

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**КОРЕНЬКОВ ОЛЕКСІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК616.718.4-001.5-089.843-77:[546.41+549.752/.757]:616.718.4-003.93(043.3)

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

14.03.01 – нормальна анатомія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Суми – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Сумському державному університеті МОН України (м. Суми).

**Науковий консультант:** доктор медичних наук, професор  
**Сікора Віталій Зіновійович,**  
Сумський державний університет  
МОН України, професор кафедри морфології.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Старченко Іван Іванович,**  
ВДНЗ України «Українська медична  
стоматологічна академія» МОЗ України,  
завідувач кафедри патологічної анатомії з  
секційним курсом;

доктор медичних наук, професор  
**Масна Зоряна Зеновійвна,**  
Львівський національний медичний  
університет ім. Данила Галицького МОЗ  
України, завідувач кафедри оперативної  
хірургії з топографічною анатомією;

доктор медичних наук, професор,  
**Кривецький Віктор Васильович,**  
ВДНЗ України «Буковинський державний  
медичний університет» МОЗ України, завідувач  
кафедри анатомії людини ім. М. Г. Туркевича.

Захист відбудеться «2» березня 2018 року об 11<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2)

Автореферат розісланий «29» січня 2018 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук

О. С. Погорелова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Важливою проблемою, з якою стикаються у своїй практиці лікарі-ортопеди, є регенерація кісткових дефектів, а висока частота причин, що призводять до їх виникнення, диктує необхідність пошуку засобів, які б забезпечували повне їх відновлення (Ковалев В. И. и соавт., 2001; Махсон А. Н. 2004; Меркулов В. Н. и соавт., 2009). Трансплантація кісткової тканини має багатовікову історію – роки значних успіхів. Однак, незважаючи на це, під час авто- і алотрансплантації виникають ускладнення – ось чому сьогодні підвищився інтерес до імплантаційних матеріалів, які витісняють трансплантаційні з клінічної практики. Особливу увагу при цьому приділяють так званим біогенним (похідні природних біологічних субстратів) і біосумісним (небіологічного походження) кальцій-фосфатним остеопластичним матеріалам (Меркулов В. Н. и соавт., 2009; Баринов С. М. и соавт., 2005). Однак, незважаючи на великий арсенал засобів впливу на загоєння кісткових дефектів, немає ідеального остеопластичного матеріалу, який би за варіантами впливу на репаративний остеогенез наблизився до автокістки (Григорьян А. С. и соавт., 2003). Це означає, що у кожній конкретній клінічній ситуації лікар повинен обирати оптимальний остеопластичний препарат для конкретного клінічного випадку. Цей вибір повинен залежати, з одного боку, від характеру патологічного процесу, загального стану хворого і власного досвіду лікаря, а з іншого – від властивостей самого матеріалу (Панкратов А. С. и соавт., 2011). Сьогодні про біогенні і біосумісні кальцій-фосфатні імплантати свідчать численні публікації, які доводять їх безпеку і біосумісність. Однак інформація про інші визначальні властивості остеопластичних матеріалів, такі, як динаміка швидкості біодеградації, заміщення тканиноспецифічними структурами регенерату для деяких препаратів зовсім відсутня, а для інших є значна розбіжність даних (від декількох місяців до декількох років) (Schugg J. et. al., 2002; Берченко Г. Н. и соавт. 2006; Бушуев О. М. 1999; Параскевич В. Л., 2011; Ruffieux K., Kohli M., 2011; Чиссова В. І. и соавт., 2007). Аналогічно можна засвідчити вплив кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів на показники твердості і жорсткості формуючого регенерату. Ця інформація для деяких комерційних кальцій-фосфатних матеріалів зовсім відсутня у науковій літературі, а для інших препаратів установлені механічні показники мають значну розбіжність даних (до 40 разів) (Al-Hezaimi K. et. al., 2016; Ramalingam S. et. al., 2016; Liao H. T. al., 2014).

Таким чином, наявна значна розбіжність таких показників, як динаміка швидкості резорбції кальцій-фосфатних матеріалів, формування тканиноспецифічних структур регенерату і їх твердості та жорсткості, може створювати для лікаря-практика певні труднощі. Останні пов'язані з тим, що лікар не може остаточно зрозуміти, який час кальцій-фосфатний матеріал може утримувати стабільність об'єму дефекту, в який термін він буде замінений тканиноспецифічними структурами регенерату і які їх механічні

характеристики. Однак при цьому зрозуміло, що на таку розбіжність, напевно, впливає багато чинників, наприклад, розмір дефекту, регенераційний потенціал кісткової тканини, характеристики самих остеопластичних матеріалів (склад, походження, геометрична форма, загальна пористість, величина пор, дизайн, розмір та ін.) (Stoll T., 2004; Thi T. et al., 2004). Усе це свідчить про те, що для більш прогнозованої характеристики динаміки резорбції остеопластичних матеріалів, новоутворення тканинспецифічних структур регенерату і їх механічних властивостей необхідні експериментальні моделі кісткових дефектів. На останніх у стандартних умовах і за допомогою різних методів дослідження можна вивчати і порівнювати між собою остеопластичні матеріали, що оптимізують репаративний остеогенез. Також слід зазначити, що більшість робіт, присвячених впливу кальцій-фосфатних матеріалів на морфологію і біомеханіку загоєння кісткового дефекту, були проведені на кістках черепа і губчастих кістках. Інформації щодо досліджень порівняльного впливу різноманітних за своїм складом, походженням, геометричною формою кальцій-фосфатних матеріалів на динаміку загоєння дефекту компактної кісткової тканини у науковій літературі ми не виявили. Крім того, у морфологічних дослідженнях регенераторного процесу кістки після імплантації в її дефект кальцій-фосфатних матеріалів відсутні електронно-мікроскопічні характеристики тканинспецифічних структур регенерату (Gotterbarm T. et. al., 2014; Jensen S. S. et. al., 2007). Вищенаведене і спонукало нас до спроби виправити ці недоліки шляхом морфологічного дослідження порівняльного впливу кальцій-фосфатних матеріалів на загоєння дефекту компактної речовини довгої кістки скелета.

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

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

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

Для досягнення поставленої мети визначені такі завдання:

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

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

3. Виявити і порівняти термін, виразність формування тканинспецифічних структур регенерату в експериментальному дефекті діафізу стегнової кістки щурів при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів на основі  $\beta$ -трикальційфосфату ( $\beta$ -ТКФ-б, блок,  $\beta$ -ТКФ-г, гранули), колагену, синтетичного гідроксилапатиту та гентаміцину сульфату (Кол-СГА-Г-г, гранули), природного гідроксилапатиту з депротейнізованої бичачої кістки (ПГА-г, гранули), синтетичного гідроксилапатиту,  $\beta$ -трикальційфосфату і N-метил-2-піролідону (СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, паста).

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

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

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

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

*Об'єкт дослідження* – репаративна регенерація довгої кістки скелета.

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

**Методи дослідження:** растрова електронна і світлова мікроскопія – для оцінки якісної мікроскопічної характеристики сформованих тканинспецифічних структур регенерату, характеру їх взаємодії з  $\beta$ -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г,  $\beta$ -ТКФ-г, ПГА-г, СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і оцінки стану структури прилеглої до місця їх імплантації материнської кістки; морфометричний – для визначення виразності формування тканинспецифічних структур регенерату, встановлення факту і динаміки швидкості біодеградації кальцій-фосфатних матеріалів; комп'ютерно-томографічний – для визначення рентгенологічної картини динаміки загоєння експериментального дефекту компактної кісткової тканини, резорбції кальцій-фосфатних матеріалів, їх заміни тканинспецифічними структурами регенерату, кількісної оцінки оптичної щільності ділянки імплантації і прилеглої до неї материнської

кістки; динамічне мікроіндентування – для визначення мікротвердості та жорсткості ділянки імплантації кальцій-фосфатних матеріалів і прилеглої до неї материнської кістки; статистичний – для об'єктивного визначення відмінностей отриманих кількісних даних.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Практичне значення отриманих результатів.** Дане дослідження дозволило порівняти морфологічні характеристики і встановити рейтинг денситометричних, морфометричних, механічних показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину різних за походженням, складом, виробником і формою випуску кальцій-фосфатних матеріалів. Отримані нові експериментальні дані є морфологічною основою для прогнозування впливу кальцій-фосфатних матеріалів на динаміку загоєння дефекту компактною кістковою тканиною. Останнє може бути використано в травматології як теоретичне підґрунтя для оптимального вибору кальцій-фосфатного остеопластичного матеріалу для пластики дефектів діяфізу довгої кістки скелета. Експериментально доведено, що різна швидкість резорбції кальцій-фосфатних матеріалів та їх вплив на швидкість утворення, дозрівання, денситометричні і механічні показники тканиноспецифічних структур регенерату впливають на вибір кожного з досліджуваних матеріалів для пластики дефектів компактною кістковою тканиною залежно від вимог конкретної клінічної ситуації. Оскільки швидкість резорбції у таких препаратів, як Кол-СГА-Г-г, β-ТКФ-б і β-ТКФ-г найбільша, то їх доцільно використовувати в тих випадках, коли клінічна ситуація не потребує їх

тривалого знаходження в ділянці дефекту і, навпаки, якщо препарати СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і ПГА-г мають тривалий термін біодеградації, то їх доцільно використовувати в тих випадках, коли необхідно більш тривалий час зберігати об'єм втраченої кісткової тканини.

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

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно здійснені патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних джерел. Автор оволодів методами дослідження, які використовувалися під час проведення наукової роботи, провів усі експериментальні дослідження, здійснив аналіз і статистичну обробку отриманих результатів. Дисертантом написано всі розділи роботи, зроблено узагальнення, сформульовано висновки, підготовлено наукові матеріали до публікації та виступів на конференціях.

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні матеріали дисертації повідомлені й обговорені на Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (м. Суми, 10–12 квітня 2013 р.), на II Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 16–18 квітня 2014 р.), на 69-й науковій конференції студентів-медиків з міжнародним участием «Вопросы современной медицинской науки» (г. Самарканд, Республіка Узбекистан, 3–4 апреля 2015 г.), на III Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.), на науково-практичній конференції «Морфологічні дослідження – виклики сучасності» (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.), на VI національному конгресі анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України (м. Запоріжжя, 16–18 вересня 2015 р.), на IV Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 21–22 квітня 2016 р.), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 5–7 жовтня 2016 р.), на науково-практичній конференції «Прикладні аспекти морфології»



(м. Тернопіль, 20–21 жовтня 2016 р.), на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 9 грудня 2016 р.), на IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Natural Science Readings» (Bratislava, May 18–21, 2017).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається з таких розділів: вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, результати власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, бібліографічний список використаної літератури, додатки. Дисертаційна робота написана на 376 сторінках (повний обсяг дисертації), із яких 265 сторінок (11 авторських аркушів) складають основний текст (загальний обсяг) дисертації. Робота містить 181 рисунок, 3 таблиці, що займають 21 повну сторінку, 3 додатки, 249 літературних джерел.

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

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Експериментальне дослідження проведене на 408 білих лабораторних щурах-самцях, які мали однаковий вік (8 місяців), однакову вагу ( $250 \pm 10$  грамів), перебували в однакових умовах виварію. Усі процедури були виконані відповідно до чинних нормативних документів і схвалені комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 2/2 від 26.02.2016). Оперативне втручання проводили в асептичних умовах і під наркозом. Перед операцією тваринам внутрішньом'язово вводили спочатку 2,5 мг/кг ацепромазину, а через 5 хвилин – 50–75 мг/кг кетаміну (Calypsol, Gedeon Richter, Budapest-Hungary). Передопераційну підготовку операційного поля проводили шляхом виголювання шерстяного покриву в ділянці задньої поверхні стегна, а з метою антисептики тричі її обробляли 3 % спиртовим розчином йоду. Після цього у середній третині стегна поширено розсікали шкіру, фасцію, тупо розшаровували м'язи і за допомогою ранорозширювача або пінцета краї рани розводили у боки. Таким чином оголювали середню частину діафізу стегнової кістки для оптимального доступу. За допомогою портативної бормашини кулеподібною фрезою при малих обертах і з охолодженням формували в діафізі стегнової кістки отвір діаметром 2,5 мм до кістковомозкового каналу.

Далі тварин поділили на 6 груп:

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

II група (72 щури) – дефект заповнювали  $\beta$ -трикальційфосфатом у формі блока ( $\beta$ -ТКФ-б, препарат «chronOS™», Synthes GmbH, Швейцарія) із загальною пористістю 70 %, розміром макропор від 100 до 500 мкм і мікропор до 10 мкм (Stoll T., 2004);

III група (72 щури) – дефект заповнювали біокомпозитним кальцій-фосфатним матеріалом на основі колагену I-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, синтетичного гідроксилапатиту та гентаміцину сульфату у формі гранул розміром 3,5 мм (Кол-СГА-Г-г, препарат «КоллапАн», Росія, фірма Інтермедпатит) (Снетков А. И. и соавт., 2006);

IV група (72 щури) – дефект заповнювали  $\beta$ -трикальційфосфатом у формі гранул ( $\beta$ -ТКФ-г, препарат «calc-i-oss®», Degradable Solutions Dental, Цюрих, Швейцарія) розміром 1–1,6 мм із загальною пористістю 50 % і розміром мікропор від 1 до 6 мкм (Ruffieux K., 2012);

V група (72 щури) – дефект заповнювали природним гідроксилапатитом з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул (ПГА-г, 2–2,5 мм, Ca/P–1,67, препарат «cerabone®», Botiss, Німеччина), які мають тривимірну пористу структуру (розмір макропор 200–350 мкм), шорстку і гідروفільну поверхню (Huber F. X. et. all., 2008). Крім того, у 1 г ПГА-г міститься близько 1 мг кісткового морфогенетичного протеїну-2, з регуляторною дією якого пов'язують адекватність остеогенезу, диференціювання остеогенних клітин-попередників в остеобласти (Seidel P., 2004);

VI група (72 щури) – дефект заповнювали біфазним кальцій-фосфатним матеріалом з синтетичного гідроксилапатиту (60 %) і  $\beta$ -трикальційфосфату (40 %) у формі гранул (500 мкм) (препарат «easy-graft™CRYSTAL», Degradable Solutions AG, Швейцарія). Перед введенням у кістковий дефект до гранул остеопластичного матеріалу додавали N-метил-2-піролідон, який забезпечував їх склеювання і надавав препарату консистенції пластичної пасти (СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п). Під час контакту з кров'ю паста починала твердіти і набувала вигляду стабільної пористої матриці (Ruffieux K. et. all., 2011).

Перед імплантацією  $\beta$ -ТКФ-б,  $\beta$ -ТКФ-г, Кол-СГА-Г-г, ПГА-г змочували власною кров'ю щура, яку брали з хвостової вени, для заповнювання пор, видалення залишків повітря з матеріалів та забезпечення необхідної консистенції, що дозволяла б легко їх різати скальпелем і таким чином моделювати за формою дефекту. Після внесення у кістковий дефект кальцій-фосфатних матеріалів рану наглухо ушивали шовковими нитками через усі шари м'якого покриву, шов оброблювали 3 % спиртовим розчином йоду. Упродовж наступних 3 діб після операції для профілактики гнійних ускладнень післяопераційний шов обробляли 5 % розчином брильянтового зеленого або 3 % спиртовим розчином йоду, а для знеболення

внутрішньом'язово вводили кеторолак (ОАО «Синтез», Курган, Росія) дозою 0,6 мг 2 рази на добу.

Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом декапітації під глибоким ефірним наркозом. Динаміку загоєння експериментального дефекту компактної кісткової тканини досліджували на 15-ту, 30-ту, 60-ту і 120-ту добу після імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних матеріалів такими методами:

1. Комп'ютерна томографія. Рентгенологічну динаміку загоєння кісткового дефекту, а також виразність післяопераційних ускладнень через наявність або відсутність рарифікації (розрідження, остеопороз) материнської кістки проводили на 16-зрізовому спіральному комп'ютерному томографі «TOSHIBA Activion» (Toshiba, Японія) у прямій і аксальній проекціях з подальшою мультипланарною реконструкцією. В одиницях Хаунсфілда заміряли абсолютну оптичну щільність регенерату з остеопластичним матеріалом і прилегло до нього кортикального шару материнської кістки (Григорьян А. С. и соавт., 2007; Степанов Р. В., 2011).

2. Растрова електронна мікроскопія. Кістку з імплантатом звільняли від м'яких тканин і розміщували у глутаральдегідний фіксатор на фосфатному буфері (рН 7,4) при температурі 4 °С. Через добу зразки відмивали у фосфатному буфері і фіксували в 1 % розчині OsO<sub>4</sub> на фосфатному буфері. Після фіксації матеріал зневоднювали в етанолі зростаючої концентрації (від 70° до 100°), безводному ацетоні, приклеювали на столики струмопровідним клеєм і напиляли вуглецем у стандартній вакуумній установці типу ВУП-5 (Денисов-Никольский Ю. И. и соавт., 2005). Дослідження якісної мікроскопічної будови клітинних елементів сформованих тканинспецифічних структур регенерату проводили на растровому електронному мікроскопі «PEM-106 I» (BAT «Selmi», Україна).

3. Гістологічне дослідження. Фрагменти стегових кісток з остеопластичними матеріалами фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, демінералізацію проводили у 5 % водному розчині Трилону Б (етилендіамінтетраоцтова кислота). Далі шматочки кісток проводили по висхідному ряду спиртів, з подальшим приготуванням парафінових блоків. Гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм, забарвлені гематоксиліном та еозином, аналізували у світловому мікроскопі «OLYMPUS», фотографували за допомогою цифрової фотокамери (Yuehuei H. A. et. all., 2003). Оцінювали термін появи, якісні характеристики сформованих тканинспецифічних структур регенерату, характер їх взаємодії з кальцій-фосфатними матеріалами і факт їх резорбції. Крім того, досліджували стан структури прилеглої до місця імплантації материнської кістки з метою встановлення або спростування післяопераційних ускладнень (наявність у її складі ознак некробіозу і некрозу остеоцитів) (Григорьян А. С. и соавт., 2007).

4. Морфометрія гістологічних препаратів. Морфометричний аналіз здійснювали з використанням програм обробки зображень «Видео-Тест» і

«Видео-Размер»: визначали в ділянці дефекту відносний відсоток кісткової та волокнистої сполучної тканини, а також залишків остеопластичного матеріалу як відношення площ зазначених компонентів (%) до загальної площі ділянки дефекту (100 %) (Yuehuei H. A. et. all., 2003).

5. Динамічне мікроіндентування. Для проведення динамічного мікроіндентування поверхню стегнових кісток з імплантованими остеопластичними матеріалами відполіровували алмазною суспензією (розміром зерна 250 нм) і занурювали в епоксидну смолу (VariDur 10; Buehler, Lake Bluff, IL, USA). Після її затвердіння зразки відполіровували тонким шліфувальним карбідокремнієвим папером (EcoMet 250 Grinder Polisher; Buehler, Lake Bluff, IL, USA), обробляли 100 % спиртом і фіксували на двокоординантному столі індендоміра «Мікрон-Гама» (Національний авіаційний університет, Україна). Далі за допомогою оптичного мікроскопа «Мікрон-Гама» ідентифікували ділянку імплантації остеопластичного матеріалу і прилеглої до неї материнської кістки, в яких проводили динамічне мікроіндентування. Після реєстрації діаграм навантаження у програмному забезпеченні «Мікрон-Гама» автоматично розраховувалися мікротвердість за Мейєром, ГПа і модуль пружності (Юнга), ГПа (Oliver W. C., Pharr G. M., 1992).

Отримані числові показники опрацьовували статистично з обчисленням середнього арифметичного (M) і його стандартної похибки (m). Значущість відмінностей між порівнюваними показниками оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента з використанням статистичної комп'ютерної програми MS Excel XP. Відмінності вважали значущими за  $p < 0,05$  (Халафян А. А., 2011).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведене дослідження показало, що динаміка загоєння дефекту діафізу стегнової кістки мала як спільні риси, так і відмінні, залежно від імплантованого в його порожнину кальцій-фосфатного матеріалу. Так,  $\beta$ -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г,  $\beta$ -ТКФ-г і СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п упродовж усього терміну експерименту продемонстрували свою високу біосумісність, про що свідчила відсутність запального процесу в ділянці дефекту, рарефікації материнської кістки і некрозу, некробіозу остеоцитів у її складі. Ці результати узгоджуються з даними більшості дослідників (Берченко Г. Н. и соавт., 2006; Agora R. et. al. 2012; Ruffieux K., 2012; Ruffieux K., et. al. 2011). На відміну від названих препаратів, гідроксилapatит з бичачої кістки (ПГА-г) починаючи з 30-ї доби експерименту і надалі сприяв перебудові кісткової тканини дистального відділу прилеглої до місця його імплантації материнської кістки в бік зменшення її маси. Про це свідчили ознаки рарефікації і низькі механічні показники з 30-ї і до 120-ї доби експерименту (рис. 1).

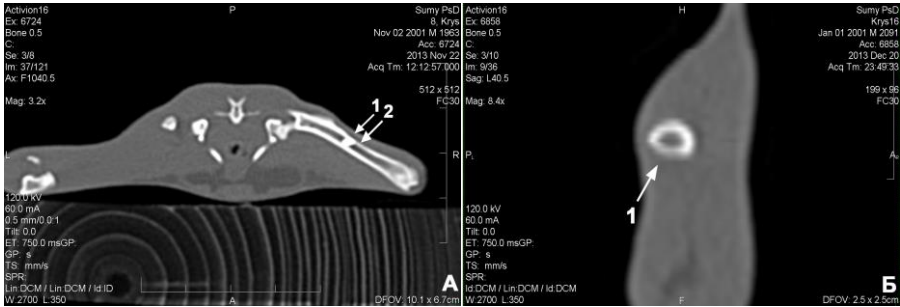


Рис. 1. Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 60-ту (А) і 120-ту (Б) добу після імплантації ПГА-г. А – дефект кортикального шару правої стегнової кістки з остеопластичним матеріалом (1). Прилегла до ділянки імплантації дистальна частина материнської кістки з ознаками рарефікації (2-А, 1-Б).

Так, діапазон абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга проксимального відділу прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської кістки варіював від 1665–1680 HU, 0,924–0,985 ГПа і 21,5–22,9 ГПа, тоді як аналогічні показники дистального її відділу були значно меншими (947–1071 HU, 0,559–0,595 ГПа, 12,7–13,8 ГПа) ( $p < 0,05$ ). Таке явище, на нашу думку, можна охарактеризувати як «ефект стресового зміщення», оскільки досліджуваний препарат значно твердіший, жорсткіший і щільніший за кісткову тканину щурів, тому він бере на себе частину навантаження, що діють на кістку, і зменшує таким чином напругу в кістковій тканині під імплантатом (Joshi M. G., et. al. 2000). У цих умовах за законом Юліуса Вольфа кісткова тканина дистального відділу прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської кістки втрачає кісткову масу і, як наслідок, з'являються ознаки її рарефікації і зменшуються механічні властивості. При цьому інші ознаки, які б могли свідчити про негативну реакцію кісткової тканини на імпантований ПГА-г, а саме запальний процес у ділянці дефекту, рарефікація проксимального відділу прилеглої до місця імплантації материнської кістки, некроз і некробіоз остеоцитів у її складі, нами не виявлені. Це також узгоджується з даними інших дослідників, що свідчать про біосумісність цього остеопластичного матеріалу (Rothamel D. et. al. 2011; Seidel P. et. al. 2004).

За допомогою світлової і растрової електронної мікроскопії було встановлено ще одну спільну рису для всіх досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів. Так, у ділянці їх імплантації на всіх термінах спостереження виявлялися ознаки тільки десмального остеогенезу, про що свідчили формування в порожнині дефекту кісткової і сполучної тканини і відсутність хрящової. У контрольних тварин, дефект яких загоювався під кров'яним згустком, також упродовж усього терміну спостереження

виявлялися ознаки тільки десмального остеогенезу, а хрящова тканина не виявлена. На наш погляд, це пов'язано з особливістю нанесення травми, при якій завдавали не наскрізний дірчастий дефект, а тільки з одного боку компактної речовини діафізу до кістковомозкового каналу. За такої травми повного перелому кістки не досягалось, тварина після травми дуже добре користувалася кінцівкою, і тому значних порушень кровопостачання ділянки травми не відбувалося. Це, на наш погляд, і є поясненням того, що остеогенні клітини диференціювалися в кисневочутливі фібробласти, остеобласти і, як наслідок, у ділянці дефекту був наявний тільки десмальний остеогенез.

За допомогою растрової електронної і світлової мікроскопії було також встановлено клітинну реакцію кісткової тканини на імплантовані кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали. Клітини остеобластичного диферону виявлялися на всіх термінах спостереження, а клітини фібробластичного диферону – тільки на 15-ту і 30-ту добу експерименту як на зовнішній поверхні, так і всередині  $\beta$ -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г,  $\beta$ -ТКФ-г і СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п. При цьому остеогенні клітини утворювали там вогнища остео- і фіброгенезу. До ПГА-г також було встановлено тропність остеогенних клітин, але, на відміну від інших препаратів, ці клітини виявлялися лише на зовнішній його поверхні, тоді як усередині імплантату ні клітин, ні вогнищ остео- і фіброгенезу нами не виявлено. Останній факт ми пов'язуємо з високою щільністю ПГА-г і відсутністю мікропор у його складі. Також слід зазначити, що розташування остеогенних клітинних елементів і утворення ними вогнищ остеогенезу як на поверхні, так і всередині кальцій-фосфатних матеріалів є доказом прояву їх остеокондуктивних властивостей, оскільки одним із визначень остеокондукції є здатність остеогенних клітин використовувати остеопластичний матеріал як платформу для прикріплення і генерації на поверхні і в його порожнинах нової кісткової тканини (Дженкінс М. Дж., 2011). Остання у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г,  $\beta$ -ТКФ-г, ПГА-г і СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п мала звичайну для регенерату геометричну форму (як і у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком). На ранніх термінах спостереження це була переважно сітчаста, петляста структура, яку утворювали кісткові балочки, а потім з'являлися більш суцільні ділянки кісткової тканини, які наближалися за будовою до материнської кістки. На відміну від наведених препаратів, у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-б геометрична форма кісткової тканини мала принципову відмінність. На всіх термінах спостереження кісткова тканина регенерату була переважно представлена специфічними окремими і пов'язаними між собою округлими формуваннями, які і за формою, і за розмірами були прямими відбитками макропор  $\beta$ -ТКФ-б (рис. 2). Цей факт свідчить про те, що макропори імплантату слугували провідником для судин, клітинних елементів і кісткової тканини, що є доказом остеокондуктивного впливу  $\beta$ -ТКФ-б на репаративний остеогенез (Панкратов А. С. і соавт., 2011).

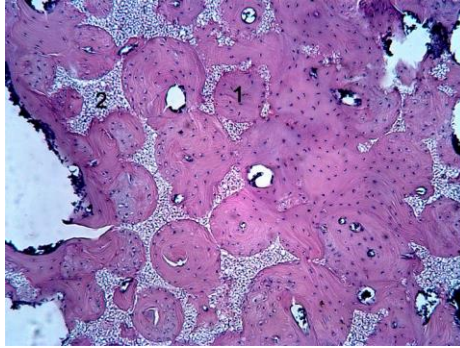


Рис. 2. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації  $\beta$ -ТКФ-б. Кісткова тканина регенерату, побудована з окремих частинок специфічної округлої форми (1), між якими розташовуються залишки остеопластичного матеріалу (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 100.

За допомогою проведеного мікроскопічного дослідження встановлено, що кісткова і сполучна тканина регенерату, які утворювалися безпосередньо на поверхні остеопластичних матеріалів і всередині їх макро- і мікропор, розділяли імплантати на окремі фрагменти і інтегрували у свої структури. При цьому слід зазначити, що на ранніх термінах спостереження на найбільш дрібні фрагменти був розділений та інтегрований у тканинспецифічні структури регенерату біокомпозитний матеріал Кол-СГА-Г-г. Його консистенція порівняно з іншими досліджуваними матеріалами є м'якою, що, на наш погляд, і є поясненням його розділення на дрібні фрагменти вже на 15-ту добу експерименту. Всі інші препарати також піддавалися роздрібненню на менші фрагменти, однак порівняно з Кол-СГА-Г-г ця швидкість була значно повільнішою. Так, наприклад, великі фрагменти ПГА-г можна було спостерігати на всіх термінах дослідження,  $\beta$ -ТКФ-г на 15–30-ту добу, а округла форма гранул СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п була збережена і на 120-ту добу експерименту. Макропори  $\beta$ -ТКФ-б заповнювалися кістковою і сполучною тканиною регенерату, а фрагменти остеопластичного матеріалу між порами інтегрувалися в їх структури. При цьому більш крупні фрагменти  $\beta$ -ТКФ-б можна було спостерігати на 15-ту добу, а в подальші терміни експерименту їх розмір значно зменшувався. У ході дослідження виявлено безпосередню інтеграцію дрібних залишків досліджуваних остеопластичних матеріалів з кістковою тканиною регенерату, а між великими фрагментами імплантатів і кістковою тканиною регенерату до 30-ї доби експерименту залишався тонкий прошарок сполучної тканини.

Крім того, кісткова тканина регенерату, яка формувалася і дозрівала безпосередньо на поверхні досліджуваних остеопластичних матеріалів, характеризувалася наявністю у своїй структурі високого вмісту остеогенних клітин на 15–30-ту добу переважно первинних, а на 60–120-ту добу – вторинних остеобластів, остеоцитів, а інколи і остеокластів. Остеогенні клітини мали кулясту, веретеноподібну, витягнуту, сплюснену форму, а їх розмір (4–8 мкм) був дещо меншим за остеобласти та остеоцити (10–15 мкм). Первинні остеобласти забезпечували утворення грубоволокнистої кісткової тканини і перетворювалися на первинні остеоцити, які розташовувалися у кісткових лакунах і мали численні короткі відростки. Надалі грубоволокниста кісткова тканина піддавалася резорбції і на її місці остеогенні клітини диференціювалися у вторинні остеобласти (рис. 3).

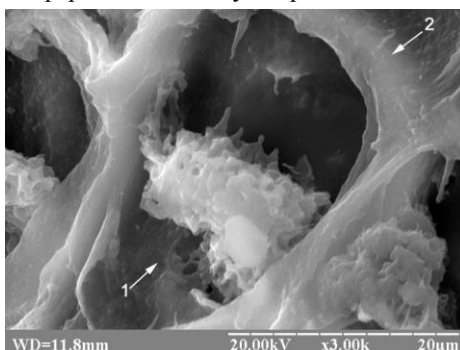


Рис. 3. Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації  $\beta$ -ТКФ-б. Остеобласт (1) у лакуні кісткової тканини (2), яка утворилася у макропорі остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма.

Останні також мали відростки, розташовувалися у кісткових лакунах або скупчувалися біля судин, які проростали пори остеопластичних матеріалів, або утворювалися на місці їх резорбції. Результатом життєдіяльності вторинних остеобластів була пластинчаста кісткова тканина, після формування якої остеобласти диференціювалися у вторинні остеоцити овальної форми з довгими відростками. Інколи виявлялися і остеокласти, але частіше на поверхні кісткової тканини, ніж на поверхні остеопластичного матеріалу. Однак порівнюючи будову кісткової тканини регенерату, можна стверджувати, що вона не залежала від того, який із кальцій-фосфатних матеріалів був імплантований у дефект діяфізу стегнової кістки. Однаковою мірою це можна сказати і про сполучну тканину регенерату, яка у всіх досліджуваних тварин мала зрілу будову і складалася з фіброblastів витягнутої форми, колагенових волокон і судин.

Одним із найважливіших властивостей кальцій-фосфатних матеріалів є їх здатність до резорбції із заміщенням новоутвореними



тканиноспецифічними структурами регенерату. У літературі представлені роботи про вплив Кол-СГА-Г-г, гранул, блока  $\beta$ -трикальційфосфату, СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і ПГА-г на загоєння кісткових дефектів. Однак такі дослідження були проведені на губчастих кістках і кістках черепа, а результати цих робіт опубліковані або з відсутністю даних морфометричних показників, або зі значною їх розбіжністю (Гурин А. Н. и соавт., 2014; Берченко Г. Н. и соавт., 2006; Панкратов А. С. и соавт., 2011; Ruffieux K., 2012).

Під час проведення дослідження дефекту компактною кістковою тканиною ми також спостерігали поступову резорбцію імплантованих у його порожнину кальцій-фосфатних матеріалів і їх заміну тканиноспецифічними структурами регенерату. На 15-ту добу експерименту співвідношення кількості остеопластичного матеріалу, кісткової і сполучної тканини регенерату в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г становило  $25,48 \pm 1,4$  % до  $55,46 \pm 2,56$  % і  $19,06 \pm 1,13$  %, у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-г –  $33,57 \pm 1,53$  % до  $47,32 \pm 2,29$  % і  $19,11 \pm 0,95$  %, у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-б –  $39,75 \pm 2,85$  % до  $41,1 \pm 1,87$  % і  $19,14 \pm 1,2$  %, у ділянці імплантації СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п –  $39,23 \pm 1,45$  % до  $22,92 \pm 1,67$  % і  $37,85 \pm 1,52$  % і в ділянці імплантації ПГА-г –  $43,93 \pm 2,28$  до  $34,00 \pm 1,45$  і  $22,07 \pm 1,14$ , а на 30-ту добу  $16,39 \pm 0,93$  % до  $69,16 \pm 2,9$  % і  $14,45 \pm 1,1$  % у першому,  $28,13 \pm 1,27$  % до  $57,62 \pm 1,64$  % і  $14,24 \pm 1,08$  % – у другому,  $26,67 \pm 1,15$  % до  $54,53 \pm 2,6$  % і  $18,8 \pm 0,8$  % – у третьому,  $35,23 \pm 1,49$  % до  $34,25 \pm 1,64$  % і  $30,51 \pm 1,63$  % – у четвертому і  $42,61 \pm 1,55$  до  $39,26 \pm 1,32$  і  $18,13 \pm 0,99$  – у п'ятому випадках відповідно.

У наступні терміни спостереження сполучна тканина регенерату зникала, а у ділянці дефекту виявлялася лише кісткова тканина з інтегрованими у її структури залишками остеопластичних матеріалів. Співвідношення останніх на 60-ту добу експерименту становило  $88,39 \pm 2,31$  до  $11,61 \pm 2,31$  (для Кол-СГА-Г-г),  $77,45 \pm 1,25$  до  $22,55 \pm 1,25$  (для  $\beta$ -ТКФ-б),  $74,28 \pm 2,06$  % до  $25,72 \pm 2,06$  % (для  $\beta$ -ТКФ-г),  $66,81 \pm 1,84$  до  $33,19 \pm 1,84$  (для СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п),  $59,19 \pm 1,69$  до  $40,81 \pm 1,69$  (для ПГА-г), а на 120-ту добу  $92,88 \pm 1,75$  до  $7,12 \pm 1,75$  у першому,  $82,35 \pm 1,09$  до  $17,65 \pm 1,09$  – у другому,  $81,69 \pm 1,54$  % до  $18,31 \pm 1,54$  % – у третьому,  $71,62 \pm 1,61$  до  $28,37 \pm 1,61$  – у четвертому і  $61,22 \pm 1,48$  до  $38,78 \pm 1,48$  – у п'ятому випадках відповідно.

Таким чином, вагомою різницею загоєння дефекту діафізу стегнової кістки залежно від імплантованого кальцій-фосфатного матеріалу була динаміка швидкості їх резорбції і формування тканиноспецифічних структур регенерату.

Так, у перший термін спостереження (15-та доба) у ділянці дефекту в рейтингу кількості залишку імплантованого матеріалу від найменшої до найбільшої розмістилися Кол-СГА-Г-г,  $\beta$ -ТКФ-г, СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п,  $\beta$ -ТКФ-б і ПГА-г. При цьому кількість остеопластичного матеріалу у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г була на  $24,09$  % ( $p < 0,05$ ) менша за  $\beta$ -ТКФ-г, на  $35,04$  % ( $p < 0,05$ ) – за СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, на  $35,89$  % ( $p < 0,05$ ) – за  $\beta$ -ТКФ-б і на  $41,99$  % ( $p < 0,05$ ) – за ПГА-г. Відповідно кількість, яку займав у ділянці

дефекту  $\beta$ -ТКФ-г, була на 14,42 % ( $p>0,05$ ) меншою за СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, на 15,54 % ( $p<0,05$ ) – за  $\beta$ -ТКФ-б і на 23,58 % ( $p<0,05$ ) – за ПГА-г, а площа, яку в ділянці дефекту займали СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і  $\beta$ -ТКФ-б, була майже однаковою та на 10,69 % ( $p>0,05$ ) і 9,51 % ( $p>0,05$ ) менше – за ПГА-г.

На 30-ту добу експерименту в рейтингу найбільшої швидкості резорбції і найменшої кількості імплантату в ділянці дефекту перше місце посів Кол-СГА-Г-г, а потім  $\beta$ -ТКФ-б з  $\beta$ -ТКФ-г, СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і ПГА-г. При цьому Кол-СГА-Г-г у ділянці імплантації займав на 38,54 % ( $p<0,05$ ) меншу площу, ніж  $\beta$ -ТКФ-б, на 41,73 % ( $p<0,05$ ) – ніж  $\beta$ -ТКФ-г, на 53,47 % ( $p<0,05$ ) – ніж СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і на 61,53 % ( $p<0,05$ ) – ніж ПГА-г. Площа  $\beta$ -ТКФ-б і  $\beta$ -ТКФ-г не мала достовірної різниці, однак вона була на 24,29 % ( $p<0,05$ ) і 20,15 % ( $p<0,05$ ) меншою за СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і на 37,4 % ( $p<0,05$ ) і 33,98 % ( $p<0,05$ ) за ПГА-г. У свою чергу, площу, яку в ділянці дефекту займав СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, була на 17,31 % ( $p<0,05$ ) меншою, ніж ПГА-г. Під час аналізу площі імплантованих матеріалів особливо привернув увагу  $\beta$ -ТКФ-б, який на 15-ту добу експерименту займав 4-те місце за кількістю його залишку в ділянці дефекту стегнової кістки, а на 30-ту добу він уже посів друге місце, випередивши  $\beta$ -ТКФ-г і СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п.

На 60-ту добу експерименту продовжилася тенденція до зменшення залишків кальцій-фосфатних матеріалів у ділянці їх імплантації, а також зберігся їх рейтинг у цьому процесі. Так, площа, яку займав Кол-СГА-Г-г, була на 48,51 % ( $p<0,05$ ) меншою за  $\beta$ -ТКФ-б, на 54,86 % ( $p<0,05$ ) – за  $\beta$ -ТКФ-г, на 65,01 % ( $p<0,05$ ) – за СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і на 71,55 % ( $p<0,05$ ) – за ПГА-г. Кількісні показники  $\beta$ -ТКФ-б і  $\beta$ -ТКФ-г не мали достовірної різниці, хоча незначне переважання (на 12,32 % ( $p>0,05$ )) у швидкості резорбції, як і на 30-ту добу експерименту, було у  $\beta$ -ТКФ-б. Однак при цьому  $\beta$ -ТКФ-б і  $\beta$ -ТКФ-г займали площу, яка на 32,05 % ( $p<0,05$ ) і на 22,5 % ( $p<0,05$ ) була меншою, ніж СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, і на 44,74 % ( $p<0,05$ ) і на 36,97 % ( $p<0,05$ ), ніж ПГА-г. У свою чергу, кількість біфазного матеріалу СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п поступалася на 18,67 % ( $p<0,05$ ) кількості, яку в ділянці дефекту займав ПГА-г.

На 120-ту добу експерименту в ділянці імплантації жодний кальцій-фосфатний матеріал не піддався повній резорбції, а найменша його кількість була виявлена в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г ( $7,12\pm 1,75$  %), потім ( $\beta$ -ТКФ-б ( $17,65\pm 1,09$  %),  $\beta$ -ТКФ-г ( $18,31\pm 1,54$  %)), СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п ( $28,37\pm 1,61$  %) і ПГА-г ( $38,78\pm 1,48$  %) ( $p<0,05$ ).

Морфометричне дослідження також дало можливість встановити швидкість резорбції досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів залежно від терміну спостереження. Однак слід зазначити, що остеопластичні матеріали не заповнювали на 100 % усю порожнину дефекту і, напевно, після імплантації вони займали неоднакову площу. Це твердження пов'язане з особливістю розміру, геометричної форми кальцій-фосфатних матеріалів і дефекту. Тому для більш точного аналізу динаміки швидкості резорбції

імплантатів ми взяли за точку відліку показники 15-ї доби експерименту. Підрахунок показав, що на 30-ту добу кількість біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г зменшувалася на 35,67 % ( $p < 0,05$ ), на 60-ту – на 54,43 % ( $p < 0,05$ ) і на 120-ту – на 72,05 % ( $p < 0,05$ ) від показника 15-ї доби. Відповідно на 30-ту, 60-ту, 120-ту добу кальцій-фосфатні матеріали  $\beta$ -ТКФ-б,  $\beta$ -ТКФ-г, СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, ПГА-г зменшувалися зі швидкістю 32,9 % ( $p < 0,05$ ), 43,27 % ( $p < 0,05$ ), 55,59 % ( $p < 0,05$ ) – у першому, 16,2 % ( $p < 0,05$ ), 23,38 % ( $p < 0,05$ ), 45,45 % ( $p < 0,05$ ) – у другому, 10,19 % ( $p > 0,05$ ), 15,39 % ( $p < 0,05$ ), 27,68 % ( $p < 0,05$ ) – у третьому і 3 % ( $p > 0,05$ ), 7,1 % ( $p > 0,05$ ), 11,72 % ( $p > 0,05$ ) – у четвертому випадку від показників 15-ї доби експерименту (рис. 4).

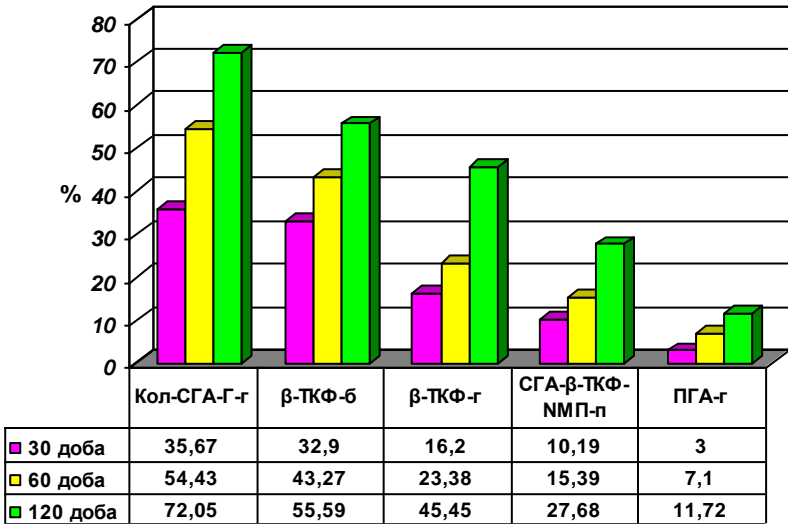


Рис. 4. Швидкість резорбції кальцій-фосфатних матеріалів у дефекті діяфізу стегнових кісток щурів. Діаграма показує динаміку відсоткового зменшення кількості остеопластичних матеріалів від показників 15-ї доби експерименту.

Паралельно з резорбцією остеопластичних матеріалів відбувалося їх заміщення тканинспецифічними структурами регенерату, а швидкість їх утворення в порожнині дефекту залежала від імплантованого кальцій-фосфатного препарату і швидкості його резорбції. Так, на 15-ту добу експерименту найбільша кількість кісткової тканини виявлена у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г ( $55,46 \pm 2,56$  %), потім  $\beta$ -ТКФ-г ( $47,32 \pm 2,29$  %),  $\beta$ -ТКФ-б ( $41,1 \pm 1,87$  %), ПГА-г ( $34,00 \pm 1,45$  %) і СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п ( $22,92 \pm 1,67$  %). При цьому площа кісткової тканини в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г була на 14,67 % ( $p < 0,05$ ) більшою, ніж у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-г, на 25,89 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-б, на 38,69 % ( $p < 0,05$ ) –

ніж у ділянці імплантації ПГА-г, і на 58,67 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п. У свою чергу, площа кісткової тканини в ділянці імплантації β-ТКФ-г була на 13,14 % ( $p < 0,05$ ), 28,14 % ( $p < 0,05$ ) і 51,56 % ( $p < 0,05$ ) більшою, ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-б, ПГА-г і СГА-β-ТКФ-НМП-п. Кількість кісткової тканини в ділянці імплантації β-ТКФ-б переважала на 17,27 % ( $p < 0,05$ ) і 44,23 % ( $p < 0,05$ ) над її кількістю в ділянці імплантації ПГА-г і СГА-β-ТКФ-НМП-п, а в ділянці імплантації ПГА-г площа кісткової тканини була на 32,58 % ( $p < 0,05$ ) більшою, ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п.

На 30-ту добу експерименту відбулося збільшення площі кісткової тканини регенерату у всіх експериментальних групах, а рейтинг за кількістю її новоутворення залишився таким, як і на 15-ту добу експерименту. При цьому площа кісткової тканини в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г ( $69,16 \pm 2,9$  %) була на 16,68 % ( $p < 0,05$ ) більшою за площу кісткової тканини в ділянці імплантації β-ТКФ-г ( $57,62 \pm 1,64$  %), на 21,15 % ( $p < 0,05$ ) – у ділянці імплантації β-ТКФ-б ( $54,53 \pm 2,6$  %), на 43,23 % ( $p < 0,05$ ) – у ділянці імплантації ПГА-г ( $39,26 \pm 1,32$  %) і на 50,47 % ( $p < 0,05$ ) – у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-г-п ( $34,25 \pm 1,64$  %). Кількість сформованої кісткової тканини в ділянці імплантації β-ТКФ-г і β-ТКФ-б не мала достовірної різниці, однак перевищувала на 31,86 % ( $p < 0,05$ ) і 28 % ( $p < 0,05$ ) її кількість у ділянці імплантації ПГА-г та на 40,55 % ( $p < 0,05$ ) і 37,19 % ( $p < 0,05$ ) – у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-г-п. У свою чергу, площа кісткової тканини в ділянці імплантації ПГА-г була на 12,76 % ( $p < 0,05$ ) більшою, ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-г-п.

На 60-ту добу експерименту тривав процес збільшення площі кісткової тканини регенерату. Однак у рейтингу від найбільшої кількості кісткової тканини до найменшої відбулася зміна. Кількісний показник кісткової тканини в ділянці імплантації β-ТКФ-б перемістився з третього місця на друге, дещо випередивши групу тварин з імплантованим β-ТКФ-г, а кількість кісткової тканини у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п перевищила аналогічний показник у тварин з імплантованим ПГА-г, перемістившись з п'ятого на четверте місце. При цьому площа кісткової тканини в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г ( $88,39 \pm 2,31$  %), була, як і раніше, максимальною і на 12,37 % ( $p < 0,05$ ) більшою, ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-б ( $77,45 \pm 1,25$  %), на 15,96 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-г ( $74,28 \pm 2,06$  %), на 24,41 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п ( $66,81 \pm 1,84$  %) і на 33,03 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г ( $59,19 \pm 1,69$  %). Кількість кісткової тканини в ділянці імплантації β-ТКФ-б на 4,09 % ( $p > 0,05$ ) перевищувала її кількість у ділянці імплантації β-ТКФ-г, на 13,73 % ( $p < 0,05$ ) – у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п і на 23,57 % ( $p < 0,05$ ) – у ділянці імплантації ПГА-г. Площа кісткової тканини в ділянці імплантації β-ТКФ-г була на 10,05 % ( $p < 0,05$ ) більшою, ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п, і на 20,31 % ( $p < 0,05$ ), ніж у ділянці

імплантації ПГА-г, а кількість кісткової тканини в ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п перевищила на 11,4 % ( $p < 0,05$ ) її кількість у ділянці імплантації ПГА-г.

В останній термін спостереження (120-та доба) перше місце в рейтингу за кількістю новоутвореної кісткової тканини зайняла ділянка з імплантованим кальцій-фосфатним матеріалом Кол-СГА-Г-г ( $92,88 \pm 1,75$  %), потім β-ТКФ-б ( $82,35 \pm 1,09$  %) з β-ТКФ-г ( $81,69 \pm 1,54$  %), СГА-β-ТКФ-НМП-п ( $71,63 \pm 1,61$  %) і ПГА-г ( $61,22 \pm 1,48$  %) ( $p < 0,05$ ).

Кількість кісткової тканини, яка утворилася в ділянці імплантації кальцій-фосфатних матеріалів, ми також порівнювали з її кількістю в ділянці дефекту, який загоювався під кров'яним згустком. На 15-ту добу експерименту в ділянці імплантації біокомпозитного препарату Кол-СГА-Г-г визначається більша кількість ( $55,46 \pm 2,56$  %) ( $p > 0,05$ ), у ділянці імплантації β-ТКФ-г – однакова ( $47,32 \pm 2,29$  %) ( $p > 0,05$ ), а у ділянці імплантації β-ТКФ-б ( $41,1 \pm 1,87$  %) ( $p < 0,05$ ), ПГА-г ( $34,00 \pm 1,45$  %) ( $p < 0,05$ ) і СГА-β-ТКФ-НМП-п ( $22,92 \pm 1,67$  %) ( $p < 0,05$ ) – менша кількість кісткової тканини порівняно з тваринами, в яких дефект загоювався під кров'яним згустком ( $47,66 \pm 2,3$  %). На 30-ту, 60-ту і 120-ту добу тварини, чий дефект загоювався під кров'яним згустком, за кількістю кісткової тканини ( $75,94 \pm 2,72$  %,  $82,63 \pm 1,48$  %,  $100$  %) на  $24,12$  % ( $p < 0,05$ ),  $10,1$  % ( $p < 0,05$ ),  $18,31$  % ( $p < 0,05$ ) випереджали ділянку імплантації β-ТКФ-г, на  $28,19$  % ( $p < 0,05$ ),  $6,26$  % ( $p < 0,05$ ),  $17,65$  % ( $p < 0,05$ ) – ділянку імплантації β-ТКФ-б, на  $48,3$  % ( $p < 0,05$ ),  $28,36$  % ( $p < 0,05$ ),  $38,78$  % ( $p < 0,05$ ) – ділянку імплантації ПГА-г і на  $54,89$  % ( $p < 0,05$ ),  $19,14$  % ( $p < 0,05$ ),  $28,37$  % ( $p < 0,05$ ) – ділянку імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п. У свою чергу, у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г на 30-ту добу експерименту площа, яку займала кісткова тканина, була на  $8,92$  % ( $p < 0,05$ ) меншою, на 60-ту добу, навпаки, на  $6,97$  % ( $p > 0,05$ ) більшою, а на 120-ту добу знову на  $7,12$  % ( $p < 0,05$ ) меншою, ніж у тварин контрольної групи. Таким чином, з 30-ї доби і до кінця експерименту у тварин, яким імпантували кальцій-фосфатні матеріали (окрім 60-ї доби у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г), кількість кісткової тканини була достовірно меншою, ніж у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком. На нашу думку, це пов'язано з тим, що у тварин експериментальних груп значну площу дефекту займали імпантовані кальцій-фосфатні матеріали, які не піддалися резорбції і тому не могли бути заміщені кістковою тканиною регенерату. По-друге, дефект діафізу стегнової кістки, який загоювався під кров'яним згустком, не був критичного розміру, і тварини були без явних ознак певної патології, яка б могла призвести до виникнення остеогенної недостатності (похилий вік, спадкові захворювання сполучної тканини, остеомієліт, інші супутні захворювання). Тобто, якщо є роботи, що досліджують вплив препаратів під час остеогенної недостатності, то наша робота була спрямована на дослідження реакції відносно «нормальної» кісткової тканини (без остеогенної недостатності) на імпантовані кальцій-фосфатні матеріали. При цьому, аналізуючи питання

кількості кісткової тканини регенерату, ми пропонуємо поглянути на нього з іншої точки зору. Досліджувані нами імплантати є замісниками кісткової тканини, після імплантації займають певну площу дефекту, добре інтегрують з кістковою тканиною регенерату, відповідно разом функціонують як одне ціле. Тому, якщо, наприклад, урахувати кількість, яку займають у ділянці дефекту кісткова тканина регенерату разом з імплантованими кальцій-фосфатними матеріалами, то отримаємо, що площа останніх є значно більшою, ніж площа кісткової тканини у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком. Винятком у нашому дослідженні є 120-та доба, де кісткова тканина у дефекті, який загоювався під кров'яним згустком, і кісткова тканина разом з імплантованими матеріалами займають однакову площу дефекту (100 %).

Слід зазначити, що кальцій-фосфатні матеріали, піддаючись резорбції, замішувалися не тільки кістковою, але й сполучною тканиною регенерату. На 15-ту добу експерименту в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г (19,06±1,13 %), β-ТКФ-б (19,14±1,2 %), β-ТКФ-г (19,11±0,95 %) і ПГА-г (22,07±1,14 %) кількість сполучної тканини була однаковою, але майже у два рази меншою ( $p < 0,05$ ), ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п (37,85±1,52 %). 30-та доба експерименту була останнім терміном виявлення в ділянці імплантації кальцій-фосфатних матеріалів сполучної тканини і порівняно з 15-ю добою у всіх експериментальних групах вона зменшилася. При цьому за допомогою морфометричного методу було встановлено, що площа, яку займала сполучна тканина в ділянці імплантації β-ТКФ-г (14,24±1,08 %) і Кол-СГА-Г-г (14,45±1,1 %), була однаковою, але на 21,45 % ( $p < 0,05$ ) і 20,29 % ( $p < 0,05$ ) меншою, ніж у ділянці імплантації ПГА-г (18,13±0,99 %), на 21,67 % ( $p < 0,05$ ) і 20,51 % ( $p < 0,05$ ), ніж у ділянці імплантації β-ТКФ-б (18,8±0,8 %), на 53,32 % ( $p < 0,05$ ) і 52,63 % ( $p < 0,05$ ), ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п (30,51±1,63 %). Площа, яку займала сполучна тканина в ділянці імплантації ПГА-г і β-ТКФ-б, була також однаковою, однак на 40,57 % ( $p < 0,05$ ) і 40,41 % ( $p < 0,05$ ) меншою, ніж у ділянці імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п.

Зазначимо, що на 15-ту добу експерименту в ділянці імплантації кальцій-фосфатних матеріалів Кол-СГА-Г-г, β-ТКФ-г, β-ТКФ-б, ПГА-г і СГА-β-ТКФ-НМП-п спостерігається менша кількість сполучної тканини (19,06±1,13 %, 19,11±0,95 %, 19,14±1,2, 22,07±1,14 % і 37,85±1,52 %) порівняно з тваринами, чий дефект загоювався під кров'яним згустком (52,34±2,3 %) ( $p < 0,05$ ), що, безумовно, свідчить про оптимізуючий вплив досліджуваних препаратів на репаративний остеогенез. Однак на 30-ту добу експерименту в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, β-ТКФ-г, β-ТКФ-б, ПГА-г і СГА-β-ТКФ-НМП-п ще залишається незначна кількість сполучної тканини (14,45±1,1 %, 14,24±1,08 %, 18,13±0,99, 18,8±0,8 %, 30,51±1,63 %), тоді як у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком, її вже не було, а

проміжки між кістковою тканиною з 30-ї і до 60-ї доби були заповнені тільки кістковим мозком.

У свою чергу, за допомогою комп'ютерно-томографічного дослідження не було зафіксовано помітних рентгенологічних ознак утворення тканинспецифічних структур регенерату, а також інтеграційного і резорбційного процесу жодного з досліджуваних остеопластичних матеріалів на 15-ту добу експерименту. Про вищенаведене у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком, свідчить відсутність візуалізації регенерату, а в інших тварин – чітке простежування контурів імплантатів у кістковомозковому каналі, а також межа між ними і материнською кісткою з боку кортикального шару кістки. При цьому за допомогою мікроскопічного і морфометричного методів на 15-ту добу експерименту було встановлено факт резорбції кальцій-фосфатних матеріалів і наявність у ділянці дефекту тканинспецифічних структур регенерату (кісткова і сполучна тканина), які утворювалися безпосередньо на поверхні і в порожнинах остеопластичних матеріалів та інтегрували їх у свої структури. Подібна відмінність результатів комп'ютерно-томографічного від мікроскопічного методу дослідження, на наш погляд, може бути пов'язана з більш повільною резорбцією імплантатів у кістковомозковому каналі, ніж у порожнині дефекту кортикального шару кістки, та з недостатньою мінералізацією і, як наслідок, щільністю сформованих структур регенерату на 15-ту добу експерименту. Підтвердженням останнього стала абсолютна оптична щільність регенерату у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком ( $225 \pm 36$  HU), яка у 7,7 разу була менша за абсолютну оптичну щільність материнської кістки ( $1729 \pm 109$  HU) ( $p < 0,05$ ).

Однією з головних відмінностей загоєння кісткових дефектів тварин усіх досліджуваних груп стала різниця динаміки змін їх оптичної щільності, мікротвердості та модуля Юнга. Ураховуючи показник абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуль Юнга, можна зазначити, що на 15–30-ту добу експерименту в рейтингу від найменшого до найбільшого їх значення посіла ділянка дефекту, яка загоювалася під кров'яним згустком ( $225 \pm 36$ – $526 \pm 64$  HU,  $0,104 \pm 0,005$ – $0,306 \pm 0,018$  ГПа,  $3,2 \pm 0,07$ – $9,8 \pm 0,29$  ГПа), ділянка імплантації СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п ( $1059 \pm 44$ – $1354 \pm 46$  HU,  $0,516 \pm 0,019$ – $0,684 \pm 0,023$  ГПа,  $16 \pm 0,36$ – $19,8 \pm 0,47$  ГПа), Кол-СГА-Г-г ( $1165 \pm 31$ – $1575 \pm 67$  HU,  $0,573 \pm 0,022$ – $0,789 \pm 0,024$  ГПа,  $16,9 \pm 0,41$ – $22,2 \pm 0,39$  ГПа),  $\beta$ -ТКФ-б ( $1500 \pm 49$ – $1544 \pm 56$  HU,  $0,845 \pm 0,028$ – $0,88 \pm 0,027$  ГПа,  $20,1 \pm 0,5$ – $22,1 \pm 0,53$  ГПа),  $\beta$ -ТКФ-г ( $2044 \pm 43$ – $1789 \pm 49$  HU,  $1,186 \pm 0,038$ – $1,13 \pm 0,035$  ГПа,  $27,3 \pm 0,54$ – $25,1 \pm 0,59$  ГПа) і ПГА-г ( $2715 \pm 197$ – $2703 \pm 81$  HU,  $1,347 \pm 0,04$ – $1,363 \pm 0,045$  ГПа,  $29,2 \pm 0,67$ – $28,9 \pm 0,63$  ГПа). При цьому на 15–30-ту добу експерименту абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга регенерату тварин контрольної групи були на 79,22–61,15 % ( $p < 0,05$ ), 79,84–55,26 % ( $p < 0,05$ ), 80–50,5 % ( $p < 0,05$ ) меншими, ніж у ділянці імплантації СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, на 80,68–66,6 % ( $p < 0,05$ ), 81,84–61,21 % ( $p < 0,05$ ), 81,06–55,85 %

( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, на 85–65,93 % ( $p < 0,05$ ), 87,69–65,22 % ( $p < 0,05$ ), 84,07–55,65 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-б, на 88,99–70,59 % ( $p < 0,05$ ), 91,23–72,92 % ( $p < 0,05$ ), 88,27–60,95 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-г і на 91,71–80,54 % ( $p < 0,05$ ), 92,27–77,54 % ( $p < 0,05$ ), 89,04–66,08 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. Абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п були на 9,09 ( $p > 0,05$ )–14,03 % ( $p < 0,05$ ), 9,94 ( $p > 0,05$ )–13,3 % ( $p < 0,05$ ), 5,32 ( $p > 0,05$ )–10,81 % ( $p < 0,05$ ) меншими, ніж у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, на 29,4–12,3 % ( $p < 0,05$ ), 38,93–22,27 % ( $p < 0,05$ ), 20,39–10,4 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-б, на 48,18–24,31 % ( $p < 0,05$ ), 56,49–39,46 % ( $p < 0,05$ ), 41,39–21,11 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-г, на 60,99–49,9 % ( $p < 0,05$ ), 61,69–49,81 % ( $p < 0,05$ ), 45,2–31,48 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. У ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г досліджувані денситометричні і механічні показники (окрім абсолютної оптичної щільності і модуля Юнга на 30-ту добу, які були майже однакові з ділянкою імплантації  $\beta$ -ТКФ-б) були на 22,33 % ( $p < 0,05$ ), 32,18–10,34 % ( $p < 0,05$ ), 15,92 % ( $p < 0,05$ ) меншими, ніж у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-б, на 43–11,96 % ( $p < 0,05$ ), 51,68–30,17 % ( $p < 0,05$ ), 38,09–11,55 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-г, на 57,09–41,73 % ( $p < 0,05$ ), 57,46–42,11 % ( $p < 0,05$ ), 42,12–23,18 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. У свою чергу, абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації  $\beta$ -ТКФ-б були на 26,61–13,69 % ( $p < 0,05$ ), 28,75–22,12 % ( $p < 0,05$ ), 26,37–11,95 % ( $p < 0,05$ ) меншими, ніж у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-г, і на 44,75–42,87 % ( $p < 0,05$ ), 37,26–35,43 % ( $p < 0,05$ ), 31,16–23,52 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г, а у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-г на 24,71–33,81 % ( $p < 0,05$ ), 11,95–17,09 % ( $p < 0,05$ ), 6,5–13,14 % ( $p < 0,05$ ) меншими, ніж у ділянці імплантації ПГА-г.

Таким чином, досліджувані денситометричні і механічні показники у ділянці імплантації СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г,  $\beta$ -ТКФ-б,  $\beta$ -ТКФ-г і ПГА-г не тільки різнилися між собою, але на 15-ту добу експерименту значно переважали аналогічні показники регенерату тварин контрольної групи. Крім того, абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п (на 40,02 % ( $p < 0,05$ ), 48,24 % ( $p < 0,05$ ), 35,22 % ( $p < 0,05$ )), Кол-СГА-Г-г (на 28,52 % ( $p < 0,05$ ), 39,04 % ( $p < 0,05$ ), 23,18 % ( $p < 0,05$ )),  $\beta$ -ТКФ-б (на 7,35 % ( $p > 0,05$ ), 11,05 % ( $p < 0,05$ ), 6,07 % ( $p > 0,05$ )) були меншими, а у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-г (на 23,4 % ( $p < 0,05$ ), 28,63 % ( $p < 0,05$ ) і 21,33 % ( $p < 0,05$ )) і ПГА-г (на 61,7 % ( $p < 0,05$ ), 45,77 % ( $p < 0,05$ ), 27,51 % ( $p < 0,05$ )), навпаки, більшими, ніж у прилеглий до них материнській кістці. Наведені особливості суттєво вплинули на подальшу рентгенологічну динаміку загоєння кісткового дефекту і на денситометричні та механічні зміни формуючого регенерату.

Так, починаючи з 30-ї доби експерименту і надалі динаміка загоєння дефекту під кров'яним згустком, ділянок імплантації СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і



Кол-СГА-Г-г супроводжувалась поступовим збільшенням абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга. Одночасно на комп'ютерних томограмах відбувалося поступове зникнення чіткості візуалізації ділянки дефекту, зменшення його розміру і деформації на зовнішній поверхні кортикального шару кістки.

На відміну від них динаміка змін абсолютної оптичної щільності мікротвердості і модуля Юнга ділянки імплантації  $\beta$ -ТКФ-б мала хвилеподібну динаміку. Спочатку впродовж першого місяця абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга майже не змінювалися, а на 60-ту добу експерименту досліджувані денситометричні і механічні показники зменшилися, що свідчить про переважання резорбції імплантату над дозріванням кісткової тканини регенерату. Наведені зміни оптичної щільності ділянки імплантації  $\beta$ -ТКФ-б візуально на комп'ютерній томограмі супроводжувалися поступовою втратою однорідності консистенції імплантату з боку кістковомозкового каналу (до ледь помітної тіні) і зменшенням на рівні кортикальної частини кістки розміру дефекту.

У свою чергу, динаміка змін абсолютної оптичної щільності мікротвердості і модуля Юнга ділянки імплантації  $\beta$ -ТКФ-г, до 60-ї доби експерименту включно, характеризувалася поступовим зменшенням до рівня, меншого, ніж аналогічні показники материнської кістки ( $p < 0,05$ ). Візуально на комп'ютерній томограмі це супроводжувалося згладжуванням контурів кальцій-фосфатного матеріалу, зменшенням чіткості межі між ним та материнською кісткою, деформації на рівні кортикального шару кістки, що свідчить про резорбцію щільного  $\beta$ -ТКФ-г і його заміщення менш щільними тканиноспецифічними структурами регенерату. Ділянка імплантації ПГА-г на відміну від всіх інших ділянок імплантації досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів характеризувалася не тільки надзвичайно високою, а й незмінною абсолютною оптичною щільністю, мікротвердістю і модулем Юнга.

Завдяки наведеній динаміці денситометричних і механічних змін у кістковому дефекті, на 60-ту добу експерименту в рейтингу абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга порівняно з 15–30-ю добою експерименту відбулися зміни. Так, ділянки імплантації  $\beta$ -ТКФ-б і  $\beta$ -ТКФ-г перемістилися з четвертого і п'ятого місця на друге і третє, тоді як ділянки імплантації СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і Кол-СГА-Г-г, навпаки, з другого і третього – на четверте і п'яте місця.

Таким чином, на 60-ту добу експерименту рейтинг від найменших до найбільших показників абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга очолювала ділянка дефекту, яка загоювалася під кров'яним згустком ( $1259 \pm 73$  НУ,  $0,594 \pm 0,016$  ГПа,  $17,4 \pm 0,37$  ГПа), наступні – ділянка імплантації  $\beta$ -ТКФ-б ( $1423 \pm 12$  НУ,  $0,743 \pm 0,019$  ГПа,  $20,4 \pm 0,42$  ГПа),  $\beta$ -ТКФ-г ( $1622 \pm 25$  НУ,  $0,871 \pm 0,023$  ГПа,  $22 \pm 0,45$  ГПа) з СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п ( $1668 \pm 53$  НУ,  $0,875 \pm 0,021$  ГПа,  $22,3 \pm 0,36$  ГПа), Кол-СГА-Г-г ( $1757 \pm 86$  НУ,  $1,019 \pm 0,025$

ГПа,  $23,3 \pm 0,27$  ГПа) і ПГА-г ( $2841 \pm 10$  НУ,  $1,392 \pm 0,044$  ГПа,  $29,7 \pm 0,65$  ГПа) ( $p < 0,05$ , окрім абсолютної оптичної щільності між ділянками імплантації  $\beta$ -ТКФ-г, СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і Кол-СГА-Г-г).

На 120-ту добу експерименту в ділянці дефекту, яка загоювалася під кров'яним згустком, і в ділянці імплантації кальцій-фосфатних матеріалів (окрім ПГА-г) спостерігалася тенденція до збільшення досліджуваних денситометричних, механічних показників порівняно з попереднім терміном спостереження і їх наближення до аналогічних показників материнської кістки або зрівняння з ними. Так, абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки дефекту, яка загоювалася під кров'яним згустком ( $1652 \pm 24$  НУ,  $0,896 \pm 0,023$  ГПа і  $20,6 \pm 0,39$  ГПа), наблизились, але не досягли аналогічних показників материнської кістки ( $1762 \pm 33$  НУ,  $0,947 \pm 0,031$  ГПа,  $24,8 \pm 0,59$  ГПа), що, за даними денситометричного і механічного дослідження, можна оцінити як незавершений репаративний остеогенез. Однак у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком, відбулося повне відновлення початкової геометричної форми кістки і візуально на комп'ютерній томограмі виявити місце колишньої травми було важко. При цьому абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга регенерату контрольних тварин були на 6,24 % ( $p > 0,05$ ), 16,57 % ( $p < 0,05$ ), 16,26 % ( $p < 0,05$ ) меншими, ніж у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-б, на 7,03 % ( $p > 0,05$ ), 17,26 % ( $p < 0,05$ ), 18,25 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, на 10,07 % ( $p < 0,05$ ), 23,74 % ( $p < 0,05$ ), 20,15 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-г, на 12,26 % ( $p < 0,05$ ), 24,38 % ( $p < 0,05$ ), 20,46 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, на 44,93 % ( $p < 0,05$ ), 36,72 % ( $p < 0,05$ ), 28,47 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г.

У ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-б в останній термін спостереження (120-та доба) абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ( $1762 \pm 60$  НУ,  $1,074 \pm 0,032$  ГПа,  $24,6 \pm 0,49$  ГПа) зрівнялися з аналогічними показниками материнської кістки ( $1750 \pm 49$  НУ,  $1,027 \pm 0,033$ ,  $23,7 \pm 0,51$ ), що свідчить про заміщення кальцій-фосфатного матеріалу зрілою добре мінералізованою кістковою тканиною регенерату. Однак повного відновлення початкової форми кістки не відбувалося, оскільки на рівні імплантації остеопластичного матеріалу в кортикальному шарі ще залишилася ледь помітна заглибина або новоутворена щільна ендостальна мозоля. У свою чергу, у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-г в останній термін експерименту спостерігали повне зникнення дефекту і відновлення за формою кортикального шару кістки, але зі збереженням залишків гранул кальцій-фосфатного матеріалу в кістковомозковому каналі, які за щільністю наближались до м'яких тканин. Одночасно абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації  $\beta$ -ТКФ-г ( $1837 \pm 53$  НУ,  $1,175 \pm 0,038$  ГПа,  $25,8 \pm 0,44$  ГПа) значно зросли порівняно з 60-ю добою ( $1622 \pm 25$  НУ,  $0,871 \pm 0,023$  ГПа,  $22 \pm 0,45$  ГПа) ( $p < 0,05$ ) і зрівнялися з

аналогічними показниками материнської кістки ( $1828 \pm 38$  НУ,  $1,154 \pm 0,034$  ГПа,  $25,4 \pm 0,59$  ГПа), що свідчить про зрілість і високу мінералізованість кісткової тканини регенерату, яка замістила остеопластичний матеріал.

Абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п ( $1883 \pm 28$  НУ,  $1,185 \pm 0,039$  ГПа,  $25,9 \pm 0,49$  ГПа) і Кол-СГА-Г-г ( $1777 \pm 57$  НУ,  $1,083 \pm 0,036$  ГПа,  $25,2 \pm 0,51$  ГПа) на 120-ту добу експерименту не тільки наблизилася, а й перевищили на 5,07 % ( $p > 0,05$ ), 13,39 % ( $p < 0,05$ ), 5,71 % ( $p > 0,05$ ) і 3,67 % ( $p > 0,05$ ), 9,5 % ( $p > 0,05$ ), 16,67 % ( $p < 0,05$ ) аналогічні показники материнської кістки ( $1792 \pm 56$  НУ,  $1,045 \pm 0,032$  ГПа,  $24,5 \pm 0,54$  ГПа і  $1714 \pm 44$  НУ,  $0,989 \pm 0,035$  ГПа,  $21,6 \pm 0,47$  ГПа), що разом з відсутністю деформації на зовнішній поверхні кортикального шару кістки свідчить про повне відновлення дефекту. Однак в обох групах експерименту зберігалася щільна, ендостальна мозоля з залишками кальцій-фосфатного матеріалу в кістковомозковому каналі, що свідчить про відсутність в останній термін спостереження повного відновлення початкової геометричної форми травмованих кісток.

Слід зазначити, що абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації  $\beta$ -ТКФ-б і Кол-СГА-Г-г були майже однакові, але на 4,08 % ( $p > 0,05$ ), 8,59 % ( $p > 0,05$ ), 4,65 % ( $p > 0,05$ ) і 3,26 % ( $p > 0,05$ ), 7,82 % ( $p > 0,05$ ), 2,32 % ( $p > 0,05$ ) меншими, ніж у ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-г, на 6,42 % ( $p > 0,05$ ), 9,36 % ( $p < 0,05$ ), 5,01 % ( $p > 0,05$ ) і 5,62 % ( $p > 0,05$ ), 8,6 % ( $p > 0,05$ ), 2,7 % ( $p > 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, на 41,26 % ( $p < 0,05$ ), 24,15 % ( $p < 0,05$ ), 14,58 % ( $p < 0,05$ ) і 40,76 % ( $p < 0,05$ ), 23,51 % ( $p < 0,05$ ), 12,5 % ( $p < 0,05$ ) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. У ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-г і СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п досліджувані показники також не мали достовірної різниці, але були на 38,76 % ( $p < 0,05$ ), 17,01 % ( $p < 0,05$ ), 10,41 % ( $p < 0,05$ ) і 37,23 % ( $p < 0,05$ ), 16,31 % ( $p < 0,05$ ), 10,06 % ( $p < 0,05$ ) меншими, ніж у ділянці імплантації ПГА-г.

Лідером за денситометричними і механічними показниками стала ділянка імплантації ПГА-г. Остання впродовж 4 місяців експерименту зберігала надзвичайно високі і, головне, незмінні абсолютну оптичну щільність, мікротвердість і модуль Юнга ( $2703\text{--}3000$  НУ,  $1,347\text{--}1,416$  і  $28,8\text{--}29,7$  ГПа), які перевищували не тільки значення в зоні введення усіх інших досліджуваних нами остеопластичних матеріалів, але і аналогічні показники материнської кістки ( $1665\text{--}1689$  НУ,  $0,924\text{--}0,985$  ГПа,  $21,5\text{--}22,9$  ГПа) ( $p < 0,05$ ). За рахунок цього була відсутня рентгенологічна, денситометрична і механічна динаміка резорбції ПГА-г і, як наслідок, забезпечення останнім стабільності об'єму дефекту на всьому терміні спостереження.

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлено вирішення актуальної наукової проблеми, присвяченої встановленню морфологічних характеристик і рейтингу денситометричних, морфометричних, механічних показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, які використовуються для протезування дефектів кісток у сучасній травматології і різняться між собою за походженням, складом, виробником і формою випуску.

1. Процес загоєння дефекту діяфізу стегнової кістки під кров'яним згустком відбувається шляхом прямого (десмального) остеогенезу, з формуванням на 15-ту добу експерименту сполучної і кісткової тканини регенерату, на 30–60-ту добу тільки кісткової з елементами кісткового мозку, а через 4 місяці після травми порожнина дефекту повністю заповнюється пластинчастою кістковою тканиною. Динаміка загоєння кісткового дефекту під кров'яним згустком характеризується поступовим збільшенням абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга регенерату і їх наближенням до аналогічних показників материнської кістки. На 120-ту добу візуально на комп'ютерній томограмі відбувається повне відновлення анатомічної цілісності і початкової форми травмованої кістки. Однак на 120-ту добу експерименту повного завершення репаративного остеогенезу не відбувається, оскільки є чітке відокремлення пластинчастої кісткової тканини регенерату від материнської кістки і перевищення її абсолютної оптичної щільності, мікротвердості та модуля Юнга аналогічних показників регенерату у 1,06 ( $p < 0,05$ ), 1,05 ( $p > 0,05$ ), 1,2 ( $p < 0,05$ ) разу.

2. Досліджувані кальцій-фосфатні матеріали характеризуються високою біосумісністю, а ПГА-г може сприяти перебудові кісткової тканини дистального відділу прилеглої до ділянки його імплантації материнської кістки за типом «ефекту стресового зміщення», про що свідчать ознаки її рарифікації і низькі механічні показники починаючи з 30-ї і до 120-ї доби експерименту.

3. В усіх тварин і на всіх термінах експерименту в ділянці кісткового дефекту виявляються ознаки тільки десмального остеогенезу, а досліджувані кальцій-фосфатні матеріали характеризуються гарною інтеграцією з тканиноспецифічними структурами регенерату і проявляють остеокондуктивний вплив на репаративний остеогенез. Імплантовані у компактну кісткову тканину кальцій-фосфатні матеріали розділяються тканиноспецифічними структурами регенерату на окремі фрагменти, але з різним ступенем вираження: Кол-СГА-Г-г роздрібнюється на невеликі фрагменти вже на 15-ту добу експерименту; значні за розміром фрагменти  $\beta$ -ТКФ-б спостерігаються на 15-ту добу,  $\beta$ -ТКФ-г на 15–30-ту добу, а в подальші терміни експерименту їх розмір значно зменшується; крупні

фрагменти ПГА-г і округла форма гранул СГА-β-ТКФ-НМП-п зберігаються до останнього терміну експерименту.

4. Кісткова тканина в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, β-ТКФ-г, ПГА-г і СГА-β-ТКФ-НМП-п має звичайну (стандартну) для регенерату геометричну форму: на ранніх термінах спостереження – це переважно сітчаста, пегляста структура з кісткових балочок, а надалі пластинчаста кісткова тканина, яка за формою і будовою наближається до материнської кістки. У ділянці імплантації β-ТКФ-б кісткова тканина регенерату має специфічну геометричну форму, складається з окремих і пов'язаних між собою округлих формувань, які і за формою, і за розмірами є прямими відбитками макропор остеопластичного матеріалу. Мікроскопічна будова кісткової тканини регенерату не залежить від того, який із кальцій-фосфатних матеріалів імплантований у дефект діафізу стегнової кістки, і характеризується наявністю у своїй структурі високого вмісту остеогенних клітин, на 15–30-ту добу переважно первинних, на 60–120-ту добу – вторинних остеобластів, остеоцитів, а інколи зустрічаються і остеокласти. Сполучна тканина регенерату у тварин усіх досліджуваних груп експерименту також має однакову зрілу будову.

5. Рейтинг найбільшої швидкості резорбції остеопластичного матеріалу і його заміни кістковою тканиною регенерату очолює ділянка з імплантованим Кол-СГА-Г-г, а потім β-ТКФ-б з β-ТКФ-г, СГА-β-ТКФ-НМП-п і ПГА-г. Рейтинг від найменшої кількості сполучної тканини до найбільшої на 15-ту добу експерименту складають ділянки з імплантованим Кол-СГА-Г-г, β-ТКФ-г, β-ТКФ-б, ПГА-г і СГА-β-ТКФ-НМП-п, а на 30-ту добу – Кол-СГА-Г-г з β-ТКФ-г, ПГА-г з β-ТКФ-б і СГА-β-ТКФ-НМП-п. Геометрична форма β-трикальційфосфату (блок, гранули) суттєво не впливає на швидкість його резорбції і заміну кістковою тканиною регенерату в ділянці дефекту компактною кістковою тканиною.

6. На 15-ту добу експерименту в ділянці дефекту компактною кістковою тканиною відсутні помітні рентгенологічні ознаки резорбції досліджуваних препаратів і формування тканинспецифічних структур регенерату, а її абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга переважно обумовлені щільністю, твердістю і жорсткістю імплантованого в порожнину кісткового дефекту кальцій-фосфатного матеріалу. З 30-ї доби з'являються рентгенологічні ознаки резорбції кальцій-фосфатних матеріалів (окрім ПГА-г) з подальшим наростанням і заміщенням кістковою тканиною регенерату. Абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г і β-ТКФ-б на 15-ту добу експерименту не досягають аналогічних показників материнської кістки, а ділянки імплантації β-ТКФ-г і ПГА-г значно їх перевищують. Рейтинг від найменшої абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга до найбільшої на 15–30-ту добу склали ділянки імплантації СГА-β-ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β-ТКФ-б, β-ТКФ-г, ПГА-г, на 60-ту добу

ділянка імплантації  $\beta$ -ТКФ-б,  $\beta$ -ТКФ-г, СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, ПГА-г, а на 120-ту добу експерименту найбільші досліджувані денситометричні та механічні показники спостерігаються в ділянці імплантації ПГА-г, а в ділянках імплантації  $\beta$ -ТКФ-б,  $\beta$ -ТКФ-г, СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і Кол-СГА-Г-г вони суттєвої різниці не мають.

7. Кальцій-фосфатний матеріал ПГА-г забезпечує високі та стабільні денситометричні, механічні властивості ділянки дефекту компактною кістковою тканиною з відсутністю достовірних ознак його резорбції впродовж усього терміну експерименту, а препарати СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г,  $\beta$ -ТКФ-б сприяють повному відновленню абсолютної оптичної щільності, мікротвердості та жорсткості травмованої кістки за 4 місяці з одночасною відсутністю у цей термін повного відновлення початкової форми кістки.

8. За 4 місяці експерименту відбувається повне відновлення денситометричних і механічних показників, а також початкової геометричної форми травмованої стегнової кістки з імплантованим  $\beta$ -ТКФ-г.

9. На 120-ту добу в тварин усіх експериментальних груп ділянка дефекту заповнюється тільки пластинчастою кістковою тканиною регенерату, яка за будовою відрізняється від материнської кістки лише наявністю інтегрованих у своїй структурі залишків остеопластичних матеріалів, а в ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-б ще й геометричною формою.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані експериментальні дані можна використовувати в травматології-ортопедії, пластичній і естетичній хірургії як морфологічне підґрунтя для прогнозування впливу кальцій-фосфатних матеріалів на динаміку загоєння дефектів компактною кістковою тканиною.

2. Отримані морфологічні дані можуть бути використані під час вивчення посттравматичної регенерації дефектів діафізу довгих кісток скелета і впливу на цей процес різноманітних кальцій-фосфатних матеріалів.

3. Різну швидкість резорбції кальцій-фосфатних матеріалів  $\beta$ -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г,  $\beta$ -ТКФ-г, ПГА-г, СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п та їх вплив на швидкість утворення, дозрівання, денситометричні і механічні показники тканинспецифічних структур регенерату слід урахувати при виборі кожного з цих матеріалів для пластики дефектів компактною кістковою тканиною залежно від вимог конкретної клінічної ситуації.

4. Оскільки швидкість резорбції у таких препаратів, як Кол-СГА-Г-г,  $\beta$ -ТКФ-б і  $\beta$ -ТКФ-г найбільша, то їх доцільно використовувати в тих випадках, коли клінічна ситуація не потребує їх тривалого знаходження в ділянці дефекту і, навпаки, якщо препарати СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і ПГА-г мають тривалий термін біодеградації, то їх доцільно використовувати в тих випадках, коли необхідно більш тривалий час зберігати об'єм втраченої кісткової тканини.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кореньков О. В. Використання біогенних та біоінертних матеріалів у кістково-пластичній хірургії / О. В. Кореньков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2012. – № 4. – С. 120–128.

2. Кореньков О. В. Оптимізація репаративного остеогенезу за допомогою кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів / О. В. Кореньков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. – № 1. – С. 110–116.

3. Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічна оцінка загоєння дефекту довгої кістки у шурів після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу на основі β-трикальційфосфату / О. В. Кореньков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. – № 3. – С. 5–9.

4. Korenkov A. V. Evaluation of healing of the skeleton long bone experimental defect after implantation of osteoplastic material «Calc-i-oss®» into its cavity by the method of computerized tomography / A. V. Korenkov // The New Armenian Medical Journal. – 2014. – Vol. 8, № 4. – P. 23–27.

5. Korenkov A. V., Sikora V. Z. Computed tomographic evaluation of the healing of experimental defect of a long bone of the skeleton after implantation into its cavity osteoplastic material «Cerabone®» / A. V. Korenkov, V. Z. Sikora // Georgian medical news. – 2015. – Vol. 238, № 1. – P. 89–93. (Дисертантом проведено експериментальне дослідження, опрацьовані отримані результати та підготовлена стаття до публікації).

6. Korenkov A. V. Healing of experimental defect in a long bone after implantation of "Collapan" osteoplastic material in its cavity (computed tomographic study) / A. V. Korenkov // Morfologiya (Saint Petersburg). – 2015. – Vol. 147, № 1. – P. 59–62.

7. Кореньков О. В. Регенерація довгої кістки після імплантації в її дефект β-трикальційфосфату / О. В. Кореньков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. – № 1. – С. 21–24.

8. Korenkov A. V., Sikora V. Z. Regeneration of long skeletal bone after implantation of osteoplastic material CollapAn into its cavity deformity / A. V. Korenkov, V. Z. Sikora // The New Armenian Medical Journal. – 2015. – Vol. 9, № 2. – P. 68–73. (Дисертантом проведено експериментальне дослідження, опрацьовані отримані результати та підготовлена стаття до публікації).

9. Кореньков О. В. Морфологічні особливості загоєння експериментального дефекту коркового шару довгої кістки за умов імплантації β-трикальційфосфату / О. В. Кореньков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. – № 3. – С. 51–55.

10. Кореньков О. В. Морфологічні особливості загоєння дефекту коркового шару довгої кістки шурів за умов імплантації природного

гідроксилапатиту / О. В. Кореньков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2016. – № 1. – С. 84–88.

11. Korenkov A. V. Regeneration of the long bone after implantation into its defect of osteoplastic material «Cerabone®» / A. V. Korenkov // Osteologicky Bulletin. – 2016. – Vol. 21, №. 1. – P. 24–27.

12. Korenkov A. V. Morphological features of healing of experimental defect of long bones diaphysis under the conditions of implantation of biphasic osteoplastic material / A. V. Korenkov // Actualizaciones en Osteología. – 2016. Vol. 12, № 1. – P. 21–26.

13. Korenkov A. V. Healing of the defect of a long bone after the implantation into its cavity of osteoplastic material based on B-tricalcium phosphate / A. V. Korenkov // World Journal of Medical Sciences. – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 133–138.

14. Korenkov A. V. Regeneration of the diaphysis of a long bone of the skeleton after the implantation into its defect of osteoplastic material «Easy-Graft CRYSTAL» / A. V. Korenkov // Bulletin of the Georgian national academy of sciences. – 2016. Vol. 10, №. 2. – P. 147–152.

15. Korenkov O. V. Computed tomography densitometry of femoral defect healing after implantation of calcium phosphate bioceramics in rats / O. V. Korenkov // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. – 2016. – Vol. 19, № 2. – P. 87–95.

16. Korenkov O. V. Regeneration of experimental long bone defect after implantation in its cavity of osteoplastic material «Calc-i-oss®» / O. V. Korenkov // Journal of Morphological Science. – 2016. – Vol. 33, №. 2. – P. 99–102.

17. Кореньков О. В. Вплив природного гідроксилапатиту і β-трикальційфосфату на динаміку змін механічних властивостей в експериментальному дефекті компактної кісткової тканини / О. В. Кореньков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2017. – № 1. – С. 14–20.

18. Korenkov A. V. Influence of β-tricalcium phosphate on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone / A. V. Korenkov // Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University. – 2017. – Vol. 6, №. 1. – P. 25–32.

19. Korenkov A. V. Influence of β-tricalcium phosphate of different geometric shape on the morphology of regeneration of experimental defect of compact bone tissue / A. V. Korenkov // Actualizaciones en Osteología. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 17–27.

20. Korenkov A. V. Peculiarities of the healing of the defect of diaphyses of a long bone of the skeleton after the Implantation of β-tricalcium phosphate of different microscopic structure and geometry / A. V. Korenkov // Bulletin of the Georgian national academy of sciences. – 2017. – Vol. 11, №. 1. – P. 127–135.

21. Korenkov O. V. Healing of experimental femoral defects in rats after implantation of collagen-calcium phosphate biocomposites / O. V. Korenkov // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. – 2017. – Vol. 20, №. 2. – P. 151–160.



22. Korenkov A. V. Influence of biocomposite calcium phosphate materials on the biomechanical dynamics of healing of experimental defect of the compact bone / A. V. Korenkov // *Osteologicky Bulletin*. – 2017. – Vol. 22, №. 2. – P. 44–50.

**Опубліковані праці апробаційного характеру:**

23. Кореньков О. В. Використання біогенних і біоінертних матеріалів у кістково-пластичній хірургії / О. В. Кореньков, Є. В. Яшукова, А. О. Ушкаленко // "Актуальні питання теоретичної і практичної медицини" : Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених, 10–12 квітня 2013 р. : збірник тез доповідей. – Суми, 2013. – С. 9. (Здобувачем проведено огляд літератури, зроблено її аналіз, підготовлено тези до друку).

24. Кореньков О. В. Кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали для оптимізації репаративного остеогенезу / О. В. Кореньков, А. В. Стороженко, А. Г. Ваганян // "Актуальні питання теоретичної і практичної медицини" : II Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених, 16–18 квітня 2014 р. : збірник тез доповідей. – Суми, 2014. – С. 77–78. (Здобувачем проведено огляд літератури, зроблено її аналіз, підготовлено тези до друку).

25. Кореньков А. В. Оценка заживления экспериментального дефекта длинной кости скелета после имплантации в его полость остеопластического материала "calc-i-oss" методом компьютерной томографии / А. В. Кореньков // «Вопросы современной медицинской науки» : 69 научная конференция студентов-медиков с международным участием, 3–4 апреля 2015 г. : матеріали конференції. – Самарканд, 2015. – С. 160.

26. Кореньков О. В. Загоєння дефекту довгої кістки скелета після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу «Cerabone®» (комп'ютерно-томографічне дослідження) / О. В. Кореньков // Морфологічні дослідження – виклики сучасності : науково-практична конференції, 23–24 квітня 2015 р. : збірник тез доповідей. – Суми, 2015. – С. 99–100.

27. Кореньков О. В. Оцінка загоєння дефекту довгої кістки після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу "chronOST™" методом комп'ютерної томографії / О. В. Кореньков, А. В. Стороженко, А. Г. Ваганян // "Актуальні питання теоретичної та практичної медицини" : III Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених, 23–24 квітня 2015 р. : збірник тез доповідей. – Суми, 2015. – С. 129. (Автором проведено експериментальне дослідження, опрацьовані отримані результати та підготовлено тези до публікації).

28. Кореньков О. В. Порівняльний вплив синтетичного β-трикальційфосфату і природного гідроксилapatиту на динаміку загоєння експериментального дефекту діафізу довгої кістки скелета / О. В. Кореньков, Н. С. Лісаченко, Р. А. Чижма // "Актуальні питання теоретичної та практичної медицини" : IV Міжнародна науково-практична конференція

студентів та молодих вчених, 21–22 квітня 2016 р. : збірник тез доповідей. – Суми, 2016. – С. 29–30. (Автором проведено експериментальне дослідження, опрацьовані отримані результати та підготовлено тези до публікації).

29. Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічний і денситометричний аналіз впливу кальцій-фосфатної біокераміки на регенерацію експериментального дефекту компактної кісткової тканини / О. В. Кореньков // «Теорія та практика сучасної морфології» : науково-практична конференція з міжнародною участю, 5–7 жовтня 2016 р. : матеріали конференції. – Дніпро, 2016. – С. 81–83.

30. Кореньков О. В. Комп'ютерно-томографічна оцінка впливу біокомпозитного остеопластичного матеріалу на загоєння експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета / О. В. Кореньков // «Прикладні аспекти морфології» : науково-практична конференція, 20–21 жовтня 2016 р. : матеріали конференції. – Тернопіль, 2016. – С. 80–82.

31. Кореньков О. В. Порівняльний вплив гранул і блока  $\beta$ -трикальційфосфату на динаміку загоєння експериментального дефекту довгої кістки скелета / О. В. Кореньков // «Медицина наука в практику охорони здоров'я» : Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, 9 грудня 2016 р. : матеріали конференції. – Полтава, 2016. – С. 96.

32. Korenkov O. V. Comparative influence of bifase and biocomposite calcium-phosphate osteoplastic material on the regenerative process dynamics of the experimental defect of compact bone tissue / O. V. Korenkov // Natural Science Readings : IV Scientific-practical conference with international participation, May 18–21, 2017 : Abstract book. – Bratislava, 2017. – P. 38–39.

## АНОТАЦІЯ

**Кореньков О. В. Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діяфізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів.** – Рукопис.

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

Дисертація присвячена встановленню морфологічних характеристик і рейтингу денситометричних, морфометричних, механічних показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, які різняться між собою за походженням, складом, виробником і формою випуску ( $\beta$ -трикальційфосфат ( $\beta$ -ТКФ-б, блок,  $\beta$ -ТКФ-г, гранули), колаген, синтетичний гідроксилапатит та гентаміцину сульфат (Кол-СГА-Г-г, гранули), природний гідроксилапатит з депротейнізованої бичачої кістки (ПГА-г, гранули), синтетичний гідроксилапатит,  $\beta$ -трикальційфосфат і N-метил-2-піролідон (СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п, паста)). Установлено, що всі досліджувані остеопластичні матеріали

характеризуються високою біосумісністю, а ПГА-г ще може сприяти перебудові кісткової тканини дистального відділу прилеглої до ділянки його імплантації материнської кістки за типом «ефекту стресового зміщення». Сформована кісткова тканина на 15–30-ту добу в ділянці імплантації кальцій-фосфатних препаратів (окрім  $\beta$ -ТКФ-б) представлена велико- і дрібнопетлистими сітчастими структурами з кісткових трабекул, а на 60–120-ту добу пластинчастою кістковою тканиною регенерату з високим вмістом остеоцитів, остеобластів і інтегрованими залишками остеопластичних матеріалів. У ділянці імплантації  $\beta$ -ТКФ-б кісткова тканина регенерату повторює форму пор імплантату і представлена окремими, пов'язаними між собою формуваннями специфічної округлої форми. Рейтинг з найбільшої швидкості резорбції остеопластичного матеріалу і його заміни кістковою тканиною регенерату складає ділянка з імплантованим Кол-СГА-Г-г, а потім  $\beta$ -ТКФ-б з  $\beta$ -ТКФ-г, СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п і ПГА-г. ПГА-г забезпечує високі та стабільні денситометричні, механічні властивості ділянки дефекту компактної кісткової тканини, з відсутністю достовірних ознак його резорбції, а всі інші препарати сприяють повному відновленню абсолютної оптичної щільності, мікротвердості та жорсткості травмованої кістки за 4 місяці.

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

### АННОТАЦІЯ

**Кореньков А. В. Сравнительный морфологический анализ динамики заживления дефекта диафиза длинной кости скелета при имплантации в его полость кальций-фосфатных остеопластических материалов. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. – Сумской государственный университет МОН Украины. – Сумы, 2018.

Диссертация посвящена установлению морфологических характеристик и рейтингу денситометрических, морфометрических, механических показателей динамики регенераторного процесса экспериментального дефекта диафиза длинной кости скелета в зависимости от имплантации в его полость кальций-фосфатных остеопластических материалов, которые используются для протезирования дефектов костей в современной травматологии и отличаются между собой по происхождению, составу, производителю и форме выпуска. Экспериментальное исследование проведено на 408 белых лабораторных крысах-самцах, которые имели одинаковый возраст (8 месяцев) и одинаковый вес ( $250 \pm 10$  г). В средней трети диафиза бедренной кости с помощью портативной бормашины шаровидной фрезой воспроизводили дефект диаметром 2,5 мм до

костномозгового канала. Животных разделили на 6 групп: I группа – костный дефект оставляли заживать под кровяным сгустком (контроль); II группа – дефект заполняли  $\beta$ -трикальцийфосфатом в форме блока ( $\beta$ -ТКФ-б, размер макропор от 100 до 500 мкм, микропор 1–10 мкм); III группы – дефект заполняли биокомпозитным кальций-фосфатным материалом на основе коллагена 1-го типа с кожи крупного рогатого скота, синтетического гидроксилapatита и гентамицина сульфата в форме гранул размером 3,5 мм (Кол-СГА-Г-г); IV группы – дефект заполняли  $\beta$ -трикальцийфосфатом в форме гранул размером 1–1,6 мм ( $\beta$ -ТКФ-г, размер микропор 1–6 мкм); V группа – дефект заполняли природным гидроксилapatитом из губчатого вещества трубчатой кости коров в форме гранул размером 2–2,5 мм (ПГА-г, размер макропор 200–350 мкм); VI группа – дефект заполняли бифазным кальций-фосфатным материалом с синтетического гидроксилapatита (60 %),  $\beta$ -трикальцийфосфата (40 %) и N-метил-2-пирролидона в форме пасты (СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п). Динамику регенераторного процесса исследовали на 15-е, 30-е, 60-е и 120-е сутки после травмы с помощью компьютерной томографии с денситометрией, динамического микроинdentирования, световой микроскопии с морфометрией и растровой электронной микроскопии. Установлено, что все исследуемые кальций-фосфатные материалы характеризуются высокой биосовместимостью, а ПГА-г еще может способствовать перестройке костной ткани дистального отдела прилегающей к области его имплантации материнской кости по типу «эффекта стрессового смещение». В области костного дефекта у животных всех групп выявляются признаки только десмального остеогенеза, а исследуемые кальций-фосфатные препараты характеризуются хорошей интеграцией с тканеспецифическими структурами регенерата и проявляют остеокондуктивное воздействие на репаративный остеогенез. Сформированная костная ткань на 15–30-е сутки в области имплантации кальций-фосфатных препаратов (кроме  $\beta$ -ТКФ-б) преимущественно представлена крупно- и мелкопетлистыми сетчатыми структурами из костных трабекул, на 60–120-е сутки пластинчатой костной тканью регенерата с высоким содержанием остеоцитов, остеобластов и интегрированными в своей структуре остатками остеопластических материалов. В области имплантации  $\beta$ -ТКФ-б костная ткань регенерата повторяет форму пор имплантата и представлена отдельными, связанными между собой формированиями специфической округлой формы. Рейтинг с наибольшей скоростью резорбции кальций-фосфатного материала и его замены костной тканью регенерата составляет область с имплантированным Кол-СГА-Г-г, а затем  $\beta$ -ТКФ-б з  $\beta$ -ТКФ-г, СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п и ПГА-г. На 15-е сутки эксперимента наблюдаются высокая оптическая плотность, микротвердость и модуль Юнга области имплантации остеопластических материалов, сохраняется структура исследуемых препаратов на компьютерной томограмме, а с 30-х суток отмечены рентгенологические

признаки их резорбции (кроме ПГА-г) с последующим нарастанием и замещением костной тканью. Рейтинг от наименьшей абсолютной оптической плотности, микротвердости и модуля Юнга к наибольшей на 15–30-е сутки составили области имплантации СГА-β-ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β-ТКФ-б, β-ТКФ-г, ПГА-г, на 60-е сутки области имплантации β-ТКФ-б, β-ТКФ-г, СГА-β-ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, ПГА-г, а на 120-е сутки эксперимента наибольшие исследуемые денситометрические и механические показатели наблюдаются в области имплантации ПГА-г, а в области имплантации β-ТКФ-б, β-ТКФ-г, СГА-β-ТКФ-НМП-п и Кол-СГА-Г-г они существенной разницы не имеют. ПГА-г обеспечивает высокие и стабильные денситометрические, механические свойства области дефекта компактной костной ткани, с отсутствием достоверных признаков его резорбции, а СГА-β-ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β-ТКФ-б способствуют полному восстановлению абсолютной оптической плотности, микротвердости и жесткости травмированной кости за 4 месяца с одновременным отсутствием в этот срок полного восстановления первоначальной формы кости. За 4 месяца эксперимента происходит полное восстановление денситометрических и механических показателей, а также первоначальной геометрической формы травмированной кости с имплантированным β-ТКФ-г. На 120-е сутки у животных всех экспериментальных групп область дефекта заполняется только пластинчатой костной тканью регенерата, которая по строению отличается от материнской кости только наличием интегрированных в своей структуре остатков остеопластических материалов, а в области имплантации β-ТКФ-б еще и геометрической формой.

**Ключевые слова:** компактная костная ткань, репаративный остеогенез, кальций-фосфатные остеопластические материалы, световая, электронная микроскопия, денситометрия, морфометрия, динамическое микроиндентирование.

## SUMMARY

**Korenkov O. V. The comparative analysis of the dynamics of the healing of the defect of long bone diaphysis of skeleton after the implantation into its cavities of calcium-phosphate osteoplastic materials. – Manuscript.**

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

The thesis is devoted to identification of the morphological characteristics and rating densitometric, morphometric and mechanical parameters of the dynamics of the regenerative process of experimental defect of the diaphysis of the long bones of the skeleton depending on its implantation into the cavity with a calcium phosphate osteoplastic materials, which differ in origin, composition, manufacturer and release form (β-tricalcium phosphate (β-TCP-b, block, β-TCP-g, granules), collagen, synthetic hydroxyapatite, and gentamicin sulfate (Coll-SHA-

G-g, granules), natural hydroxyapatite from the bovine bones (NHA-g, granules), synthetic hydroxyapatite,  $\beta$ -tricalcium phosphate and N-methyl-2-pyrrolidone (SHA- $\beta$ -TCP-NMP-p, paste)). It is found out that all investigated osteoplastic materials are characterized by high biocompatibility and NHA-g can still contribute to the restructuring of the bone tissue of the distal site of adjacent to the area of its implantation maternal bone by the type of "stress shielding effect". The formed bone on the 15-30th day at the site of implantation of the calcium phosphate preparations (with the exception of  $\beta$ -TCP-b) is represented by large- and small-looped mesh structures of the bone trabecular, and on the 60-120th day by the lamellar bone tissue of the regenerate with a high content of osteocytes, osteoblasts and integrated remnants of osteoplastic materials. In the area of implantation of  $\beta$ -TCP-b bone regenerate repeats the shape of the pores of the implant and is represented by separate, interlinked formations of specific rounded shape. The rating of the maximum speed of resorption of osteoplastic material and its replacement with bone regenerate is presented by the area with the implanted Coll-SHA-G-g, and then  $\beta$ -TCP-b with  $\beta$ -TCP-g, SHA- $\beta$ -TCP-NMP-p and NHA-g. NHA-g provides a high and stable densitometric, mechanical properties of the area of the defect of compact bone tissue, with no significant signs of resorption, and all the other products contribute to the full restoration of the absolute optical density, microhardness and hardness of the bone for 4 months.

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

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

$\beta$ -ТКФ-б –  $\beta$ -трикальційфосфат ( $\beta$ -ТКФ) у формі блока (б)

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

$\beta$ -ТКФ-г –  $\beta$ -трикальційфосфат ( $\beta$ -ТКФ) у формі гранул (г)

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

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

Підписано до друку 24.01.2018 р.  
Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 1,9. Обл. – вид. арк. 1,9. Тираж 100 пр. Зам. № 119.

Видавець і виготовлювач  
Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.