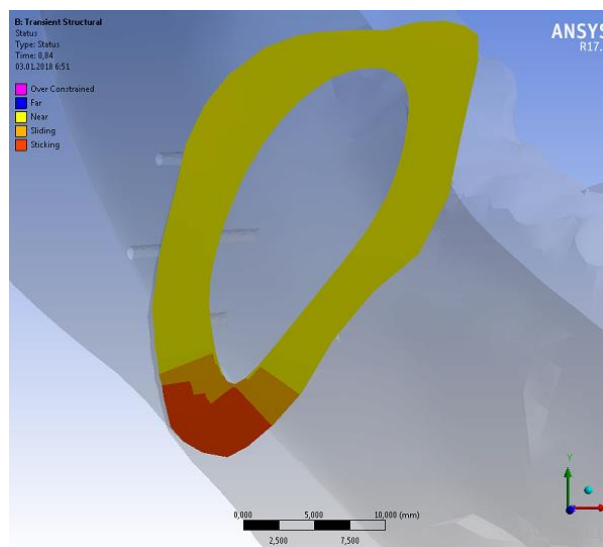


Рисунок 3.4.18 – Область контакту двох частин кісток

Як видно з рис. 3.4.18 дві частини кістки контактують в нижній частині, а отже найбільший тиск буде виникати саме на цю частину кістки. Порівнюючи три рис. 3.4.18, 3.4.11 та 3.4.3 можна зробити висновок, що

пластина у вигляді квадрату дає найбільш жорстке закріплення обох частин щелепи.

На рис. 3.4.19 вказаний розподіл напружень, що виникає в пластині.

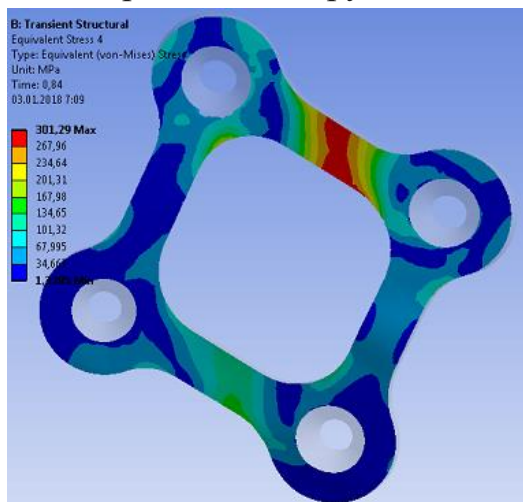


Рисунок 3.4.19 – Розподіл напружень по пластині

Як видно з рис. 3.4.19 найбільше напруження, що виникає в пластині складає 301 МПа, дане напруження менше від межі текучості, а отже при знятті навантаження пластина буде повертатись в своє початкове положення.

На рис. 3.4.20 наведена збільшена в 100 разів деформація пластини, значення деформації в легенді вказано в мм.

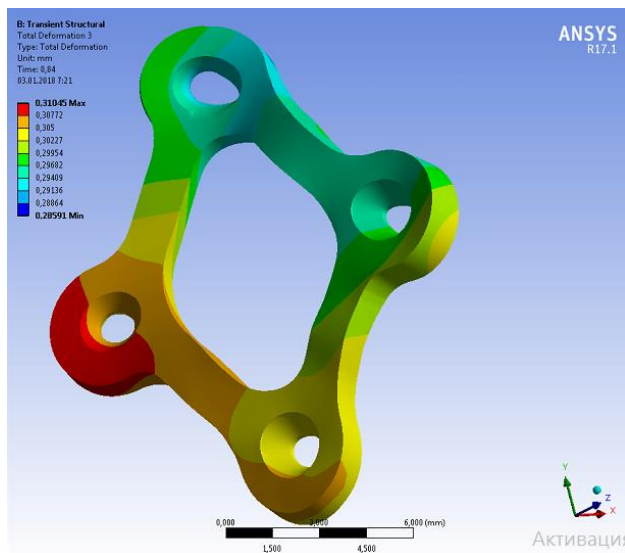


Рисунок 3.4.20 – Деформація пластини збільшена в 100 разів

Як видно з рисунку пластина-квадрат здебільшого працює на розтягнення вздовж осі Z.

**$\pi$ -ПЛАСТИНА.** При розрахунку  $\pi$ -пластини було виявлено, що більш доцільним буде її встановлення, яке вказано на рис. 3.4.21.

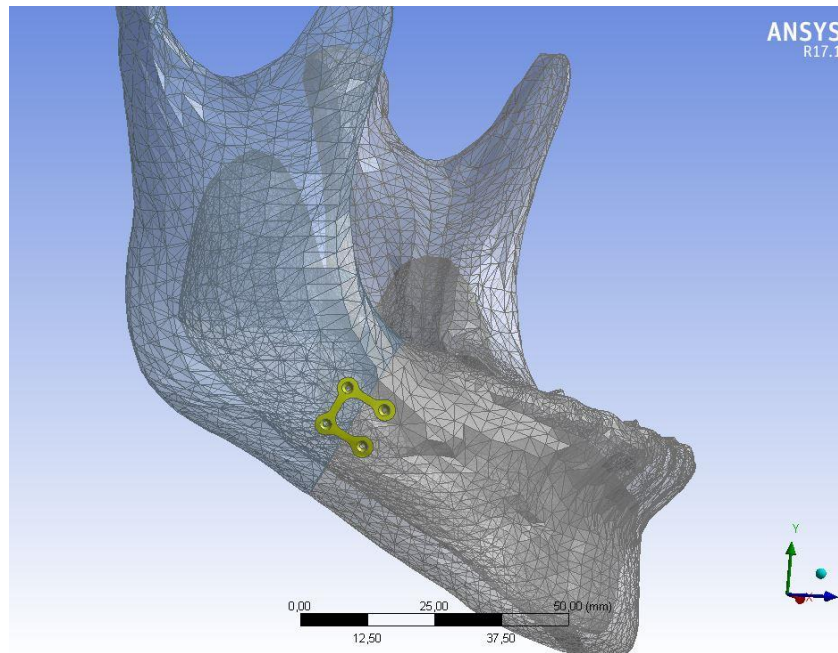


Рисунок 3.4.21 – Спосіб встановлення  $\pi$ -пластини

В даному випадку напруження в пластині мають максимальні значення рівні 364 МПа, розподіл напружень в пластині вказаний на рис. 3.4.22.

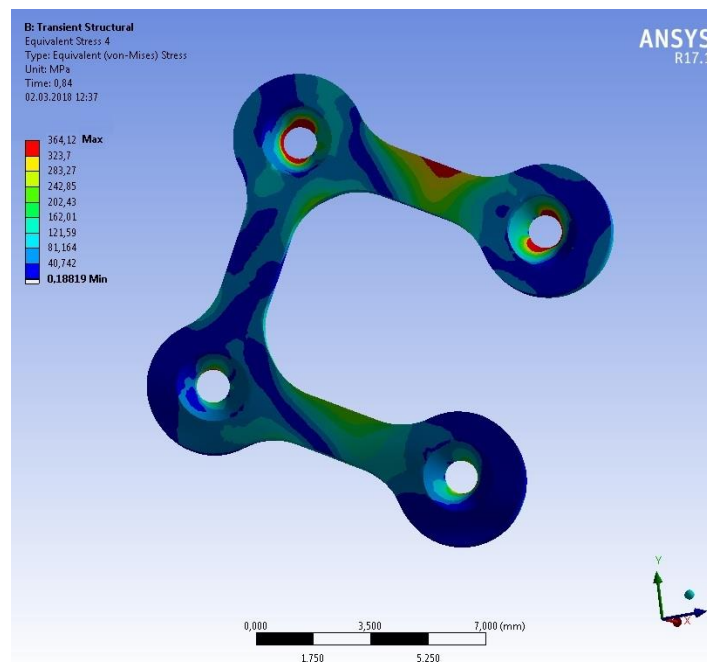


Рисунок 3.4.22 – Розподіл напружень в  $\pi$ -пластині

На рис. 3.4.23 вказане переміщення точок розрахункової моделі, як видно дві частини кістки зміщені одна відносно одної, за допомогою програмного комплексу визначаємо цю відстань, яка має максимальне значення рівне 0,14мм, ця область більш детально наведена на рис.у 3.4.24 (деформація наведена в масштабі 1:20).

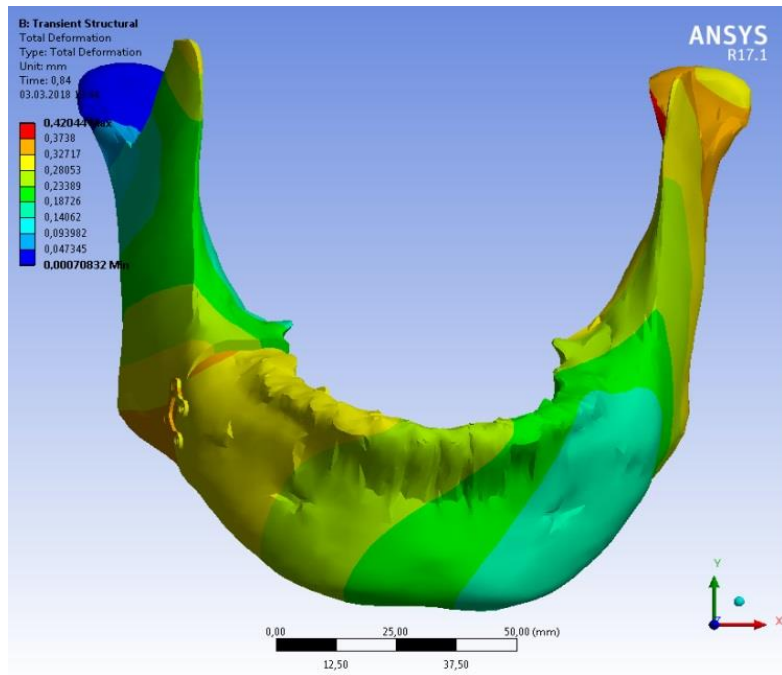


Рисунок 3.4.23 – Переміщення точок розрахункової моделі

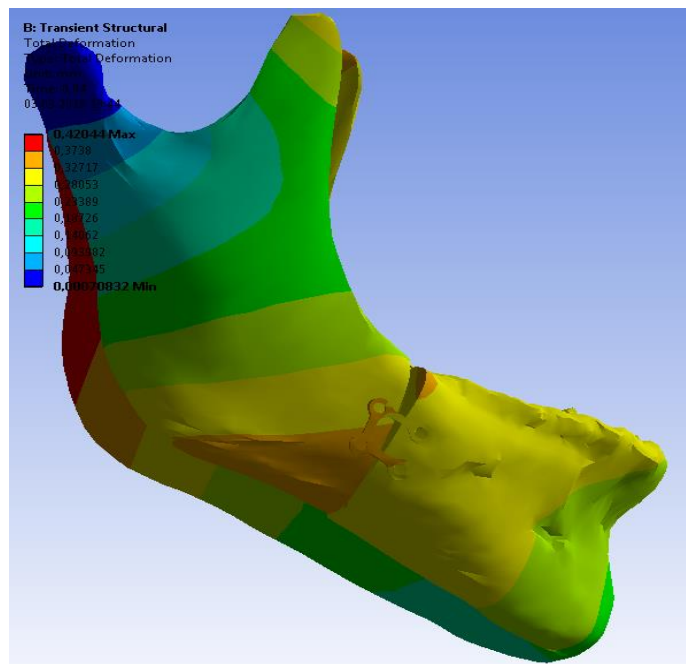


Рисунок 3.4.24 – Збільшена область переміщення щелепи

Як видно з рис. 3.4.23 та 3.4.24 дві частини зміщуються не тільки по осі Z (нерівномірно), а й по осі X в бік від'ємного її напрямку, проте на відміну від попередніх варіантів, але так само, як і при квадратній пластині зменшений поворот однієї частини щелепи відносно іншої та переміщення обох відломків. За допомогою Contact tool покажемо, які саме частини кістки знаходяться в контакті, а отже на яку саме частину виникає найбільший тиск між контактуючими поверхнями, результат наведений на рис. 3.4.25.

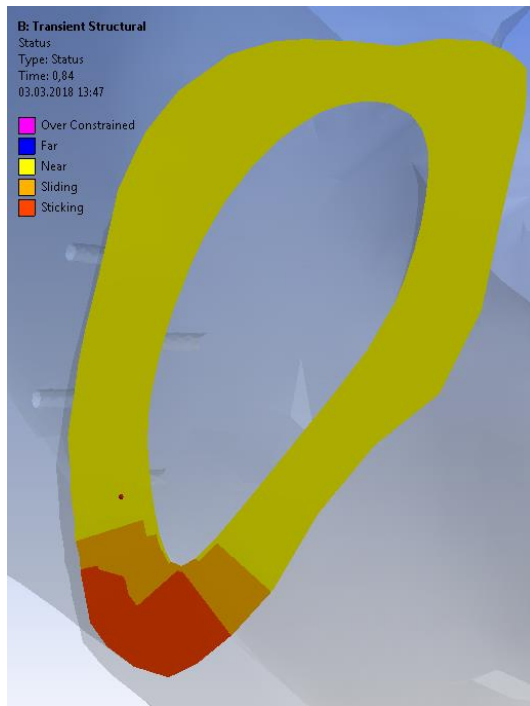


Рисунок 3.4.25 – Область контакту двох частин кісток

Як видно з рис. 3.4.25 дві частини кістки контактують в нижній частині, а отже найбільший тиск буде виникати саме на цю частину кістки. Порівнюючи три рис. 3.4.25, 3.4.18, 3.4.11 та 3.4.3 можна зробити висновок, що  $\pi$ -пластина дає жорстке закріплення обох частин щелепи, хоча і дещо менше, ніж квадратна пластина.

Необхідно відмітити, що установка пластини в іншу сторону дає перевищення межі текучості матеріалу, напруження в пластині вказані на рис. 3.4.26.

На рис. 3.4.26 вказаний розподіл напружень, що виникає в пластині. Як видно з рис. 3.4.26 найбільше напруження, що виникає в пластині складає 364 МПа, дане напруження менше від межі текучості, а отже при знятті навантаження пластина буде повертатись в своє початкове положення.

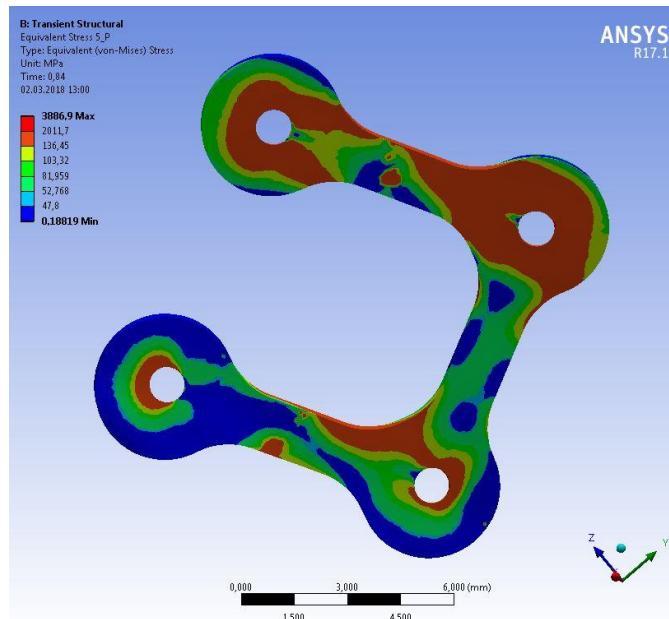


Рисунок 3.4.26 – Розподіл напружень в  $\pi$ -пластині при іншій установці

### 3.5 Порівняння систем пластина-кістка та визначення оптимальної титанової пластини для остеосинтезу

На жаль, при використанні пластин для остеосинтезу виникають деякі ускладнення, уникнути яких досить важко. До найбільш поширених ускладнень відносяться: експозиція, перелом пластин, ослаблення і розхитування гвинтів. Причиною виникнення ускладнень є сила, створювана жувальними м'язами, яка передається через ділянку протилежних зубів і викликає рихлість гвинтів, а також переломи пластини, викликані наявністю протилежних зубів або втомою матеріалу, внаслідок вигину і крутіння пластини під час хірургічної імплантації. Ось чому очевидна необхідність розробки найбільш оптимальної конструкції титанової пластини для остеосинтезу.

Для цього були проаналізовані методики контактної взаємодії пружних тіл, обраний модуль ANSYS Workbench, що має назву Shape Optimization з використанням розробленої методики чисельного розрахунку НДС системи «відламки щелепи – пластина» та визначені конкретні функції цілі.

Проведемо порівняння деяких характеристик системи пластина-кістка для визначення функцій цілі, вони зведені в таблицю 3.5 [32, 202, 15].

Як було зазначено вище, відламки НЩ в усіх випадках моделювання з використанням різних титанових пластин контактують в нижній частині, але область їх контакту та найбільша відстань між ними в кожному випадку різна. Для пластини, що має пряму форму ця відстань складає 0,75мм, Y-пластина – 0,15мм,  $\pi$ -пластина – 0,14мм та пластина-квадрат – 0,13мм. З цього можна



зробити висновок, що пластина-квадрат забезпечує найбільш надійну фіксацію відламків щелепи. Проте на згин та кручення працюють всі пластини.

Таблиця 3.5 - Характеристики системи пластина-кістка

Назва параметру	Значення параметру			
	Пряма пластина	Y-пластина	Пластина-квадрат	π-пластини
Максимальне напруження в пластині, МПа	481	487	301	364
Площа пластини, мм <sup>2</sup>	66,9	89,5	62,7	56,3
Відстань між частинами перелому, мм	0,75	0,15	0,13	0,14
Тиск частин кістки одна на одну, МПа	18	15,8	14,8	15,5
Тиск пластини на більшу частину кістки, МПа	150	12,4	17,8	16,7
Тиск пластини на меншу частину кістки, МПа	154	4,2	12,6	18,5

Необхідно, щоб напруження у використовуваних пластинах не тільки не перевищували межі міцності матеріалу, а й не перевищували межі текучості (після зняття навантаження вони повинні повертатися в початкове, не zdeформоване положення). Проаналізуємо кожну з вищезазначених конструкцій титанових платин.

Максимальне напруження на плоску пластину складає 481 МПа, що не перевищує межу текучості, але як видно з розподілу напружень є зони недовантажені, а отже, можна зменшити кількість металу для пластини. Максимальне напруження на Y-пластину складає 487 МПа, що не перевищує межу текучості, але як видно з розподілу напружень є зони недовантажені, тобто також можна зменшити кількість металу для пластини.

Максимальне напруження на пластини-квадрат складає 301 МПа, що не перевищує межу текучості, але як видно з розподілу напружень є зони недовантажені, тому можна зменшити кількість металу для пластини.

Максимальне напруження на  $\pi$ -пластину складає 364 МПа, що не перевищує межі текучості, проте, як бачимо з розподілу напружень, є зони недовантажені, а, отже, можна зменшити кількість металу для пластини.

Необхідно відмітити, що розглянуті види пластин (пряма та Y) мають практично однакові значення максимальних напружень, але враховуючи, що найбільший зазор між двома частинами щелепи у випадку використання прямої пластини становить 0,75 мм, а у випадку Y-пластини 0,15 мм можна зробити висновок, що друга розглянута пластина забезпечує більшу жорсткість закріплення обох частин, а отже у цьому випадку перелом буде краще заживлюватись. Також Y-пластина забезпечує більшу площину контакту в нижній частині щелепи, ніж варіант з прямою пластиною. Однак найменшим зазор був виявлений між частинами кістки, які скріплювались пластиною у вигляді квадрату та  $\pi$ -пластиною, він складав 0,13 мм та 0,14 мм відповідно, а отже саме вони забезпечують найбільшу жорсткість.

Отже, як видно з отриманих значень, максимальні напруження не перевищують межі текучості титану марки VT1, найменші з них виникають в пластині, що має форму квадрату. Проте аналізуючи її НДС можна зробити висновок, що одна з частин квадратної пластини практично не сприймає навантаження, а, отже, виключаючи її, отримуємо, що  $\pi$ -пластина найбільш оптимальна конструкція пластини для титаностеосинтезу, яка задовольняє всі поставлені нами задачі: змодельована з урахуванням сили тяги жувальних м'язів, остеопоротичних змін, зі зменшеною кількістю металу, забезпечує найбільшу жорсткість та фіксацію уламків НЩ [202, 15] .

Перераховані модернізації  $\pi$ -пластини для титаностеосинтезу НЩ дозволять зменшити надходження іонів металів до організму, що покращить зростання переломів щелепи із збереженою функцією жування та цілісністю опорно-рухового апарату.



#### 4 Аналіз результатів дослідження

Пошкодження щелепних кісток займають до 15% в структурі загальної травми обличчя. При цьому в 19-40% випадків травмується НЩ, з яких 12-30% складають ангулярні переломи [124, 125, 128, 127, 353]. Пов'язано це із змінами в лініях кальцифікації та міцності від горизонтального тіла до вертикальної висхідної гілки, тоншою площею поперечного перерізу та наявністю уражених або частково прорізаних третіх молярів [306, 126].

Однією з основних причин виникнення переломів, окрім побутових та бойових травм, є остеопороз [22, 50]. Згідно з деякими дослідженнями, остеопороз може бути дуже важливим чинником адентії [176, 334, 216]. Kribbs et al., Ana Rejčić et al. порівняли пацієнтів з остеопорозом та без нього і з'ясували, що група з остеопорозом включає більшу кількість пацієнтів, у яких або зовсім немає зубів, або відсутня їх значна кількість [225, 275]. Наші дослідження також показали морфологічні зміни, які підтвердили клінічні думки Kribbs et al., Ana Rejčić et al. цукровий діабет, атеросклероз та адентія сприяють розладам кісткової тканини, зменшуючи її біомеханічні властивості [104]. Це підтверджується дослідженнями, які показують зниження остеобластної активності, що уповільнює процес загоєння після переломів [224, 100].

Окиснювальний стрес також відіграє певну роль у розвитку остеопорозу [266]. Реактивні види кисню містять кисневмісні молекули, які утворюються під час нормального обміну речовин. Коли кількість продуктів, які пошкоджені реактивними формами кисню, перевищують можливості антиоксидантного захисту організму до їх детоксикації, виникає оксидативний стрес [184]. Активні форми кисню можуть призвести до пошкодження кісткової тканини, особливо ендотелію кровоносних судин кістки [244]. Ліпіди та ліпопротеїни також впливають на активні види кисню. Гіпотеза оксидативної модифікації показує, що окислення ліпідів та білків у судинній стінці може призвести до атеросклерозу. У ході наших досліджень ми також спостерігали зниження остеопонтину у пацієнтів з атеросклерозом та гіпертонією [104]. Ми вважаємо, що зниження синтетичної активності клітин, пов'язаних з клітинами гіпоксії, обумовлено артеріосклерозом та реактивними видами кисню. Гіпоксія сприяє остеолізу з продуктами кислотного обміну в остеоцитах. Метаболічний ацидоз утворює велику кількість важких кислот таких, як пірувати та лактати. Результати наших досліджень показали, що зниження експресії остеопонтину призводить до ацидозу у результаті зниження виробництва кісткової матриці, а, отже, зменшення товщини трабекул [104]. Остеоліз остеоцитів викликає

розширення кісткових каналців. Компактний шар і губчата речовина беззубого альвеолярного паростка у контрольній та експериментальній групі асоціюються з синтезом і секрецією проотеолітичних ферментів та кислотних продуктів обміну востеоцитах під впливом жувального тиску. У поєднанні з артеріосклерозом цей процес більш інтенсивний. Ці причини викликають зменшення кількості остеоцитів навколо кореня зуба і як результат відбувається стоншення кістки. Губчаста кісткова регенерація – це ділянка альвеолярного хребта. Можна припустити, що зміни кісткової резорбції в зоні, прилеглої до області з дефектом зубів, сприяють розвитку вторинного остеопорозу. На користь цього вказують кількість остеоцитів і трбекулярна товщина беззубого альвеолярного паростка.

Ангулярні переломи НЩ є найбільш проблемними в області обличчя через високу частоту ускладнень і важкий хірургічний доступ [221].

На сьогодні існує безліч методів лікування ангулярних переломів НЩ з використанням різних типів фіксаторів для остеосинтезу [284, 10]. Проте дискусія про ідеальний тип фіксації для ангулярних переломів досі продовжується, оскільки немає універсального стандартного протоколу для лікування переломів кута НЩ [268].

Luhr, Michelet et al., Champy et al. та інші революціонували проведення хірургічних операцій в щелепно-лицевій ділянці за допомогою накісних пластин та гвинтів [119, 249]. Спочатку накісні пластини та гвинти виготовляли з різних металів, включаючи нержавіючу сталь, віталіума, хром-кобальту, магнію та інших металевих сплавів. Успішний досвід з титаном призвів до розробки титанових накісних пластин та гвинтів для використання в щелепно-лицевій ділянці немовлят, дітей та дорослих [110]. Проте можливість втручання у формування обличчя, зрощення кісток, необхідність та складність у видаленні пластин з наступною травматичною операцією сприяло пошукам більш біологічно та фізіологічно сумісних матеріалів [308, 325, 220]. І хоча полімерні матеріали вже застосовувались в хірургії більше 40 років тому, їх переваги лише нещодавно були оцінені [136, 204, 309]. Не всі полімери схожі. Вони різняться міцністю та здатністю до деградації, а також залежно від якісного складу, процесу виготовлення та стерилізації. На сьогодні полілактат є основним компонентом більшості біологічних розробок, що використовуються в щелепно-лицевій області [307, 326].

У щелепно-лицевій хірургії біодеградуючі матеріали спочатку використовувались в експериментах на тваринах, а пізніше у людей для фіксації переломів та в ортогнатичній хірургії [107, 219].

Bessho et al. представили полілактатну (poly l-lactic acid (PLLA) міні пластинчасту систему фіксації переломів обличчя [103].

Експерименти на вівцях показали, що біодеградуючі пластини та гвинти є біосумісними та мають високий потенціал для фіксації переломів в щелепно-лицевій ділянці [214].

Деякі автори повідомляють, що в проведених експериментах, біодеградуючі та титанові фіксатори істотно не відрізнялися по відношенню до загоєння переломів та післяопераційних ускладнень [343].

Проте в багатьох інших дослідженнях показано, що біодеградуючі пластини не забезпечують оптимальної жорсткості для протидії жувальним силам у ділянці НЩ, що призводить зниження швидкості зростання переломів у порівнянні з традиційними системами на основі титану [101, 152].

Ellis повідомив, що пацієнти з подвійними переломами НЩ мають різні вимоги до фіксації, ніж ті, у яких є ізольовані переломи НЩ [145]. Подвійні переломи вимагають, щоб принаймні один з переломів був жорстко зафіксований, щоб зменшити частоту ускладнень [235].

Також були опубліковані 3 огляди (Al-Moraissi 2015; Joss 2009; Yang 2014), в яких порівнювались біодеградуючі та металеві пластини, і автори всіх трьох стверджують, що біодеградуючі пластини такі ж надійні, як і металеві [80, 212, 349].

Незважаючи на вищеописані переваги біорезорбучих матеріалів, металеві пластини, зокрема титанові, залишаються переважним вибором лікарів під час операції остеосинтезу НЩ.

Добре відомо, що остеосинтез титановими пластинами забезпечує: анатомічну репозицію фрагментів; стабільну внутрішню фіксацію, що задовольняє місцевим біомеханічним вимогам, збереження кровопостачання і іннервації фрагментів кістки і м'яких тканин за допомогою атравматичної хірургічної техніки; ранню активну безболісну мобілізацію м'язів обличчя і скронево-нижньощелепних суглобів, скорочуються терміни лікування в стаціонарі і період тимчасової непрацездатності [41, 34].

Головним фактором успішної операції металостеосинтезу є оптимальна остеointegraція. Термін «остеоінтеграція» вперше був запропонований датським ортопедом Per-Ingvar Branemark у 1950 році для визначення процесів взаємодії металевого імплантату з оточуючою кістковою тканиною [296]. Чисельні дослідження показали, що остеointegraція залежить як від якості кісткової тканини, зокрема наявності остеопорозу, вікових змін, хвороб опорно-рухового апарату тощо, так і від якості і виду імплантату [191, 312, 313, 352].

Отже, поверхня титанової пластини повинна мати характеристики, які будуть забезпечувати можливість остеointegraції. До них належать фізико-хімічні властивості матеріалу, рельєф поверхні та механічні властивості

пластини [256, 211]. Важливу роль при цьому відіграє вибір матеріалу для виготовлення пластини [211].

Пластини для остеосинтезу в переважній більшості виготовляють з титану марки ВТ1-00 (міжнародний аналог: стандарт США ASTM F 67-89 Grade 1, Grade 2), який відрізняється унікальною біосумісністю, високою пластичністю і достатнім рівнем міцності. Ми також під час моделювання та дослідження використовували пластини з титану ВТ1-00 (міжнародний аналог: стандарт США ASTM F 67-89 Grade 1, Grade 2).

Вплив титанової пластини на організм людини розпочинається одразу від моменту операції і триває протягом декількох місяців, доки остаточно сформується певна імунологічна відповідь [336, 274, 193, 194, 222]. Остеосинтез титановими пластинами викликає запальну реакцію на пошкодження та РСТ, тяжкість яких залежить від ряду чинників: пошкодження тканини, спричиненого травмою і хірургічним втручанням, тривалості операції, ступеня забруднення рани, передопераційного здоров'я пацієнта, хронічних вогнищ одонтогенної інфекції, топографії поверхні і хімічного складу імплантату [76, 84]. Крім того, супутні захворювання, такі як імунодефіцити, цукровий діабет, ниркова недостатність, захворювання серця та легень, куріння і ожиріння також підвищують ризик розвитку інфекції після операції; в результаті виникає потреба тривалого післяопераційного дренивання рани і сповільнюється формування гематоми [291].

Остеосинтез титановими пластинами викликає пошкодження тканин. Основними ознаками тканинної відповіді є: травма, взаємодія кров/матеріал, утворення тимчасової матриці, гостре та хронічне запалення, утворення грануляційної тканини, РСТ, фіброз, оссифікація.

Після остеосинтезу у результаті некроза та дистрофії клітин і тканин вивільняються токсичні продукти, а також вазоактивні та хемотаксичні речовини, які викликають розширення кровоносних судин, підвищення проникності капілярів для рідкої частини крові, розвиток набряку та появу ПЯЛ у ділянці запалення. На цьому етапі важливу роль відіграють тромбоцити та тучні клітини. Тромбоцити активуються і розпочинається їх агрегація, що призводить до коагуляції крові. Цей процес завершується утворенням гематоми, яка інфільтрується макрофагами та іншими запальними клітинами (гранулоцити, лімфоцити і моноцити), функцією яких є запобігання розвитку інфекції, а також секреція цитокінів та факторів росту, що забезпечують розвиток запальної клітинно-опосередкованої реакції, відновлення кісткової тканини та ангіогенез [280, 295]. Тучні клітини продукують вазоактивні аміни та взаємодіють з нейтрофілами, еозинофілами, лімфоцитами. Позаклітинне вивільнення вмісту специфічних гранул ПЯЛ активує систему комплемента в

сироватці та генерує хемотаксичний агент C5a, активує хемотаксис макрофагів, взаємодіє з IgG та IgA, калікреїн-кініновою системою, системою згортання та фібринолізу, фактором Хагемана, викликає дегрануляцію тучних клітин тощо [355].

Початкова гостра запальна реакція запускається після пошкодження судинної складової тканини та взаємодії кров/матеріал [226]. Одразу після травматизації васкуляризованої тканини на місці імплантації утворюється тимчасова матриця, яка складається із запальних клітин, фібрину та ендотеліальних клітин. Мітогени, цитокіни та фактори росту, які вивільняються в тимчасовій матриці, впливають на процеси загоєння рани [317, 331]. Компоненти тимчасової матриці ініціюють процеси розсмоктування, реорганізації та відновлення [331]. У процесі гострого запалення головною функцією нейтрофілів/макрофагів є фагоцитоз мікроорганізмів та чужорідних матеріалів [226].

Вірогідність поглинання біоматеріалів сильно залежить від властивостей матеріалу. Як правило, біоматеріали не поглинаються мікрофагами/макрофагами через невідповідність розміру. Деякі біоматеріали, в яких має місце фагоцитоз, покриваються природними речовинами – сироватковими факторами, відомі як опсоніни. Ці опсоніни розпізнаються тканиною господаря і провокують деградацію. Більш того, цей процес деградації не включає в себе поглинання матеріалу, але призводить до позаклітинного вивільнення лейкоцитарних продуктів при спробі резорбції біоматеріалу [281, 217].

Нейтрофіли вивільняють ферменти, кількість яких залежить від розміру частинки біоматеріалу, що дозволяє припустити, що активація запальної реакції в тканині залежить від розміру пластини та її матеріалу, який фагоцитується або нефгоцитується.

Постійне запалення у ділянці остесинтезу викликає хронічне запалення. Фізико-хімічні властивості біоматеріалу та рухомість пластини можуть сприяти хронічним запальним процесам. Наявність лімфоцитів, плазматичних клітин, моноцитів та макрофагів у місці імплантації характеризує хронічний перебіг. Макрофаги при цьому запаленні відіграють важливу роль, тому що обробляють та представляють антиген імунокомпетентним клітинам, ініціюючи імунну відповідь [111].

Утворення грануляційної тканини розглядають процесом загоєння запального процесу. Початок формування грануляційної тканини залежить від місця та розміру пошкодженої тканини, переважно цей період настає в 3-5 день після остесинтезу.

РСТ характеризується наявністю ГКСТ та компонентів грануляційної тканини. Склад РСТ визначають фізичні та хімічні властивості використаного біоматеріалу [85]. РСТ з розвитком грануляційної тканини вважається нормальною відповіддю на загоєння ранової поверхні [78].

Anderson у своїй роботі згадує, що РСТ на місці імплантації можна контролювати за допомогою поверхневих властивостей біоматеріалу, форми імплантату та співвідношенням між площею поверхні та об'ємом імплантату, а також типу реактивності організму [86].

Кінцевою стадією реакції організму на остеосинтез є фіброз або фіброзна інкапсуляція. Репарація після операції зазвичай включає два процеси: регенерація та заміна сполучної тканини, що включає фіброзну капсулу. Процес контролюється проліферативною здатністю клітин та стійкістю тканинної структури місця імплантації [171, 197].

Окремі дослідники повідомляють проте, що у ході своїх гістологічних досліджень невдалих дентальних імплантатів постійно спостерігали металеві частинки всередині остеоінтегрованої кісткової тканини, які з'явилися в результаті корозії через втому металу [177]. Подібним чином Olmedo et al. виявили макрофаги, заповнені металопоподібними частинками в періімплантній м'яких тканинах, що вказує на виникнення корозійних процесів [265]. Мікροхімічний аналіз металічних частинок всередині макрофагів з використанням рентгенівської дисперсії підтвердив наявність титану. Примітно, що найбільша кількість макрофагів, заповнених металевими частинками поблизу поверхні металу, ніж на більш віддалених ділянках.

У численних літературних дослідженнях також описують гістологічні ознаки запальної реакції та присутність металевих іонів/часточок у тканинах, прилеглих до ортопедичних та хірургічних протезів, виготовлених з титану або титанового сплаву [207]. Корозія є не тільки локальною проблемою, оскільки частки, виділені в ході цього процесу, можуть мігрувати у віддалені ділянки організму. Тому це питання представляє особливий інтерес для досліджень біосумісності.

Титанові пластини можуть також викликати алергічну реакцію, яка характеризується як реакція гіперчутливості IV типу [330, 172]. Сенсibiliзація виникає під час першої експозиції титаном, після наступної експозиції з достатньою концентрацією іонів металу слідує імунна відповідь. Для того, щоб стати алергенами, іонам титану необхідно зв'язатися з нативними білками для утворення антигенних гаптенових комплексів. Ці комплекси потім обробляються антиген-презентуючими клітинами та представляються Т-клітинам [182]. Класичними ознаками гіперчутливості IV типу на іони титану є шкірний алергічний контактний дерматит, який проявляється свербіжем,

набряком та еритемою, у деяких більш важких випадках виникають пухирці та пухирі.

В організмі титанова пластина вступає в контакт з водою, кров'ю і білками, обмежуючи безпосередній контакт між пластиною і прилеглою до неї тканиною, внаслідок чого під імплантованим компонентом утворюються мертві простори [38, 2, 144]. Імплантоване чужорідне тіло потребує менше організмів для розвитку інфекції, а це визначається саме наявністю мертвих просторів (імунодефіцитних зон), кількість яких збільшується з індексом шорсткості поверхні титанової пластини. Питанню шорсткості поверхні титанових пластин присвячено досить небагато досліджень.

Значна кількість авторів повідомляє, що поверхня титанових пластин повинна бути шорсткою та пористою, що забезпечує надійну механічну фіксацію в кістці, а значить сприяє кращій консолідації уламків [83, 310, 314]. Проте на успіх загоєння переломів впливає не тільки надійна фіксація уламків, але й наявність постоперативних ускладнень пов'язаних з бактеріальним обсіменінням [154].

Ми вважаємо, що шорсткість поверхні пластини можна розглядати в якості ретенційних пунктів для бактеріальної адгезії, що може бути однією з основних причин ускладнень після операції титан остеосинтезу [31, 286]. Металеві пластини, що використовуються для фіксації переломів, роблять прилеглі тканини вразливішими до бактеріальної колонізації, оскільки створюють сприятливі умови для бактеріального прикріплення до своїх поверхонь, а також уповільнюють імунологічні реакції на проникнення мікроорганізмів [241]. Тому у ході наших досліджень ми проаналізували титанові пластини з різною шорсткістю поверхні на здатність затримувати мікроорганізми [31].

У результаті ми отримали, що існує безпосередній зв'язок між рельєфом поверхні імплантованої пластини і мікроорганізмами [31]. Зокрема *Candida albicans* має потужну здатність прилипати до поверхні пластин.

У разі коли бактерії забруднюють операційне поле, вони можуть утворювати на поверхні імплантату біоплівку [199]. Бактеріальні біоплівки є частою причиною хронічних інфекцій, в тому числі хронічних ранових інфекцій та імплантат-асоційованих кісткових інфекцій, в тому числі хронічних ранових інфекцій [209, 344, 272, 240, 75, 186]. Найпоширенішим мікроорганізмом, який спричиняє гострі та хронічні інфекційні процеси є *S. aureus* (метицилін чутливий або стійкий), а також коагулазонегативний стафілокок [257].

Samrossia et al. показують, що дві третини імплантат-асоційованих інфекцій викликають *S. aureus* та *S. epidermidis* [116]. Бактерії, як правило,

накопичуються у вигнутих ділянках поверхні пластини, максимізація контакту кістки і поверхні пластини дозволяє зменшити вплив навколишнього середовища [347]. *Vraem et al.* також показали, високу чутливість пористих покриттів до утворення біоплівки, що може корелювати зі зростаючою шорсткістю поверхні [109]. Було відзначено, що бактеріальна адгезія лінійно корелює з шорсткістю поверхні пластини для чистого титану або сплавів титану, в той час як хімічно модифіковані титанові поверхні показують відхилення від цих показників, залежно від штамів бактерій [185, 166].

Оптимальні комбінації дизайну титанової пластини і властивостей її поверхні (гладкої або грубої поверхні, що визначає наявність або відсутність мертвих зон у межах пластини) можуть призвести або до підвищення резистентності до інфекційних чинників, або сприяти бактеріальній адгезії [185]. Модифікація поверхні титанової пластини з метою пригнічення або зниження первісної бактеріальної адгезії може запобігти утворенню біоплівки, покращуючи результати лікування [164].

Проте результати дослідження *Moriarty* та *Hayes* свідчать про те, що в оптимальних умовах не існує суттєвої різниці між різними матеріалами або топографією їх поверхні (індекс шорсткості) стосовно імплантат-асоційованих інфекцій [255, 254, 192, 117, 132, 233]. Дані, отримані у нашому дослідженні, збігаються з результатами дослідження *T.F. Moriarty* та *Hayes* [31].

Існуючі титанові пластини відрізняються не тільки наявністю мікрорельєфу, але й формою та розмірами [106].

Однією з перших пластин для лікування переломів НЩ була геометрично замкнута чотирикутна пластина з алюмінію, що кріпилася кістковими гвинтами на нижньому краї НЩ через екстраоральний доступ [229]. Проте цей спосіб не набув подальшої популярності.

*Michelet et al.* були першими, хто представив мініатюрну гвинтову пластини, яку можна вважати першим прототипом сучасних мініпластин. Мініпластини 4 мм шириною та 12, 18 і 25 мм довжиною, були зафіксовані двома-чотирма гвинтами довжиною 5-7 мм, кожен з діаметром 1,5 мм. Проте мініпластини не були зроблені з титану, а з віталіуму, сплав, що містить 60% кобальту, 20% хрому, 5% молібдену та інші елементи [249]. Автори, ймовірно, були першими, хто припускав, що пластини повинні бути злегка вигнуті, щоб вони відповідали зовнішній косій лінії для фіксації ангулярних переломів.

Згодом *Champy et al.* вдосконалили пластину *Michelet*, і на сьогодні це класичний метод лікування ангулярних переломів, який полягає у використанні для фіксації уламків прямих міні пластин [119].

ЗАТ «Конмет» (РФ, Москва) пропонує титанові пластини: прямі на 4, 6 і 8 отворів, L-подібні ліві і праві, довгі і короткі, T-подібні довгі, короткі і



подвійні, Y-подібні довгі і короткі, X-подібні довгі і короткі, C-подібні довгі і короткі, сітчасті пластини, пластини типу «змійка». У всіх пластин відсутня будь-яка наноструктурована поверхня [23].

Мозгова С.В. під час своїх досліджень використовувала Y- або X-подібні пластини з подовженою базою, дві прямі паралельні пластини або ангулярну, яка накладається якнайвище по відношенню до нижнього краю щелепи, в проекції зовнішньої косої лінії і ретромолярної області [43]. Пластини з подовженою базою вона використовувала при площинних переломах, коли є розщеплення щелепи і поверхня зламу має велику площу. Для фіксації відламків при переломі в області кута використовувала розроблену ними П-подібну пластину, яка за принципом дії аналогічна двом паралельно розташованим пластинам, однак наявність сполучної планки збільшує її жорсткість (момент інерції пластини П-подібного січення в 22 рази більше, ніж двох прямих пластин) [43].

Клевцовою Н.А. та Клевцовим Г.В. була розроблена титанова пластина прямокутної форми із закругленими контурами довжиною 46,4 мм, товщиною 0,6 мм, в ній було 6 отворів діаметром 1,7 мм на однаковій відстані один від одного, ширина пластини в області отворів становила 4,4 мм, між отворами - 3,0 мм. Проте дана міні-пластина була виготовлена з наноструктурованого титану марки Grade-4 та з відсутністю макрорельєфу на тильній поверхні пластини.

Носов Є.В. та ін. запропонували пластину з наноструктурованого титану марки Grade-4 для остеосинтезу НЩ, яка має прямокутну форму з округлими контурами довжиною 46,4 мм, товщиною 0,6 мм, в ній 6 отворів діаметром 1,7 мм на однаковій відстані один від одного, ширина пластини в області отворів становить 4,4 мм, між отворами - 3,0 мм. На тильній (яка контактує з кісткою) поверхні пластини є рельєф у вигляді квадратних виїмок розмірами 0,1 на 0,1 мм, глибиною в 0,1 мм і відстанями між сусідніми виїмками в 0,1 мм, орієнтовані паралельно довжині і ширині пластини. За даними авторів рельєфна поверхня дозволяє посилити просторову стабільність титанової пластини не тільки за рахунок фіксації її гвинтами, а й процесу репаративного остеогенезу на поверхні пластини і в структурах рельєфу за рахунок osteointegration (Пат. 2383654 Валієв Р. З., Семенова І. П., Якушина Е. Б., Салімгарєєва Г. Х., 2008) [8].

Farmand для лікування переломів НЩ запропонував використовувати тривимірні (3D) міні пластини [155, 157]. Їх геометрія заснована на принципах чотирикутника та концептуально забезпечує стійкість у трьох вимірах і стійкість до сил, зберігаючи при цьому низький профіль і ковкість [179]. Було виявлено, що фіксація переломів кута НЩ з використанням квадратних 3D-

мініпластин розміром 2,0x2,0 мм, товщиною до 1,0мм була передбачуваною [159, 278]. Пластини адаптовані до кістки відповідно до принципів Champy та закріплені моно кортикальними саморізними гвинтами. 3D-мініпластини мають певні переваги, пов'язані з апаратним забезпеченням, порівняно зі звичайними міні пластинами [157, 159, 179, 97, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Одна з переваг – це простота у використанні та економія часу. Ще однією перевагою є спрощена адаптація до кістки, без спотворення або переміщення переломів, а також одночасна стабілізація як на верхньому, так і нижньому кордонах [156]. Хоча експериментальні дослідження підтвердили адекватну біомеханічну стійкість 3D-мініпластин, лише кілька контрольованих клінічних досліджень повідомляли про досвід використання цих пластин при лікуванні ангулярних переломів НЩ [79, 213, 97, 208]. Деякі автори висунули гіпотезу, що використання 3D-мініпластин для лікування несприятливого ангулярного перелому НЩ буде більш стійке та з меншою кількістю ускладнень, ніж остеосинтез з фіксацією одночасно двома звичайними пластинами на НЩ [82].

Choi et al. проводили остеосинтез пластинами з чотирма отворами та фіксації монокортикальними гвинтами діаметром 2,0мм, довжиною 5мм у ділянці зовнішньої косої лінії [122].

Naug et al. також використовували пластини з чотирма отворами, що кріпилися монокортикальними гвинтами на верхньому кордоні НЩ та біокортикальними на нижньому: верхня тонша – нижня товща компресійна пластини, або верхня товща компресійна – нижня тонша пластини, або верхня та нижня тонкі мініпластини [188].

В поточній практиці для фіксації ангулярних переломів НЩ використовують різні комбінації трансорально розміщених мініпластин, закріплених монокортикальними гвинтами [79]. Проте стандартною технікою стала фіксація за допомогою звичайної прямої міні пластини [303].

Протягом трьох десятиліть різноманітні дослідження зробили свій внесок в уявлення про біомеханічні принципи, що обумовлюють поведінку НЩ під час її нормальної роботи. Двовимірні моделі демонструють напругу на рівні зубного ряду та компресію на нижній край НЩ, тимчасом як тривимірний підхід включає також сили жувальної мускулатури на балансуєчій стороні під час жування.

Велика кількість фундаментальних досліджень, які оцінюють величину сили м'язів, засновані на вимірюванні сили залежно від площі поперечного перерізу кожного м'яза.

Weber розраховував фізіологічний переріз шляхом ділення ваги м'язів у грамах на середню довжину м'язового волокна в сантиметрах помножену на

питому вагу м'язової речовини [335]. Він стверджував, що площа поверхні в 1 см<sup>2</sup> будь-якого жувального м'язу може витримати приблизно 10 кг сили. У результаті він виявив наступні середні площі поверхні: temporalis – 8,008 см<sup>2</sup>, masseter – 7,458 см<sup>2</sup>, а medial pterygoid – 3,901 см<sup>2</sup> [1].

Gysi вимірював силу на квадратних паперових схемах поперечних перерізів жувальних м'язів, та отримав наступні середні результати: masseter – 3,87 см<sup>2</sup>; internal pterygoid – 2,3 см<sup>2</sup>; temporalis – 4,3 см<sup>2</sup> [1]. Проте в його дослідженні не вазано чи це середні значення для м'язів з обох сторін.

Freisfeld розраховував фізіологічний поперечний переріз м'язів трупів мертвнонароджених, роблячи розріз перпендикулярно продольній лінії м'язу через товщу частину м'яза. Потім окружність поверхні перерізу була відбита на шматку картону [1]. Отриману фігуру вирізали, зважували та порівнювали з вагою, висічених з того ж картону, інших ділянок. Freisfeld визначив, що поперечний переріз temporalis – 1,2 см<sup>2</sup>, masseter – 1,37 см<sup>2</sup>, medial pterygoid – 0,72 см<sup>2</sup>.

Використовуючи ці розрахунки фізіологічних перерізів жувальної мускулатури, Schnabel також зробив розріз перпендикулярно через найглибші частини м'язу [1]. Потім він притиснув поверхню поперечного перерізу разом із спеціальними вимірювальними інструментами до еліптичної форми. Після цього він розрахував розмір поперечного перерізу за формулою для еліптичної області. Schnabel таким чином виконував розрахунки поперечних перерізів м'язів на семи препаратах та отримав наступні значення: temporalis – 4.4588-11.8064 см<sup>2</sup>, masseter – 7.4732-15.072 см<sup>2</sup>, medial pterygoid – 3.9564-10.205 см<sup>2</sup>.

Mainland та Hiltz намагалися виміряти напрями, відносні величини і приблизні абсолютні величини сил m.masseter (поверхнева та глибока частини), m.internal pterygoid та m.temporalis (передні та задні пучки) [1]. Їх метод включав визначення поперечного перерізу за допомогою чорнильного відбитку перпендикулярного до всіх м'язових волокон перерізу. Зображення відбивалося на папері, вирізалось та зважувалося; оцінка абсолютної сили проводилася на базі значення 10 кг/см<sup>2</sup>.

Ebert розраховував фізіологічний поперечний переріз жувальних м'язів у 6 людських трупів. Він поділив м'язи на ізольовані м'язові волокна. Волокна були спресовані в прямокутну виїмку на края дерев'яної пластини. Таким чином, можна було одразу встановити область, покриту волокнами [1]. Ця область, а саме фізіологічний переріз м'язів варіював від 7 до 15 см<sup>2</sup>, із середнім значенням 11 см<sup>2</sup>. З цих фігур він оцінив силу м'язів та визначив, що вона дрівнює 110кг.

Оскільки фізіологічний поперечний переріз м'язу становить суму поперечних ділянок м'язових волокон, слід зазначити, що в цих методах не

можна бути впевненими, що всі м'язові волокна включені в розрахунок сили м'язів. Тому їх результати слід розглядати лише як оцінку фактичної м'язової сили.

Виходячи з цих принципів, існують різні методи фіксації пластин для вирішення проблеми зміщення уламків.

Під час КМ НЩ ми використовували значення сил та напрямлень жувальних м'язів за Weber, так як урахування векторів м'язової тяги має значні переваги над традиційними підходами до вивчення оптимальних методів остеосинтезу [18, 32].

Фіксація ангулярних переломів НЩ є біомеханічно складною, оскільки основна ділянка, яка сприймає та протидіє навантаженню, порушена [129]. Тому для обґрунтування найбільш оптимального методу фіксації нами було використано КМ в програмі ANSYS Workbench за допомогою МКЕ [15, 16].

Аналіз кінцевих елементів – це метод чисельного аналізу, який дозволяє визначати переміщення, напруги та деформації над неправильним твердим тілом, враховуючи складну поведінку матеріалу та умови навантаження, що накладаються на це тіло. Аналіз напруги, отриманий під час моделювання МКЕ щелепно-лицевих кісткових структур, може надати інформацію про взаємодію між пластиною та кісткою при нормальному функціонуванні пацієнта [221, 94, 95, 149, 150, 151].

Попередні дослідження показали доцільність та ефективність моделювання за допомогою МКЕ для захоплення унікальної та складної біомеханіки деформації ангулярних переломів НЩ [221, 237, 210].

В нашому дослідженні ми оцінили та порівняли біомеханічну поведінку різних систем фіксації при ангулярних переломах НЩ та визначили найбільш оптимальну з них [15]. Ми проаналізували вже відомі за формою та розміром титанові пластини, серед яких пряма, Y-пластина, пластина-квадрат, але модифіковані з урахуванням значень та напрямлень сил м'язового апарату НЩ та остеопоротичних змін, а також обґрунтували раціональність та доцільність використання розробленої нами  $\pi$ -пластини [32].

Необхідно відмітити, що розглянуті види пластин (пряма та Y) мають практично однакові значення максимальних напружень, але враховуючи, що найбільший зазор між двома частинами щелепи у випадку використання прямої пластини становить 0,75 мм, а у випадку Y-пластини 0,15 мм можна зробити висновок, що друга розглянута пластина забезпечує більшу жорсткість закріплення обох частин, а, отже, у цьому випадку перелом буде краще заживлюватись [32]. Також Y-пластина забезпечує більшу площину контакту в нижній частині щелепи, ніж варіант з прямою пластиною.

Проте пластина-квадрат у порівнянні з Y-пластиною має менше максимальне напруження, а також менший зазор між частинами кістки, які скріплювались пластиною у вигляді квадрату, він складає 0,13 мм, а, отже, саме вона забезпечує більшу жорсткість.

Atik et al. в своєму дослідженні також порівняли пряму, Y- подібну та пластиною-квадрат та визначили, що квадратна пластина забезпечує більшу механічну стійкість, ніж інші, що також підтверджує наше дослідження [96]. Важливим є те, що інші автори також підтверджують доцільність та ефективність використання квадратної титанової 3D- пластини у порівнянні з іншими [99, 98, 289]. Це пояснюється тим, що квадратну пластину можна розглядати як двошарову систему фіксації двома мініпластинами, з'єднаними між собою, що схоже на 3D-пластину. Оскільки гвинти розташовані у вигляді коробки по обидва боки від перелому, утворюється широкуватий платформ, що збільшує стійкість до скручування та згинання по довгій осі пластини [129, 332]. Виникає одночасна стабілізація напруги та компресії у порівнянні зі звичайними міні пластинами [179].

Однак у дослідженнях Atik et al. Y- пластина піддавалась більшому навантаженню, ніж інші системи пластин [96]. Ці дані відрізняються від тих, що отримали ми, але їх можна пояснити достатньо різною формою пластин та розміщенням отворів для гвинтів. Цікавим є той факт, що під час КМ ми помітили, що одна з частин квадратної пластини практично не сприймає навантаження, тому вона була виключена [15]. Отримана у результаті  $\pi$ -пластини мала максимальне напруження 364 МПа, що більше, ніж у пластини-квадрату, але також не виходить за межі текучості титану. Максимальний зазор між відламками, які скріплювала  $\pi$ -пластина становив 0,14 мм, тобто така пластина забезпечує надійну та жорстку фіксацію уламків.

Подібної форми пластина для лікування ангулярного перелому НЩ була описана Мозговою С.В. у її дисертаційній роботі [43]. Проте дана пластина була розроблена без урахування остеопоротичних змін та векторної тяги жувальних м'язів, тому дещо відрізняється.

Зважаючи на те, що комп'ютерне моделювання почали використовувати в хірургічній стоматології відносно недавно, ми не знайшли більше інформації щодо досліджень з використанням  $\pi$ -подібної пластини ні у вітчизняній, ні у зарубіжній літературі. Але результати нашого дослідження підтверджують переваги застосування під час остеосинтезу ангулярного перелому НЩ  $\pi$ -подібної титанової пластини у порівнянні з пластинами іншої форми [15, 202].

Отже, аналізуючи отримані дані та враховуючи поставлені нами задачі, можна зробити висновок, що  $\pi$ -пластина найбільш оптимальна конструкція пластини для металостеосинтезу, тобто вона змодельована з урахуванням сили

тяги жувальних м'язів, остеопоротичних змін, зі зменшеною кількістю металу, забезпечує найбільшу жорсткість та фіксацію уламків НЩ.

## ВИСНОВКИ

У НДР наведено теоретичне узагальнення та вирішення поставленої задачі – морфологоматематичне обґрунтування малоінвазивного металостеосинтезу з урахуванням функції м'язового апарату. Показані морфофункціональні особливості кісткової тканини та мінеральний склад лінії перелому за умов металостеосинтезу та зменшення шкідливого впливу металів для остеосинтезу шляхом створення анатомофункціональних пластин із зменшеною кількістю металу.

1. Титанові пластини є біосумісними та відносно інертними по відношенню до оточуючих тканин. Проте з імунологічної та ранозагоювальної точки зору операція металостеосинтезу запускає каскад реакцій, який виникає паралельно з модульованим запаленням. Основними ознаками тканинної відповіді після проведення металостеосинтезу є травма, взаємодія кров-матеріал, формування попередньої матриці, гостре і хронічне запалення, утворення грануляційної тканини, РСТ, утворення фіброзної капсули та осифікація.

2. При захворюваннях і травматичних ушкодженнях змінюється жорсткість і міцність кісткової тканини, крім того, патологічні процеси призводять до зміни морфології та утворення кістки з аномальною структурою і механічними властивостями, що відрізняється від нормальної кісткової тканини. Остеопороз є основним фактором ризику виникнення переломів. Сучасні дослідження відносять остеопороз до метаболічних захворювань кістяка, при яких відбувається зменшення маси кісток на одиницю об'єму, порушується тонка будівля кісткової тканини. Люди, які страждають від остеопорозу – це, як правило, люди похилого віку, їх кістки загоюються більший проміжок часу, ніж у молоді, а для цього необхідні спеціальні заходи для створення найкращих умов для остеосинтезу. Ось чому досі залишається актуальним розробка нових технологій лікування переломів у людей з остеопорозом.

3. Отримані в ході нашого дослідження результати дають підстави стверджувати, що існує безпосередній зв'язок між рельєфом поверхні імплантованої пластини і мікроорганізмами. Зокрема *Candida albicans* має потужну здатність прилипати до поверхні пластин. Гладкі пластини мають нижчу здатність затримувати мікроорганізми ніж пластини з певною заданою шорсткістю поверхні. Тому пластини для остеосинтезу повинні бути ідеально гладкими.

4. Були проаналізовані методики моделювання контактної взаємодії пружних тіл, розроблена методика чисельного розрахунку НДС системи

«відламки щелепи – пластина». За даною методикою визначені всі налаштування, які необхідно внести в програмний комплекс для точного та найбільш швидкого отримання результату, вони включають спосіб побудови розрахункової сітки, контактів та прикладання навантажень. Також отримана КЕМ, що моделює роботу людської щелепи при заданих навантаженнях. Така модель дозволяє перетворення в модель пошкодженої (зламаної) щелепи. У перспективі можливий аналіз на міцність частини (уламка) щелепи і пристроїв, що фіксують її.

5. Були розроблені титанові пластини різної конфігурації (пряма, Y-пластина, пластина-квадрат та  $\pi$ -пластина) для металостеосинтезу НЩ з урахуванням остеопоротичних змін та векторів дії її м'язового апарату шляхом КМ, визначена найбільш оптимальна серед них, що задовольняє всі поставлені нами задачі.

6. Були визначені максимальні напруження в пластинах, що становлять для прямої пластини – 481 МПа, Y-пластини – 487 МПа, пластини-квадрату – 301 МПа,  $\pi$ -пластини – 364 МПа. Як видно з отриманих значень дані напруження не перевищують межі текучості титану марки VT1, найменші з них виникають в пластині, що має форму квадрату. Проте аналізуючи її НДС можна зробити висновок, що одна з частин квадратної пластини практично не сприймає навантаження, а, отже, виключаючи її, отримуємо, що  $\pi$ -пластина найбільш оптимальна конструкція пластини для метаостеосинтезу, яка задовольняє всі поставлені нами задачі: змодельована з урахуванням сили тяги жувальних м'язів, остеопоротичних змін, зі зменшеною кількістю металу, забезпечує найбільшу жорсткість та фіксацію уламків НЩ (максимальний зазор між відламками становив 0,14 мм).

7. Отримана у результаті досліджень оптимальна титанова  $\pi$ -пластина для металостеосинтезу є універсальною та може застосовуватись для металостеосинтезу переломів НЩ на першому етапі медичної евакуації за умов бойових дій.  $\pi$ -пластина покращить зростання переломів НЩ із збереженою функцією жування та цілісністю опорно-рухового апарату.



## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Ортопедическая стоматология [Текст] / Н.Г. Аболмасов, Н.Н. Аболмасов, Б.А. Бичков, А. Аль-Хаким. - Москва: МЕДпресс-информ; 2013. - 512 с.
2. Алавердов В.П. Применение конструкций из биорезорбируемых материалов для фиксации костных фрагментов в челюстно-лицевой хирургии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: дис. канд. мед. наук: 14.00.21 : защищена 2005 / Алавердов Владимир Павлович. – М., 2005. – 103с.
3. Афанасьев, В.В. Травматология челюстно-лицевой области [Текст]: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 256 с.
4. Теорія пружності Частина 1 [Текст] / А.Є., Бабенко, М.І. Бобир, С.Л. Бойко, О.О. Боронко. - К.: Основа, 2009. - 244 с.
5. Байриков И.М. Анализ уровня социализации больных с переломами нижней челюсти [Текст] / И.М. Байриков, А.Л. Савельев, С.А Сафаров// В: Котельникова Г.П., Трунина Д.А, редакторы. Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных трудов, посвященный 45-летию стоматологического образования в СамГМУ; 2011; Самара. Самара: ООО «Офорт»; ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России. - 2011, с. 78-79.
6. Белоус И.М. Биометрические аспекты хирургической тактики комплексного лечения сочетанной травмы челюстно-лицевой области [Текст]: дис. канд. мед. наук: 14.00.27 : защищена 2005 / Белоус Инна Михайловна. - В.Новгород: Новгород. - 2005. - 173 с.
7. Бруяка В.А. Инженерный анализ в Ansys Workbench [Текст] / В.А. Бруяка, В.Г. Фокини, Я.В. Курвева. - Самара : Самар. гос. техн. ун-т, 2013. - 148с.
8. Пат. № 2383654 Российская Федерация, МПК С22F 1/18, В82В 3/00. Наноструктурный технически чистый титан для биомедицины и способ получения прутка из него [Текст] / Валиев Р.З., Семенова И.П., Якушина Е.Б.,

Салимгареева Г.Х., заявитель и патентообладатель УфГАТУ. опубл. 10.03.2010 Бюл. № 7. – 3 с.: ил.

9. Варес, Я.Е. Біодеградуєчі системи фіксації у травматології щелепно-лицевої ділянки: історія, сучасність, перспективи [Текст] / Я.Е. Варес, О.М. Луночкіна // Практична медицина, 2011. - №4(17). – С.36-42.

10. Васильев А.М. Сравнительная оценка хирургических методов лечения переломов нижней челюсти в области угла [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.21/ Тверь: Тверская гос. мед. ак. федерал. агенства по здрвоохр. и соц. Развитию, 2006. - 16 с.

11. Герцен Г.И. Проблемы остеосинтеза над мышечковых переломов бедренной кости в пожилом и старческом возрасте [Текст] / Г.И. Герцен, А. Малкави // Літопис травматології та ортопедії, 2003. - №1. - С. 54-56.

12. Глушков, И.А. Механические свойства нижней челюсти в возрастном аспекте. / И.А.Глушков // Биомеханика. Рига, 1975. - Вып. 13. - С. 85-87.

13. Гречаніна Ю.Б. Спадкові захворювання і остеопороз [Текст] / Ю.Б. Гречаніна, О.Я. Гречаніна, О.П. Романенко. - Харків: ХНАДУ, 2011. - 616 с.

14. Гудименко О.О., Кузенко Є.В., Линдін М.С. Сучасний погляд на остеосинтез (оглядові тези). В: Твердохліб ІВ, редактор. Теорія та практика сучасної морфології : зб. наук. робіт. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Дніпропетровської (Катеринославської) школи морфологів, 5-7 жовтня 2016; Дніпро: ДЗ «ДМА МОЗ України»: 2016. - С. 44-46.

15. Гудименко О.О., Кузенко Є.В., Скиданенко М.С., Карпенко Л.І., Сікора В.В.  $\pi$ -пластина як найкраща пластина для остеосинтезу ангулярного перелому нижньої щелепи.

16. Гудименко ОО, Кузенко ЄВ. 3D технології у лікуванні ангулярних переломів нижньої щелепи.

17. Гудименко О.О., Кузенко Є.В. [Текст] Порівняння методів виготовлення титанових пластин для металостеосинтезу. В: Погорєлов М.В., редактор. Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: зб. тез доповідей.

Матеріали V Міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених; 20-21 квітня 2017; Суми: СумДУ: 2017. - С. 487.

18. Гудименко О.О, Кузенко Є.В, Романюк А.М. [Текст] Розробка титанових пластин для металостеосинтеза нижньої щелепи з урахуванням функції м'язового апарату. В: Погорелов МВ, редактор. Перспективи розвитку медичної науки і освіти: зб. тез доповідей. Матеріали Всеукр.наук.-метод. конф., присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету; 16-17 листопада 2017; Суми: СумДУ: 2017. - С. 77.

19. Дудко О.Г. Osteosинтез переломів кісток полімерними конструкціями, що розсмоктуються (огляд літератури) [Текст] / О.Г. Дудко // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2011. - №1. – С.80-85.

20. Ешиев А.М., Инновационные методы и технологии экстраорального остеосинтеза нижней челюсти при применении сплавов с эффектом памяти формы и мини-пластины [Текст] / Н.М. Мырзашева, А.М. Ешиев // European research. – 2015. - №9(10).- С38-40.

21. Кадурін О.К. Біофізичні властивості компактної кісткової тканини [Текст] / О.К. Кадурін, Вирва О.Є., Леонтєва Ф.С. - Харків: Прапор, 2007. - 136 с.

22. Калашников А.В. Osteoporoz и репаративная регенерация костей при переломах [Текст] / А.В. Калашников // Літопис травматології та ортопедії. – 2001. - №4. – С. 49-51.

23. Комелягин Д.Ю., Рогинский В.В. Набор титановых имплантатов для черепно-челюстно-лицевого остеосинтеза. Руководство по применению. [Текст] : Москва: ЗАО «Конмет», - 2001. - 18с.

24. Комлев С.М. Биокерамика на основе фосфатов кальция [Текст] / С.М. Комлев, В.С. Баринов. – М.: Наука, 2005.- 204с.

25. Король М.Д. Пропедевтика ортопедической стоматологии [Текст] / М.Д. Король. - Винница: Нова Книга, 2012. - 275с.

26. Коротких Н.Г., Применение титановых конструкций с наноструктурным биопокрывом в комплексном лечении переломов нижней челюсти. [Текст] /

Н.Г. Коротких, Д.Ю. Бугримов, О.Е. Ларина, И.В. Степанов, И.Н. Станислав // Российский стоматологический журнал. – 2012. - №3, - С. 16-18.

27. Косяков А.Н. Биосовместимость материалов эндопротеза нового поколения при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава [Текст] / А.Н. Косяков, О.А. Розенберг, В.К. Бондарь, К.А. Гребенников, С.В. Сохань, Н.В. Ульянович // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2010. - №4. – С. 105-115.

28. Крищук М.Г. Оцінка адекватності імітаційної моделі напружено-деформованого стану сегмента кінцівки з фіксацією перелому стержневим апаратом зовнішньої фіксації. [Текст] / М.Г. Крищук, М.С. Шидловський, А.М. Лакша, В.О. Єщенко // Вісник НТУУ КПІ "Машинобудування". – 2011. - №61. – С. 76-80.

29. Крюков В.Н. Топография силовых напряжений в костях при травме: Атлас. [Текст]: Барнаул: Алт. Книжное изд- во., 1977. - 174 с.

30. Кузенко Є.В., Гудименко О.О., Скиданенко М.С, Покотило В.М., Линдін М.С., Сікора В.В., винахідники; Сумський державний університет, патентовласник. Пристрій для отримання зразків кісток і твердих тканин зубів. Патент України заява №У201803122 від 2018 бер. 26.

31. Кузенко Є.В. Оцінка прилипання *Staphylococcus epidermidis* і *Candida albicans* до титанових пластин із різним ступенем шорсткості [Текст] / Є.В. Кузенко, О.О. Гудименко, І.В. Трейтяк, Л.В. Голобородько, С.С. Некрасов, О.В. Біда, та ін. // Новини стоматології. – 2017. - №1(90). – С. 87-91.

32. Кузенко Є.В., Скиданенко М.С., Павленко І.В., Дяченко О.О., Гудименко О.О., Дем'яненко М.М., та ін. Напружено-деформований стан пластин та щелепи при ангулярному переломі нижньої щелепи. Новини стоматології. 2018. ; .

33. Лаврищева Г.И. Морфологические особенности приживления аллокости [Текст] / Г.И. Лаврищева // Биоматериалы. – 2006. - №5. – С. 36-40.

34. Левенець О.К. Медико-соціальна експертиза при травмі щелепно-лицевої ділянки. Військово-лікарська експертиза в збройних силах України

[Текст] / О.К Левенець, І.М. Матрос-Таранець, Д.К. Каліновський. - Донецьк: ДонДМУ 2002. - 170 с.

35. Макеев В.Ф. Особенности розподілу силових навантажень на суглобові головки нижньої щелепи під дією жувального навантаження в модельному експерименті / В.Ф. Макеев, В.Я. Шибінський // Новини стоматології. -2007. - №2. – С. 40-43.

36. Маланчук В.О. Особенности застосування біорезорбтивних фіксаторів при переломах лицевого черепа в різних анатомо-функціональних зонах. [Текст] / В.О. Маланчук, О.О. Астапенко, А.В. Копчак // Наукові дискусії. Укр Мед Часопис. 2013. - №5(97). – С. 156-159.

37. Маланчук В.О. Імітаційне комп'ютерне моделювання в щелепно-лицевій хірургії. [Текст] / В.О. Маланчук, М.Г. Крищук, А.В. Копчак. – К.: Видавничий дім «Асканія», 2013. - 231 с.

38. Маланчук В.О. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: підручник [Текст] : у 2 т., Т. 2 / В.О. Маланчук, І.П. Логвиненко, Т.О. Маланчук, О.Л. Ціленко. - Том 2. Київ: ЛОГОС; 2011. - 608 с.

39. Мальшева Н.М. Оценка эффективности использования пористой корундовой керамики для устранения дефектов в челюстно-лицевой области [Текст] / Н.М. Мальшева, В.Б. Огородников // Стоматология: научно-практический журнал. – 2008. №87(1). – С. 22-26.

40. Марочник стали и сплавов. Характеристика материала ВТ1-1 [Електроний ресурс]. Харьков: марочник стали и сплавов Режим доступу: [http://www.splav-kharkov.com/mat\\_start.php?name\\_id=1284](http://www.splav-kharkov.com/mat_start.php?name_id=1284) [оновлено 2018 фев 25; цитировано 2018 апр 27].

41. Матрос-Таранец І.Н. Локальные мышечные дисфункции при переломах костей лицевого черепа. / І.Н. Матрос-Таранец, А.І. Альваамлех, І.Х. Дуфаш, Т.Н. Хахелева, Ю.А. Никаноров, А.Р. Абед Этер. - Донецьк: ДонГМУ, 2003. - 142с.

42. Мирсаева Ф.З. Оптимизация комплексного лечения переломов нижней челюсти. Институт стоматологии [Текст] / Ф.З. Мирсаева, А.А. Изосимов // Газета для профессионалов. – 2010. - №2. – С. 6-7.

43. Мозговая С.В. Накостный остеосинтез титановыми минипластинами при лечении больных с переломами нижней челюсти [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.21/ Пермь: Пермский гос. ун-т, 1994. - 20с.

44. Музиченко П.Ф. Проблеми біоматеріаловедення в травматології та ортопедії [Текст] / П.Ф. Музиченко // Травма. – 2012. - №1. – С.94-98.

45. Нагиев Э.Р. Аллотрансплантация костей при замещении дефектов нижней челюсти: Биохимические, рентгенологические и морфологические аспекты. [Текст] / Э.Р. Нагиев, Ф.Э. Исмаилова, С.Э. Нагиева. - Saarbrücken (Germany): LAP Lambert Academic Publishing Heinrich-Böcking-Str., 2012. - 148 с.

46. Нагиев Э.Р. Биохимические механизмы аутопластики дефектов нижней челюсти [Текст]/ Э.Р. Нагиев, А.Н.Чудинов, С.Э.Нагиева. - Saarbrücken (Germany): LAP Lambert Academic Publishing Heinrich-Böcking-Str., 2012. - 134 с.

47. Нагиева С.Э. Перспективы трансплантации костной ткани при замещении дефектов нижней челюсти (Обзор литературы) [Текст] / С.Э. Нагиева, Ф.Э. Исмаилова, Э.Р. Нагиев // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. - №4. – С.69-77.

48. Панкратов А.С. Совершенствование методов оперативного лечения больных с переломами нижней челюсти и их осложнениями [Текст] : дис. ... канд. мед. наук. 14.00.21/ Панкратов Александр Сергеевич. - М.: Рос. гос. мед. ун-т, 2005. - 296 с.

49. Плотников Н.А. Костная пластика нижней челюсти [Текст] / Н.А. Плотников. – М.: Медицина, 2003. - 136 с.

50. Поворознюк В.В. Возрастные аспекты структурно-функционального состояния костной ткани населения Украины [Текст] / В.В. Поворознюк // Остеопороз и остеопатии. – 2000. - №1. – С.15-22.

51. Поворознюк В.В. Остеопороз на Украине [Текст] / В.В. Поворознюк, Е.П. Подрушняк, Е.В. Орлова, И.Д. Коштура, Е.И. Баяндина. – К.: Ин-т геронтологии АМН Украины, 1995. - 48 с.
52. Поворознюк В.В. редактор. Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение). Киев: "Книга Плюс"; 2001. Часть 2, Глава 13, Остеопороз позвоночника: механизмы развития, факторы риска, клиника, диагностика, профилактика и лечение; с. 272-304.
53. Посохова В.Ф. Инъекционный биорезорбируемый кальцийфосфатный материал для восстановления дефектов костной ткани - "Клипдент-цем" : Часть I. Разработка и лабораторный [Текст] / В.Ф. Посохова, В.В. Чуев, В.А. Шатерникова, В.П. Чуев // Институт стоматологии. – 2012. - №1. – С. 126-127.
54. Савельев А.Л. Эпидемиология травматических повреждений челюстно-лицевой области за последние 15 лет по данным клиники челюстно-лицевой хирургии СамГМУ [Текст] / А.Л. Савельев, М.Г. Самуткина, И.М. Федяев, И.И. Фишер // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. Приложение. – 2011. - №1. – С.67.
55. Савельев А.Л. Клинико-функциональное обоснование лечения больных переломами нижней челюсти с использованием индивидуальных на костных пластин [диссертация]. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.14 / Савельев Александр Леонидович. - Самара: Самар. гос. мед. ун-т; 2012. - 182 с.
56. Сомов А.А. Остеосинтез рассасывающимся металлом [Текст] / А.А. Сомов // Хирургия. – 1956. - №1. – С. 36-42.
57. Тимофеев А.А. Накостные потенциометрические показатели при остеосинтезе нижнечелюстной кости [Текст] / А.А. Тимофеев, Н. Васадзе // Современная стоматология. – 2014. - №2. – С.45-51.

58. Тимофеев А.А. Гальванические проявления в полости рта [Текст] / А.А. Тимофеев // Современная ортопедическая стоматология. – 2012. - №18. – С. 72-75.
59. Тимофеев А.А. Клиническая классификация гальванических проявлений, возникающих в полости рта [Текст] / А.А. Тимофеев // Современная стоматология. – 2011. - №5(59). – С.59-63.
60. Тимофеев А. А. Основы челюстно-лицевой хирургии [Текст] / А. А. Тимофеев. – М.: «Медицинское информационное агентство», - 2007. - 696 с.
61. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии [Текст] / А. А. Тимофеев. – К.: ООО «Червона Рута-Турс», - 2012. - 1048 с.
62. Тимофеев О. О. Гальванізм і гальваноз, що виникає при наявності металевих включень в порожнині рота: методичні рекомендації [Текст] / О. О. Тимофеев. - К: ТОВ ВП «Едельвейс», - 2012. - 20 с.
63. Тимофеев О.О. Щелепно-лицева хірургія [Текст] / О.О. Тимофеев. – К.: ВСВ «Медицина»,- 2011. - 752 с.
64. Троицкий В. В. Рассасывающийся металлический сплав «Остеосинтезит» как материал для скрепления кости при переломах [Текст] / В. В. Троицкий, Д.Н. Цитрин // Хирургия. – 1994 №4. – С.41-44.
65. Хенч Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей [Текст] / Л. Хенч, Д. Джонс. – М.: Техносфера. - 2007. - 304 с.
66. Черный В.Н. Перспективы применения биodeградирующих сплавов на основе магния в остеосинтезе: Обзоры / Review. [Текст] / В.Н. Черный // Запорожский медицинский журнал. – 2016. - №6(81). С.76-79.
67. Чуйко А.М. Особливості підбору імплантатів з використанням комплексу MIMICS-ANSYS [Текст] / А.М. Чуйко, Р.А. Левандовський, М.М. Угрин, О.Б. Беліков // Новини стоматології. – 2013. - №1. – С.50-55.



68. Чуйко А.Н. Особенности биомеханики в стоматологии [Текст] / А.Н. Чуйко, В.Е. Вовк. - Х.: Прапор, - 2006. - 304 с.
69. Чуйко А.Н. Компьютерная томография и биомеханическое сопровождение в челюстно-лицевой хирургии [Текст] / А.Н. Чуйко, Д.К. Калиновский, К.Р. Пограничная // Ортопед травматол. – 2011. - №3. – С. 29-41.
70. Шамсудинов А.Х. Особенности созревания фосфорно-кальциевых соединений при трансплантации костей, обработанных различными способами [Текст] / А.Х. Шамсудинов, Ю.А. Петрович, Д.Д. Сумароков, М.Б. Швірко // Стоматология. – 2002. №5. – С. 12-15.
71. Шенгюль Х. Экспериментальное обоснование применения растворимых стентов в лечении окклюзирующих заболеваний сосудов [Текст] / дис. ... канд. мед. наук. 14.00.06 / Шенгюль, Хакан. - М.: ГУ "Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН". - 2009. - 91 с.
72. Шидловський М.С. Вивчення механічних характеристик кісткової тканини з урахуванням її анізотропії [Текст] / М.С. Шидловський, В.О. Маланчук, А.В. Копчак // Вісник НТУУ КПІ "Машинобудування". – 2010. № 59. – С.34- 37.
73. Щетинин В.В. Изучение топографии оптической плотности костной ткани нижней челюсти методом компьютерно-томографической денситометрии [Текст] / В.В. Щетинин, Д.М. Гарафутдинов, С.Л. Архаров // Диагностика в имплантологии. – 2000. - №4 . – С. 41-45.
74. Abdel-Galil K. Fractures of the mandibular condyle: Evidence base and current concepts of management [Text] / K. Abdel-Galil, R. Loukota // British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2010. №7. P.520-526.
75. Agarwal A. Medical significance and management of staphylococcal biofilm [Text] / A. Agarwal, K.P. Singh, A. Jain // FEMS Immunol Med Microbiol. – 2010. - №58. – P. 147-160.

76. Ahmad N. Outcomes and complications based on experience with resorbable plates in pediatric craniosynostosis patients [Text] / N. Ahmad, J. Lyles, J. Panchal // Journal Craniofac Surg. – 2008. - №19.- P. 855-860.
77. Ahmed W. Bioresorbable Versus Titanium Plates for Mandibular Fractures [Text] / W. Ahmed, S.G.A. Bukhari, O.S. Janjua, L. Uzair, I. Shah // Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. – 2013. - №23(7). – P. 480-483.
78. Albrektsson T. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? [Text] / T. Albrektsson, C. Dahlin, T. Jemt, L. Sennerby, A. Turri, A. Wennerberg // Clin Implant Dent Relat Res. – 2014, - №16(2). – P. 155-165.
79. Alkan A. Biomechanical comparison of different plating techniques in repair of mandibular angle fractures [Text] / A. Alkan, N. Celebi, B. Ozden, B. Baş, S. Inal // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2007. - №104. P. 752-756.
80. Al-Moraissi E.A. Biodegradable and titanium osteosynthesis provide similar stability for orthognathic surgery [Text] / E.A. Al-Moraissi, E. Ellis // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2015. - №73(9). – P. 1795-1808.
81. Alpert B. Management of Comminuted Fractures of the Mandible [Text] / B. Alpert, P. Tiwana, G. Kushner // Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. – 2009. №21(2). – P. 185-192.
82. Al-Tairi N.H. Comparison of three-dimensional plate versus double miniplate osteosynthesis for treatment of unfavorable mandibular angle fractures [Text] / N.H. Al-Tairi, M.M. Shoushan, M.M. Saad Khedr, S.E. Abd-alal // Tanta Dental Journal. – 2015. - №12(2). – P. 89-98.
83. Amin Yavari S. Porous titanium for bone substitution: Mechanobiology meets surface science [Text] / S. Amin Yavari. Tehran, Iran; Sharif university of technology, - 2014. - 146p.

84. An Y.H. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces [Text] / Y.H., An R.J. Friedman // J. Biomed Mater Res. – 1998. - №43. – P. 338-348.
85. Anderson J.M. Foreign body reaction to biomaterials [Text] / J.M. Anderson, A. Rodriguez, D.T. Chang // Semin Immunol. – 2008. – Apr №20(2). – P. 86-100.
86. Anderson J.M. Biological responses to materials. [Text] / J.M. Anderson // Annu Rev Mater Res. – 2001. № 31(1). – P. 81-110.
87. Andersson L. Oral and Maxillofacial Surgery. [Text] / L. Andersson, K.E. Kahnberg, M.A. Pogrel. - Chicester: John Wiley & Sons Ltd, - 2012. - 1312 p.
88. ANSYS Workbench. User's Guide. Release 12.1. - 2009. - 124 p.
89. Apel W. Cobalt-chromium toxic retinopathy case study [Text] / W. Apel, D. Stark, A. Stark, S. O'Hagan, J. Ling // Doc Ophthalmol. – 2013.- Feb №126(1). – P. 69-78.
90. Aquilina P. Finite element analysis of three patterns of internal fixation of fractures of the mandibular condyle [Text] / P. Aquilina, U. Chamoli, W. C.H. Parr, P. D. Clausen, S. Wroe // Br J Oral Maxillofac Surg. – 2013. №51(4). – P. 326-331.
91. Arosa F.A. Fundamentos de imunologia-2. Lisbon: Lidel Ed. Chapter 1, Prespectiva histórica da imunologia [Text]/ F.A. Arosa, E.M. Cardoso, F.C. Pacheco. – 2012. - p.1-29.
92. Ashammakhi N. Successful use of biosorb osteofixation devices in 165 cranial and maxillofacial cases: a multicenter report [Text] / N. Ashammakhi, D. Renier, E. Arnaud, D. Marchac, M. Ninkovic, D. Donaway et al.// J. Craniofac Surg. – 2004 . - №15(4). P. 692-701.
93. Asprino L. A comparative biomechanical evaluation of mandibular condyle fracture plating techniques [Text] / L. Asprino, S. Consani, M. de Moraes //J. Oral Maxillofac Surg. – 2006 - №64(3). – P. 452-456.

94. Ataç M.S. Comparison of biomechanical behaviour of maxilla following Le Fort I osteotomy with 2- versus 4-plate fixation using 3D-FEA. Part 1: Advancement surgery. [Text] / M.S. Ataç, E. Erkmen, E. Yücel, A. Kurt // Int J Oral Maxillofac Surg. – 2008. - №37. – P. 1117-1124.
95. Ataç M.S. Comparison of biomechanical behaviour of maxilla following Le Fort I osteotomy with 2- versus 4-plate fixation using 3D-FEA Part 2: Impaction surgery. [Text] / M.S. Ataç, E. Erkmen, E. Yücel, A. Kurt // Int J Oral Maxillofac Surg. – 2009 - №38. – P. 58-63.
96. Atik F. Biomechanical analysis of titanium fixation plates and screws in mandibular angle fractures [Text] / F. Atik, M.S. Atac, A. Özkan, Y. Kilinc, M. Arslan // Niger J. Clin Pract. – 2016. - May-Jun, №19(3). - P. 386-390.
97. Babu S. Three dimensional miniplate rigid fixation in fracture mandible [Text] / S. Babu, S. Parmar, M. Menat, T. Kapadia // J. Maxillofac Oral Surg. – 2007. - №6. – P. 14-16.
98. Balakrishnan R. Three dimensional titanium mini plates in management of mandibular fractures [Text] / R. Balakrishnan, V. Ebenezer, A. Dakir // Biomed Pharmacol J. – 2014. - №7(1). – P. 241-246.
99. Barde D.H. Efficacy of 3-Dimensional plates over Champys miniplates in mandibular anterior fractures [Text] / D.H. Barde, A. Mudhol, F.M. Ali, R.S. Madan, S. Kar, F. Ustaad // Journal of International Oral Health : JIOH. – 2014 №6(1). – P. 20-26.
100. Bartold P.M. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis [Text] / P.M. Bartold, M.D. Cantley, D.R. Haynes // Periodontology. – 2010. - №53. – P. 55-69.
101. Bayram B. Comparison of fixation stability of resorbable versus titanium plate and screws in mandibular angle fractures [Text] / B. Bayram, K. Araz, S. Uckan, C. Balcik // J. Oral Maxillofac Surg. – 2009. - №67. – P. 1644-1648.

102. Bell B.R. The use of biodegradable plates and screws to stabilize facial fractures [Text] / B.R. Bell, C.S. Kindsfater // J. Oral Maxillofac Surg. – 2006. - №64. – P. 31-39.
103. Bessho K. A bioabsorbable poly-L-lactide miniplate and screw system for osteosynthesis in oral and maxillofacial surgery [Text] / K. Bessho, T. Iizuka, K. Murakami // J. Oral Maxillofac Surg. – 1997. - №55. – P. 941-945.
104. Bida O. Type II osteoporosis pathogenesis as a result of secondary edentulous [Text] / O. Bida, V. Bida, Y. Kuzenko, O. Diachenko, M. Lyndin, O. Hudymenko // Bangladesh Journal of Medical Science. – 2017. - №16(1). – P. 127-137.
105. Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements [Text] / M. Bohner // Injury. 2000 - №31(4). – p. 37-40.
106. Booth P.W. Maxillofacial surgery. 2nd ed (Vol.1). [Text] / P.W. Booth, S.A. Schendel, J-E Hausamen // London, UK: Churchill Livingstone. - 2007. - p. 74-76.
107. Bos R.R. Bio-absorbable plates and screws for internal fixation of mandibular fractures. A study of six dogs [Text] / R.R. Bos, F.R. Rozema, G. Boering, A.J. Nijenhuis, A.J. Pennings, A.B. Verwey // Int J Oral Maxillofac Surg. – 1989. - №18. – P. 365-369.
108. Bostman O. Economic considerations on avoiding implant removals after fracture fixation by using absorbable devices [Text] / O. Bostman // Scandinavian journal of social medicine. – 1994. - №22(1). – P. 41-45.
109. Braem A. Bacterial colonisation of porous titanium coatings for orthopaedic implant applications – effect of surface roughness and porosity [Text] / A. Braem, L. Van Mellaert, D. Hofmans, E. De Waelheyns, J. Anné, J. Schrooten, et al. // Powder Metallurgy. – 2013. - №56(4). – P. 267-271.
110. Branemark P.I. Osseointegration in craniofacial reconstruction / P.I. Branemark, D.E. Tolman. - Chicago: Quintessence. - 1973. – 254 p.

111. Bridges A.W. Chronic inflammatory responses to microgel based implant coatings [Text] / A.W. Bridges, R.E. Whitmire, N Singh, K.L. Templeman, J.E. Babensee, L.A. Lyon, et al. // J. Biomed Mater Res. -2010. – Jul №94. – P. 252-258.
112. Brodbeck W.G. Effects of adsorbed heat labile serum proteins and fibrinogen on adhesion and apoptosis of monocytes/macrophages on biomaterials [Text] / W.G. Brodbeck, E. Colton, J.M. Anderson // J. Mater Sci Mater Med. – 2003. - №14(8). – P. 671-675.
113. Brodbeck W.G. In vivo leukocyte cytokine mRNA responses to biomaterials are dependent on surface chemistry [Text] / W.G. Brodbeck, G. Voskerician, N.P. Ziats, Y. Nakayama, T. Matsuda, J.M. Anderson// J. Biomed Mater Res A. – 2003, Feb 1- №64(2). – P. 320-329.
114. Brunette D.M. Titanium in medicine [Text] / D.M. Brunette, P. Tengvall, M. Textor, P. Thomsen.- Berlin: Springer. - 2001. - 1019 p.
115. Buijs G.J. Mechanical strength and stiffness of biodegradable and titanium osteofixation systems [Text] / G.J. Buijs, E.B. van der Houwen, B. Stegenga, R.R. Bos, G.J.Verkerke // J. Oral Maxillofac Surg. – 2007. - №65(11). – P. 2148-2158.
116. Campoccia D. The significance of infection related to orthopedic devices and issues of antibiotic resistance [Text] / D. Campoccia, L. Montanaro, C.R. Arciola // Biomaterial. – 2006 - №27. – P. 2331-2339.
117. Canter H.I. Bicortical biodegradable screws for rigid fixation of traumatic sagittal split mandibular fracture [Text] / H.I. Canter, M.E. Mavili // J. Craniofac Surg. – 2007. - №3(18). P. 626-629.
118. Catalani S. Neurotoxicity of cobalt [Text] / S. Catalani, M.C. Rizzetti, A. Padovani, P. Apostoli // Hum Exp Toxicol. – 2012 - №31(5). – P. 421–437.
119. Champy M. Mandibular osteosynthesis by miniature screwed plates via a buccal approach [Text] / M. Champy, J.P. Loddé, R. Schmidt, J.H. Jaeger, D. Muster // J. Maxillofac Surg. – 1978. - №6. – P. 14-21.

120. Chen Z. Osteogenic differentiation of bone marrow MSCs by  $\beta$ -tricalcium phosphate stimulating macrophages via BMP2 signalling pathway [Text] / Z. Chen, C. Wu, W. Gu, T. Klein, R. Crawford, Y. Xiao // *Biomaterials*. – 2014. -№35. P. 1507-1518.
121. Cheung L.K. A randomized controlled trial of resorbable versus titanium fixation for orthognathic surgery [Text] / L.K. Cheung., L.K. Chow, W.K. Chiu // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* .- 2004. - №98(4). – P. 386-397.
122. Choi B.H. Clinical and in vitro evaluation of mandibular angle fracture fixation with two-miniplate system [Text] / B.H. Choi, K.N. Kim, H.S. Kang // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 1995. - №79. – P. 692-695.
123. Choi B.H. Evaluation of condylar neck fracture plating techniques [Text] / B.H. Choi, K.N. Kim, H.J. Kim, M.K. Kim // *J. Craniomaxillofac Surg*. – 1999.- №27(2). – P. 109-112.
124. Chrcanovic B.R. 1,454 mandibular fractures: a 3-year study in a hospital in Belo Horizonte, Brazil [Text] / B.R. Chrcanovic, M.H. Abreu, B. Freire-Maia, L.N. Souza // *J. Craniomaxillofac Surg*. – 2012. - №40. – P. 116-123.
125. Chrcanovic B.R. Facial fractures in children and adolescents: a retrospective study of 3 years in a hospital in Belo Horizonte [Text] / B.R. Chrcanovic. M.H. Abreu, B. Freire-Maia, L.N. Souza // *Brazil. Dent Traumatol*. – 2010. - № 26. – P. 262-270.
126. Chrcanovic B.R. Considerations of mandibular angle fractures during and after surgery for removal of third molars: a review of the literature [Text] / B.R. Chrcanovic, A.L. Custódio // *Oral Maxillofac Surg*. – 2010. - №14. – P. 71-80.
127. Chrcanovic B.R. Facial fractures in the elderly: a retrospective study in a hospital in Belo Horizonte, [Text] / B.R. Chrcanovic, L.N. Souza, B. Freire-Maia, M.H. Abreu // *Brazilë J Trauma*. – 2010. - №69. – P. 73-78.

128. Chrcanovic B.R. Factors influencing the incidence of maxillofacial fractures [Text] / B.R. Chrcanovic // Oral Maxillofac Surg. – 2012. - №16. – P. 3-17.
129. Chrcanovic B.R. Fixation of mandibular angle fractures: In vitro biomechanical assessments and computer-based studies [Text] / B.R. Chrcanovic // Oral Maxillofac Surg. – 2013. - №17. – P. 251-68.
130. Clason C. A method for material parameter determination for the human mandible based on simulation and experiment [Text] / C. Clason, A. M. Hinz, H. Schieferstei // Comput Methods Biomech Biomed Eng. – 2004, - №7(5). – P. 265-276.
131. Compston J. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [Text] / J. Compston, A. Cooper, C. Cooper // Archives of Osteoporosis. – 2017. - №12(1) P. 43.
132. Coombes D. M. Biodegradable fixation in oral and maxillofacial surgery [Text] / D. M. Coombes, M.J. Shelley, J. McKenzie, K.J. Sneddon // Dent Update. – 2007 - №10(34) . – P. 641-644.
133. Coombs D. Simulation of mandible biomechanics after fixation of subcondylar fracture. In: The 14<sup>th</sup> International ANSYS Conference [Internet]; 2008 Aug 26-28; the David L. Lawrence Convention Center in Pittsburgh, Pennsylvania, USA. , Pennsylvania (USA): ANSYS, Inc; 2008 [cited 2018 May 18]; p.1-19. Available from: <http://www.ansys.com/-/media/Ansys/corporate/resourcelibrary/conference-paper/2008-Int-ANSYS-Conf-simulation-mandible-biomechanics.pdf>
134. Coulthard LG, Woodruff TM. Is the complement activation product C3aa proinflammatory molecule? Re-evaluating the evidence and the myth. [Text] / J. Immunol. 2015;195(194):3542-3548. Available from: doi:10.4049/jimmunol.140306867.
135. Cox T, Kohn MW, Impelluso T. Computerized analysis of resorbable polymer plates and screws for the rigid fixation of mandibular angle fractures. [Text] / J. Oral Maxillofac Surg. 2003;61:481-487.



136. Cutwright DE, Hunsuck EE, Beasley JD. Fracture reduction using a biodegradable material, polylactic acid [Text] / J. Oral Surg. 1971;29:393-397.
137. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants [Text] / N Engl J. Med. 2004 Apr 1;350(14):1422-1429. Available from: DOI: 10.1056/NEJMra035415.
138. Davila JC, Lautsch EV, Palmer TE. Some physical factors affecting the acceptance of synthetic materials as tissue implants[Text] / Ann N Y Acad Sci. 1968;146:138-147.
139. Davila JC. Prosthesis and living tissue: conflict compatibility (editorial) [Text] / Ann Thorac Surg. 1966; 2:126.
140. Degala S, Shetty S, Ramya S. Fixation of zygomatic and mandibular fractures with biodegradable plates. Ann Maxillofac Surg. 2013Jan-June;3(1):25-30.
141. Diachenko O, Kuzenko Y, Gudimenko O, Beda O. Comparative analysis of the materials used for osteosynthesis. In: Марковський МФ, Сорокіна ІВ, Губіна-Вакулік ГІ, Омельченко ОА, Мирошніченко МС, редактори. Сучасні аспекти морфології людини: успіхи, проблеми та перспективи. Матеріали заочної наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження професора М.Ф. Мельникова-Разведенкова; 24 грудня 2016; Харків. Харків: ХНМУ; 2016, с. 133-134.
142. Dichard A. Testing biomechanical strength of repairs for the mandibular angle fracture [Text] / A. Dichard. D.W. Klotch // Laryngoscope. – 1994. - №104. P. 201-208.
143. Donath K. The histopathology of different foreign-body reactions in oral soft tissue and bone tissue [Text] / K. Donath, M. Laass, H.J. Günzl // Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. – 1992 . - №420. P. 131-137.
144. Eisenbarth E. Interactions between cells and titanium surfaces [Text] / E. Eisenbarth, D. Velten, K. Schenk-Meuser, P. Linez, V. Biehl, H. Duschner, et al. // Biomol Eng. – 2002 - №19 . – P. 243-249.

145. Ellis E 3rd. Open reduction and internal fixation of combined angle and body/symphysis fractures of the mandible: how much fixation is enough? *Oral Maxillofac Surg.* 2013 Apr;71(4):726-733.
146. El-Saadany W.H. Evaluation of using ultrasound welding process of biodegradable plates for fixation of pediatric mandibular fractures [Text] / W.H. El-Saadany, A.A. Sadakah, M.M. Hussein, K.A. Saad // *Tanta Dental Journal.* – 2015 . - №12. – P. 22-29.
147. Enislidis G. Fixation of Zygomatic fractures with a new biodegradable copolymer osteosynthesis system [Text] / G. Enislidis, S. Pichorner, F. Lambert, A. Wagner, F. Kainberger, M. Kautzky, et al. // *Preliminary results. Int J Oral Maxillofac Surg.* – 1998. - №27. – P. 352-355.
148. Eppley B.L. Resorbable plate fixation in pediatric craniofacial surgery [Text] / B.L. Eppley, A.M. Sadove, R.J. Havlik // *Plast Reconstr Surg.* -1997. - №100(1). – P. 1-13.
149. Erkmen E. Comparison of biomechanical behaviour of maxilla following Le Fort I osteotomy with 2- versus 4-plate fixation using 3D-FEA: Part 3: Inferior and anterior repositioning surgery [Text] / E. Erkmen, M.S. Ataç, E. Yücel, A. Kurt // *Int J. Oral Maxillofac Surg.* – 2009 . - №38. – P. 173-179.
150. Erkmen E. Comparison of different fixation methods following sagittal split ramus osteotomies using three-dimensional finite elements analysis. Part 1: Advancement surgery-posterior loading. [Text] / E. Erkmen, B. Simsek, E. Yücel, A. Kurt // *Int J. Oral Maxillofac Surg.* – 2005. - №34. P. 551-558.
151. Erkmen E. Three-dimensional finite element analysis used to compare methods of fixation after sagittal split ramus osteotomy: Setback surgery-posterior loading [Text] / E. Erkmen, B. Simsek, E. Yücel, A. Kurt // *Br. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2005. - №43. – P. 97-104.
152. Esen A. Comparison of stability of titanium and absorbable plate and screw fixation for mandibular angle fractures [Text] / A. Esen, H. Ataoğlu, L.

- Gemi // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2008. - №106. – P.806-811.
153. Esen A. Biomechanical evaluation of malleable noncompression miniplates in mandibular angle fractures: an experimental study [Text] / A. Esen, D. Dolanmaz, H.H. Tüz // Br. J. Oral Maxillofac Surg. – 2012. - №50. - P. 65-68.
154. Esposito S. Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention [Text] / S. Esposito, S. Leone // Int J Antimicrob Agents. – 2008. - №32. – P. 287-293.
155. Farmand M. The value of 3-dimensional plates in maxillofacial surgery [Text] / M. Farmand, L. Dupoirieux // Maxillofac Surg. – 1992. - №93. P. 353.
156. Farmand M. Experiences with the 3-D miniplate osteosynthesis in mandibular fractures Fortschr Kiefer Gesichtschir. – 1996. - №41. – P. 85-87.
157. Farmand M. The 3-dimensional plate fixation of fractures and osteotomies [Text] / M. Farmand // Facial Plast Surg. – 1995. - №3. – P. 39.
158. Feichtinger M. The use of a 3D navigation system in the treatment of mandibular angle fractures by minimally invasive insertion of Herbert screws for osteosynthesis [Text] / M. Feichtinger, G. Schultes, H. Kärcher // Comput Aided Surg. – 2008. - №13. – P. 47-54.
159. Feledy J. Treatment of mandibular angle fractures with a matrix miniplate. A preliminary report [Text] / J. Feledy, E.J. Caterson, S. Steger, S. Stal, L. Hollier // Plast Reconstr Surg. – 2004. - №114(7). – P. 1711-1716.
160. Feller K.U. Analysis of complications in fractures of the mandibular angle: a study with finite element computation and evaluation of data of 277 patients [Text] / K.U. Feller, M. Schneider, M. Hlawitschka, G. Pfeifer, G. Lauer, U. Eckelt // J. Craniomaxillofac Surg. – 2003. - №31. – P. 290-295.
161. Ferretti C. Mandibular, sagittal split osteotomies fixed with biodegradable or titanium screws: A prospective, comparative study of

- postoperative stability [Text] / C. Ferretti, J.P. Reyneke // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2002. - №93(5). – P. 534-537.
162. Fonseca R, Barber H, Powers M, Frost D. Oral and maxillofacial trauma [Text] / 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders - 2012. - 912 p.
163. Freedom Finance. Системы 3D-моделирования от Ansys: новые платформы и рост акций [Интернет]. Москва: Freedom Finance; 2016 [обновлено 2018 май 15; цитировано 30 авг. 2016]. Доступно на: <https://ffin.ru>
164. Fröjd V. In situ analysis of multispecies biofilm formation on customized titanium surfaces [Text] / V. Fröjd, L.E. Chávez de Paz, M. Andersson, A. Wennerberg, J.R. Davies, G. Svensäter // Molec Oral Microbiol. – 2011. - №26. – P. 241-252.
165. Fujishiro T. Perivascular and diffuse lymphocytic Inflammation are not specific for failed metal-on-metal hip implants [Text] / T. Fujishiro, D. J. Moojen, N. Kobayashi, W. J. Dhert, T.W. Bauer // Clin Orthop Relat Res. – 2011. - №469(4). – P. 1127-1133.
166. Gasik M. Reduction of biofilm infection risks and promotion of osteointegration for optimized surfaces of titanium implants [Text] / M. Gasik, L. Van Mellaert, D. Pierron, A. Braem, A. Hofmans, E. De Waelheyns, et al. // Healthcare Mater. – 2012. - №1(1). - P. 117-127.
167. Gealh W.C. Comparative study of the mechanical resistance of 2 separate plates and 2 overlaid plates used in the fixation of the mandibular condyle: an in vitro study [Text] / W.C. Gealh, J.V. Costa, G. M. Ferreira, L.I. Filho // J. Oral Maxillofac Surg. – 2009. - №67(4). – P. 738-743.
168. Ghelli A. The background of mitochondrial DNA haplogroup J increases the sensitivity of Leber's hereditary optic neuropathy cells to 2,5-hexanedione toxicity [Text] / A. Ghelli, A.M. Porcelli, C. Zanna, S. Vidoni, S. Mattioli, A. Barbieri, et al. // PLoS One. - 2009 Nov, №4(11).
169. Gonzalez Y. Reliability of electromyographic activity vs. bite-force from human masticatory muscles [Text] / Y. Gonzalez, L.R. Iwasaki, R.

- Ohrbach, E. Lozier, J.C. Nickel // Eur. J. Oral. Sci. – 2011. - №119(3) . – P. 219-224.
170. Gordin D.M. Surface characterization and biocompatibility of titanium alloys implanted with nitrogen by Hardion technology [Text] / D.M. Gordin, T. Gloriant, V. Chane-Pane, D. Busardo, V. Mitran, D. Höche,etal. // J. Mater Sci Mater Med. – 2012. - №23(12). P. 2953-2966.
171. Grainger D.W. All charged up about implanted biomaterials [Text] / D.W. Grainger // Nat Biotechnol. - 2013 Jun, №31(6). – P. 507- 509.
172. Granchi D. Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement [Text] / D. Granchi, E. Cenni, G. Trisolino, A. Giunti, N. Baldini // J. Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater. – 2006 . - №77B (2). – P. 257-264.
173. Gregolin R.F. Biomechanical stress and strain analysis of mandibular human region from computed tomography to custom implant development [Text] / R.F. Gregolin, C.A. de Carvalho Zavaglia, R.C. Tokimatsu, J.A. Pereira // Advances in Materials Science and Engineering. – 2017. - №3. – P. 1-9.
174. Gretzer C. The inflammatory cell influx and cytokines changes during transition from acute inflammation to fibrous repair around implanted materials. [Text] / C. Gretzer, L. Emanuelsson, E. Liljensten, P. Thomsen // J. Biomater Sci Polym Ed. – 2006 . - №17(6). – P. 669-687.
175. Grossi M.L. Three dimensional reconstruction of the muscles of mastication [Text] / M.L. Grossi. - Michigan:The University of Michigan, Ann Arbor; July. - 1991. - 156p.
176. Grossi S.G. Assessment of risk for periodontal disease. II Risk indicators for alveolar bone loss [Text] / S.G. Grossi, R.J. Genco, E.E. Machtei, A.W. Ho, G. Koch, R. Dunford, et al. // J. Periodontol. – 1995 - №66. – P. 23-29.

177. Guglielmotti M. Evaluación Biológica de Implantes Dentales Fracasados [Text] / M. Guglielmotti, R. Cabrini // Revista de la Asociación Odontológica Argentina. – 1997. - №85(4). – P. 313-317.
178. Guiglia R. G-BRG. Osteoporosis, jawbones and periodontal disease [Text] / R. Guiglia, O. Di-Fede, L. Lo-Russo, D. Sprini // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2013, Jan1. - №18(1), P. 93-99.
179. Guimond C. Fixation of mandibular angle fractures with a 2.0-mm 3-dimensional curved angle strut plate [Text] / C. Guimond, J.V. Johnson, J.M. Marchena // J. Oral Maxillofac Surg. – 2005. - №63(2). – P. 209-214.
180. Gutwald R. Biomechanical stability of an internal mini-fixation-system in maxillofacial osteosynthesis [Text] / R. Gutwald, P. Büscher, A. Schramm, R. Schmelzeisen // Med Biol Eng Comp. – 1999. - №37. – P. 280-281.
181. Hallab N. Metal sensitivity in patients with Orthopaedic implants [Text] / N. Hallab, K. Merritt, J. Jacobs / J. Bone Joint Surg Am. – 2001. - № 83-A(3). – P. 428-436.
182. Hallab N. Metal sensitivity in patients with orthopedic implants [Text] / N. Hallab // J. Clin Rheumatol. – 2001. - №7(4). – P. 215-218.
183. Harloff T. Titanium allergy or not? “Impurity” of titanium implant materials [Text] / T. Harloff, W. Hönle, U. Holzwarth, R. Bader, P. Thomas, A. Schuh // Health. – 2010. - 2(4). – P. 306-310.
184. Harma M. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole [Text] / M. Harma, O. Erel // Swiss Med Wkly. – 2003. - №133. – P. 563-566.
185. Harris L.G. Staphylococcus aureus adhesion to standard micro-rough and electropolished implant materials [Text] / L.G. Harris, D.O. Meredith, L. Eschbach, R.G. Richards // J. Mat Sci Mater Med. – 2007. - №18(6). – P. 1151-1156.
186. Harro J.M. Vaccine development in Staphylococcus aureus: taking the biofilm phenotype into consideration [Text] / J.M. Harro, B.M. Peters, G. A.

- O`May, N. Archer, P. Kerns, R. Prabhakara et al. // FEMS Immunol Med Microbiol. – 2010. - №59. – P. 306-323.
187. Haug R.H. Outcomes of open versus closed treatment of mandibular subcondylar fractures [Text] / R.H. Haug, L.A. Assael // J. Oral Maxillofac Surg. – 2001. - №59(4). – P. 370-375.
188. Haug R.H. A comparison of mandibular angle fracture plating techniques [Text] / R.H. Haug, J.E. Barber, R. Reifeis // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 1996. - №82. – P. 257-263.
189. Haug R.H. A biomechanical evaluation of mandibular angle fracture plating techniques [Text] / R.H. Haug, T.T. Fattahi, M. Goltz // J. Oral Maxillofac Surg. – 2001. - №59. – P. 1199-1210.
190. Haug R.H. Does plate adaptation affect stability? A biomechanical comparison of locking and nonlocking plates [Text] / R.H. Haug, C.C. Street, M. Goltz // J. Oral Maxillofac Surg. - 2002 Nov, №60(11). P. 1319-1326.
191. Hayes J.S., Archer C.W., Richards R.G., editors. Control of integration at a cellular level: Influence of surface polishing on bony on-growth. Proceedings of Trans 55th Annu Meeting Orthop Res Soc; 2009 Feb 22-25; Las Vegas, NV, USA. Las Vegas (NV, USA); 2009, poster 481.
192. Hayes J.S. Surfaces to control tissue adhesion for osteosynthesis with metal implants: in vitro and in vivo studies to bring solutions to the patient [Text] / J.S. Hayes, Richards R.G. // Expert Rev Med Devices. – 2010 .- №7(1). P. 131-142.
193. Hayes J.S. Surface polishing positively influences ease of plate and screw removal [Text] / J.S. Hayes, U. Seidenglanz, A.I. Pearce, C.W. Archer, R.G. Richards, S.G. Pearce // European Cells and Materials. - 2010 Feb, №19. - № 117-126.
194. Hayes J.S., Seidenglanz U., Pearce A.I., Pearce S.G., Archer C.W., Richards R.G., editors. Reducing implant removal related morbidity with surface polishing – a novel in vivo study. Proceedings of the 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society; 2009 Feb 2-25, The Venetian

- Hotel-Resort-Casino Sands Expo Convention Center, Las Vegas, NV, USA.  
Las Vegas: Transactions of the 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society Meeting (Short Talk), Vol 34; 2009.
195. Heidemann W. Imaging of biodegradable osteosynthesis materials by ultrasound [Text] / W. Heidemann, Gerlach K.L. // *Dentomaxillofac Radiol.* – 2002. - №31. – P. 155-158.
196. Hermund N.U. Effect of early or delayed treatment upon healing of mandibular fractures: a systematic literature review [Text] / N.U. Hermund, S. Hillerup, T. Kofod, O. Schwartz, J.O.Andreasen // *Dental Traumatology.* - 2008. - №24(1). – P. 22-26.
197. Higgins D.M. Localized immunosuppressive environment in the foreign body response to implanted biomaterials [Text] / D.M. Higgins, R.J. Basaraba, A.C. Hohnbaum, E.J. Lee, D.W. Grainger, M. Gonzalez-Juarrero // *Am J. Pathol.* – 2009. - №175(1). – P. 161- 170.
198. Horbett T. The role of adsorbed proteins in tissue response to biomaterials. In: Ratner B, et al., editors. *Biomaterials Science: An Introduction to Biomaterials in Medicine* [Text] / T. Horbett // San Diego, CA: Elsevier Academic Press. - 2004. P. 237–246.
199. Hoiby N. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014 [Text] / N. Hoiby, T. Bjarnsholt, C. Moser, G.L. Bassi, T. Coenye, G. Donelli, et al. // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* – 2015. - № 21(1). – P. 1-25.
200. Hollmann TJ, Mueller-Ortiz SL, Braun MC, Wetsel RA. Disruption of the C5a receptor gene increases resistance to acute Gram-negative bacteremia and endotoxic shock: opposing roles of C3a and C5a. *Mol Immunol.* – 2008 . - № 45. – P. 1907-1915.
201. Huber M, Reinisch G, Trettenhahn G, Zweymüller K, Lintner F. Presence of corrosion products and hypersensitivity-associated reactions in periprosthetic tissue after aseptic loosening of total hip replacements with



- metal bearing surfaces. *Acta Biomateria*. 2009; 5(1): 172-180. Available from: DOI:10.1016/j.actbio.2008.07.032.
202. Hudymenko OO, Demianenko MM, Kuzenko YV. 3D well-founded choice of optimal titanium plates for osteosynthesis. In: *Juvenus pro medicina. Proceedings of the 56<sup>th</sup> Polish and 14<sup>th</sup> International Training and Scientific Conference of Students' Scientific Society and Junior Doctors*; 25-26 May 2018; Lodz. Lodz, Poland: Medical University of Lodz, 2018. p.
203. Ikeda T, Takahashi K, Kabata T, Sakagoshi D, Tomita K, Yamada M. Polyneuropathy caused by cobalt-chromium metallosis after total hip replacement. *Muscle Nerve* [Internet]. 2010 [cited 2018 Feb 13];42(10):140-143. Available from: <http://hdl.handle.net/2297/24812>
204. Imola MJ, Hamlar DD, Shao W. Resorbable plates fixation in pediatric craniofacial surgery: long-term outcome. *Arch Facial Plast Surg*. 2001;3:79-88.
205. Inside mines. ANSYS Workbench – Simulation. Training Manual. Advanced Solid Body Contact Options. Chapter 3: Advanced contact [Internet]. Canonsburg, Pennsylvania: Ansys inc; 2010 [cited 2017 Dec 14]. 38p. Available from: [http://inside.mines.edu/~apetrell/ENME442/Labs/1301\\_ENME442\\_lab6\\_lecture.pdf](http://inside.mines.edu/~apetrell/ENME442/Labs/1301_ENME442_lab6_lecture.pdf)
206. Ioannidou E, Makris GP. Twelveyear followzup of an autogenous mandibular canine transplant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 97(3): 582-590.
207. Jacobs J, Gilbert J, Urban R. Current concepts review - corrosion of metal orthopaedic implants. *JBJS*. 1998 Oct;80(2):282.
208. Jain MK, Manjunath KS, Bhagwan BK, Shah DK. Comparison of 3-dimensional and standard miniplate fixation in the management of mandibular fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68:1568-1572. Available from: doi: 10.1016/j.joms.2009.07.083.

209. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini Ed, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2008; 16: 37-44. Available from: DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x.
210. Ji B, Wang C, Liu L, Long J, Tian W, Wang H. A biomechanical analysis of titanium miniplates used for treatment of mandibular symphyseal fractures with the finite element method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109:e21-27.
211. John CW. Predicting clinical biological responses to dental materials. *Dent Mater.* 2012;28:2340.
212. Joss CU, Vassalli IM. Stability after bilateral sagittal split osteotomy advancement surgery with rigid internal fixation: a systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2009;67(2):301-313.
213. Kalfarentzos EF, Deligianni D, Mitros G, Tyllianakis M. Biomechanical evaluation of plating techniques for fixing mandibular angle fractures: the introduction of a new 3D plate approach. *Oral Maxillofac Surg.* 2009;13(3):139-144.
214. Kallela I, Tulamo RM, Hietanen J, Pohjonen T, Suuronen R, Lindqvist C. Fixation of mandibular body osteotomies using biodegradable amorphous self-reinforced (70L:30DL) polylactide or metal lag screws: an experimental study in sheep. *J Craniomaxillofac Surg.* 1999;27:124-133.
215. Kanis J.A. Osteoporosis. Oxford: Blackwell Science; 1994. 254 p.
216. Kartikey K, Singh G, Singh RB, Wilczynska A, De Meester F. Inflammation, Osteoporosis and Atherosclerosis: The Tsimitsoum Concept. *The Open Nutraceuticals Journal.* 2010;3:174-178.
217. Katzenmeyer KN, Bryers JD. Multivalent artificial opsonin for the recognition and phagocytosis of gram-positive bacteria by human phagocytes. *Biomaterials.* 2011;32:4042-4051.
218. Keegan AD. IL-4. In: Oppenheim JJ, Feldman M, editors. Cytokine reference. *Proceeding of cytokine reference: a compendium of cytokines and*

- other mediators of host defense; 2015; San Diego. San Diego, CA: Academic Press; 2001, p. 73
219. Kim YK, Shim CH, Bae JH, Yun PY. Application of bioabsorbable plates in orthognathic surgery. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2006;32:60-64.
220. Kim YK, Yeo HH, Lim SC. Tissue response to titanium plates: a transmitted electron microscopic study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55:322-326.
221. Kimsal J, Baack B, Candelaria L, Khraishi T, Lovald S. Biomechanical analysis of mandibular angle fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:3010-3014.
222. Klöppel H, Wieling R, Rahn BA, Richards RG. Influence of stainless steel implant surface microtopography on boney integration. *Proceedings of the 18th European Conference on Biomaterials; 2003; Stuttgart, Germany. Stuttgart (Germany): LMP- 010; 2003.*
223. Koc D, Dogan A, Bek B. Effect of gender, facial dimensions, body mass index and type of functional occlusion on bite force. *J Appl Oral Sci.* 2011;19(3):274-279.
224. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes.* 1995 Jul;44(7): 775-782. Available from: <https://doi.org/10.2337/diab.44.7.775> 25.
225. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent.* 1990; 63: 218-222. DOI: 10.1016/0022-3913(90)90108-O.
226. Kumar V, Abbas AK, Aster J. *Robbins basic pathology.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 910 p.
227. Kyrgidis A, Koloutsos G, Kommata A, Lazarides N, Antoniadis K. Incidence, aetiology, treatment outcome and complications of maxillofacial fractures. A retrospective study from Northern Greece. *J Craniomaxillofac*

- Surg. 2013 Oct;41(7):637-643. Available from: DOI: 10.1016/j.jcms.2012.11.046.
228. Laing PG, Ferguson AB Jr, Hodge ES. Tissue reaction in rabbit muscle exposed to metallic implants. *J Biomed Mater Res.* 1967 Mar; 1(1):135-149. Available from: DOI: 10.1002/jbm.820010113
229. Lambotte A. *Chirurgie Operatoire des Fractures.* Paris, France: Masson & Cie, Editeurs; 1913. 556p.
230. Lane JM, Russel SN. Osteoporosis. *ClinOrthop.* 2000; 372:139-150.
231. Larsson S. Treatment of osteoporotic fractures. *Scand J Surg.* 2002;91(2): 140-146.
232. Laskin DM, Abubaker AO. *Decision making in oral and maxillofacial surgery.* Chicago: Quintessence Pub; 2007. 268p.
233. Lee HB, Oh JS, Kim SG, Kim HK, Moon SY, Kim YK, et al. Comparison of Titanium and Biodegradable Miniplates for Fixation of Mandibular Fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:2065-2069.
234. Lepley CR, Throckmorton GS, Ceen RF, Buschang PH. Relative contributions of occlusion, maximum bite force, and chewing cycle kinematics to masticatory performance. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;139(5):606-613
235. Lim H-Y, Jung C-H, Kim S-Y, Cho J-Y, Ryu J-Y, Kim H-M. Comparison of resorbable plates and titanium plates for fixation stability of combined mandibular symphysis and angle fractures. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2014;40(6):285-290. Available from: doi:10.5125/jkaoms.2014.40.6.285.
236. Lovald S, Khraishi T, Wagner J, Kelly J, Wood J, Baack B. Finite element analysis of screw-plate systems for fixation of parasymphyseal fractures of the mandible. *J Mech.* 2007; 23:69.
237. Lovald S, Wagner J, Baack B. Biomechanical optimization of bone plates used in rigid fixation of mandibular fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67:973.

238. Luhr HG. The development of modern osteosynthesis. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2000;4(1):84-90. Available from: <https://doi.org/10.1007/PL00022964>.
239. Luttikhuisen DT, Harmsen MC, Van Luyn MJ. Cellular and molecular dynamics in the foreign body reaction. *Tissue Eng.* 2006 Jul;12(7):1955-1970. Available from: DOI: 10.1089/ten.2006.12.1955.
240. Lynch SA, Robertson GT. Bacterial and fungal biofilm infections. *Annu Rev Med.* 2008;59:415-428. Available from: DOI: 10.1146/annurev.med.59.110106.132000.
241. Madhu Mohan Rao GV, Devanath Reddy P. Incidence of infections associated with use of bioabsorbable implants in Orthopedic surgeries. *IAIM.* 2016;3(3):128-133.
242. Maladiere E, Bado F, Meningaud JP, Guilbert F, Bertrand JC. Aetiology and incidence of facial fractures sustained during sports: a prospective study of 140 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30: 291-295.
243. Markwardta J, Pfeiferb G, Eckelta U, Reitemeierc B. Analysis of complications after reconstruction of bone defects involving complete mandibular resection using finite element. *Onkologie.* 2007;30; 121-126. Available from: <https://doi.org/10.1159/000098848>.
244. Matthews GM, Howarth GS, Butler RN. Nutrient and antioxidant modulation of apoptosis in gastric and colon cancer cells. *Cancer Biol Ther.* 2006; 5:569-572. Available from: DOI: <https://doi.org/10.4161/cbt.5.6.2868>
245. Mavrogenis AF, DimitriouR, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009 Apr-Jun;9(2):61-71.
246. McKenzie ANJ, Matthews DJ. IL-13. In: Oppenheim JJ; Feldman M, editors. *Cytokine Reference. Proceeding of cytokine reference: a compendium of cytokines and other mediators of host defense*; 2015; San Diego. San Diego, CA: Academic Press; 2001, p. 203-211.

247. Meyer C, Martin E, Kahn JL, Zink S. Development and biomechanical testing of a new osteosynthesis plate (TCP) designed to stabilize mandibular condyle fractures. *J Craniomaxillofac Surg.* 2007;35(2):84-90.
248. Meyer C, Serhir L, Boutemi P. Experimental evaluation of three osteosynthesis devices used for stabilizing condylar fractures of the mandible. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006;34(3):173-81.
249. Michelet FX, Deymes J, Dessus L. Osteosynthesis with miniaturized screwed plates in maxillofacial surgery. *J Maxillofac Surg.* 1973;1:79.
250. Mikulewicz M, Chojnacka K. Cytocompatibility of medical biomaterials containing nickel by osteoblasts: a systematic (literature review). *Biol Trace Elem Res.* 2011;142 (3): 865-889. Available from: DOI: 10.1007/s12011-010-8798-7.
251. Miotti A, Moroldo L, Selerno M, La Rosa R. A statistical epidemiological study of craniomaxillofacial trauma in the Friuli. *Minerva Stomatol.* 1996;45:149-156.
252. Mittal G, Dubbudu RR, Cariappa KM. Three Dimensional Titanium Mini Plates in Oral & Maxillofacial Surgery: A Prospective Clinical Trial. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery.* 2012;11(2):152-159. Available from: DOI:10.1007/s12663-011-0267-0.
253. Mizuhashi H, Suga K, Uchiyama T, Oda Y. Changes in mechanical properties of poly-L-lactic acid mini-plates under functional loading simulating sagittal split ramus osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37:162-169. Available from: DOI:10.1016/j.ijom.2007.09.178.
254. Moriarty TF, Boure L, Campoccia D, Richards RG. In vivo evaluation of the effect of intramedullary nail microtopography on the development of local infection in rabbits. *Int J Artif. Organs.* 2010;33:667-675.
255. Moriarty TF, Debeve L, Boure L, Campoccia D, Schlegel U, Richards RG. Influence of material and microtopography on the development of local infection in vivo: experimental investigation in rabbits. *Int J Artif Organs.* 2009;32(9):663-670.

256. Moura CCG, Souza MA, Dechichi P, Zanetta-Barbosa D, Teixeira CC, Coelho PG. The effect of a nanothickness coating on rough titanium substrate in the osteogenic properties of human bone cells. *J Biomed Mater Res.* 2010;94:103-111.
257. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler JV, Jr, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 647-649. Available from: DOI: 10.1086/318704.
258. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:723-737. Available from: DOI: 10.1038/nri3073.
259. NeoStorm.ru. Биомеханика нижней челюсти [Интернет]. Москва: NeoStorm.ru; 2017 [обновлено 2017 авг. 31; цитировано 2017 дек. 12]. Доступно на: <http://neostorm.ru/zabolevaniya-vnchs/biomechanika-nizhney-cheliusti.html>
260. Neumann A, Kevenhoerster A. Biomaterials for craniofacial reconstruction. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2009;8:Doc08. Available from: <https://doi.org/10.3205/cto000060>.
261. Nilsson B, Ekdahl KN, Mollnes TE, Lambris JD. The role of complement in biomaterial-induced inflammation. *Mol Immunol.* 2007;44(1-3):82-94. Available from: DOI:10.1016/j.molimm.2006.06.020.
262. Novak ML, Koh TJ. Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol.* *J Leukoc Biol.* 2013 Jun;93(6):875-881. Available from: DOI: 10.1189/jlb.1012512.
263. Okazaki R. Management of osteoporosis in diabetes mellitus. *Japanese: Nippon Rinsho.* 2009;67(5):1003-1010.
264. Oldenburg M, Wegner R, and Baur X. Severe cobalt intoxication due to prosthesis wear in repeated total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2009; 24: 825e15-825e20.

265. Olmedo D, Fernández M, Guglielmotti M, Cabrini, R. Macrophages Related to Dental Implant Failure. *Implant Dentistry*. 2003;12(1):75-80.
266. Ozgocmen S, Kaya H, Fadillioglu E, Yilmaz Z. Effects of calcitonin, risedronate, and raloxifene on erythrocyte antioxidant enzyme activity, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Arch Med Res*. 2007;38:196-205. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.09.010>
267. Pacheco FC. Prespectiva histórica da imunologia. In: Arosa FA, Cardoso EM, Pacheco FC, editors. *Fundamentos de imunologia-2*. Lisbon: Lidel Ed, 2012:1-29.
268. Pal US, Singh RK, Dhasmana S, Das S, Das SK. Use of 3-D plate in displaced angle fracture of mandible. *Cranial Maxillofac Trauma Reconstr*. 2013; 6(1):25-30.
269. Parasolid — ядро для сложного 3D-моделирования. САПР и графика [Интернет]. Москв: САПР и графика ; 2009; 9 [обновлено 2017 янв. 12; цитировано 2017 фев. 22]. Доступно на: <https://sapr.ru/issue/944>
270. Park J, Lakes RS. *Biomaterials an introduction. Tissue response to implants*. 3rd ed. New York: Springer; 2007. 562 p.
271. Panagiotopoulou O, Kupczik K, Cobb SN. Modelling subcortical bone in finite element analyses: A validation and sensitivity study in the macaque mandible. *J Biomech*. 2010;43:1603-1611.
272. Parsek MR, Singh PK. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annu Rev Microbiol*. 2003;57:677-701. Available from: DOI:10.1146/annurev.micro.57.030502.090720.
273. Patterson SP, Daffner RH, Gallo RA. Electrochemical corrosion of metal implants. *Am J Roentgenol*. 2005;184(4):1219-1222.
274. Pearce AI, Pearce SG, Schwieger K, Milz S, Schneider E, Archer CW, et al. Effect of surface topography on removal of cortical bone screws in a novel sheep model. 2008; 26(10): 1377-1383. Available from: DOI:10.1002/jor.20665.



275. Pejčić A, Kojović D, Grigorov I, Stamenković B. Periodontitis and osteoporosis. *Medicine and Biology*. 2005; 12(2):100-103.
276. Pektas ZO, Bayram B, Balcik C, Develi T, Uckan S. Effects of different mandibular fracture patterns on the stability of miniplate screw fixation in angle mandibular. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;41(3): 339-343. Available from: DOI: 10.1016/j.ijom.2011.11.008.
277. Peng Q1, Li K, Sacks SH, Zhou W. The role of anaphylatoxins C3a and C5a in regulating innate and adaptive immune responses. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009 Jul;8(3):236-46.
278. Piffko J, Homann C, Schuon R, Joos U, Meyer U. Experimental study on the biomechanical stability of different internal fixators for use in the mandible. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2003;7(1):1-6. Available from: DOI: 10.1007/s10006-002-0429-9.
279. Pilling E, Maia R, Theissig F, Stadlinger B, Loukota R, Eckelt U. An experimental in vivo analysis of the resorption to ultrasound activated pins (Sonic weld®) and standard biodegradable screws (ResorbX®) in sheep. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45(6):447-450. Available from: DOI: 10.1016/j.bjoms.2006.12.002.
280. Probst A, Spiegel HA. Cellular mechanisms of bone repair. *J Invest Surg*. 1997;10:77-86.
281. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. 3rd ed. Oxford (UK): Elsevier Academic Press; 2013. 1573p.
282. Rayfield EJ. Finite element analysis and understanding the biomechanics and evolution of living and fossil organisms. *Annu Rev Earth Planet Sci*. 2007;35:541-576.
283. Raymond J, Fonseca R, Barber H, Powers M, Frost D. *Oral and maxillofacial trauma*. 4th ed. St. Louis: Saunders; 2012. 912p.
284. Ribeiro-Junior PD, Magro-Filho O, Shastri KA, Papageorge MB. In vitro evaluation of conventional and locking miniplate/screw systems for the

- treatment of mandibular angle fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:1109-1114.
285. Rincic N, Baucic I, Miko S. Corrosion behaviour of the Co-Cr-Mo dental alloy in solutions of different composition and different pH. *Coll Antropol.* 2008;27:99-106.
286. Rochford TJ, Richards RG, Moriarty TF. Influence of material on the development of device-associated infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(12):1162–1167. Available from: <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.04002.x>.
287. Rokkanen PU, Bostman O, Hirvensalo E, Makela EA, Partio EK, Patiala H, et al. Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology. *Biomaterials.* 2000; 21(24):2607-2613.
288. Rudman RA, Rosenthal SC, Shen C, Ruskin JD, Ifju PG. Photoelastic analysis of miniplate osteosynthesis for mandibular angle fractures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84:129-136 .
289. Sadhwani BS, Anchlia S. Conventional 2.0 mm miniplates versus 3-D plates in mandibular fractures. *Annals of Maxillofacial Surgery.* 2013;3(2):154-159. doi:10.4103/2231-0746.119231.
290. Saikrishna D, Gupta N. Comparison of circummandibular wiring with resorbable bone plates in pediatric mandibular fractures. *J Maxillofac Oral Surg.* 2010 June; 9(2): 116-118. Available from: DOI: 10.1007/s12663-010-0037-4.
291. Saleh K, Olson M, Resig S, Bershadsky B, Kuskowski M, Gioe T, et al. Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res.* 2002;20:506-615. Available from: DOI: 10.1371/journal.pone.0023224.
292. Santin M, Phillips G. Biomimetic, bioresponsive and bioactive materials: an introduction to integrating materials with tissues. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2012. Chapter 1, Biomimetic, bioresponsive,

- and bioactive materials: an introduction to integrating materials with tissues; p. 15-50. Available from: DOI: 10.1002/9781118129906.ch1.
293. Sayah S, Jauneau AC, Patte C, Tonon MC, Vaudry H, Fontaine M. Two different transduction pathways are activated by C3a and C5a anaphylatoxins on astro-cytes. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003;112:53-60. Available from: doi:10.1016/S0169-328X(03)00046-979.
294. Schierle HP, Schmelzeisen R, Rahn B. Experimentelle Untersuchungen zur biomechanischen Stabilität unterschiedlicher Miniplattenkonfigurationen am Kieferwinkel. *Fortschr Kiefer Gesichtschir*. 1996;41:166-170.
295. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: the cellular picture. *Semin Cell Dev Biol*. 2008; 19(5): 459-466. Available from: DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.07.004.
296. Schliephake H, Scharnweber D. Chemical and biological functionalization of titanium for dental implants. *J Mater Chem*. 2008;18:2404-2414.
297. Schon R, Roveda SL, Carter B. Mandibular fractures in Townsville, Australia: Incidence, etiology and treatment using the 2.0 AO/ASIF miniplate system. *Oral Maxillofac Surg*. 2001; 39:145-148.
298. Schwartz-Dabney CL, Dechow PC. Variations in cortical material properties throughout the human dentate mandible. *Am J Phys Anthropol*. 2003;120:252-277.
299. Sedhain BP, Jia YL, Yang P, Han CH. Comparison of Biodegradable And Titanium Screw Plates In Mandible Fracture. *J Nepal Dent Assoc*. 2013July-Dec; 13(2): 54-61.
300. Senel FC, Tekin US, Imamoglu M. Treatment of mandibular fracture with biodegradable plate in an infant: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(4):448–450. Available from: DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.07.020.
301. Shao Z, Nishimura T, Leung LLK, Morser J. Carboxypeptidase B2 deficiency reveals opposite effects of complement C3a and C5a in a murine

- polymicrobialsepsis model. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13(6):1090-102. Available from: doi:10.1111/jth.1295678.
302. Shaw TJ, Martin P. Wound repair at a glance. *J Cell Sci.* 2009;122:3209-3213. Available from: DOI: 10.1242/jcs.031187.
303. Siddiqui A, Markose G, Moos KF, McMahon J, Ayoub AF. One plate versus two in the management of mandibular angle fracture: a prospective randomized study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45:223-225.
304. Singh G, Mohammad S, Chak RK, LepchaN, Singh N, Malkunje L.R. Bio-Resorbable Plates as Effective Implant in Paediatric Mandibular Fracture. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012 Oct-Dec; 11(4):400-406. Available from: DOI: 10.1007/s12663-011-0330-x.
305. Suchanek W, Yashimura M. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *J Mater Res.* 1998; 13(1): 94-117.
306. Suer BT, Kocyigit ID, Kaman S, Tuz HH, Tekin U, Atil F. Biomechanical evaluation of a new design titanium miniplate for the treatment of mandibular angle fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43:841-845.
307. Sukegawa S, Kanno T, Katase N, Shibata A, Takahashi Y, Furuki Y. Clinical evaluation of an unsintered hydroxyapatite/ poly-l-lactide osteoconductive composite device for the internal fixation of maxillofacial fractures. *J Craniofac Surg.* 2016;27(6):1391-1397.
308. Surrnen R, Pohjonen T, Hietanen J, Lindqvist C. A 5-year in vitro and in vivo study of the biodegradation of poly-lactide plates. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56:604-612.
309. Suuronen R, Laine P, Pojonen T, Lindqvist C. Sagittal ramus ostectomies fixed with biodegradable screws: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994;52:715-729.
310. Svehla M, Morberg P, Zicat B, Bruce W, Sonnabend D, Walsh WR. Morphometric and mechanical evaluation of titanium implant integration:

- comparison of five surface structures. *J Biomed Mater Res.* 2000;51(1):15-22.
311. Svensson O, Mathiesen EB, Reinholt FP, Blomgren G. Formation of a fulminant soft-tissue pseudotumor after uncemented hip arthroplasty. A case report. *J Bone and Joint Surg.* 1988 Sept;70(8):1238-1242.
312. Takayanagi H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:419-426.
313. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nature.* 2007;7:292-304.
314. Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Suzuki J, Kokubo T, Nakamura T. Mechanical properties and osteoconductivity of porous bioactive titanium. *Biomaterials.* 2005;26(30):6014–23. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.03.019.
315. Tams J, Van Loon JP, Otten B, Bos RR. A computer study of biodegradable plates for internal fixation of mandibular angle fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59:404-407.
316. Tang L, Hu W. Molecular determinants of biocompatibility. *Expert Rev Med Devices.* 2005; 2(4):493-500. DOI: 10.1586/17434440.2.4.493.
317. Tang L. Mechanisms of fibrinogen domains: biomaterial interactions. *J Biomater Sci Polym Ed.* 1998;9:1257-1266.
318. TehTab.ru Инженерный справочник. Коэффициенты трения скольжения различных материалов по стали [Интернет]. Москва: TehTab.ru Инженерный справочник; 2018 [обновлено 2018 март 30; цитировано 2018 май 2]. Доступно на: <http://tehtab.ru/Guide/GuidePhysics/Frication/SteelSlidingK/>.
319. Theologie-Lygidakis N, Iatrou I, Eliades G, Papanikolaou S. A retrieval study on morphological and chemical changes of titanium osteosynthesis plates and adjacent tissues. *J Craniomaxillofac Surg.* 2007;35(3):168-176.
320. Thomas P, Summer B, Sander CA, Przybilla B, Thomas M, Naumann T. Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact

- allergy with concomitant oligoclonal Tcell infiltrate and TH1type cytokine expression in the periimplantar tissue. *Allergy*. 2000;55(10):969-972.
321. Tominaga K, Habu M, Khanal A, Mimori Y, Yoshioka I, Fukuda J. Biomechanical evaluation of different types of rigid internal fixation techniques for subcondylar fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(10):1510-1516.
322. Tower SS. Arthroprosthetic cobaltism: neurological and cardiac manifestations in two patients with metal-on-metal arthroplasty: a case report. *J Bone Joint Surg*. 2010;92:1-5.
323. Trindade R, Albrektsson T, Tengvall P, Wennerberg A. Foreign Body Reaction to Biomaterials: On Mechanisms for Buildup and Breakdown of Osseointegration. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2016;18:192-203. Available from: DOI:10.1111/cid.12274.
324. Turgut G, Kayali MU, Soydan AT, Gündüz O, Salman S, Oktar F, Baş L. Biomechanical comparison of a new technique of mandibular angle fractures: biplanar and bicortical superior proximal 3 holes and bicortical inferior plate fixation. *J Craniofac Surg*. 2008;19:428-432.
325. Turvey TA, Bell RB, Tejera TJ, Proffit WR. The use of self-reinforced biodegradable bone plates and screws in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002;60:59-65.
326. Turvey TA, Proffit WP, Phillips C. Biodegradable fixation for craniomaxillofacial surgery: a 10-year experience involving 761 operations and 745 patients. *IJOMS*. 2011;40(3):244-249. doi:10.1016/j.ijom.2010.11.024.
327. Urban RM, Jacobs JJ, Gilbert JL, Galante JO. Migration of corrosion products from modular hip prostheses. Particle microanalysis and histopathological findings. *J Bone Joint Surg Am*. 1994Sept; 76(9):1345-1359.

328. Vaananen P, Nurmi JT, Nuutinen JP, Jakonen S, Happonen S, Jank S. Fixation properties of a biodegradable “free form” osteosynthesis plate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106:477-482.
329. Viennot S, Dalard F, Lissac M, Grosogeat B. Corrosion resistance of cobalt-chromium and palladium-silver alloys used in fixed prosthetic restorations. *European Journal of Oral Sciences.* 2005; 113(1): 90-95. Available from: DOI:10.1111/j.1600-0722.2005.00190.x.
330. Vijayaraghavan V, Sabane AV, Tejas K. Hypersensitivity to titanium: a less explored area of research. *J Indian Prosthodont Soc.* 2012;12(4):201-207.
331. Villar CC, Huynh-Ba G, Mills MP, Cochran DL. Wound healing around dental implants. *Endod Topics.* 2011;25:44-62. Available from: DOI: 10.1111/etp.12018.
332. Vineeth K, Lalitha RM, Prasad K, Ranganath K, Shwetha V, Singh J. A comparative evaluation between single noncompression titanium miniplate and three dimensional titanium miniplate in treatment of mandibular angle fracture—a randomized prospective study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013;1:103-109.
333. Vos D, Hanson B, Verhofstad M. Implant removal of osteosynthesis: the Dutch practice. Results of a survey. *Journal of Trauma Management and Outcomes.* 2012;6:6. Available from: doi:10.1186/1752-2897-6-6.
334. Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M, Genco RJ, Tezal M, Dunford RG, et al. The role of osteopenia in periodontal disease. *J Periodontol.* 1996;67:1076-1084. Available from: doi: 10.1902/jop.1996.67.10s.1076.
335. Weber EF. Ueber die Längenverhältnisse der Fleischfasern der Muskeln im Allgemeinen. *Berichte über die Verhandlungen der königlich sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig. Mathematisch-Physische Classe II;* 1951. 63p.

336. Welton JL. Masters thesis. In vivo evaluation of defined polished surfaces to prevent soft tissue adhesion. Davos, Switzerland: AO Research Institute; 2007.
337. Whittingham JPM, Dunstan E, Altaf H, Cannon SR, Revell PA, Briggs TW. Immune responses in patients with metal on metal hip articulations a longterm followup. *J Arthroplasty*. 2008;23(8):1212-1218. Available from: Available from: DOI: 10.1371/journal.pone.0045786.
338. Williams DF. The Williams dictionary of biomaterials. Great Britain, Liverpool: Liverpool University Press; 1999. 343 p. Available from: DOI: 10.1016/S1369-7021(99)80066-2.
339. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Percy MJ. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review. *Tissue Eng*. 2005;11(1-2):1-18. Available from: DOI: 10.1089/ten.2005.11.1.
340. Witte F, Kaese V, Haferkamp H, Switzer E, Meyer-Lindenberg A, Wirth CJ, et al. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials*. 2005;26:3557-3563. Available from: DOI:10.1016/j.biomaterials.2004.09.049.
341. Witte F. The history of biodegradable magnesium implants: A review. *Acta Biomaterialia*. 2010;6:680-1692. Available from: DOI:10.1016/j.actbio.2010.02.028.
342. Wittwer G, Adeyemo WL, Voracek M, Turhani D, Ewers R, Watzinger F, et al. An evaluation of the clinical application of three different biodegradable osteosynthesis materials for the fixation of zygomatic fractures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(6):656-660.
343. Wittwer G, Adeyemo WL, Yerit K, Voracek M, Turhani D, Watzinger F, Enislidis G. Complications after zygoma fracture fixation: is there a difference between biodegradable materials and how do they compare with titanium osteosynthesis? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101(4):419-425. Available from: DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.07.026.



344. Wolcott RD, Rhoads DD, Bennett ME, Wolcott BM, Gogokhia L, Costerton JW, et al. Chronic wounds and the medical biofilm paradigm. *J Wound Care*. 2010; 19(2): 45-52. Available from: DOI: 10.12968/jowc.2010.19.2.46966.
345. Wood GD. Inion biodegradable plates: The first century. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2006;44:38-41. Available from: DOI: 10.1016/j.bjoms.2005.07.026.
346. Wu MCL, Brennan FH, Lynch JPL, Mantovani S, Phipps S, Wetsel RA, et al. The receptor for complement component C3a mediates protection from intestinal ischemia-reperfusion injuries by inhibiting neutrophil mobilization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:9439-9444. Available from: doi:10.1073/pnas.121881511071.
347. Wu Y, Zitelli JP, TenHuisen KS, Yu X, Libera MR. Differential response of Staphylococci and osteoblasts to varying titanium surface roughness. *Biomaterials*. 2011 Feb; 32(4):951-960. Available from: doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.10.001
348. Xu LC, Siedlecki CA. Effects of surface wettability and contact time on protein adhesion to biomaterial surfaces. *Biomaterials*. 2007 Aug;28(22):3273-3283. Available from: DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.03.032.
349. Yang L, Xu M, Jin X, Xu J, Lu J, Zhang C, et al. Skeletal stability of bioresorbable fixation in orthognathic surgery: a systemic review. *Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery* 2014;42(5):176-181.
350. Yerit KC, Hainich S, Enislidis G, Turhani D, Klug C, Wittwer G, et al. Biodegradable fixation of mandibular fractures in children: stability and early results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 100(1):17-24.
351. Yu JC, Bartlett SP, Goldberg DS, Gannon F, Hunter J, Habecker P, et al. An experimental study of the effects of craniofacial growth on the long-

- term positional stability of microfixation. *The Journal of craniofacial surgery*.1996;7(1):64-68.
352. Zaidi M. Skeletal remodelling in health and disease. *Nature Med*. 2007;13:791-801.
353. Zandi M, Khayati A, Lamei A, Zarei H. Maxillofacial injuries in western Iran: a prospective study. *Oral Maxillofac Surg*. 2011;15:201-209.
354. Zdolsek J, Eaton JW, Tang L. Histamine release and fibrinogen adsorption mediate acute inflammatory responses to biomaterial implants in humans. *J Transl Med*. 2007;5:31. Available from: DOI: 10.1186/1479-5876-5-31.
355. Zhao Y, Xu H, Yu W, Xie B-D. Complement anaphylatoxin C4a inhibits C5a-induced neointima formation following arterial injury.*Mol Med Rep*. 2014;10:45-52. Available from: doi:10.3892/mmr.2014.217673.
356. Ziccardi VB, Schneider RE, Kummer FJ. Wurzburg lag screw plate versus four-hole miniplate for the treatment of condylar process fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55(6):602-607.