

Державний вищий навчальний заклад
«Ужгородський національний університет»
Міністерства освіти і науки України

Державний вищий навчальний заклад
«Ужгородський національний університет»
Міністерства освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

АЛФЕЛДІЙ СЕРГІЙ ПАВЛОВИЧ

УДК 616.71-001.5-089.15:615.464:549.52/.76

ДИСЕРТАЦІЯ

**Обґрунтування склокерамічних матеріалів у лікуванні пацієнтів із
переломами та дефектами довгих кісток**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ С.П. Алфелдій

Науковий керівник: Шимон Василь Михайлович, доктор медичних наук,
професор

Ужгород – 2020

АНОТАЦІЯ

Алфелдій С.П. Обґрунтування склокерамічних матеріалів у лікуванні пацієнтів із переломами та дефектами довгих кісток. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії із галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет» МОН України, Ужгород, 2020.

У галузі ортопедії та травматології актуальним питанням сьогодення залишається пошук замісних матеріалів для тканин опорно-рухової системи, зокрема кісткової, з можливістю відновлення анатомічної активності та функції кістки як органа. Вирішення цього питання передбачає поєднання зусиль фахівців-біологів, хіміків, матеріалознавців, лікарів. Характер остеорепаративного процесу значною мірою визначається якістю матеріалу, використаного для заміщення дефекту кістки. На сьогодні пріоритетним є створення матеріалів, близьких за фізико-хімічними властивостями до природної кістки. Серед них поширення набули біоактивні кальцій-фосфатні кераміки — гідроксилапатит (ГАП) і трикальцій фосфат (ТКФ), які мають високі остеокондуктивні якості, проте демонструють обмежену стимуляцію остеогенної диференціації та відносно низьку поверхневу активність. Відкритим залишається питання щодо складу кальцій-фосфатних керамік та умов синтезу для отримання необхідних у конкретному клінічному випадку темпів резорбції. Дуже повільне біорозчинення ГАП може спричинювати затримку кісткоутворення, а швидка ТКФ — зниження міцнісних якостей у ділянці імплантації через недостатній темп формування зрілої кісткової тканини.

Іншим використовуваним матеріалом є біоскло, яке здатне міцно з'єднуватися з кістковою тканиною реципієнта завдяки утворенню шару гідроксилкарбонат-апатиту, сприяти активації та проліферації остеогенних клітин, васкуляризації завдяки вивільненню у фізіологічному середовищі

біологічно активних іонів (кремнію, кальцію, фосфатів). Проте механічні властивості зразків із біоскла обмежені, їх неможна моделювати за розміром дефекту кістки безпосередньо в операційній, а отримання ін'єкційних форм складне через особливості кристалізації під час синтезу.

Створення композиційних сполук, до складу яких входять і кальцій-фосфатні кераміки, і біоскло, дасть змогу покращити остеогенні властивості та зменшити обмеження використання обох видів матеріалів. Легке регулювання складу біоскла дає можливість вводити в них кальцій-фосфатні сполуки й отримати матеріал з особливими властивостями, які задовольнили б вимоги використання в ділянках скелета з різним навантаженням та якістю кісткової тканини. Проте зміна технологічних умов і складу матеріалу призводять, відповідно, до зміни його біологічної активності та розчинності, що обумовлює необхідність проведення різнопланових досліджень, зокрема й для визначення остеоіндуктивних і остеокондуктивних властивостей у складному біологічному середовищі на моделях *in-vivo*.

Метою роботи було: покращити результати хірургічного лікування хворих із дефектами кісток кінцівок шляхом експериментального обґрунтування та клінічної апробації використання склокерамічних матеріалів.

Експеримент *in-vivo* проведено на 80 білих лабораторних щурах-самцях (на початок експерименту вік тварин становив 4-5 міс., маса тіла 200-310, яких розділили на дві групи по 40 особин у кожній залежно від використаного для пластики модельованого дефекту склокерамічного матеріалу: I – циліндричні зразки, виготовлені з матеріалу АСЗ-5, II – циліндричні зразки, виготовлені з матеріалу БС-11. Дірчасті дефекти, розміри яких відповідали розмірам імплантата (діаметр 1 мм, глибина 3 мм) моделювали в дистальному метафізі стегнової кістки щурів. Циліндричні зразки, виготовлені зі склокерамічних матеріалів, розміщували в ділянці дефекту з використання *press-fit* техніки. По 10 тварин (5 – для виконання гістологічних досліджень, 5 – біомеханічних) із кожної групи виводили з

експерименту через 7, 14, 30 і 90 діб після операції, шляхом декапітації під ефірним наркозом. Метод евтаназії обумовлений необхідністю забору крові для біохімічного дослідження.

Дослідні стекла (БС-11 та АСЗ-5) зварені в однакових умовах при температурі $1250 \div 1320$ °С у корундових тиглях з наступним охолодженням на металевому листі та відрізнялися за вмістом домішок, розчинністю та міцністю. Після варки в їхній закристалізованій структурі вмістом кристалічної фази ГАП становив $(55 \div 60)$ об. %.

У результаті морфологічного дослідження визначено, що за умов імплантації склокерамічних матеріалів АСЗ-5 і БС-11 у дистальний метафіз стегнової кістки щурів процес репаративної регенерації кістки не порушувався та перебігав відповідно до загальновідомих стадій. Утворення кісткової тканини на поверхні обох досліджуваних склокерамічних матеріалів вже на 7-му добу спостереження обумовлено їхньою біоактивністю, остеокондуктивними й остеоіндуктивними властивостями. Виявлено, що відносний вміст кісткової тканини в регенераті навколо АСЗ-5, як і у випадку використання БС-11, підвищувався зі збільшенням періоду спостереження та за результатами морфометричного аналізу на 14-ту добу в 1,1 раза ($p < 0,05$) перевищував показник групи БС-11. Проте у складі колагенових волокон, які утворилися по периметру імплантованого зразка АСЗ-5 через 7 і 14 діб після хірургічного втручання, відмічено під час аналізу в поляризованому світлі після забарвлення пікросиріусом червоним жовто-зелене світіння, що може відображувати наявність колагену III типу та, відповідно, меншу зрілість колагенового каркасу регенерату. Крім того, такий колір світіння може бути обумовлений наявністю значної кількості тонших волокон проколагену I типу через активацію його синтезу внаслідок вивільнення активних іонів у процесі біодеградації матеріалу. Через 90 діб після імплантації зразки АСЗ-5, як і БС-11, були оточені кістковою тканиною пластинчастої структури.

Проте відмінною особливістю матеріалу АСЗ-5 була його поступова

резорбція з утворенням по периметру та в зовнішніх відділах кісткової тканини та проникненням у внутрішні ділянки тканинної рідини, малодиференційованих клітини, фіброblastів, а на кінцевий термін дослідження (90 діб) — сполучної тканини. Це свідчить про тривалість процесу біодеградації досліджуваного матеріалу. Встановлено, що через 30 і 90 діб після імплантації дрібні часточки матеріалу були замуrowані в кісткові трабекули та розташовувалися в червоному кістковому мозку, чого не спостерігали в разі використання зразків БС-11, що обумовлено їхньою більшою хімічною стійкістю завдяки зв'язкам кремній-кисневого складу.

Тобто, обидва досліджуваних матеріали характеризуються високою біосумісністю, та відсутністю токсичного впливу на організм (що підтверджено й біохімічними дослідженнями), мають добрі osteoconдуктивні, osteoіндуктивні властивості, інкорпуються у кістку. Проте швидша деградація зразків АСЗ-5 робить його крихким, що може стати обмеженням для його використання в навантажених ділянках скелета.

Під час біомеханічних досліджень препарати стегнових кісток щурів (з імплантованим склокерамічним матеріалом і контралатеральні) випробували на міцність під впливом стискального осьового навантаження, яке здійснювали до руйнування стегнової кістки. Встановлено, що динаміка зміцнення стегнових кісток щурів після імплантації обох видів СКМ (БС-11 та АСЗ-5) відбувається однакового ($p > 0,05$): у перші 2 тижні після операції міцність оперованих кісток нижча за інтактні, а через 4 тижні зафіксовано перевищення міцності оперованих кісток над інтактними. Проте це переважання міцності виявилось статистично значущим (на рівні $p = 0,05$) лише для групи з використанням БС-11.

На створених математичних моделях (метод скінченних елементів) нижньої кінцівки людини визначено, що максимальні еквівалентні навантаження елементів із біосклом не перевищують максимально допустимих для коркової кістки, що свідчить про їхнє ефективне використання під час хірургічних реконструктивних втручань зі заміщенням

дефектів кісткової тканини. Напруження в імплантатах із АСЗ-5 вищі на 40 %, ніж у імплантатах із БС-11.

Клінічну апробацію склокерамічних матеріалів для пластики дефектів довгих кісток виконано у 24 пацієнтів: 17 – із дефектами кісток, які виникли внаслідок травми; 4 – з пухлиноподібними захворюваннями; 3 – із дефектами кісток і розладами репаративного остеогенезу. Запропонований підхід використання біоскла АСЗ-5 і БС-11 для хірургічного лікування хворих із дефектами кісткової тканини є актуальним та в поєднанні з шинуванням перелому металевими фіксаторами дозволяє раннє навантаження. Завдяки використанню в лікуванні пацієнтів із дефектами довгих кісток біоскла вдалося досягти на 12,18 % більше хороших результатів, ніж у групі, де застосовано стандартні підходи.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше експериментально встановлено, остеорапарація навколо склокерамічного матеріалу АСЗ-5 перебігає відповідно до загальновідомих стадій з утворенням кісткової тканини пластинчастої структури на кінцевий термін дослідження (90 діб). Особливістю матеріалу АСЗ-5 порівняно з БС-11 є його поступова резорбція з утворенням по периметру та у зовнішніх відділах кісткової тканини, проникненням у внутрішні ділянки тканинної рідини, малодиференційованих клітини, фібробластів, а на кінцевий термін дослідження (90 діб) — сполучної тканини.

Уперше методом растрової електронної мікроскопії встановлено, що в умовах імплантації склокерамічного матеріалу АСЗ-5 в кістку відбувається осадження кристалічних фаз аморфного фосфату кальцію та гідроксилапатиту — попередників утворення міжфазного шару гідроксилкарбонат-апатиту на поверхні імплантата, що є запорукою успішної його інтеграції в кістку.

Уперше на створених тривимірних математичних моделях нижньої кінцівки людини доведено можливість ефективного використання склокерамічних матеріалів для пластики дефектів довгих кісток без

перевищення максимально допустимих еквівалентних навантажень для коркової кістки.

Практичне значення одержаних результатів. Експериментально обґрунтовано можливість використання для пластики дефектів кісток нового склокерамічного матеріалу АСЗ-5. Проведена клінічна апробація підтвердила доцільність проведення реконструктивних втручань з використанням склокерамічних матеріалів у пацієнтів і дефектами довгих кісток кінцівок різного генезу.

Створено параметричну модель нижньої кінцівки, яка дає змогу аналізувати результат хірургічного втручання зі заміщенням дефектів довгих кісток різними пластичними матеріалами з огляду на біомеханіку системи «кістка – імплантат».

Ключові слова: біоскло, гідроксилапатит, остеointegraція, пластика дефектів кісток, експеримент in-vivo, морфологія, математичні тривимірні моделі, максимальні еквівалентні навантаження, клінічна апробація.

Список публікацій здобувача

1. Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., Стойка, В. В., & Меклеш, Ю. Ю. (2018). Обґрунтування використання трикальцій фосфатного препарату в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Літопис травматології та ортопедії*, 3-4 (39-40), 37–40.

2. Ткачук, М. А., Вертельник, О. В., Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, & Пушкеш, І. І. (2019). Чисельне дослідження напружено-деформованого стану ноги людини після оперативного лікування із застосуванням біоскла. *Вісник Національного технічного університету «ХПІ» Серія: Машинознавство та САПР*, 2, 53–67. <https://doi.org/10.20998/2079-0775.2019.2.06>

3. Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Використання біоскла в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Актуальні Проблеми Сучасної Медицини: Вісник Української Медичної Стоматологічної Академії*, 19(3), 95–99. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.3.95>

4. Шимон, В. М., Ткачук, М. А., **Алфелдій, С. П.**, Веретельник, О. В., & Стойка, В. В. (2019). Чисельне дослідження напружено-деформованого стану нижньої кінцівки у хворих після хірургічного лікування із застосуванням біоскла. *Вісник морської медицини*, 3 (84), 82–90. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3465984>
5. Шимон, В. М., **Алфелдій, С. П.**, Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Дослідження біомеханічних властивостей біоскла в експерименті на лабораторних щурах. *Науковий вісник Ужгородського університету Серія: Медицина*, 1 (59), 60–66. <http://visnyk-med.uzhnu.edu.ua/article/view/195526/195911>
6. Шимон, В. М., **Алфелдій, С. П.**, Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Динаміка лабораторних показників щурів після імплантації матеріалу біоскла і склокераміки. *Acta Medical Leopoliensia*, 25(4), 45–49. <https://doi.org/10.25040/aml2019.04.045>
7. Шимон, В. М., Ашукіна, Н. О., Леонтьєва, Ф. С., **Алфелдій, С. П.**, Шерегій, А. А., Саввова, О. В., & Нікольченко, О. А. (2019). Структурно-метаболичні особливості стегнової кістки щурів за умов імплантації склокристалічного матеріалу. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 3(616), 64–72. <https://doi.org/10.15674/0030-59872019364-72>.
8. Шимон, В. М., **Алфелдій, С. П.**, Шимон, М. В., Карпінський, М. Ю., Карпінська, О. Д., & Суббота, І. А. (2019). Експериментальне дослідження міцності кісток щурів із дефектом, заповненим біосклом. *Травма*, 20 (5), 77–83. <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.5.20.2019.185559>
9. Шимон, В. М., **Алфелдій, С. П.**, Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Замісні трансплантати в травматології та ортопедії. *Травма*, 20 (6), 57–60. <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.6.20.2019.186035>
10. Шимон, В. М., **Алфелдій, С. П.**, Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Характеристики біоскла в лікуванні дефектів довгих кісток. *Проблеми клінічної педіатрії*, 3 (45), 6–10. <http://dx.doi.org/10.24144/1998-6475.2019.45.6-9>

11. Шимон, В. М., Шерегій, А. А, & **Алфелдій, С. П.** (2019). Аспекти використання біоскло матеріалів в кістковій хірургії. *Інтегративна Антропология*, 1 (33), 33-35.
12. Шимон, В. М., Меклеш, Ю. Ю., **Алфелдій, С. П.**, Стойка, В. В., & Кочмарь, В. М. (2020). Використання β -трикальційфосфату в складі гранул при лікуванні переломів довгих кісток. *ScienceRise:Medical Science*, 1 (34), 63-67. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.193800>
13. Savvova, O., Shymon, V., Fesenko, O., Babich, O., & Alfeldii, S. (2020). Development of strengthened bioactive calcium phosphate-silicate glass ceramics for bone implants. *Chemistry & Chemical Technology*, 14 (1), 109–115. <https://doi.org/10.23939/chcht14.01.109>
14. Shymon, V., Ashukina, N., Maltseva, V., *Alfeldiy, S.*, Shymon, M., Savvova, O., & Nikolchenko, O. (2020). Bone repair after the glass-ceramics implantation into the femur defect of rats. *Georgian Medical News*, 300, 105-111.
15. Шимон, В. М., **Алфелдій, С. П.**, Шимон, М. В., Стойка, В. В., & Меклеш, Ю. Ю. (2018). Погляди на використання біоскла та кальцій фосфатної кераміки в лікуванні переломів довгих кісток. *Літопис травматології та ортопедії*, (3-4), 158–159.
16. Шимон, В. М., **Алфелдій, С. П.**, Саввова, О.В., & Ашукіна, Н.О. (2019). Експериментальне вивчення регенерації кістки за умов використання склокерамічних матеріалів для пластики дефектів. *Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України* (9-11 жовтня, рр. 159). Івано-Франківськ.
17. Шимон, В. М., **Алфелдій, С. П.**, Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Використання біоскла в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Збірник наукових праць Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медицина наука в практику охорона здоров'я»* (22 листопада, рр. 38-39). Полтава.

SUMMARY

Alfeldii S.P. Justification of glass-ceramic materials in treatment of patients with fractures and defects of long bones – qualified research paper on the rights of manuscript.

Dissertation on the sanity of the scientific stage of Doctor of Philosophy for specialty 222 - Medicine. - The higher education institution "Uzhgorod National University" of the Ministry of Education and Science, Uzhgorod, 2020.

In the field of orthopaedics and traumatology, the search for substitution materials for the tissues of the musculoskeletal system, in particular the bone, with the possibility of resuming anatomical activity and function of the bone as an organ, remains an urgent issue of our time. The solution of this issue involves a combination of efforts of biologists, chemists, materials scientists and doctors. The nature of the osteoreperative process is largely determined by the quality of the material used to replace the bone defect. At present, the priority is to create materials that are close to natural bone in terms of physical and chemical properties. Among them are bioactive calcium-phosphate ceramics - Hydroxyapatite (HAP) and Tricalcium phosphate (TCP), which have high osteoconductive qualities, but show limited stimulation of osteogeneous differentiation and relatively low surface activity. The question remains open regarding the composition of calcium-phosphate ceramics and the synthesis conditions for obtaining the rates required in a particular clinical case. Very slow biodissolution of HAP can cause a delay of bone formation, and the rapid TCF - a decrease in mitsnisnyh qualities in the area of implantation through an insufficient rate of formation of mature bone tissue.

Another material used is bio-glass, which is able to firmly connect with the recipient's bone tissue through the formation of a layer of hydroxyl carbonate-apatite, to promote activation and proliferation of osteogenic cells, vascularization through the release of biologically active ions (silicon, calcium, phosphates) in the physiological environment. However, the mechanical properties of bio-glass

samples are limited, they cannot be shaped by the size of the bone defect directly in the operating room, and it is difficult to obtain injection forms because of the crystallization features during synthesis.

Creation of composite compounds, which include both calcium-phosphate ceramics and bioglass, will make it possible to improve osteogenic properties and reduce restrictions on the use of both types of materials. Easy regulation of bioglass composition makes it possible to introduce calcium-phosphate compounds into them and to obtain a material with special properties that would meet the requirements for use in skeleton areas with different loads and bone tissue quality. However, changes in technological conditions and composition of the material lead, respectively, to changes in its biological activity and solubility, which makes it necessary to conduct a variety of studies, in particular, to determine the osteo-inductive and osteoconductive properties in a complex biological environment on models *invivo*. The aim of the work was to improve the results of surgical treatment of patients with defects of limb bones by experimental justification and clinical approbation of the use of glass-ceramic materials.

Experiment *invivo* is carried out on 80 white laboratory rats-males (on the beginning of experiment age of animals represented 4-5 months, body weight 200-310) which were divided into two groups on 40 individuals in each depending on vitrified-ceramic material used for plasticity of the simulated defect of a : I - the cylindrical samples made of material ASZ-5, II - the cylindrical samples made of material BS-11. Hole defects, the sizes of which corresponded to the sizes of the implant (diameter 1 mm, depth 3 mm) were modeled in the distal metaphysis of the rat femur bone. Cylindrical samples made of vitrified-ceramic materials were placed in the defect area using press - fit technique. In each group 10 animals (5 - for histological studies, 5 - biomechanical) were removed from the experiment in 7, 14, 30 and 90 days after the operation, by decapitation under ether anesthesia. The method of euthanasia was determined by the necessity of blood taking for biochemical research.

The experimental glasses (BS-11 and ASZ-5) were prepared under the same conditions at $1250\div 1320$ °C in corundum crucibles with the following cooling on a metal sheet and differed in impurity content, solubility and strength. After boiling in their crystallized structure the contents of HAP crystal phase represented ($55 \div 60$) vol. %.

As a result of morphological research it is definite that under conditions of implantation of vitrified clay materials ASZ-5 and BS-11 into distal metaphysis of rat femur bone the process of bone reparation was not disturbed and ran according to well-known stages. The formation of bone tissue on the surface of both studied vitrified clay materials at the 7th observation time was caused by their bioactivity, osteoconductive and osteoinductive properties. It was found out that the relative content of bone tissue in the regenerate around ASP-5, as well as in the case of BS-11, increased with the increase of the observation period and according to the results of morphometric analysis on the 14th day by 1.1 times ($p < 0.05$) exceeded the index of BS-11 group. However, in the composition of collagen fibers, which were formed along the perimeter of the implanted ASZ-5 sample in 7 and 14 days after the surgery, there was observed a polarized yellow-green glow in the polarized light after coloring with picrosyrius red which may reflect the presence of collagen type III and, accordingly, a lower maturity of the collagen frame of the regenerate. In addition, this glow color may be due to the presence of a significant number of thinner procollagen type I fibers due to the activation of its synthesis by releasing active ions in the process of biodegradation of the material. In 90 days after implantation the samples of ASP-5, as well as BS-11, were surrounded by the bone tissue of the lamellar structure.

However, an exceptional feature of the AHS-5 material was its gradual resorption with formation along the perimeter and in the external parts of the bone tissue and penetration into the internal areas of tissue fluid, poorly differentiated cells, fibroblasts, and for the final period of study (90 days) - connective tissue. This indicates the duration of the biodegradation process of the material under

study. It was established that in 30 and 90 days after the implantation small particles of the material were buried in bone trabecule and were located in red bone marrow, which was not observed in the case of BS-11 samples, which is due to their greater chemical resistance due to the bundles of silicon-oxide composition.

That is, both studied materials are characterized by high biocompatibility, and the absence of toxic effects on the organism (which is confirmed by biochemical studies), have good osteoconductivity, osteoinductivity properties, are incorporated into the bone. However, the faster degradation of ASZ-5 samples makes it brittle, which may be a limitation for its use in the loaded areas of the skeleton.

During biomechanical research, preparations of rat femur bones (with implanted vitrified clay material and contralateral) were tested for strength under the compressive axial load, which was carried out to destroy the femur bone. It was established that the dynamics of strengthening of rat femur bones after implantation of both types of VCM (BS- 11 and ASZ- 5) is the same ($p > 0,05$): in the first 2 weeks after the operation the strength of the operated bones is lower than that of the intact bones, and in 4 weeks excess of the strength of the operated bones over the intact ones is registered. However, this strength predominance was statistically significant (at $p = 0.05$) only for the group using BS-11.

On the created mathematical models (finite element method) of the lower limb of a person it is certain that the maximum equivalent loads of elements with bioglass do not exceed the maximum allowable for spongy bone which indicates their effective use during surgical reconstructive interventions with replacement of bone tissue defects. The tension in implants made of ASZ-5 is 40 higher than in implants made of BS-11.

Clinical testing of vitrified clay materials for the plastics of long bone defects was performed in 24 patients: 17 - with bone defects resulting from trauma; 4 - with tumor diseases; 3 - with bone defects and reparative osteogenesis disorders. The proposed approach of using bio-glass ASZ-5 and BS-11 for surgical

treatment of patients with bone defects is relevant and in combination with splinting of a fracture with metal locks allows early loading. Thanks to the use of bio glass in the treatment of patients with long bone defects, 12.18 more positive results have been achieved than in the group where standard approaches are used.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time it was experimentally established that osteoreparation around the vitrified clay material ASZ-5 runs in accordance with the well-known stages of with the formation of bone tissue of the lamellar structure for the final study period (90 days). The peculiarity of ASZ- 5 material in comparison with BS- 11 is its gradual resorption with formation of the bone tissue along the perimeter and in the external parts, penetration into the internal parts of the tissue fluid, poorly differentiated cells, fibroblasts, and for the final term of investigation (90 days) - connective tissue.

For the first time it was established by the raster electron microscopy method that under the conditions of implantation of glass-ceramic ASZ-5 material into the bone there is the deposition of crystalline phases of amorphous calcium phosphate and hydroxyapatite - precursors of the interphase layer formation of hydroxyl carbonate-apatite on the implant surface which are the guarantee of its successful integration into the bone.

For the first time on the created three-dimensional mathematical models of the lower limb it is proved the possibility of the effective use of vitrified clay materials for the plastics of long bone defects without exceeding the maximum allowable equivalent loads for spongy bone.

Practical value of the obtained results . The possibility of using the new vitrified-ceramic material ASZ-5 for plastics of bone defects has been experimentally proved. Conducted clinical approbation has proved expediency of carrying out of reconstructive interventions with use of vitrified clay materials at patients with defects of limbs' long bones of different genesis.

A parametric model of the lower limb was created, which makes it possible to analyze the result of surgical intervention with replacement of long bone defects

by different plastic materials, taking into consideration the biomechanics of the "bone - implant" system.

Keywords: bioglass, hydroxyapatite, osteointegration, plasticity of bone defects, invivo experiment, morphology, mathematical three-dimensional models, maximum equivalent loads, clinical approbation.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць вимірювання, скорочень	19
Вступ	20
Розділ 1 Перспективи розвитку та класифікація біосумісних матеріалів для заміщення дефектів кісток (огляд літератури)	30
1.1 Історія розвитку проблеми створення остеопластичних матеріалів.....	32
1.2 Біоматеріали для заміщення кісток.....	33
1.3 Основні поняття та класифікація біоматеріалів для травматології та ортопедії.....	
1.4 Біоскло і склокераміка.....	40
1.4.1 Роль структурних параметрів у процесі вилугування біоскла.....	43
1.4.2 Вплив процесів фазового розподілу на розчинність біоскломатеріалів.....	42
1.4.3 Хімічна стійкість фосфатних стекол	45
1.4.4 Резорбційні скло матеріали	46
1.4.5 Особливості поведінки біоактивних силікатних стекол в умовах <i>in vitro</i> і <i>in vivo</i>	47
1.5 Репаративна регенерація кістки: визначення, фази і морфологічні ознаки.....	54
Розділ 2 Матеріал і методи	61
2.1 Експериментальні дослідження на тваринах.....	61
2.1.1 Хірургічні втручання.....	61
2.1.2 Характеристика склокристалічного матеріалу	62
2.1.3 Гістологічні дослідження	64
2.1.4 Біохімічні дослідження	66
2.1.5 Біомеханічні дослідження	69

2.2 Математичне моделювання	71
2.3 Клінічна частина	75
2.3.1 Загальна характеристика хворих.....	75
2.3.2 Методи обстеження хворих.....	78
2.3.2.1 Загальне обстеження.....	78
2.3.2.2 Рентгенологічні методи	78
2.3.2.3 Лабораторні методи дослідження пацієнтів.....	79
2.3.3 Оцінка результатів.....	79
Розділ 3 Дослідження структури поверхневого шару склокристалічного матеріалу після витримки <i>in vivo</i>.....	81
Розділ 4 Результати експериментальних досліджень <i>in vivo</i>.....	91
4.1 Морфологія стегнової кістки щурів навколо різних типів склокристалічних матеріалів.....	91
4.1.1 Особливості структури дистального метафіза стегнової кістки щурів після імплантації склокристалічного матеріалу БС-11	93
4.1.2 Результати оцінювання регенерації кістки після введення в дефект склокристалічного матеріалу АСЗ-5	101
4.2 Результати біохімічних досліджень.....	111
4.3 Результати біомеханічних досліджень	115
Розділ 5 Результати дослідження напружень у стегновій і великоомілковій кістках за умов заміщення дефектів склокристалічними матеріалами	124
Розділ 6 Лікування хворих з використанням біоскла	147
6.1 Тактика лікування хворих із переломами довгих кісток.....	147
6.2 Лікування хворих із пухлинами довгих кісток.....	156
6.3 Лікування пацієнтів із несправжніми суглобами.....	159
Висновки.....	166
Список використаних джерел	168
Додаток А.....	190

Додаток Б.....	191
Додаток В.....	195
Додаток Д.....	204

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИЦИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ГАП	—	гідроксилапатит
КТ	—	комп'ютерна томографія
СЕМ	—	скінченно-елементна модель
СКМ	—	склокристалічний матеріал
ТКФ	—	трикальцій фосфат

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Сьогодні напрями розвитку людської цивілізації формують науково-технічний і соціальний прогрес. Одним із засобів успішного функціонування соціально-економічних систем та інститутів культури є розвиток медицини. У галузі ортопедії та травматології актуальним питанням сьогодення залишається пошук замісних матеріалів для тканин опорно-рухової системи, зокрема, кісткової з можливістю відновлення анатомічної активності та функції кістки як органа [8, 13; 15, 161]. Вирішення цього питання передбачає поєднання зусиль фахівців-біологів, хіміків, матеріалознавців, лікарів. Останнім часом увагу спеціалістів привертають біоактивні склокерамічні матеріали завдяки їхнім високим резорбційним властивостям, відсутності токсичного впливу на організм, біосумісності [132, 137, 139].

Дефекти кісток, які утворилися після травми, хірургічних втручань, видалення пухлин і пухлиноподібних новоутворень, самотійно не загоюються, що обумовлює використання пластичних матеріалів. Дефіцит аутокістки, яка залишається «золотим стандартом» для виконання реконструктивно-відновних втручань на скелеті, можливість імунної відповіді в разі використання ксено- й алоімплантатів обумовлює пошук нових технологій розроблення штучних замінників кісткової тканини та впровадження їх у клінічну практику. Довготривалість лікування хворих із дефектами кістки різного генезу, порушенням остеорепарації, їхня непрацездатність близько 8–10 міс., а інколи до 2–3 років, 8–10 % стійкої інвалідності пов'язані зі значними економічними витратами, тому обрана проблема має не лише медичну, а й соціальну значимість, що підкреслює її актуальність.

Пошук можливостей керування репаративними процесами, вивчення особливостей новоутвореної кісткової тканини за умов пластики дефектів різними матеріалами, скорочення термінів перебудови останніх шляхом

модифікації фізико-хімічних властивостей є важливими завданнями для ортопедів-травматологів та матеріалознавців [15, 119].

Характер остеорепаративного процесу значною мірою визначається якістю матеріалу, використаного для заміщення дефекту кістки. На сучасному етапі розвитку медицини різноманітні матеріали синтетичного походження використовують у реконструктивній травматології та ортопедії [1], онкоортопедії [133], щелепно-лицьовій хірургії [152] тощо. На сьогодні пріоритетним є створення матеріалів, близьких за фізико-хімічними властивостями до природної кістки. Серед них поширення набули біоактивні кальцій-фосфатні кераміки — гідроксилапатит (ГАП; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) і трикальцій фосфат (ТКФ; $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), які мають високі остеокондуктивні якості [144], проте демонструють обмежену стимуляцію остеогенної диференціації та відносно низьку поверхневу активність [121, 144]. Відкритим залишається питання щодо складу кальцій-фосфатних керамік та умов синтезу для отримання необхідних у конкретному клінічному випадку темпів резорбції. Дуже повільне біорозчинення ГАП може спричинювати затримку кісткоутворення, а швидка ТКФ — зниження міцнісних якостей у ділянці імплантації через недостатній темп формування зрілої кісткової тканини [114, 144].

Іншим використовуваним матеріалом є біоскло, яке здатне міцно з'єднуватися з кістковою тканиною реципієнта завдяки утворенню шару гідроксилкарбонат-апатиту, сприяти активації та проліферації остеогенних клітин [154], васкуляризації [120] завдяки вивільненню у фізіологічному середовищі біологічно активних іонів (кремнію, кальцію, фосфатів) [132]. Проте механічні властивості зразків із біоскла обмежені, їх неможна моделювати за розміром дефекту кістки безпосередньо в операційній, а отримання ін'єкційних форм складне через особливості кристалізації під час синтезу [76].

Створення композиційних сполук, до складу яких входять і кальцій-фосфатні кераміки, і біоскло, дасть змогу покращити остеогенні властивості

та зменшити обмеження використання обох видів матеріалів є [121, 144]. Легке регулювання складу біоскла дає можливість вводити в них кальцій-фосфатні сполуки й отримати матеріал з особливими властивостями, які задовольнили б вимоги використання в ділянках скелета з різним навантаженням та якістю кісткової тканини. Проте зміна технологічних умов і складу матеріалу призводять, відповідно, до зміни його біологічної активності та розчинності, що обумовлює необхідність проведення різнопланових досліджень, зокрема й для визначення остеоіндуктивних і остеокондуктивних властивостей у складному біологічному середовищі на моделях *in vivo*.

Мета дослідження

Покращити результати хірургічного лікування хворих із дефектами кісток кінцівок шляхом експериментального обґрунтування та клінічної апробації використання склокерамічних матеріалів.

Завдання дослідження:

1. Визначити на підставі аналізу літератури стан проблеми створення та використання біосумісних матеріалів для пластики дефектів кісток.
2. Визначити за допомогою растрової електронної мікроскопії фізичні особливості склокерамічних матеріалів після їхньої імплантації в кістку.
3. Дослідити за допомогою методів гістології та біохімії біосумісність та остеогенні властивості склокристалічних кальцій-фосфатних матеріалів за умов їхньої імплантації в дистальний метафіз стегнової кістки щурів.
4. На підставі біомеханічних досліджень оцінити в динаміці міцність кісток щурів після імплантації склокристалічних матеріалів АСЗ-5 і ВС-11 у дистальний метафіз стегнової кістки щурів.
5. Створити математичні моделі нижньої кінцівки людини та вивчити напруження у великогомілковій і стегновій кістках за умов заміщення дефектів елементами, які виготовлені з різних типів біоскла.
6. Провести клінічну апробацію склокристалічного кальцій-фосфатного матеріалу для пластики дефектів кісток у пацієнтів з переломами та

видаленими новоутвореннями.

Об'єкт дослідження – регенерація та перебудова кістки після імплантації склокерамічних матеріалів.

Предмет дослідження – метаболічні показники, перебіг відновлювального процесу після імплантації (АСЗ-5) в дефект кістки, та результати хірургічного втручання у хворих з дефектом кістки при травмі довгих кісток, морфологічні особливості та метаболічний стан щурів в умовах травматичного ушкодження та дії (АСЗ-5) після імплантації.

Методи дослідження: загально-клінічне обстеження, лабораторні – для визначення загального стану організму пацієнтів у процесі підготовки до хірургічного лікування; рентгенологічний, КТ – для контролю за перебігом зрощення; біомеханічні (біомеханічний та математичне моделювання) для визначення напружено-деформованого стану кістки з дефектами та склокерамічним матеріалом; статистичні для порівняння отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів

Уперше експериментально встановлено, остеорепарація навколо склокерамічного матеріалу АСЗ-5 перебігає відповідно до загальновідомих стадій з утворенням кісткової тканини пластинчастої структури на кінцевий термін дослідження (90 діб). Особливістю матеріалу АСЗ-5 порівняно з БС-11 є його поступова резорбція з утворенням по периметру та у зовнішніх відділах кісткової тканини, проникненням у внутрішні ділянки тканинної рідини, малодиференційованих клітини, фібробластів, а на кінцевий термін дослідження (90 діб) — сполучної тканини.

Уперше методом растрової електронної мікроскопії встановлено, що в умовах імплантації склокерамічного матеріалу АСЗ-5 в кістку відбувається осадження кристалічних фаз аморфного фосфату кальцію та гідроксилапатиту — попередників утворення міжфазного шару гідроксилкарбонат-апатиту на поверхні імплантата, що є запорукою успішної його інтеграції в кістку.

Уперше на створених тривимірних математичних моделях нижньої кінцівки людини доведено можливість ефективного використання склокерамічних матеріалів для пластики дефектів довгих кісток без перевищення максимально допустимих еквівалентних навантажень для коркової кістки.

Практичне значення одержаних результатів

Експериментально обґрунтовано можливість використання для пластики дефектів кісток нового склокерамічного матеріалу АСЗ-5. Проведена клінічна апробація підтвердила доцільність проведення реконструктивних втручань з використанням склокерамічних матеріалів у пацієнтів і дефектами довгих кісток кінцівок різного генезу.

Створено параметричну модель нижньої кінцівки, яка дає змогу аналізувати результат хірургічного втручання зі заміщенням дефектів довгих кісток різними пластичними матеріалами з огляду на біомеханіку системи «кістка – імплантат».

Результати досліджень впроваджено в клінічну практику КНП «Тячівська районна лікарня» Тячівської районної ради, КНП «Ужгородська клінічна лікарня» Ужгородської районної ради, КНП «Вингородівська клінічна лікарня» Виноградівської районної ради, КП «1-а міська клінічна лікарня Полтавської районної ради», КП «Рівненська обласна клінічна лікарня», КНП «8-ма міська клінічна лікарня», м. Львів, КНП Ковельське міськрайонне територіальне медичне об'єднання Ковельської міської ради Волинської області, Київської кількісної лікарні на залізничному транспорті № 1, у науково-практичну роботу НДІ травматології та ортопедії Донецького Національного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача

Автор виконав науково-інформаційний пошук, ним написано розділи роботи, підготовлені матеріали для публікацій і виконане впровадження результатів у практику. Планування роботи, аналіз результатів та обґрунтування висновків проведено разом із науковим керівником.

Проведено лікування та взято участь у виконання хірургічних утручань у хворих, включених у дослідження. Автором розроблено дизайн експерименту та тваринах, взято участь у його виконанні, аналізі й інтерпретації результатів. Ідея виконання біомеханічних досліджень належить дисертантові.

Наукові дослідження виконані у Державній установі «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка НАМН України»: експеримент на тваринах – у лабораторії експериментального моделювання з експериментально-біологічною клінікою за консультативної допомоги старшого наукового співробітника к.б.н. Нікольченко О.А.; гістологічні з визначення впливу склокерамічних матеріалів на кісткову тканину та перебіг остеорепації – в лабораторії морфології сполучної тканини за консультативної допомоги завідувачої к.б.н. Ашукіної Н.О.; біохімічні з аналізу метаболічних показників у лабораторних тварин за умов заповнення травматичних дефектів кістки склокерамічними матеріалами – у відділенні клінічної діагностики за консультативної допомоги завідувачої к.б.н. Леонтьєвої Ф.С.; біомеханічні натурні з визначення міцності кісток із імплантованими матеріалами – у лабораторії біомеханіки за консультативної допомоги наукового співробітника Карпінського М.Ю. Біомеханічні дослідження з визначення напружено-деформованого стану довгих кісток (стегнової та гомілки) людини після моделювання травматичного ушкодження та імплантації введення біоскла, а також результатів застосування фіксації були проведені на базі центру комп'ютерного моделювання «Тех Зор» Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» за консультативної допомоги д.техн.н. професора Ткачука М. А. Участь співавторів відображено у спільних наукових працях:

– Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Шимон, М. В., Стойка, В. В., & Меклеш, Ю. Ю. (2018). Обґрунтування використання трикальцій фосфатного препарату в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Літопис*

травматології та ортопедії, 3-4 (39-40), 37-40 (Автором взято участь у виконанні експерименту, обговоренні й аналізі результатів);

– Ткачук, М. А., Вертельник, О. В., Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, & Пушкеш, І. І. (2019). Чисельне дослідження напружено-деформованого стану ноги людини після оперативного лікування із застосуванням біоскла. *Вісник Національного технічного університету «ХПІ» Серія: Машинознавство та САПР*, 2, 53-67. doi:10.20998/2079-0775.2019.2.06 (Автором запропоновано ідею дослідження, взято участь в її реалізації, підготовлено матеріали до друку);

– Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Використання біоскла в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Актуальні Проблеми Сучасної Медицини: Вісник Української Медичної Стоматологічної Академії*, 19(3), 95–99. doi 10.31718/2077-1096.19.3.95 (Автором відібрано пацієнтів для клінічної апробації використання біоскла в реконструктивно-відновній хірургії довгих кісток, взято участь у хірургічних втручаннях в якості асистента, проаналізовано результати);

– Шимон, В. М., Ткачук, М. А., **Алфелдй, С. П.**, Веретельник, О. В., & Стойка, В. В. (2019). Чисельне дослідження напружено-деформованого стану нижньої кінцівки у хворих після хірургічного лікування із застосуванням біоскла. *Вісник морської медицини*, 3 (84). 82-90. doi: 10.5281/zenodo.3465984 (Автором запропоновано ідею дослідження, взято участь в її реалізації, підготовлено матеріали до друку);

– Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Дослідження біомеханічних властивостей біоскла в експерименті на лабораторних щурах. *Науковий вісник Ужгородського університету Серія: Медицина*, 1 (59), 60-66. <http://visnyk-med.uzhnu.edu.ua/article/view/195526/195911> (Автором прооперовано тварин, взято участь у проведенні біомеханічних досліджень, аналізі результатів);

- Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Динаміка лабораторних показників щурів після імплантації матеріалу біоскла і склокераміки. *Acta Medical Leopoliensia*, 25(4), 45–49. doi: <https://doi.org/10.25040/aml2019.04.045> (Автором взято участь у виконанні експерименту, обговоренні результатів, підготовлено матеріали до друку);
- Шимон, В. М., Ашукіна, Н. О., Леонтьєва, Ф. С., **Алфелдй, С. П.**, Шерегій, А. А., Саввова, О. В., & Нікольченко, О. А. (2019). Структурно-метаболичні особливості стегнової кістки щурів за умов імплантації склокристалічного матеріалу. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 3(616), 64-72. doi: 10.15674/0030-59872019364-72. (Автором взято участь у виконанні експерименту на тваринах, обговоренні результатів гістологічного дослідження);
- Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., Карпінський, М. Ю., Карпінська, О. Д., & Суббота, І. А. (2019). Експериментальне дослідження міцності кісток щурів із дефектом, заповненим біосклом. *Травма*, 20 (5), 77-83 doi: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.5.20.2019.185559> (Автором прооперовано тварин, взято участь у проведенні біомеханічних досліджень, аналізі результатів);
- Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Замісні трансплантати в травматології та ортопедії. *Травма*, 20 (6), 57-60. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.6.20.2019.186035> (Автором проаналізовано наукову літературу, підготовлено матеріали до друку);
- Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Характеристики біоскла в лікуванні дефектів довгих кісток. *Проблеми клінічної педіатрії*, 3 (45), 6-10. doi 10.24144/1998-6475.2019.45.6-9 (Автором проаналізовано наукову літературу, підготовлено матеріали до друку);
- Шимон, В. М., Шерегій, А. А., & Алфелдй, С. П. (2019). Аспекти використання біоскло матеріалів в кістковій хірургії. *Інтегративна Антропологія*, 1 (33), 33-35. (Автором проаналізовано наукову літературу, підготовлено матеріали до друку);

– Шимон, В. М., Меклеш, Ю. Ю., **Алфелдй, С. П.**, Стойка, В. В., & Кочмарь, В. М. (2020). Використання β -трикальційфосфату в складі гранул при лікуванні переломів довгих кісток. *ScienceRise:Medical Science*, 1 (34), 63-67. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.193800> (Автором відібрано пацієнтів, взято участь у хірургічному лікуванні частини з них, проаналізовано результати);

– Savvova, O., Shymon, V., Fesenko, O., Babich, O., & **Alfeldii, S.** (2020). Development of strengthened bioactive calcium phosphate-silicate glass ceramics for bone implants. *Chemistry & Chemical Technology*, 14 (1), 109–115. doi: <https://doi.org/10.23939/chcht14.01.109> (Автором взято участь в обговоренні результатів, підготуванні публікації до друку);

– Shymon, V., Ashukina, N., Maltseva, V., **Alfeldiy, S.**, Shymon, M., Savvova, O., & Nikolchenko, O. (2020). Bone repair after the glass-ceramics implantation into the femur defect of rats. *Georgian Medical News*, 300, 105-111. (Автором взято участь у виконанні експерименту на тваринах, обговоренні результатів гістологічного дослідження);

– Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., Стойка, В. В., & Меклеш, Ю. Ю. (2018). Погляди на використання біоскла та кальцій фосфатної кераміки в лікуванні переломів довгих кісток. *Літопис травматології та ортопедії*, (3-4), 158-159 (Автором взято участь в лікуванні хворих, проаналізовано результати);

– Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Саввова, О.В., & Ашукіна, Н.О. (2019). Експериментальне вивчення регенерації кістки за умов використання склокерамічних матеріалів для пластики дефектів. *Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України* (9-11 жовтня, рр. 159). Івано-Франківськ (Автором взято участь у виконанні експериментальних досліджень на тваринах, аналізі результатів гістологічного дослідження);

– Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Використання біоскла в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Збірник наукових праць Всеукраїнської науково-практичної*

конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (22 листопада, рр. 38-39). Полтава (Автором взято участь в лікуванні хворих, проаналізовано результати).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії України відповідно до договору про наукову співпрацю між Держаним Вищим навчальним закладом «Ужгородський Національний університет» МОН України та Державною установою «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України», який передбачив спільне виконання науково-дослідної роботи («Розробити методики біорекострукції дефектів довгих кісток та суглобів при хірургічному лікуванні хворих з кістковими пухлинами», шифр теми ЦФ.2018.4.НАМНУ, держреєстрація № 0118U003215.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертацій оприлюднені на науково-практичній конференції «Інтегративна медицина досягнення та перспективи» (Маріуполь, 2019); 53-му конгрес травматологів Угорщини (Кечкемет, 2019); XVIII з'їзді ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Впровадження наукових розробок в практику охорони здоров'я» (Київ, 2019).

Структура та обсяг дисертації

Робота містить вступ, аналітичний огляд літератури, розділ «Матеріал і методи», чотири розділи власних досліджень, висновки, список використаної літератури з 177 джерел (63 латиницею та 114– кирилицею), додатки. Робота викладена на 204 сторінках машинописного тексту, містить 19 таблиць, 62 рисунок.

РОЗДІЛ 1

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ БІОСУМІСНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ЗАМІЩЕННЯ ДЕФЕКТІВ КІСТОК (огляд літератури)

1.1 Історія розвитку проблеми створення остеопластичних матеріалів

Історія заміщення дефектів кісток налічує понад 100 років. Ще єгипетські лікарі у X ст. до н.е. розробили ефективну композицію з порошку шкаралупи страусячих яєць, меду, квітів фінікової пальми, який зачиняли відваром з кістки, що імітувала міжклітинну рідину організму. Уже в XIX сторіччі було зроблено спроби відносно заміни головки гомілкової кістки на синтетичну на основі слонової кістки (Т. Gluck, 1891). Перша спроба замінити уражений суглоб синтетичним аналогом була здійснена у 1860 році в Нью-Йорку: хірург J.M. Carnochan замінив суглоб нижньої щелепи синтетичним суглобним блоком, виготовленим з дерева [29].

Питання заміщення дефектів кісток є постійним викликом для ортопедів-травматологів. Відомо, що для заповнення кісткових дефектів, як при травмі так і при видаленні пухлини кісток, при кістково-пластичних операціях застосовуються ало- ауто трансплантати та інші матеріали. В 70-80 роки XX століття в літературі з'явилось повідомлення про використання корундової кераміки та використання оксиду амонію [24], а наприкінці 90-х років усе частіше з'являлися роботи про біосітали та використання гідроксилапатиту та інших замісників [5, 50, 61, 118].

Дослідження і розробки певних біоматеріалів вносить вагомий внесок в прогрес сучасної травматології та ортопедії, а також онкоортопедії, при цьому цей внесок на сучасному етапі постійно зростає і особливо за рахунок нових біоактивних неорганічних матеріалів.

Історію травматології та ортопедії від доісторичних часів можна

розглядати, як історію пошуку біоматеріалів, тобто матеріалів, які можуть довгий час працювати, тобто імплантуватися в кістку і бути у внутрішньому середовищі організму, які необхідно використовувати при визначеній фракції. Для відновлення фракції кісткової тканини застосовують, як правило неорганічні матеріали. Відомо, що ніякий матеріал, який імплантується в живий організм не може бути абсолютно інертний, кожний організм викликає якусь реакцію. Тому реакція організму, точніше результат взаємодії з внутрішнім середовищем живого організму на протязі достатньо довгого часу являється основною характеристикою біоматеріалів [31]. Тому, наш пошук в дослідженні певних матеріалів є основною задачею в літературному огляді.

Кісткова тканина складається з високо мінералізованого міжклітинного матриксу, який містить близько 70 % неорганічних з'єднань, а саме фосфатів кальцію [68]. Головним компонентом кісткового матриксу є колаген (20 мас %), фосфати кальцію (69 мас %) і вода (9 мас %). Процес кісткоутворення поєднує синтез остеобластами тропоколагену, який зорганізується у колагенові мікрОВОлокна діаметром від 0,1 до 2 мкм, з його подальшою мінералізацією. Процес мінералізації включає утворення на колагенових волокнах аморфного кальцій-фосфатного осаду з подальшою трансформацією в гідроксилапатит (ГАП) – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Головним попередником ГАП вважають аморфний фосфат кальцію. Тому біоматеріали, які містять у складі ці хімічні сполуки, привертають особливу увагу біоматеріаловедів, біологів та клініцистів.

Останнім часом поширення набули методи реконструктивного хірургічного втручання для лікування переломів і захворювань кісткової системи, під час використовують пластичні матеріали для заповнення дефектів кісток різного генезу. «Золотим стандартом» остеопластичного матеріалу залишають кісткові ауто- й алотрансплантати. Проте й загальновідомими є недоліки цих матеріалів, серед яких, насамперед, їхня недостатня кількість в разі виконання великих ортопедичних втручань. У

зв'язку з цим актуальним залишається пошук штучних замісників кісткової тканини, близьких за своїми фізико-хімічними характеристиками до природної кістки.

1.2 Біоматеріали для заміщення кісток

Аналіз і узагальнення світових досягнень в у галузі створення і застосування нових медичних біосумісних імплантаційних матеріалів для заміщення дефектів, свідчить про їх широкі можливості і перспективи розвитку.

Згідно з оцінками експертів, у світі щорічно виконується більше 600 тис. хірургічних кісткових операцій. Загальний ринок біоматеріалів у провідних країнах світу оцінюється таким чином: США – 1,16 млрд. доларів США, Японія – 430 млн., Європа – 230 млн. За даними аналізу сучасних тенденцій розвитку біоматеріалів найбільшу кількість публікацій присвячено біосумісним полімерам. Кількість досліджень щодо «традиційних» металічних та керамічних матеріалів на основі ГАП та трикальційфосфату (ТКФ) також достатньо значна. У більшості напрямків досліджень за кількістю публікацій лідирує США, Японія та Німеччина [122, 124, 157].

Однак на сьогодні спроби виготовити штучний кістковий матеріал з природною складною структурою та високою біосумісністю і стабільністю впродовж тривалого часу, який є придатним для клінічного використання, мають лише відносний успіх.

За останні 30 років використано понад 40 різновидів матеріалів (кераміка, метали, полімери) для лікування, відновлення та заміни більш ніж 40 різних частин людського тіла, включаючи шкірні покриви, м'язові тканини, кровоносні судини, нервові волокна та кісткову тканину. На сучасному етапі розвитку кісткового заміщення дефектів актуальною проблемою є розробка «інтелектуальних» матеріалів для кісткової пластики, які визначають в кінцевому результаті успіх хірургічних операцій з усунення

кісткових дефектів, а також ступінь функціонального відновлення пошкодженої кісткової тканини як органу в цілому [71].

Її розв'язанням інтенсивно займаються вчені багатьох держав світу, зокрема, спеціалісти відомих технічних та медичних навчальних закладів Росії: МДУ ім. М. В. Ломоносова, РХТУ ім. Д. І. Менделєєва, Томського політехнічного університету, в яких ведуться роботи з удосконалення складів, макро- та мікроструктури біоматеріалів, вивчення їх хімічних, фізико-механічних та біологічних властивостей. Розробками в даному напрямку також активно займаються вчені США, Японії, Німеччини, Республіки Білорусії та ін. Особлива увага при розробці біосумісних кісткових імплантатів приділяється неорганічним біоматеріалам на основі ГАП та ТКФ, вироби з яких (таких закордонних фірм: Curasan (Німеччина), Geistlich, Bicon (США), Biotech, Scientrx (Франція), Synthes, DS Dental (Швейцарія), ЗАО НПО «ПОЛІСТОН», ООО «Інтермедапатит», (Росія)), постійно рекламуються на виставках-ярмарках, як, наприклад, «ДЕНТАЛ-РЕВЮ».

В Україні серед робіт, присвячених проблемам синтезу біоматеріалів для кісткового заміщення найбільш вагомими є праці В. А. Дубка, Л. А. Іванченка, Н. Д. Пінчука, В. В. Лашневої, А. В. Шевченко, Е. В. Дудника (Інститут проблем матеріалознавства НАНУ), А. А. Крупи, Т. Н. Фальковської (НТУУ «КПІ»), А. П. Шпака, В. Л. Карбовського (Інститут металофізики ім. Г.В. Курдюмова НАНУ), А. П. Головань, Т. В. Крупської (Інститут хімії ім. О.О. Чуйки НАНУ), І. В. Солохи, М. Г. Пони (НУ «Львівська політехніка»), О. В. Саввової, О. В. Бабіч, Л. Л. Бранної, Г. М. Шадріної (НТУ «ХПГ»).

1.3 Основні поняття та класифікація біоматеріалів для травматології та ортопедії

Основні визначення, терміни, що використовуються в галузі медичного матеріалознавства запропоновані міжнародними стандартами ISO і прийняті

ГОСТом Р 51148-98.

Біоматеріал (БМ) - це нежиттєздатний матеріал, призначений для контакту з живою тканиною для виконання функцій медичного призначення. біоматеріал може бути біосумісним і / або біодеградуючим.

Біосумісність – це забезпечення бажаної реакції живих тканин на нежиттєздатні матеріали.

Біосумісними матеріалами є матеріали, які діють або функціонують гармонічно і узгоджено при знаходженні в контакті або всередині середовища живого тіла, не викликаючи захворювань або хворобливих реакцій організму. Біосумісність – це не повна відсутність токсичності або інших негативних властивостей, а вимога того, щоб матеріал при імплантації поведився адекватно, що дозволяє виконати поставлене завдання.

Аналізуючи наявну інформацію, можна виділити головні властивості біосумісності матеріалів:

- не викликати місцевої запальної реакції;
- не чинити токсичної та алергічної дії на організм;
- не характеризуватися канцерогенними діями,
- не провокувати розвиток інфекцій;
- зберігати функціональні властивості протягом передбаченого терміну експлуатації.

Біодеградуючі матеріали і пристрої можуть частково або повністю розчинятись, поглинатись макрофагами, включатись в метаболічні та біохімічні процеси і / або замінюватись живою тканиною. Вони можуть перебувати в організмі протягом тривалого періоду часу, достатнього для виконання своєї функції не викликаючи в ньому розвитку негативних реакцій.

На II конференції з біоматеріалів (БМ) в 1992 р. після всебічного обговорення був обраний ряд нових визначень за вже існуючою термінологією використовуваною для характеристики БМ [78]. Для класифікації матеріалів з яких виготовлені імпланти кісткової тканини,

були запропоновані терміни: *біотолерантні, біоінертні та біоактивні матеріали*.

За класифікацією Уільямса Д. Ф. [91], біоматеріали поділяють на *токсичні* (прилеглі тканини відмирають при контакті) та *біосумісні*, які, в свою чергу, поділяються на три категорії згідно з характером їх біологічної реакції з прилеглими тканинами:

- *біоінертні* (не викликають імунних та запальних реакцій);
- *біоактивні* (здатні утворювати безпосередні біохімічні зв'язки з навколишніми тканинами живого організму);
- *біорезорбційні* (повністю розчиняються в організмі та заміщуються на натуральні тканини).

Як приклад *біоінертних* матеріалів часто наводять метали (титан та його сплави, нержавіюча сталь) та кераміку (діоксид цирконію або алюмінію), які в середовищі організму викликають утворення фіброзної капсули, що ізолює дані матеріали від контакту з живими тканинами і перешкоджає росту нової кістки, а як біоактивні – керамічний ГАП, композиційні матеріали типу біополімер - фосфат кальцію [125].

Біоактивність матеріалу в травматології та ортопедії є інтегральним показником і має оцінюватися в першу чергу з позиції його здатності до процесів інтеграції з навколишньою тканиною, з включенням механізмів остеоіндукції і остеокондукції.

Остеоіндуктивні матеріали самостійно стимулюють утворення і зростання кісткової тканини на поверхні імплантата.

Остеокондуктивні матеріали сприяють адгезії і поширенню кісткової тканини по поверхні імплантату.

Під біоактивними матеріалами (БАМ) мають на увазі матеріали, призначені для зв'язування їх з біологічними системами з ланцюгом підвищення ефективності лікування, утворення або заміщення будь-якої тканини, органа або виконання тих чи інших функцій організму. В цей час серед сімейства БАМ виділяють 4 основні категорії: 1) кераміка; 2) скло та

склокераміка; 3) полімери; 4) гелі. Біоактивні матеріали розчиняються, що призводить до утворення шару біологічного апатиту та, як наслідок, виникнення хімічних зв'язків між імплантатом та кісткою за рахунок активізації кісткоутворюючих клітин. Після приживлення до кісток подібні імплантати здатні витримувати необхідні механічні навантаження.

До *резорбційних* матеріалів належать, перш за все, біоскла, біоситали, кальційфосфатна кераміка на основі а-і (3-трикальційфосфату $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, октакальційфосфату $\text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, дигідрокальційфосфата $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, аморфного кальційфосфату $(\text{Ca}(\text{HPO}_4)_3 \cdot 2(\text{PO}_4)_2)_x$ та ренаніту NaCaPO_4 . Ці матеріали також утворюють безпосередні біохімічні зв'язки з навколишніми кістками, які внаслідок швидкого процесу розчинності матеріалу імплантату постійно оновлюються. Наприклад, з усіх кальційфосфатів найбільш стабільний в умовах внутрішнього середовища організму ГАП, а швидше за всіх розчиняється аморфний кальційфосфат [176]. Чисельні дослідження з синтезу матеріалів на основі кристалічних фаз ГАП та ТКФ відводяться біоактивним покриттям по металам для стоматології. Багато в чому матеріали на основі композиції «метал-біосумісне покриття» були створені як альтернативний безцементний метод ендопротезування і показали високу ефективність при застосуванні [16]. В даному випадку міцносні властивості таких матеріалів можуть бути підвищені за рахунок присутності металу, а підвищення біосумісності - завдяки наявності біоактивного покриття.

Згідно з розширеною класифікацією матеріалів В. А. Дубка зі співавт. [31, 32], залежно від реакції організму всі матеріали поділяють на *біотоксичні*, тобто ті що викликають негативні або патологічні реакції, які накопичуються в живому організмі і проявляються в різному ступені ураження організму аж до летального результату, і біосумісні, тобто такі, які можуть виконувати різні функціональні призначення всередині організму досить тривалий час без акумуляції негативних змін в організмі. При цьому ступінь біосумісності зростає з мінімізацією негативних реакцій матеріалу на організм.

Реалізація біосумісності, тобто рівноваги біоматеріалу з живим організмом, відбувається у результаті накопичення змін як у матеріалі, так і в живому середовищі, причому види і механізми цих змін дуже різні. Залежно від цих процесів всі *біосумісні* матеріали можна розділити на такі категорії:

Біотолерантні матеріали, які можуть функціонувати в живому організмі завдяки тому, що їх негативний вплив нейтралізується за рахунок компенсаторних властивостей організму, наприклад, вони ізолюються від організму (інкапсулюються) шляхом утворення навколо імплантату шару сполучної тканини різної товщини.

Біоінертні матеріали, для яких товщина шару сполучної тканини на поверхні зменшується до кількох клітинних шарів. З неорганічних біоматеріалів до біоінертних належать найбільш хімічно інертні речовини, як правило, тугоплавкі оксиди, у яких енергія хімічного зв'язку настільки висока, що живий організм не здатний зруйнувати або замінити цей зв'язок, незважаючи на різноманітність і різнобічність своїх впливів – сольове розчинення у плазмі крові, спільний вплив ферментів, імунних і клітинних систем (фагоцити, лімфоцити, імунноцити, Т-кілери та ін.) Завдяки цьому ідеально біоінертні матеріали залишаються незмінними впродовж будь-якого терміну перебування в організмі, не викликають негативних реакцій з боку організму, залишаються нереакційноздатними для різних розпізнавальних систем організму.

Біоактивні матеріали. Особливий інтерес з точки зору відновлювальної хірургії становлять біоактивні матеріали, які здатні утворювати безпосередні біохімічні зв'язки з навколишніми тканинами живого організму – твердими тканинами (кісткою) або з м'якими тканинами. Така властивість неорганічних матеріалів була вперше виявлена для синтетичного ГАП у 70-х роках минулого століття. Синтетичний ГАП є близьким аналогом мінеральної речовини, що входить до складу кістки, і хоча до повної аналогії цих речовин досить далеко [10], навіть в дослідах *in vitro* (в чашці Петрі з фізіологічним розчином) можна спостерігати, що

колаген приєднується кінцями своїх волокон до ГАП настільки міцно, що при натягу завжди рветься волокно колагену, але ніколи – місце його сполучення з апатитом. Більш детальні дослідження свідчать, що це відбувається внаслідок утворення на поверхні синтетичного ГАП мікрокристалів, подібних біомінералу кістки, до яких і приєднується колаген, причому чим вище температура спікання синтетичного ГАП і чим досконаліше його кристали, тим повільніше відбувається цей процес.

Відкриття біоактивних властивостей ГАП позначило суттєвий стрибок у можливостях ортопедів, оскільки була, по-перше, доведена можливість утворення дуже міцного і надійного біохімічного зв'язку синтетичного матеріалу з живою кісткою, а по-друге, з'явилося необмежене джерело такого матеріалу для заповнення великих дефектів кістки. Особливої уваги заслуговують біологічні властивості синтетичного ГАП і подібних йому матеріалів. Вивченню цих властивостей і результатів імплантації таких матеріалів присвячено понад сто тисяч наукових статей, в яких, зокрема, була показана абсолютна нетоксичність більшості цих матеріалів, відсутність імунних та інших негативних реакцій організму, змін у роботі нирок, печінки та інших органів навіть при імплантації значних кількостей таких матеріалів (за умови використання якісних продуктів). Тому ще на першому конгресі імплантологів кальційфосфатна кераміка була визнана світовим співтовариством як «найбільш біосумісна з усіх відомих досі матеріалів» [20, 138].

В Україні дослідження синтетичного ГАП медичного призначення розпочато в кінці 1980 років, першу імплантацію такого ГАП виконав В. Н. Лівенец в 1992 р., у 1996 р. був отриманий дозвіл на клінічне застосування цього матеріалу в нашій країні. Назва КЕРГАП, запропонована для нього, мала позначати об'єднання можливостей технології кераміки та властивостей ГАП.

Багатопланові комплексні дослідження з вивчення можливості використання різновидів керамік на основі ГАП та три кальцій фосфату

проведені в Інституті імені професора М.І. Ситенка [52, 60, 61]. Результатом їх стало експериментальне обґрунтування та використання для пластики дефектів кісток вказаних матеріалів та впровадження їх у клінічну практику.

Поступово були з'ясовані також недоліки ГАП як імплантаційного матеріалу. Вони пов'язані, в основному, з тим що ГАП (і, особливо, спечений керамічний ГАП) є прикладом поверхнево-біоактивних матеріалів, тобто зв'язки, які утворюються з кістковою тканиною, як і сам апатит, залишаються практично незмінними в організмі досить тривалий час. Наприклад, спечена кераміка з ГАП, імплантована на 8 років у кістку собаки, виявила тільки сліди поверхневої резорбції. При імплантації пористої кераміки, гранул або порошку ГАП вони добре проростають кісткою (внаслідок високої остеокондуктивності), проте навіть через тривалий термін (кілька років і більше) місце імплантації являє собою так званий кістково-керамічний комплекс, структура та властивості якого істотно відрізняються від властивостей кістки, зокрема, міцність і тріщиностійкість кістково-керамічного комплексу поступаються кістці, а більш висока в порівнянні з кісткою твердість і модуль пружності обумовлюють екранування навантаження прилеглої кістки і стимулюють її резорбцію. У той же час вискодисперсний гідроксиapatит інтенсивніше взаємодіє з організмом, проте він дуже незручний у використанні – має занадто малу насипну щільність, що не дає можливості помістити достатню його кількість у дефект кістки, легко вимивається кров'ю з рани, заважає ушивати рану. Використання композитів з вискодисперсного порошку з колагеном або іншим органічним сполучником також виявляється неефективним внаслідок малої кількості гідроксиapatиту в композиті (через велику поверхню такого порошку), а також через труднощі в стерилізації і зберіганні такого композиту.

У цілому біокераміка є ідеальним типом штучного імплантату, оскільки в цьому випадку проблеми міцності та біосумісності не виникає

взагалі. Труднощі полягають в тому, що доки імплантат не «розсмоктався» і не виросла нова кістка, будь-які навантаження протипоказані. А це означає, що пацієнт повинен провести у ліжку декілька місяців і навіть років, оскільки кістки (особливо великі) ростуть повільно. Окрім того, під час «розсмоктування» у кров, лімфу та тканинну рідину надходять великі кількості іонів кальцію, фосфату і гідроксиду. Невідомо, яким чином це може вплинути на організм людини в цілому.

1.4 Біоскло і склокераміка

До сучасних матеріалів нашого покоління потрібно віднести, також біоактивні склокерамічні матеріали, (які складаються із двох фаз: скловидної матриці і мікрокристалів розміром біля 4 мкм), дослідження яких проводили біоматеріалознавці.

Біоскло і склокераміка (біоситали) при імплантації в кістковий дефект не стають капсулами, а знаходяться в прямому контакті з кістковою тканиною. Основною умовою для зв'язку склокераміки з кістковою тканиною являється утворення апатитного шару на їх поверхні в біологічному середовищі. Апатитовий шар формується в результаті хімічної реакції скла і склокераміки з навколишньою біологічною рідиною, в якій виділяються іони кальцію, і утворюється гідратований шар SiO_2 [74].

Використання синтетичних матеріалів може привести до ускладнень, при яких виникає необхідність видалення не тільки матеріалу, але і частини кістки, а також навколишньої тканини. Це пов'язано з технологією діставання матеріалу: високі температури, спікання, високий тиск. Всі ці фактори збільшують міцність характеристики матеріалу, порушують одну із основних умов: здатність до біодеградації в організмі людини з подальшим заміщенням органотиповою кістковою тканиною.

До поверхнево-активних СКМ належать апатит-анортитова, апатит-діопсидова, апатит-воластонітова склокераміка, яка застосовується для

одержання ендопротезів з покращеними трибологічними характеристиками розроблена в СНД та за кордоном (табл. 1.1). Склокераміка марок Серабон (1973 р.) та Серавітал (1978 р.) на основі системи $\text{CaO} - \text{SiO}_2 - \text{MgO}$ (1973, 1978 р.) широко застосовується в кістковому ендопротезуванні завдяки поєднанню біоактивних та механічних властивостей [76].

Таблиця 1.1

Характеристики біоситалів, синтезованих за кордоном

Назва	Система / кристалічні фази	Метод виготовлення	Механичні властивості	Країна, автор, рік
1	2	3	4	5
Серавітал	$\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ домішки Na_2O , K_2O , MgO / гідроксиапатит	Відливка розплаву, термообробка виробу	$\sigma_{\text{виг}}$ до 150 МПа	Німеччина, Х. Бремер та ін.
Серабон	$\text{CaO-P}_2(\text{VSiO}_2$ домішки MgO, CaF_2 / апатит, воластоніт	Спікання порошку скла	$\sigma_{\text{виг}}$ - 178 МПа $\sigma_{\text{в,,газот}} = 215$ МПа $\sigma_{\text{ст}} = 1060$ МПа $E = 117$ ГПа	Японія, Т.Кокубо та ін.
Біоверіт	$\text{Na}_2\text{O-MgO-CaO-}$ $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ домішки P_2O_5 , F_2 / фторфлогопіт, гідроксиапатит	Відливка розплаву, термообробка виробу	$K_{\text{IC}}=2,0$ МПа·м ^{1/2} $\sigma_{\text{виг}}=140\div 180$ МПа $K_{\text{IC}} = 2,1$ МПа·м ^{1/2} машинооброблюваний	Німеччина, В.Фогель та ін.
БГС	$\text{MgO-CaO-SiO}_2\text{-}$ P_2O_5 , домішки B_2O_3 , Al_2O_3 , Na_2O / гідроксиапатит, воластоніт	Спікання порошку скла	$\sigma_{\text{виг}} = 140$ МПа $\sigma_{\text{ст}} = 610$ МПа $E = 95,5$ ГПа $H = 6400$ МПа	Китай, Л.Лихуа та ін.

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5
Кальцій-фосфатна скло-кераміка	CaO-P ₂ O ₅ / метафосфат кальцію (орієнтовані кристали)	Відливка розплаву, термообробка виробу в температурно-градієнтному полі	$\sigma_{\text{виг}} = 640$ МПа $E = 85$ ГПа стадійний характер руйнування	Японія, Ю.Абе та ін.
	MgO-CaO-SiO ₂ -P ₂ O ₅ / апатит, діопсид, форстеріт	Спікання порошку скла	$\sigma_{\text{виг}} = 200$ МПа	Японія, Ешидо та ін.
Біоскло-кераміка	Na ₂ O-CaO-SiO ₂ -P ₂ O ₅ дифосфат кальція	Відливка розплаву, термообробка виробу	$\sigma_{\text{виг}} = 120 \div 140$ МПа $\sigma_{\text{ст}} = 600 \div 50$ МПа	Китай, Л.Фенг-Хуей та ін.

Примітка: $\sigma_{\text{виг}}$ – міцність на вигин, $\sigma_{\text{виг азот}}$ – міцність на вигин у середовищі азоту; $\sigma_{\text{ст}}$ – міцність на стиснення; K1C – критичний коефіцієнт інтенсивності напруг; E – модуль пружності; H – мікротвердість.

На сьогоднішній день поверхнево-активні СКМ як остеозаміщувальні матеріали використовуються в щелепно-лицевій хірургії. Матеріали з підвищеними міцносними властивостями, такими, як твердість, образивостійкість, а також з високою хімічною стійкістю розробляють на основі силікофосфатів кальцію [97] та стекол системи ортофосфат магнію – фторапатит – оксид силіцію. В. Хоеландом та ін. розроблена біоактивна склокераміка, яка складається з апатиту та флогопіту і має міцність на вигин 140–220 Па та ТКЛР (87,88,89)·10⁻⁷ 1/К. Для вищезазначених СКМ характерними є подовжені строки зрощування біоматеріалу з кісткою, що позначається на термінах реабілітації пацієнтів.

1.4.1 Роль структурних параметрів у процесі вилуговування біоскла

Уведення до складу біостекол і матеріалів на їх основі таких компонентів, як Al_2O_3 , B_2O_3 , TiO_2 , CaF_2 , MgO , ZnO , NbO та інших, істотно впливає на рівень, механізм і кінетику розчинності (і відповідно на їх біоактивність). Підтвердженням цього можуть служити дослідження поверхні деяких силікатних стекол, які були оброблені у водних розчинах. Було виявлено, що присутність у натрійсилікатному склі Al_2O_3 призводить до розчинення захисного шару, який вилуговується на його поверхні (при мольному співвідношенні $\text{Al}:\text{Si}$ від 0,15 до 0,25) навіть до його повного зникнення (при співвідношенні $\text{Al}:\text{Si}$ більш 0,25). Відповідно підвищується загальний рівень розчинності скла. За даними ніобійвмісні стекла мають високу біологічну стійкість та механічну міцність.

1.4.2 Вплив процесів фазового розподілу на розчинність біоскломатеріалів

Процеси фазового розподілу (ліквація, кристалізація), які визначають мікроструктуру стекол та склокристалічних матеріалів і фазовий склад останніх, також впливають на розчинність і біоактивність цих матеріалів. У відповідності до загальних закономірностей фазового розподілу при ліквації і кристалізації в матеріалі утворюються дві або декілька фаз різного хімічного складу, які мають різні властивості, насамперед різну хімічну стійкість. Загальний рівень розчинності матеріалу при витримці його у водному або фізіологічному середовищі визначається співвідношенням розчинності кожної з фаз, причому можуть розрізнятися і механізми розчинення окремих фаз.

Прикладом широких можливостей керування розчинністю і біоактивністю матеріалу за рахунок його фазового розподілу є фосфатвмісні натрійкальційсилікатні стекла. Так, встановлено, що варіювання концентрації

P_2O_5 у складі натрійкальційсилікатного біоскла в межах 1–9 мол. % дозволяє одержувати гомогенні однофазні стекла, стекла, які ліквують, та стекла, які кристалізуються при їх синтезі, з істотно різним рівнем розчинності. Залежність розчинності від змісту оксиду фосфору і, отже, структури матеріалу має екстремальний характер: у групі однофазних стекол спостерігається підвищення розчинності при збільшенні концентрації оксиду фосфору, у групі ліквуючих і закристиалізованих – різке зниження розчинності. Вивчення кінетики і механізму взаємодії цих груп матеріалів із водою і фізіологічними середовищами показало, що при розчиненні однофазних стекол визначальну роль відіграє дифузійне вилуговування, а розчинність ліквуючих і закристиалізованих стекол лімітується водостійкою багатокремнеземною склоподібною матрицею, для якої характерні хімічні реакції гідролізу, конденсації і утворення захисного кремнеземного шару. У зв'язку з цим фазовий розподіл вивчених стекол приводить до зниження їхньої розчинності [78].

Наслідком розходжень у структурі однофазних гомогенних стекол, двофазових ліквуючих стекол і багатофазних закристиалізованих матеріалів є також розходження в профілі поверхні матеріалу після його взаємодії із водним середовищем: для однофазних стекол характерна рівномірно «протравлена» поверхня, для ліквуючих і закристиалізованих - розвинена поверхня з великими порами і кавернами, що утворилися на місці більш розчинних іоногенних ділянок. У відповідності до різних рівней розчинності вивчених матеріалів спостерігаються і кількісні зміни в утворенні апатитоподібного шару на їхній поверхні після обробки у фізіологічних середовищах, тобто матеріали характеризуються різним рівнем біоактивності. При цьому потрібно взяти до уваги повну кореляцію параметрів розчинності і біоактивності: найбільша кількість апатиту утворюється на поверхні найбільш розчинних стекол, а зниження розчинності матеріалу призводить до зниження інтенсивності утворення апатиту. Наступна можливість керування розчинністю і біоактивністю

пов'язана зі створенням пористих макроструктур матеріалів. За рахунок розвиненої поверхні розділу фаз пористі матеріали мають більш високу розчинність, що дозволяє підвищити їх біоактивність [78, 79].

1.4.3 Хімічна стійкість фосфатних стекол

Важливим об'єктом при розробці біоактивних стекол є дослідження їх розчинності шляхом вивчення їх хімічної стійкості. Хімічні властивості фосфатного скла відрізняються від властивостей силікатного. Чистий P_2O_5 дуже нестабільний у вологому повітрі, однак з додаванням більшості металевих оксидів поліпшується стабільність скла. Навпаки, чистий SiO_2 дуже стабільний хімічно та термічно, а додавання до нього металевих оксидів незмінно призводить до меншої стійкості скла. Така різка відмінність пояснюється правилом антирозгалуження, яке запропонували Ван Везер та Хольст: «Утворення, в яких три з чотирьох атомів кисню PO_4 - тетраедрів розділені з іншими PO_4 - тетраедрами, дуже нестабільні та деградують набагато швидше, аніж утворення, в яких розділені один або два атоми кисню».

Сутність цього правила була продемонстрована декількома різними аспектами. Ван Вазер розглядав нестабільність групи розгалуження, беручи до уваги незбалансованість 71 – зв'язку серед чотирьох $P-O$ -зв'язків, тобто 71 – характер майже повністю локалізовано на $P-O$ -зв'язку, та при розплавленні сильно дестабілізує PO_4 - групу, яка розгалуджується.

Правило антирозгалуження добре пояснює деякі дані щодо фосфатного скла. Наприклад, на повітрі склад скла, що синтезують, наближається до метафосфату ($R = (M_2O + H_2O) / P_2O_5$) за рахунок абсорбції води. Навпаки, реакції конденсації, в яких вода видаляється при високій температурі з ортофосфатів, не відбуваються за межами метаскладу.

Стійкість фосфатного скла значно залежить від рН розчинника. Вивчення швидкості розчинення бінарного та потрійного лужноземельного

фосфатного скла в різних розчинах дозволило виявити, що швидкість розчинення P_2O_5 у кислотних розчинниках зростає зі збільшенням значення відношення M_0/P_2O_5 у склі тоді, зворотнє правдиво для лужних розчинів.

Важливим чинником процесу взаємодії скломатеріалів з живими тканинами організму є їх розчинність у фізіологічних рідинах. Правило антирозгалуження добре пояснює деякі дані щодо фосфатного скла. Наприклад, на повітрі склад скла, що синтезують, наближається до метафосфату ($R = (M_2O + H_2O) / P_2O_5$) за рахунок абсорбції води. Навпаки, реакції конденсації, в яких вода видаляється при високій температурі з ортофосфатів, не відбуваються за межами метаскладу.

Стійкість фосфатного скла значно залежить від рН розчинника. Вивчення швидкості розчинення бінарного та потрійного лужноземельного фосфатного скла в різних розчинах дозволило виявити, що швидкість розчинення P_2O_5 у кислотних розчинниках зростає зі збільшенням значення відношення M_0 / P_2O_5 у склі тоді зворотнє правдиво для лужних розчинів [75].

1.4.4 Резорбційні скломатеріали

Часто регенерація кісткових дефектів сприятливіша, а ніж заміна кістки. Пористі резорбційні скломатеріали можуть сприяти регенерації кістки, шляхом з'єднання великих дефектів. Пористість імплантатів діє як провідна смуга для кістки, зростаючої всередині. Резорбція матеріалів імплантатів починається одночасно, і приблизно через рік або через півтора всі дефекти є заповненими новою кісткою.

Після того як було виявлено, що в різних кальційфосфатних системах можливе одержання фосфатних інвертних стекел, набув поширення розвиток резорбційних фосфатного скла у системі $P_2O_5 - CaO - Na_2O$, які мають подібну структуру. Імплантація цього скла в живі кістки сприяє завершенню резорбційних процесів.

Формування скла спостерігається в складах, які містять більше 35 %

P_2O_5 . Подальше збільшення вмісту CaO призводить до спонтанної кристалізації. Стекла, які містять значну кількість оксиду натрію реагують з вологою. В потрібній системі $P_2O_5 - CaO - Na_2O$ не досягається фосфатна інвертована склоструктура.

Мерфі були дослідженні комбінації подвійних систем $Li_2O - P_2O_5$, $Na_2O - P_2O_5$ та $K_2O - P_2O_5$, які розширюють склоутворюючу область порівняно з чистими бінарними системами. Проте внаслідок різкого підвищення розчинності вміст лужних оксидів у склі на основі дослідних систем не можна підвищувати. З цієї причини було використано діагональне відношення в періодичній системі літій–марганець і був доданий MgO .

1.4.5 Особливості поведінки біоактивних силікатних стекол в умовах in vitro і in vivo

Багаточисельними дослідженнями встановлено, що розчинність біоактивних силікатного скла в умовах *in vitro* і *in vivo*, а також їх зв'язування із скелетними і м'якими тканинами визначається хімічним складом скла і контактного середовища [25, 52].

У системі $Na_2O - CaO - P_2O_5 - SiO_2$ виділено п'ять областей складів різної біоактивності: нетехнічні; абсолютно інертні; біоактивні стекла, що зв'язуються з кісткою; біоактивні стекла, що зв'язуються з кісткою і колагеновими волокнами м'яких тканин; стекла, які біодеградують, резорбція яких починається вже в перші 10–30 діб [95].

Розчинність біоактивних і біодеградованого скла системи $Na_2O - CaO - SiO_2$ обумовлена присутністю в складі скла силікатів натрію і кальцію, які утворюють розплав у $Na_2O \times zCaO \times SiO_2$. Стекла складу $Na_2O \times „SiO_2$, як відомо, є рідкі, тому даний компонент у складі біодеградованих скла піддається розчиненню в першу чергу. Про високу реакційну здатність розчинів складу $Na_2O \times xSiO_2$ говорить той факт, що в літосфері Землі силікати натрію і калію не виявлені, проте їх поєднання з алюмінієм

приводить до утворення натрієвих і калієвих польових шпатів – альбіту $\text{Na}_2\text{O} \times \text{Al}_2\text{O}_3 \times 6\text{SiO}_2$ і ортоклазу $\text{K}_2\text{O} \times \text{Al}_2\text{O}_3 \times 6\text{SiO}_2$, які характеризуються достатньою хімічною стійкістю. Вивчення властивостей рідкого скла дозволяє зрозуміти природу процесів, які відбуваються у фізіологічному середовищі при імплантації біоактивних і біодеградованого скла [21].

Скловидні лужні силікати можуть розчинятися без зміни складу лише у воді, при цьому дуже розчинні рідкі стекла здатні формувати прозорі желатиноподібні «холодці». При реакціях рідкого скла велике значення має гідроліз отримуваних новоутворень, їх колоїдна природа, висока адсорбційна здатність. Рідке скло здатне добре емульгувати органічні терпкі речовини. Нерозчинні у воді органічні сполуки викликають коагуляцію рідкого скла.

Лужні силікати є солями дуже слабкої кремнієвої кислоти, тому зі всіх своїх солей вона витіснятиметься усіма розчинними мінеральними і органічними кислотами. Розкладання рідкого скла усіма кислотами проходить за однією і тією ж схемою з утворенням розчинної у воді лужної солі, відповідної кислоти і випаданням осаду кремнегелю.

Гель кремнієвої кислоти, що утворюється під дією фізіологічних рідин, можна розглядати як розчинну форму силікатів, аналогічну рідинним склом. Саме кремнієвий гель вступає в реакцію з іонами кальцію, утворюючи колоїдний гель силікату кальцію, який надалі взаємодіє з розчинними фосфатами, сприяючи формуванню кальційфосфатних шарів, що спостерігаються на всіх концентраційних профілях в умовах *in vitro* [44, 83].

Завдяки високим адсорбційним характеристикам, значній гідрофільності до його поверхні здатні прикріплятися протеїни, білкові, колагенові молекули, які здійснюють зв'язок імплантат - кістка. Силікати і кремнегелі легко адсорбують різні органічні сполуки - від спиртів, гліколів і амінокислот до сахаридів і нуклеїнових кислот. На силікагелі добре адсорбуються так само вітаміни і ліпіди. Кремнієвий гель значною мірою адсорбує воду, поступово піддається біодеградації і повному видаленню природним чином.

Диференціація поверхні матеріалу за структурою і складом сприяє утворенню міцних хімічних зв'язків кісткового білка колагену з імплантатом.

Залежно від типу біоактивності скла (хімічно стійке, біоактивне, біодеградує) змінюється як «потужність» гелю кремнієвої кислоти, що утворюється, так і проходження подальших реакцій зчеплення. У разі хімічно стійкого скла товщина шару силікагелю, що утворився, незначна, на поверхні ж біодеградуєчих стекел процеси розчинення йдуть набагато активніше і глибше, формуючи «потужний» шар кремнієвого гелю. Багаточисельні полярні групи, що утворилися $= \text{Si} - \text{OH}$, служать адгезивними острівцями, до яких прикріплюються клітини остеобластів шляхом реакції конденсації молекули білка і силанольного угруповання. Надлишкові угруповання піддаються подальшому гідролізу, що приводить до утворення високогідратованого колоїдного гелю кремнієвої кислоти, розчинного в середовищі організму.

Ступінь гідратації поверхні біоактивного скла різна і залежить від конкретного складу – висококремнієві стекла утворюють міцний безперервний кремнійкисневий каркас і слабо піддаються гідролізу. Також слабо гідролізуються стекла з низьким вмістом кремнієвої складової й присутніми у складі CaO , P_2O_5 , Al_2O_3 і B_2O_3 , які стабілізують кремнієво-кисневий каркас. *Інгібують процеси скріплення домішки Al_2O_3 , Ta_2O_5 , Sb_2O_5 , TiO_2 і ZrO_2 .* Навпаки, збільшення вмісту Na_2O за рахунок CaO при постійному рівні оксидів кремнію і фосфору призводить до підвищення розчинності, формування «потужного» силікагелю і поступової деградації імплантованого скла в середовищі організму.

Авторами проведено комплексні фізико-хімічні дослідження скла складу (мол.%): I – SiO_2 25,3; CaO 32,6; P_2O_5 10,9; MgO 31,2; II – SiO_2 46; CaO 27; P_2O_5 2,6; Na_2O 24,4. Встановлено, що стекла I і II мають різну структуру поверхні у відповідності до різних модифікаторів каркасу + • 2+ (Na замість Mg). При цьому на обох склах при витримці в модельній рідині організму

утворювався збагачений СаР поверхневий шар і обидва скла виявляють схожі біоактивні властивості.

Недоліком біоскла є їх незначна механічна міцність – вони не можуть використовуватись в умовах значних динамічних навантажень. Одним із методів покращення механічних характеристик є направлена кристалізація скла для одержання склокристалічних (склокерамічних) матеріалів – біоситалів. Кристалізація необхідна не тільки для одержання міцного імплантата, але і для утворення кристалів тонко дисперсного гідроксиапатиту, який забезпечує біоактивність матеріалів [44].

Цікавість до біоситалів, яка різко зросла за останні роки, пояснюється високими фізико-технічними показниками конструкційної склокераміки, її біологічною індиферентністю і ефективністю промислових способів одержання в галузі зубного протезування, а також у травматології в якості імплантатів. На сьогодні галузі застосування біоситалів: щелепно-лицева хірургія, стоматологія, отолярингологія, корекція деформацій кісток носа, черепа.

Активна робота в цьому напрямку проводиться в США, Німеччині, Японії, Китаї, а в останні десятиріччя – в Росії і СНД. При цьому простежується закономірне прагнення дослідників наблизити склад і властивості штучного матеріалу до хімічного і фазового складів природної кістки. У багатьох наукових центрах Європи, Америки, Японії і Китаю інтенсивно проводяться дослідження, направлені на пошуки нових рішень, що сприяють адаптації кальційфосфатних ендопротезів і імплантатів у середовищі живого організму, збільшенню термінів їх функціонування, а отже, поліпшенню здоров'я і продовженню активного життя людей [139].

На сьогоднішній день існує значна кількість видів імплантатів на основі склокристалічних матеріалів, синтезованих за кордоном.

Великий внесок у розвиток біоактивної склокераміки зробили японські науковці з Університету Кіото. Група вчених під керівництвом професора Т. Kokubo створила біоактивні матеріали, серед яких склокераміка «Cerabone A-

W» [146] Це композит апатиту, р-воластоніту та скломатриці на основі системи $\text{CaO} - \text{SiO}_2 - \text{MgO}$. Він поступається в біоактивності імплантатам Хенча, але міцніший. Японські вчені також винайшли імплантат, що застосовують під час операцій на хребті [139].

На сьогоднішній день існує значна кількість видів імплантів на основі біоситалів – у вигляді гранул білого кольору діаметром $0,1 \div 5$ мм. Поруваті біоситали у вигляді: циліндрів діаметром $15 \div 17$ мм, висотою $12 \div 25$ мм; прямокутників довжиною $20 \div 80$ мм, висотою від $12 \div 25$ мм.

Біоактивна склокераміка класифікується за трьома групами:

- на основі фосфатів кальцію;
- на основі силікофосфату кальцію;
- інші фосфатні системи.

Біоактивна резистивна склокераміка на основі фосфатів кальцію для кісткового заміщення дефектів кістки. Практичне використання біоактивних склокристалічних матеріалів залежить від їх реакційної здатності у середовищі організму, яка, в свою чергу, визначається рівнем резорбції (розчинності). Якщо резорбція імплантату відбувається швидше, аніж регенерує кістка, в місці імплантації утворюється кістка меншого об'єму і меншої щільності, у порівнянні з навколишньою кістковою тканиною [130, 139]. У разі сповільненої резорбції матеріалу імплантату порушується структура відновленої кістки, оскільки уже на першому етапі формується кістково-керамічний комплекс, який спостерігається при імплантації нерезорбційного ГАП [126].

Склокераміка на основі фосфату кальцію застосовується як імплантаційні стоматологічні матеріали, такі, як корні та коронки зубів. Вірогідність утворення скла зменшується із збільшенням молярного відношення $\text{CaO} / \text{P}_2\text{O}_5$, тобто чим більше відношення $\text{CaO} / \text{P}_2\text{O}_5$, тим більша біосумісність матеріалу. В живій кістці це відношення дорівнює – 3 [3, 66]. Зазвичай хімічна стійкість склокераміки до води поліпшується зі зростанням відношення $\text{CaO} / \text{P}_2\text{O}_5$, у той час як кераміка з $\text{CaO} / \text{P}_2\text{O}_5 < 1$ демонструє

низьку стійкість. Фізичні якості склокераміки з $\text{CaO} / \text{P}_2\text{O}_5 > 1$, включаючи твердість, теплове розширення та теплопровідність, дуже близькі до якостей натуральної зубної емалі [19, 93].

Заслуговує на увагу той чинник, що в 1985 р. Фогель та ін. отримали об'ємно-закристалізовану апатитову склокераміку, що не містить SiO_2 . Ця склокераміка була одержана при введенні значної кількості Al_2O_3 та лугів (R_2O) в бінарну систему $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$. Скло складу (мас. %): $10 \div 25 \text{ R}_2\text{O}$, $8 \div 26 \text{ CaO}$, $3 \div 21 \text{ Al}_2\text{O}_3$, $43 \div 58 \text{ P}_2\text{O}_5$ було розплавлено при 1150°C та кристалізовано повторною термічною обробкою 450 до 650°C . Основні кристалічні фази склалися з апатиту (фтор-, гідрокси-) та ортофосфату алюмінію AlPO_4 .

За даними авторів роботи [75], випробування зразків у розчинах, які імітували тканинну рідину, показали належність $\text{CaO} - \text{Al}_2\text{O}_3 - \text{P}_2\text{O}_5$ склокераміки до біоактивної, а $\text{MgO} - \text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{SiO}_2$ до біоінертної, причому в другому матеріалі вміст Al_2O_3 складав $18,1$ мас. %.

У системі $\text{CaO} - \text{Al}_2\text{O}_3 - \text{P}_2\text{O}_5$ синтезовано безпористий склокристалічний матеріал КФ з молярним співвідношенням $\text{CaO} : \text{P}_2\text{O}_5 = 1,1$. Склад матеріалу такий (мол. %): $39,10 \text{ P}_2\text{O}_5$, $43,50 \text{ CaO}$, $4,35 \text{ Al}_2\text{O}_3$, $4,35 \text{ TiO}_2$, $4,35 \text{ ZrO}_2$. Температура варіння – 1350°C , відпалу – 550°C , спікання – 1000°C . Фізико-хімічні властивості КФ: щільність скла – 2820 кг/м^3 , $\text{TKJIP} - 102-10^{-7}^\circ\text{C}$, міцність вихідного скла на вигин – 50 МПа , міцність на вигин склокристалічного матеріалу 100 МПа , мікроміцність – $4500 \pm 87 \text{ МПа}$, хімічна стійкість до дистильованої води $0,21\%$ втрат (III гідролітичний клас), фазовий склад α - і β - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, TiP_2O_7 , ZrP_2O_7 [75, 76].

Авторами були синтезовані склокристалічні біоматеріали, які характеризуються високими фізико-технологічними показниками: міцність на стиснення – 240 МПа ; хімічна стійкість (втрата маси) щодо $1 \text{ моль/дм}^3 \text{ HCl}$ $12,6\%$, щодо $1 \text{ моль/дм}^3 \text{ NaOH}$ – $0,85$, $\text{TKLP} - 77-10^{-7}^\circ\text{C}^{-1}$, мікротвердість – $29,5 \text{ МПа}$; щільність – 2900 кг/м^3 . Стекла варили в лабораторних умовах у

печах з силітовими нагрівачами. Як вихідні компоненти використовували реактиви CaCO_3 , B_2O_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, MgCO_3 марки ЧДА.

Однонаправлено-закристалізована склокераміка з підвищеною міцністю в системі $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$. У стеклах $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$ ($\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5 \approx 1$) кристалізація звичайно починається в декількох місцях на поверхні зразка, коли він піддається ізотермічній обробці. Кристали ростуть напівсферично, але не однонаправлено. Однак для досягнення однонаправленої кристалізації скляний стрижень повинен бути нагрітий із температурним градієнтом. Коли стрижень зі скла нагрівають з градієнтом $30^\circ\text{C}/\text{см}$, то кристалізація проходить від кінця з високою температурою до кінця з низькою температурою. Під час цього процесу осідаючі кристалічні волокна, які не паралельні довжині стрижня, стикаються один з одним та припиняють зростання. В той же час орієнтовані уподовж осі кристалічні волокна продовжують зростати. При цьому зразок-стрижень постійно переміщують у бік великих температур із швидкістю зростання кристала або із швидкістю, декілька меншою.

Однонаправлено-закристалізована кальційфосфатна склокераміка, яка отримана у такий спосіб, виявляє дуже високу міцність на вигин та характерну поведінку при зламі. Поведінка міцності при зламі залежить головним чином від текстури, об'ємного відношення та сили зв'язку кристалічних волокон $\beta\text{-Ca}(\text{PO}_3)_2$ з фазами матриці. Максимальна міцність, при співвідношенні $\text{CaO} / \text{P}_2\text{O}_5 \approx 0,94$ дорівнює 600 МПа. Звичайна спечена кераміка або склокераміка, в якій кристали орієнтовані безладно, ламається при $\sigma = \sigma_{\text{max}}$ та розколюється. Навпаки, однонаправлено-закристалізована склокераміка ламається, але не розколюється при $\sigma > \sigma_{\text{max}}$. Злам відбувається крок за кроком, навіть вище σ_{max} [44, 75].

Для поліпшення хімічної стійкості та біосумісності однонаправлено-закристалізовану склокераміку при $\text{CaO} / \text{P}_2\text{O}_5 < 1$ занурюють у розплавлену суміш $\text{CaCl}_2 - \text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ при 420°C і поверхневий шар (товщиною близько

10 мкм) перетворюють в апатитову фазу, яка міцно зв'язана з поверхнею склокераміки [42].

1.5 Репаративна регенерація кістки: визначення, фази і морфологічні ознаки

Кісткова тканина – динамічна поліморфна система, в якій протягом життя людини відбуваються два взаємопов'язані процеси: руйнування старої (резорбція) і утворення нової (формування) кістки, складові цикл ремоделювання кісткової тканини.

В поле зору травматологів, ортопедів, щелепно-ліцевих хірургів постійно знаходиться кісткова тканина і умови її репаративної регенерації.

Репаративна регенерація – від відновлення тканини після того або іншого ушкодження. Механізми фізіологічної та репаративної регенерації якісно єдині, здійснюються на основі загальних закономірностей. Репаративна регенерація є в тій чи іншій мірі посилена фізіологічна [49, 54].

Згідно з даними Г. І. Лавріщевої [58], кістка має великий репаративну потенціалом. Нормально протікають процеси репаративної регенерації можна прискорити за рахунок прискорення метаболізму лише в дуже невеликому ступені (прискорення обчислюється днями і тижнями). Уповільнити ж її дуже легко шляхом порушення умов, що сприяють регенерації, що часто буває через недостатнє врахування фізіології кістки.

А. А. Корж [49, 54] процеси регенерації кістки представляє як «вельми складне переплетення загальних впливів на системному рівні і місцевих змін тканинного метаболізму, включаючи зміни на молекулярному рівні».

Однак, процеси репаративної регенерації на відміну від фізіологічної, при якій відновлення втрачених структур проходить в умовах функціонування відновлюваного органу при збереженні його нормального, стану, відбувається в умовах випадіння або обмеження функції органу. На відміну від фізіологічної регенерації, яка за своєю суттю є адаптаційної, репаративна регенерація є компенсаторним процесом, яким обумовлює

відновлення порушеного гемостазу після загибелі частини або цілого органу [54, 163].

Репаративна регенерація кожного виду тканин має свої особливості, але завжди включає процеси розпаду пошкоджених клітин і міжклітинної речовини, проліферацію зберегли життєздатність клітин, їх диференціювання, встановлення міжклітинних зв'язків – інтеграцію, адаптаційну перебудову регенерату. Репаративна регенерація може бути повною і неповною, повна регенерація

Реституція характеризується відшкодування дефекту тканиною, повністю едентичній загиблौ. Неповна репаративная регенерація (субституція) – дефект заміщується щільною волокнистою сполучною тканиною – рубцем.

Кісткова тканина є унікальною тканиною, в якій навіть великі по протяжності дефекти можуть бути відновлені повністю.

Зі збільшенням знань про біологію і біохімії процесу репаративної регенерації і в залежності від методів досліджень і термінів спостереження кількість фаз змінюється від 3 до 6 у різних дослідників.

У своєму розвитку регенерат проходить декілька стадій, які безперервно переходять одна в одну. Стосовно до загоєння перелому трубчатих кісток кінцівок І. Л. Зайченко [34] було виділено 6 стадій:

1. Паранекротична характеризується порушенням життєвих процесів кістки з подальшою дестабілізацією клітинних елементів.

2. Клітинна проліферація.

3. Диференціація різного виду тканин, яка проходить під впливом зовнішнього середовища. Характерне появлення фібробластичною і остеобластичною сполучної тканини.

4. Пряма метаплазія і остеїдна модифікація всіх видів тканин утворилися в третій стадії в остеобластную тканину.

5. Утворення молодого губчастої кісткової тканини.

6. Перетворення молодшої губчастої кісткової тканини в пластинчасту. 2-у, 3-ю, 4-у і 5-у стадії інакше можна назвати стадією диференціювання і адаптації клітинного диферона в нових умовах розвитку.

За даним G. H. Bourne [123] перелом кістки завжди заживає шляхом п'ятиступінчастого процесу енхондральної осифікації:

1. Спочатку формується гематома, як результат пошкодження навколишніх м'яких тканин, периоста і розриву судин, що знаходяться всередині кістки.

2. Виникнення локального некрозу навколо зони пошкодження, відбувається загибель найближчих до місця перелому остеоцитів.

3. Макрофаги і фібробласти мігрують в зону пошкодження для видалення тканинних уламків, а мезенхіальні стовбурові клітини кісткового мозку і периоста диференціюються в остеопрогенаторні клітини.

4. Формування кліткових муфт навколо зони пошкодження, остеопрогенаторні клітини диференціюються в остеобласти і (або) хондробласти, формують хрящову тканину і остеїд, з подальшим розмноженням і формуванням кістки. Відбувається утворення судин мікроциркуляторного русла.

5. Формування гаверсових каналів.

Кістка може зростатися шляхом первинного або вторинного зрощення. Первинне кісткове зрощення це зрощення без утворення фіброзно-хрящової мозолі. При вторинному кістковому зрощенні дефінітивних кісткова мозоль формується на основі фіброзно-хрящової провізорній мозолі. Для нього завжди потрібно більше часу, ніж для первинного зрощення.

Розглядаючи відновлення кістки як єдиний процес, А. А. Корж [49, 54] розділив цикл репаративної регенерації на 4 фази:

1. Катаболізм тканинних структур, диференціювання і проліферація клітинних елементів;

2. Утворення і диференціювання тканинних структур;

3. Утворення ангіогенної кісткової структури;

4. Перебудова первинного регенерату і реституція кістки.

А. В. Каплан [41], посилаючись на велику кількість публікацій, умовно виділені в морфологічній картині п'ять фаз:

1. Утворення мезенхімальних тканини. Починається безпосередньо після травми. В області перелому кістки з гематоми, набряку рідини і фібрину утворюється своєрідний желеподібний «первинний клей».

2. Диференціація клітинних з елементів і утворення волокнистих структур, в процесі перетворення мезенхімальної тканини в остеогенну утворюється сполучна і хрящова тканина, характеризуються наявністю колагенових волокон і клітинно-волокнистих тканин, на основі яких надалі відкладається кісткова речовина.

3. Випадання остеїду. В колагенових волокнах зв'язуючою тканиною мозолі починають виникати осередки ущільнення - гомогенізації з утворенням суцільної маси внаслідок випадіння білка, на основі якого утворюються примітивні остеїдні балочки, спочатку поодинокі, а потім у вигляді густої мережі.

4. Утворення і звапніння остеїдної мозолі. За часом третя і четверта фази зближені між собою, так як, звапніння починається слідом за відкладенням остеїда. Осифікація мозолі відбувається в основному за рахунок кальцію крові, куди він надходить з усієї кісткової системи; крім того, кальцій потрапляє в мозоль і безпосередньо з сусідніх з переломом ділянок кістки.

Н. А. Корж, Н. В. Дєдх [54] виділяють 5 стадій репаративної регенерації:

1. Запалення (0-5 днів після травми), характеризується крововиливом, формуванням гематоми, еміграція нейтрофільних лейкоцитів у вогнище ураження (6-24 години), моноцитів і лімфоцитів (24-48 годин)

2. Диференціація клітин і формування тканиноспецифічних структур.

3. Реорганізація тканинних структур і мінералізація (9-25 добу після травми і до 16 тижнів). Хондріод шляхом енхондрального остеогенеза

заміщується кістковою тканиною. В осередках грануляційної тканини формується остеод. Початок мінералізації, регенерат стає рентгеноконтрастним.

4. Ремоделювання (25–50 добу після травми), характеризується повним відновленням і активацією судинного русла, резорбцією надлишкового периостального і ендостального регенератів, що заповнюють кістково-мозковий канал.

5. Вихід (після 45 діб після травми), характеризується формуванням кісткової тканини, не відрізняється від навколишнього неушкодженою кістки, відновлення форми і функції.

Стадії репаративної регенерації при переломах в різних модифікаціях періодично з'являються в медичній пресі. При поширених кісткових дефектах, з вираженим дефіцитом кісткової тканини, наприклад при пухлинах і опухолеподібних захворюваннях скелета для їх заповнення використовуються аллоімпланти. Процес репаративної регенерації кістки після кісткової пластики, також протікає з певною періодичністю (стадійністю).

Вперше узагальнену характеристику морфологічних перетворень при алотрансплантації тканин дав П. П. Коваленко [45], який виділив у цьому процесі чотири періоди.

Перший період характеризується поліморфноклітковою реакцією на трансплантат інвазією клітин реципієнта по ходу волокон і судин трансплантата.

Другий період характеризується диференціацією клітин, які проникли в трансплантат, і новоутворенням судин.

Третій період – період тканинної диференціації.

В четвертому періоді відбувається остаточна тканинна диференціація і формування нової тканини – регенерату [54].

Зрощення кісткових трансплантатів включає 5 основних етапів: геморагічний, запалення, реваскуляризації, і заміщення і ремоделювання.

Для інтенсифікації репаративної регенерації необхідно створити в організмі такі умови, що сприяють швидкому кістковоутворенню і повторюють ті, в яких проходить фізіологічна регенерація.

Перебіг та завершення репаративної регенерації багато в чому визначається умовами протікання регенераторні процеси, і перш за все - трофічних забезпеченням, яке в свою чергу залежить від ступеня кровопостачання зони регенерації.

Репаративний остеогенез – багатокomпонентний процес, основними складовими якого є: диференціювання клітин, їх проліферація, резорбція загиблої кістки і новостворюваних кістки при її ремоделюванні, формування органічного позаклітинного матриксу, його мінералізація. Всі ці процеси, реалізуються одночасно, але на різних етапах репаративного остеогенеза один з них може бути переважаючим.

Механізми впливу кістково-пластичних матеріалів на регенерацію кістки. Що стосується впливу КПМ на процес регенерації кістки, то відповідно до сучасних знань існують чотири основних механізми:

1. остеобластичний остеогенез, стимулюючий трансплантацією так званих детермінованих остеогенних продромальних клітин (ДОПК), що володіють власною потенцією кістковоутворення. Даний принцип здавна відомий в зв'язку з трансплантацією аутологічної губчастої кістки [147].

2 Остеокондуктивний остеогенез (остеокондукція) як спосіб пасивної стимуляції ДОПК за допомогою напівсинтетичних і синтетичних замінників кістки, а так само за допомогою аллогених кісткових трансплантатів [46]. Тут процес прямого остеобластичного остеогенеза як це буває при пересадці життєздатних, трансплантатів, неможливий, так як використовується авітальний матеріал, який не може бути подібним до дії. Авітальні біологічні синтетичні імпланти виконують роль основа для проростання кровоносних судин. Потім, відбувається вrostання клітин з кісткового ложа. Цей механізм поєднує процес, розробці і відкладення нової кістки, починаючи від кордонів дефекту. Клітинний механізм, розробці імплантату і формування "нові кістки

протікають аналогічно консолидації перелому в умовах остеосинтезу [22]. У цьому зв'язку запропонований термін "повзуче заміщення" і розумів під ним первинне розсмоктування імплантату з вторинним, наступним вrostанням нової кістки з ложа [135]. Мабуть, в материнському ложі, багатому ДОПК, відбувається їх активізація під дією імплантату. Імплантат з'єднується з кістковим ложем за допомогою грануляційної тканини, резорбується і поступово заміщується новою кісткою [17].

3. Остеоіндуктивний остеогенез (остеоіндукція) через фенотипічне перетворення неспецифічних з'єднаних клітин, так званих індуцібельних остеопродромальних клітин (ІОПК) [127] під дією специфічних субстанцій, до яких зокрема, належить кістковий морфогенетичний білок (КМБ). Згідно з А. Н. Reddi зі співав. [159], кліткові і молекулярні процеси протікають за певним каскадним типом.

4. Стимульований остеогенез (остеостимуляція) - це вплив тими або іншими факторами, які сприяють посиленню вже протікаючих процесів остеогенезу, тобто стимулюють їх (наприклад, фактор зростання).

Таким чином, аналізуючи літературний огляд, підсумовуємо, що пошуки і на сьогоднішній день є актуальними в імплантації дефектів кістки. Використання найсучасніших матеріалів у пластиці дефектів є біоскло в стані модифікації.

За матеріалами розділу опубліковано:

[105] Шимон, В. М., Шерегій, А. А., & Алфелдй, С. П. (2019). Аспекти використання біоскло матеріалів в кістковій хірургії. *Інтегративна Антропологія*, 1 (33), 33-35.

[108] Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Замісні трансплантати в травматології та ортопедії. *Травма*, 20 (6), 57-60. <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.6.20.2019.186035>

[109] Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Характеристики біоскла в лікуванні дефектів довгих кісток. *Проблеми клінічної педіатрії*, 3 (45), 6-10. <http://dx.doi.org/10.24144/1998-6475.2019.45.6-9>

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

2.1 Експериментальні дослідження на тваринах

Експерименти виконано із дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [128] та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 26, 31) [156] і схвалено позитивним рішенням комітету з біоетики при ДУ «ПХС ім. проф. М.І.Ситенка НАМНУ» (протокол № 184 від 10.09.2018).

Дослідження проведено на 40 білих лабораторних щурах-самцях (на початок експерименту вік тварин становив 4-5 міс., маса тіла 200–310 г), яких утримували на стандартному раціоні харчування та споживання води в умовах експериментально-біологічної клініки ДУ «ПХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМНУ» із температурою в приміщенні 20–24 °С.

Тварин розділили на дві групи по 20 особин у кожній залежно від використаного для пластики модельованого дефекту склокристалічного матеріалу:

- I – циліндричні зразки, виготовлені з матеріалу АСЗ-5,
- II – циліндричні зразки, виготовлені з матеріалу БС-11.

2.1.1 Хірургічні втручання

Хірургічні втручання виконано в умовах асептики й антисептики під загальним знеболюванням (кетамін, 50 мг/кг живої маси, внутрішньовенно). Передопераційна підготовка тварин для всього експерименту зводилась до огляду тварин та їх ваги, а в день хірургічного втручання тварин не кормили. Перед початком хірургічного втручання операційне поле добре оброблялося, тобто, після вистрижіння шерсті на лівому стегні обробленні ділянки

антисептиком Бетадин®, тварини фіксувалися на операційному столі на спині і передньо-латеральним доступом відкривали ділянку дистального метафіза стегнової кістки та за допомогою стоматологічного бора, моделювали дірчастий дефект, розміри якого відповідали розмірам імплантата, – діаметром 1 мм, глибиною 3 мм. Циліндричні зразки, виготовлені зі склокерамічних матеріалів, розміщували в ділянці дефекту з використання press-fit техніки. Після пошарового зашивання м'язів і шкірної рани ділянку хірургічного втручання обробляли місцево антибіотиком та антисептиком (рис. 2.1).

Тварин виводили з експерименту через 7, 14, 30 і 90 діб після операції, шляхом декапітації під ефірним наркозом. Метод евтаназії обумовлений необхідністю забору крові для біохімічного дослідження.

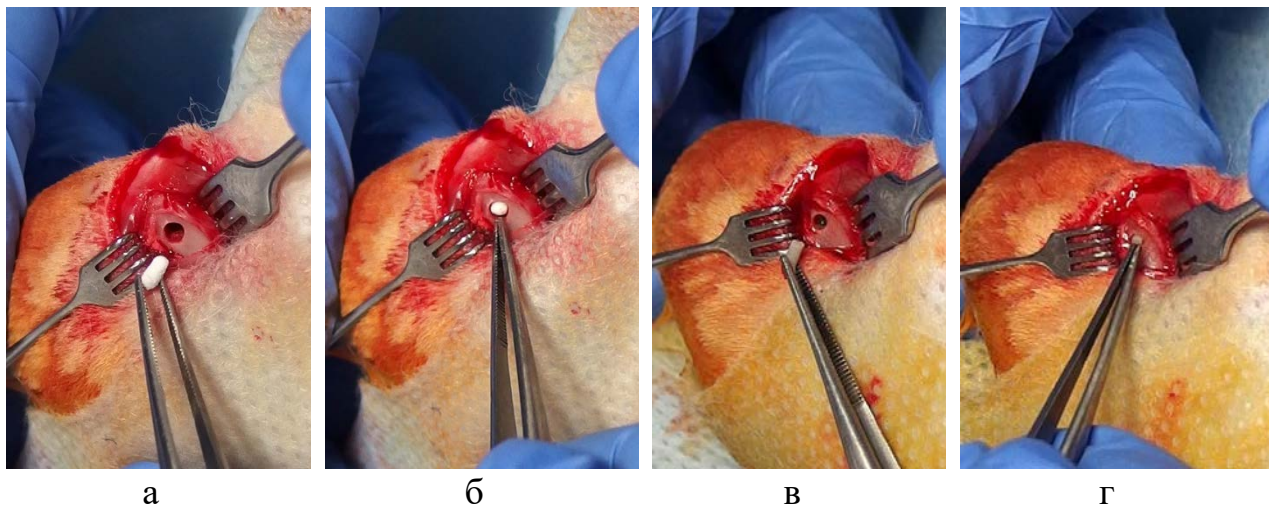


Рис. 2.1. Етапи хірургічного втручання на щурах: введення в дірчастий дефект у дистальному метафізі стегнової кістки щура матеріалу БС-11 (а, б) та АСЗ-5 (в, г).

2.1.2 Характеристика склокристалічного матеріалу

Для одержання дослідних зразків використовували порошки дослідних кальційсилікофосфатних стекол, подрібнені до залишку не більше 5 % на ситі № 063. Зразки готували методом напівсухого пресування, формували у

вигляді циліндрів діаметром 4 мм та висотою 10 мм з використанням як тимчасової зв'язки розчину карбоксіметилцелюлози. Для підвищення тріщиностійкості до складу стекол на помел додавали 5,0 мас. % діоксиду цирконію стабілізованого ітрієм. Термічну обробку матеріалів проводили при температурах $750 \div 800$ °С залежно від складу стекол впродовж 30 хв. Після термічної обробки СКМ характеризувалися незначною пористістю до 10 %, що є наслідком спікання вузькофракційних порошків стекол з розміром часток ≤ 60 мкм. Маркування СКМ відповідає маркуванню стекол, на основі яких їх було одержано.

Розроблена скломатриця на основі системи $\text{Na}_2\text{O} - \text{K}_2\text{O} - \text{Li}_2\text{O} - \text{CaO} - \text{ZrO}_2 - \text{TiO}_2 - \text{MgO} - \text{ZnO} - \text{Al}_2\text{O}_3 - \text{B}_2\text{O}_3 - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{SiO}_2$, в межах якої обрані: склади стекол серії АСЗ та БС (мас. %): SiO_2 $47,0 \div 50,0$; CaO $15,0 \div 17,0$; P_2O_5 $9,0 \div 19,0$; K_2O $0,0 \div 4,0$; Na_2O $4,0 \div 6,0$; Li_2O $2,0 \div 4,5$; Al_2O_3 $2,0 \div 7,7$; B_2O_3 $4,0 \div 5,3$; TiO_2 $0,0 \div 1,0$; ZnO $0,0 \div 3,0$; ZrO_2 $0,0 \div 9,4$; MnO_2 $0,0 \div 2,0$; CaF_2 $0,0 \div 2,5$; CeO_2 $0,0 \div 0,5$ та модифікуючі добавки $\Sigma\text{Cu}_2\text{O}$; V_2O_5 ; MoO ; CoO ; MgO $0,0 \div 1,0$ зі співвідношенням $\text{CaO} / \text{P}_2\text{O}_5 = 1,6 \div 1,7$ для одержання матеріалів в умовах експлуатації при динамічних навантаженнях.

Дослідні стекла (БС-11 та АСЗ-5) зварені в однакових умовах при температурі $1250 \div 1320$ °С у корундових тиглях з наступним охолодженням на металевому листі. Утворення при варці стекол високов'язкого каркасу за рахунок значного вмісту кристалічної фази гідроксилапатиту після варки створює умови для фазового розділення за короткий термін, яке при охолодженні розплав дозволяє сформувати закристалізовану структуру зі значним вмістом кристалічної фази (ГАП $55 \div 60$ об. %). Важливий внесок фазового розділення проявляється в тому, що при термічній обробці створюються умови для гальмування росту кристалів. Це є важливим чинником формування зміцненої ситалізованої структури модельних стекол в процесі термічної обробки (рис. 2.2).

Розчинність матеріалів визначено з використанням дистильованої води, втрату маси зразків в дистильованій воді ($V_{\text{дв}}$) вимірювали в період впливу

30 днів (табл. 2.1). Біологічний ефект матеріалів оцінювали з використанням методів екстремального і модельного розчину (ГОСТ ІСО 10993-14-2011) за втратою в буферному розчині лимонної кислоти (V_{LK}) і в буферному розчині TRIS і HCl (V_{MS}). Твердість за Віккерсом матеріалу HV і тріщиностійкість K_{IC} матеріалів визначали за ПМТ-3 і ТМВ-1000 (ГОСТ 9450-76), міцність на стиск і міцність на вигин – за о ГОСТ 25.506-85.



Рис. 2.2. Види досліджуваних імплантатів зі склокристалічних матеріалів: БС-11 (№ 1) та АСЗ-5 (№ 2).

Таблиця 2.1

Фізико-хімічні властивості склокристалічних матеріалів

СКМ	Втрати маси (період витри- мування, дні)			Механічні властивості				Хімічний склад			ГАП, об. %
				HV, МПа	K _{1C} , МПа ·m ^{1/2}	δ _{flex} , МПа	δ _{compr} , МПа	SiO ₂ mass. %	Ratio CaO/ P ₂ O ₅	Σ (CaO, P ₂ O ₅) mass. %	
	W _{DW} (30)	W _C А (5)	W _{MS(5)}								
БС-11	0,11	0,20	2,00	4200	2,78	160	500	50	1,6	27.,7	55
АС3-5	0,50	0,44	2,96	3800	2,80	160	400	47	1,7	27,0	60

Після видалення з організму тварин на термінах дослідження матеріал вивчали за допомогою растрової електронної мікроскопії (мікроскоп Сфкд Яушыы ФышщЩиыукмкЯ1Carl zeiss AxioObserverZ1)

2.1.3 Гістологічні дослідження

Виокремлювали оперовану стегнову кістку, фіксували в розчині 10 % нейтрального формаліну, декальцинували в 4 % розчині мурашиної кислоти,

після чого обережно препарувальною голкою видаляли імплантований зразок і вирізали дистальний метафіз. Слід зазначити, що імплантований матеріал БС-11 завжди видалявся суцільним циліндром, не був крихким. Зразки, виготовлені з матеріалу АСЗ-5, вдалося видалити у вигляді циліндрів лише на терміни 7 і 14 діб після їхнього встановлення. У подальшому матеріал видалявся у вигляді крихти, частково залишаючись інтегрованим у кісткову тканину.

Зневоднення фрагменту кістки з ділянкою імплантації проводили в етилових спиртах збільшеної концентрації (від 70° до 96°), у розчині 96° спирту з діетиловим ефіром (1:1), заливали матеріал у целоїдин. Виготовлені гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном [77]. Структуру клітин і міжклітинної речовини навколо ділянки імплантації (новоутвореної тканини та материнської кістки) аналізували у світловому мікроскопі Olympus BX63. Для фотографування використано цифрову камеру DP73 (Olympus) і програмне забезпечення «Cell Sens Dimension 1.8.1» (Olympus, 2013).

Для оцінювання структури та розташування колагенових волокон у тканині, яка утворилася навколо імплантованих зразків склокристалічного матеріалу, зрізи забарвлювали піросиріусом червоним і аналізували в поляризованому світлі [142, 150] у мікроскопі Olympus BX53. Оцінювали колір рефракції – товстіші зрілі, щільно розташовані колагенові волокна містять колаген І типу та мають червоне світіння; тонші колагенові волокна, побудовані також із колагену І типу – жовто-оранжеве; тонкі волокна з колагену ІІІ типу – блідо-зелене. У кістці, і в онтогенезі, і за умов репаративного остеогенезу, формування та мінералізація позаклітинного матриксу є складним процесом, у якому провідну роль відіграють молекулярні взаємовідношення між колагеном, неколагеновими білками, аморфним фосфатом кальцію [153]. Відомо, що кістковий матрикс більш ніж на 90 % побудований з колагену І типу [170], заряджені амінокислотні бокові ланцюги молекул якого є важливою ланкою утворення центрів мінералізації

[174]. Оцінювання вмісту колагену I типу в регенераті дає змогу визначити ступінь зрілості прилеглої до імплантата новоутвореної тканини. Фотографували препарати за допомогою цифрової фотокамери Canon EOS-300D.

Морфометричні дослідження виконано за допомогою вбудованих інструментів програми «Cell Sens Dimention 1.8.1» (Olympus, 2013). Метою морфометричного дослідження було визначення індексу остеоінтеграції – вагомого показника в разі дослідження замісних матеріалів. Для цього на центральних зрізах (по 5 від кожної тварини) вимірювали по периметру імплантата довжину (мкм) безпосереднього контакту з кістковою тканиною, без прошарку будь-якої іншої тканини. Вираховували у відсотках від загального периметру ділянки імплантації.

Статистичний аналіз отриманих показників здійснено за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel. Для визначення відмінностей між групами порівняння застосовували метод Манна-Уїтні. Значущою вважали різницю за умов $p < 0,05$.

2.1.4 Біохімічні дослідження

У сироватці крові щурів для аналізу регенерації кісткової тканини визначали активність лужної фосфатази за кінетичним методом, хондроїтинсульфати – за методом Nemeth-Csoka у модифікації Л.І. Слуцького. Токсичність імплантатів оцінювали на підставі вивчення динаміки вмісту в сироватці крові сечовини та активності ферменту аланінової амінотрансферази (АлАТ). АлАТ визначали за кінетичним методом, вміст сечовини – ферментативним методом [64, 92].

Загальний білок є діагностичним маркером, який характеризує як абсолютні, так і відносні зміни в організмі. Гіпопротеїнемія (зниження рівня загального білка) зазвичай має вторинний характер. Абсолютна гіпопротеїнемія має наступні механізми, які полягають у недостатньому

вживанні їжі, зниженні протесинтетичної функції печінки, а також підвищеному розпаді білка в організмі, втратах білка із сечею, переміщенню його в інші тканини. Відносна гіперпротеїнемія (збільшення рівня загального білка в крові) може розвиватись після хірургічних втручань як показник зневоднення. Функції білків сироватки крові полягають у підтриманні колоїдно-осмотичного тиску, забезпеченні процесів згортання крові, підтриманні постійності рН крові, транспорті речовин в крові, участь в імунних реакціях. Показаннями для призначення аналізу є різні патологічні стани, в тому числі запальні процеси, патологія сполучної тканини, онкологічні патології, а також скринінгові дослідження. Під час введення імплантатів рівень загального білка може служити маркером загальної токсичної дії матеріалів імплантатів на організм.

Основним продуктом катаболізму білків, близько 50 % залишкового азоту міститься саме у *сечовині*. Зростання значень сечовини може спричиняти порушення функціонального стану нирок. Патологічні стани, які пов'язані із підвищеним метаболізмом білків (опіки, інфекції, кровотечі), можуть призводити до збільшення продукції та зростання сечовини без змін ниркової функції. Знижений метаболізм амінокислот за важкої патології печінки та порушенні обміну речовин призводить до зниження рівня сечовини, що важливо враховувати при застосуванні даного діагностичного тесту для оцінки функціонального стану нирок за даних захворювань. Підвищення вмісту сечовини в крові можливе під час зниження ниркової перфузії, щоці у сполученні з підвищеним катаболізмом білка, дієті з низьким вмістом білка, стресових ситуаціях та опіках. Зниження сечовини в крові спостерігається при отруєннях, важких порушення функції печінки та акромегалії. Під час імплантації сечовину можна назвати одним із біохімічних маркерів гіперазотемії як наслідку токсичної дії імплантатів на нирки.

АлАТ (аланінова амінотрансфераза) – внутрішньоклітинний фермент з групи амінотрансфераз, який каталізує перетворення амінокислот та

кетокислот шляхом переносу аміногрупи. Найбільш висока активність АлАТ виявляється у підшлунковій залозі та нирках, менша – у серці, скелетних м'язах, підшлунковій залозі, селезінці, легенях та еритроцитах. Під час пошкодження клітин, які містять АлАТ (печінка, нирки, міокард, скелетні м'язи) відбувається викид ферменту у кров'яне русло, що призводить до його підвищення активності в крові. Оскільки фермент не має високої специфічності для будь-якого органу, рівень його сироваткової активності не завжди корелює з важкістю його ураження. При токсичних гепатитах спостерігаються дуже високі значення активності АлАТ. Більш помірне зростання активності АлАТ спостерігають при алкогольній хворобі печінки. При введенні імплантатів експериментальним тваринам активність АлАТ віддзеркалює присутність токсичної реакції паренхіми печінки на введення імплантатів залежно від матеріалу, з якого вони виготовлені. Підвищення активності АлАТ в сироватці крові спостерігають за некрозу печінкових клітин будь-якої етіології, шоці, гіпоксії, травматичних пошкодженнях тканин, цирозі печінки, холестази та інших ураженнях печінки, а також кардіоміоцитів.

Глікопротеїни – білки, біохімічні маркери, як містять олігосахаридні ланцюги та складаються з вуглеводного компоненту, у яких він має складати не більше 40 % від загальної маси. Глікопротеїни виконують в організмі людини і тварин різні функції та присутні у всіх класах білків – ферментах, гормонах, транспортних та структурних білках. Основними представниками глікопротеїнів є колаген, еластин, імуноглобуліни, ангіотензин, трансферин, церулоплазмін, альфа-кислий глікопротеїн, лактоферин тощо. Визначення загальних глікопротеїнів та їх конкретних представників в крові дозволяє діагностувати гострі запальні процеси, хронічні запальні процеси в стадії загострення, а також виявити новоутворення. Важливим представником глікопротеїнів є С-реактивний білок, який сприяє фагоцитозу, збільшує рухливість лейкоцитів, активує імунні реакції та зв'язування комплекменту. Вміст глікопротеїнів під час оцінки результатів введення імплантатів у кістку

дозволяє відслідковувати процеси запалення/регенерації, їх співвідношення на різних етапах процесу загоєння післяопераційної рани та подальшого впливу імплантатів на кісткову тканину.

Хондроїтинсульфати є глікозаміногліканами, які складають важливу частину екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини, зокрема, кісткової тканини. Хондроїтинсульфати разом із кератансульфатами і гіалуроновою кислотою складають основу міжклітинної речовини органічного матриксу кісткової та хрящової тканини. Саме вміст хондроїтинсульфатів можна використовувати як діагностичний маркер за будь-якої патології опорно-рухової системи в експериментальних тварин і пацієнтів. За розвитку в організмі запально-деструктивних процесів вміст хондроїтинсульфатів зазвичай зростає. Під час імплантації вміст хондроїтинсульфатів виступає в якості маркера перебігу деструкції кісткової тканини та її регенерації.

Активність *лужної фосфатази* може бути присутня практично у всіх органах і тканинах, проте підвищення її активності зазвичай пов'язують із захворюваннями кісток, оскільки вона віддзеркалює процеси ремоделювання кісткової тканини. Дослідження рівня лужної фосфатази проводять при хворобах печінки, які супроводжуються холестазом, а також при хворобах кісткової системи, пов'язаних із збільшенням остеобластичної активності. Найбільш високі значення активності лужної фосфатази спостерігається при хворобі Педжета, помірне підвищення – при остеомалії, під час остеопорозу рівень активності лужної фосфатази може залишатись у межах норми. Дуже високий рівень активності лужної фосфатази спостерігають за раку кісток, при переломах кісток також відбувається зростання активності лужної фосфатази в сироватці крові. Під час імплантації активність лужної фосфатази може вважатись маркером регенерації кісткової тканини та використовуватись для її контролю під час спостереження в експерименті.

2.1.5 Біомеханічні дослідження

В лабораторії біомеханіки ДУ «Інститут патології хребта та суглобів

ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України» були проведені експериментальні дослідження міцності стегнових кісток лабораторних щурів популяції ІПХС з модельованим дефектом після заповнення кісткового дефекту штучним матеріалом. Матеріалом дослідження були 40 самців щурів віком 3 місяці. Всім тваринам, під загальним наркозом, за допомогою стоматологічного бору виконували дефект в проксимальному відділі лівої стегнової кістки, після чого дефект заповнювали штучним матеріалом, а рану ушивали.

Всі тварини були поділені на дві групи по 20 тварин в кожній. В першу групу увійшли щури, у яких кістковий дефект заповнювали біосклом, в другу – склокерамікою. Тварин виводили з експерименту на 7, 14, 30, 90 добу після операції по 5 щурів з кожної групи. В якості групи контролю використовували контрлатеральні неоперовані кінцівки тварин.

Препарати стегнових кісток щурів випробували на міцність під впливом стискаючого осьового навантаження. Схеми навантаження наведено на рис. 2.3.

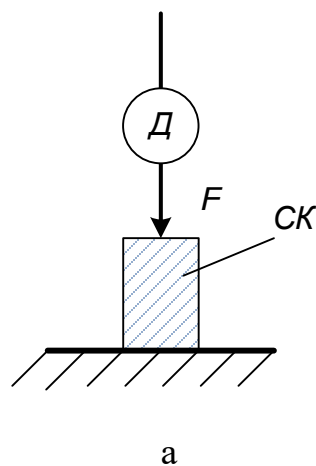


Рис. 2.3. Експериментальні дослідження: а) схема навантаження; б) стенд для біомеханічних досліджень.

Препарат стегнової кістки закріплювали в кулачковому патроні за діафізарну частину нижче рівня дефекту. Навантаження прикладали за допомогою металевого штоку до голівки та великого вертлюга.

Навантаження здійснювали до руйнування проксимального відділу стегнової кістки. Навантаження, за якого здійснилося руйнування препарату, вимірювали за допомогою тензометричного датчику SBA-100L, результати фіксували пристроєм реєстрації CAS типу CI-2001A (рис. 2.4).

Дані експерименту були оброблені статистично. Для порівняння даних різних груп використовували Т-тест для незалежних вибірок, порівняння даних для контрлатеральних кінцівок використовували Т-тест для парних вибірок. Порівняння трьох груп (скла, склокераміка, інтакт) використовували одно факторний дисперсійний аналіз ANOVA з апостеріорним тестом Дункана. Порівняння динаміки процесів для різних імплантатів проводили за допомогою загальної лінійної моделі для повторних вимірювань.



Рис. 2.4. Пристрій для реєстрації величини навантаження CAS типу CI-2001A з тензометричним датчиком SBA-100L.

2.2 Математичне моделювання

Для здійснення досліджень створено геометричні моделі, які описували праву ногу людини, з виділеними областями, ураженими захворюваннями (рис. 2.5, а). Під час хірургічного лікування передбачали заміщення уражених тканин імплантатами, виготовленими з біоскла. Відповідно, у роботі промодельовані різні зони заміщення ушкоджених тканин імплантатами із

біоскла. На рис. 2.5, б представлена геометрична модель з виділеними областями заміщення пошкоджених тканин, відповідні області промарковані латинськими буквами А, В, С, D, Е.

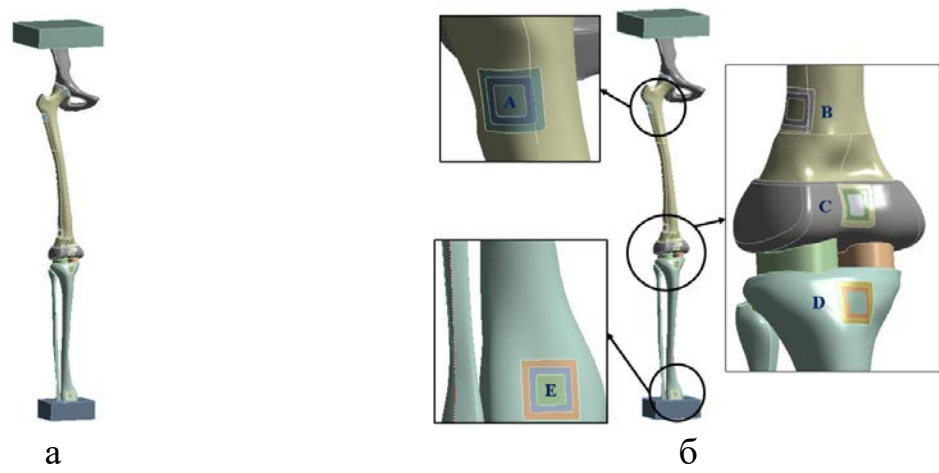


Рис. 2.5. Геометрична модель (а) та геометрична модель з виділеними зонами заміщення тканин (б).

Розглянуто три типорозміри елементів з біоскла, які застосовуються для заміщення пошкоджених тканин. Ці елементи виготовляються у вигляді дисків, з подальшою обробкою зовнішньої поверхні під профіль кістки. На рис. 2.6 наведена схема заготовки елемента з біоскла, у табл. 2.2 представлені розміри елементів, виготовлених із біоскла.

Таблиця 2.2

Габаритні розміри елемента з біоскла

Розрахункова група	h, мм	r, мм
1	10	5
2	15	7,5
3	20	10

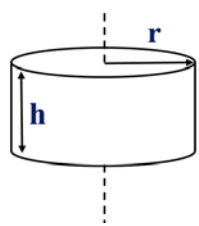


Рис. 2.6. Схема елемента заготовки з біоскла

На рис. 2.7 представлена досліджувана область на прикладі зони А.

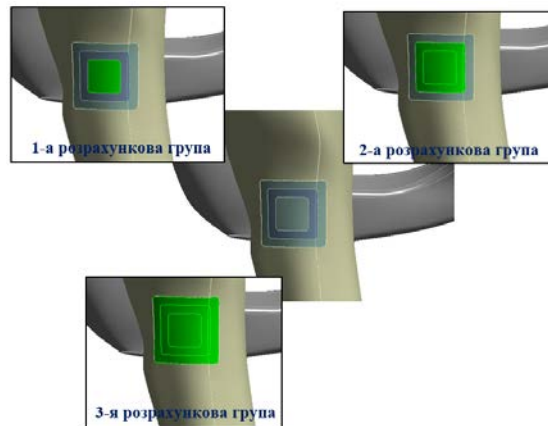


Рис. 2.7. Досліджувана ділянка (на прикладі зони А)

При моделюванні оперативного лікування із заміщення пошкоджених тканин було побудовано три розрахункові групи, відмінності між якими полягали у розмірах елемента з біоскла. При цьому, кожна група включає чотири розрахункові схеми які описують різний стан кістки: інтактний стан, пошкоджений, після здійснення оперативного втручання при використанні двох типів біоскла АСЗ-5 та FAR-5. У таблиці 2.3 наведені фізико-механічні властивості матеріалів біологічних (БС) і біомеханічних систем (БМС).

Таблиця 2.3

Фізико-механічні властивості матеріалів БС і БМС

Розрахункова схема	Елемент системи	Кісткова тканина	Модуль пружності Па	Коефіцієнт Пуассона
1	Інтактна	Коркова	$1 \cdot 10^{10}$	0,3
		Губчаста	$4,5 \cdot 10^8$	0,2
2	Ушкоджена	Коркова	$5 \cdot 10^9$	0,3
		Губчаста	$2,25 \cdot 10^8$	0,2
3	АСЗ-5	-	$1,5 \cdot 10^8$	0,22
4	БС-11	-	$0,9 \cdot 10^8$	0,22

При побудові скінченно-елементних моделей використовувалися скінченні елементи різного типу. Це 10-ти вузловий тетраедр (SOLID187) і 20-ти вузловий кубічний елемент (SOLID186) [167]. Застосування різних типів елементів дає можливість отримати якісну скінченно-елементну модель, яка описує складну геометричну форму елементів біологічних систем.

Так за допомогою кубічного елемента можна розбити більш прості елементи досліджуваної системи, за допомогою тетраедра – більш складні елементи системи. Таким чином, утворена комбінована скінченно-елементна модель дає можливість отримати вищу апроксимацію з найменшою похибкою. На рис. 2.8 представлені структурні схеми використовуваних елементів. Побудовані скінченно-елементні моделі налічували близько 340 тис. елементів. На рис. 2.9 представлені області скінченно-елементної моделі (СЕМ) у місцях заміщення пошкоджених тканин біоскломом.

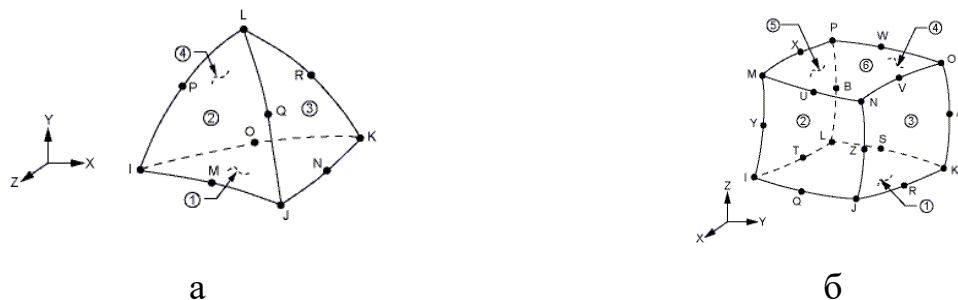


Рис. 2.8. Структурна схема елементів: 10-ти вузловий тетраедр (а) та 20-ти вузловий кубічний елемент (б).

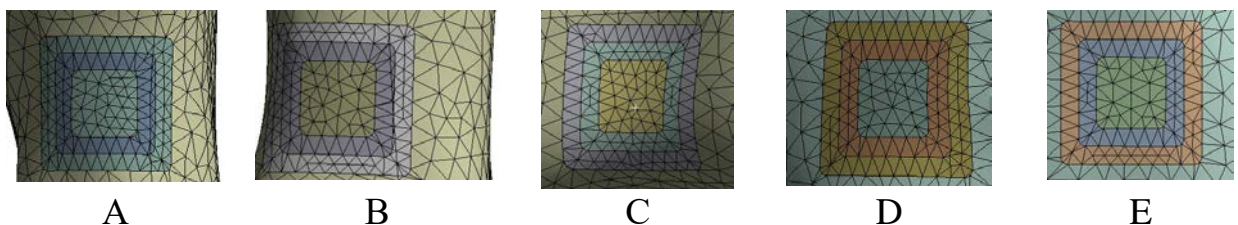
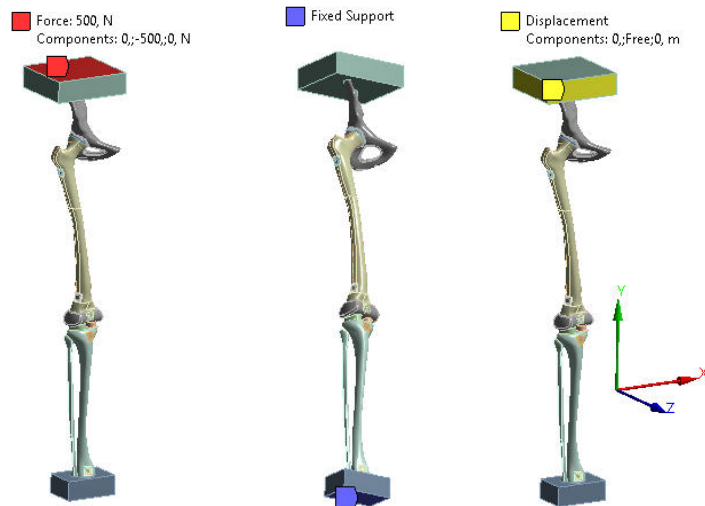


Рис. 2.9. Ділянки СЕМ.

На рис. 2.10 наведені схеми навантаження і закріплення, а також додаткові умови, які накладаються на модель у вигляді додаткових

переміщень, які додаються до елементу «верхня опора». Сила, яка забезпечує навантаження досліджуваних систем, дорівнює 500N та прикладається до елементу «верхня опора».



Навантаження Закріплення Додаткові умови

Рис. 2.10. Схеми навантаження, закріплення і додаткові умови

Статистичну обробку даних провели з використанням комп'ютерної програми «STATISTICA 10». Визначали середні значення, а також середнє квадратичне відхилення для кожної ознаки ($M \pm SD$). Аналіз взаємозв'язків між показниками проводили з використанням кореляційної аналізу Пірсона. З метою визначення відмінностей між показниками різних груп використовувався Т- тест Стюдента. Всі результати вважалися статистично достовірними при $p \leq 0,05$. Результати досліджень визначали в одиницях Сі. Всі засоби вимірювання, що були використані при виконанні роботи пройшли належну перевірку відповідно до вимог ДСТУ.

2.3 Клінічна частина

2.3.1 Загальна характеристика хворих

В основу даної роботи покладені результати клінічного спостереження за 24 хворими з дефектами кісткової тканини, які знаходились на лікуванні в

Тячівській районній лікарні травматологічному відділенні, також у ЗОКЛ ім. А. Новака в м. Ужгород з 2017 по 2020 рр. Обстежені хворі були віком від 18 до 62 років, з них чоловіків – 16, жінок – 8. Середній вік пацієнтів становив 39,1 років.

Включення хворих у дослідження передбачало наявність дефектів кісткової тканини травматичного або деструктивного походження.

Хворі були поділені на три групи.

- I – 17 пацієнтів із дефектами кісток, які виникли внаслідок травми, в лікуванні яких застосовували заміщення дефекту трансплантатом з АСЗ-5;
- II – 4 особи з пухлиноподібними захворюваннями, яким традиційне хірургічне лікування доповнювали заміщенням дефекту кістки АСЗ-5;
- III – 3 хворі з дефектами кісток з розладами репаративного остеогенезу, яким традиційне оперативне лікування доповнювали заміщенням дефекту кістки АСЗ-5.

Розподіл хворих за віком та статтю наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Розподіл пацієнтів по групах за віком та статтю

Група хворих	Стать		Вік, роки		
	чоловіча	жіноча	18-24	25-44	45-72
I	11	6	3	10	4
II	3	1	1	3	-
III	2	1	-	1	2
контрольна	8	5	2	6	5
Усього	24	13	8	17	12

У I клінічній групі середній вік хворих становив 38,4 роки, у другій клінічній групі - 29,1 роки, у третій клінічній групі – 45,2 роки, а середній вік у клінічній групі склав 35,3 років.

Усі пацієнти мали дефект кісткової тканини від а 5 см³ до 50 см³, як в результаті травми, так і внаслідок деструктивних змін, що виникли внаслідок

порушення регенерації або неопластичного процесу. Основними були скарги на болі в ушкодженному сегменті, неможливість повноцінної функції, виражений набряк, зміни шкірних покривів (гіперкератоз, гіперпигментація).

У групах досліджуваних хворих були визначені наступні види дефектів кісткової тканини:

- травматичні дефекти внаслідок високоенергетичної травми або компресійного механізму перелому довгих кісток. Хворих з переломами плечової кістки було 3, стегнової кістки – 5, великогомілкової кістки – 9.

- дефекти, які виникли внаслідок неопластичного процесу плечової кістки в 1 пацієнта, стегнової кістки – 2 пацієнти, великогомілкової кістки – 1 пацієнт. Гігантоклітинна пухлина в 1 випадку, остеобластокластома в 1 випадку, енхондрома в 2 випадках.

- деструктивні дефекти у хворих з порушеннями репаративної регенерації кісткової тканини у вигляді гіпертрофічних, гіпотрофічних та атрофічних хибних суглобів спостерігались у 3 пацієнтів. У всіх хворих процес локалізувався в ділянці великогомілкової кістки.

Незрощення кісткових відламків проявляється відсутністю у ділянці ушкодження кісткової тканини консолидації кісткових відламків протягом тривалого часу, що перевищує не менше, ніж удвічі час, необхідний для загоєння даного виду перелому. Рентгенологічно виявляли склерозовані кінці кісткових фрагментів, закриті кістково-мозкові канали, атрофію, чи, навпаки, масивний кістковий регенерат, що виникає на кісткових фрагментах. Клінічно виявляли характерну безболісну патологічну рухливість кісткових фрагментів.

При атрофічному незрощенні ознак формування регенерату майже не визначається.

При гіпотрофічному незрощенні лінія перелому добре візуалізується рентгенологічно, товщина кісткових фрагментів зменшується, інколи, унаслідок остеолізу країв фрагментів, утворюється дефект кісткової тканини.

2.3.2 Методи обстеження хворих

2.3.2.1 Загальне обстеження

Для оцінювання стану хворих на момент надходження в клініку і контролю в доопераційному і післяопераційному періодах використано клінічні, рентгенологічні методи обстеження та комп'ютерну томографію за необхідності.

Обстеження хворих проводили за загальноприйнятою схемою. Опитували скарги, анамнез захворювання і життя, страхові випадки, проводили огляд, оцінювали локальний статус. За неможливості збору анамнезу в пацієнта опитували супровідних осіб або родичів.

Особливу вагу звертали на наявність в анамнезі ендокринних захворювань, тривалості та важкості інших супутніх захворювань, хірургічні втручання, переломи іншої локалізації.

З'ясовували механізм травми та часу від моменту її настання, тривалість захворювання, попередні оперативні втручання.

За механізмом травми хворі розподілились на таких, хто отримав високоенергетичну (падіння з висоти, автомобільні аварії) та низькоенергетичну (падіння з висоти власного зросту без допомоги зовнішньої сили).

Усім хворим проводили загально клінічні обстеження (електрокардіографію, рентгенографію органів грудної клітки), виконували клінічні та біохімічні аналізи. Здійснювали консультації терапевтом, за необхідності – іншими спеціалістами.

2.3.2.2 Рентгенологічні методи

Рентгенологічне обстеження проводили до операції, інтраопераційно та в післяопераційному періоді. Рентгенографія в прямій та за можливості в аксіальній проекції проведена всім пацієнтам до операції для встановлення діагнозу та після неї для контролю стояння відламків, розвитку кісткової мозолі, резорбції біоскла та зрощення. Інтраопераційно використовували

електронно-оптичний перетворювач (ЕОП) для контролю репозиції, вибору розмірів імплантатів і відповідного встановлення фіксаторів. В окремих випадках для уточнення діагноз виконували комп'ютерну томографію.

2.3.2.3 Лабораторні методи дослідження пацієнтів

Для оцінки реакції організму на оперативне втручання і імплантацію склоподібного матеріалу, була проведена лабораторна діагностика показників крові по ряду параметрів на до-, госпітальному та амбулаторному етапах лікування. Таким чином комплексний гематологічний і біохімічний аналізи крові пацієнта оцінювалися в порівняльному аспекті на терміни до операції, на перший і десятий день після її проведення.

2.3.3 Оцінка результатів

Результати лікування хворих з дефектами кісткової тканини оцінювали основні клініко-рентгенологічних ознак. Враховуються шість критеріїв (ознак). Оцінку результатів лікування проводили на момент консолідації кісткових відламків. Враховували такі критерії, як обсяг рухів у суміжних суглобах, укорочення, деформація кінцівки, рентгенологічні дані, наявність нейродистрофічних змін тканин ураженої кінцівки та гнійно-некротичних ускладнень. Результати, при яких відбувалася повна консолідація перелому, повністю відновлена вісь та довжина сегменту, відсутні обмеження рухів у суміжних суглобах, нейро-дистрофічний синдром та гнійно-некротичні ускладнення, вважали добрими. Задовільними вважали результати, при яких спостерігали зрощення кісткових відламків, відновлення або незначне порушення довжини та осі кінцівки, можливу наявність контрактур у суміжних суглобах, яка потребувала подальшої реабілітації. Також можливі нейро-дистрофічні прояви – набряк, атрофія м'язів до 2 см. Результати, при яких були виявлені порушення репаративної регенерації кісткової тканини у вигляді несправжніх суглобів, незрощення кісткових відламків, дефекту кістки, консолідація кісткових відламків в функціонально невідгідному положенні, наявність гнійно-некротичних ускладнень, стійкі контрактури в

суміжних суглобах, які потребували наступного оперативного лікування, парези чи паралічі м'язів, вважали незадовільними. Стан консолидації кісткових відламків оцінювали за рентгенологічними ознаками, який може бути у вигляді консолидованого перелому, сповільненої консолидації, хибного суглоба, неконсолідованого перелому або дефекту кістки. Також оцінювали відсутність чи наявність нейро-дистрофічного симптомокомплексу (набряки, парез або параліч м'язів) та гнійно-некротичних ускладнень (місцеві м'якотканинні або остеомієліт). Соціальна реабілітація хворих і відновлення працездатності як один з критеріїв оцінки результатів лікування переломів нами не враховувалася, оскільки більшість пацієнтів не зверталася до медико-соціальних експертних комісій, оскільки працюють у недержавних установах чи підприємствах, не мають постійного місця роботи або не працюють зовсім. Косметичний дефект кінцівки, біль, підвищена втомлюваність в якості самостійних критеріїв не розглядались, оскільки вони суб'єктивні, а фактори, які до них призводять, враховані в інших ознаках. Якість лікування також оцінювали за рекомендаціями, викладеними в Наказі МОЗ України від 30.03.94 року «Про регламентацію ортопедо-травматологічної допомоги в Україні» зі змінами, запропонованими А.В. Калашніковим [39]. Було враховано 5 ознак. У даній системі оцінки враховані такі критерії, як суб'єктивне відчуття хворих, наявність зрощення кісткових фрагментів і наявність біомеханічних порушень, відносна довжина кінцівок, обсяг рухів в суміжних суглобах, відновлення працездатності.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРИ ПОВЕРХНЕВОГО ШАРУ СКЛОКРИСТАЛІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ПІСЛЯ ВИТРИМКИ *IN VIVO*

Механізм скріплення кісткової тканини з матеріалом аналогічний до механізму її природного ремоделювання. На початковому етапі відбувається резорбція матеріалу, що здійснюють остеокласти, яка може продовжуватися у дорослої людини до 6 тижнів. Далі настає фаза реверсії (1 ÷ 2 тижні), яка характеризується переходом від процесів резорбції до формування кісткової тканини за рахунок сполучення діяльності остеокластів. Фаза формування остеогенезу починається з локальної диференціації преостеобластів в остеобласти і їх міграція в область резорбційної лагуни. Преостеобласти розташовуються в надкісничі, тому імплантаційний матеріал прагнуть вкрити надкісницею. Прикріплення остеобласта здійснюється завдяки рецепторам до білкових молекул клітинної мембрани [69].

Після імплантації біоактивних матеріалів жива кістка формує міцний фізико-хімічний зв'язок з імплантатом, який повинен характеризуватися значною стабільністю проти хімічного і біологічного руйнування під дією рідкого середовища людського організму, оскільки призначений для постійного знаходження усередині людського тіла.

Паралельно з фізико-хімічними процесами, які можна спостерігати в експериментах *in-vitro*, у живому організмі на поверхні біоматеріалу проходять біохімічні процеси за участі органічних сполук та живих клітин. У присутності макрофагів завдяки захопленню ними окремих елементів імплантату координуючий вплив фізіологічного середовища на поверхню біоматеріалу посилюється. Колагенові волокна беруть участь у процесі утворення апатитоподібного шару, структурно інтегруючи з апатитовими агломератами. При цьому зона, що виникає товщиною 80 ÷ 100 нм, збагачена органічними сполуками, протягом часу мінералізується і становить основу нової зростаючої кістки.

Механізм скріплення кісткової тканини з матеріалом імплантації аналогічний механізму природного ремоделювання кістки. На початковому етапі відбувається резорбція матеріалу, яку здійснюють остеокласти і яка може продовжуватися у дорослої людини до 6 тижнів. Далі настає фаза реверсії (1–2 тижні), яка характеризується переходом від процесів резорбції до формування кісткової тканини за рахунок сполучення діяльності остеокластів. Фаза формування остеогенезу починається з локальної диференціації преостеобластів в остеобласти і їх міграція у ділянку резорбційної лакуни. Преостеобласти розташовуються в надкисниці, тому імплантаційний матеріал прагнуть вкрити надкисницею. Прикріплення клітки остеобласта здійснюється рецепторами білкових молекул клітинної мембрани.

Завдяки високій синтетичній і секреторній активності остеобластів лакуна поступово заповнюється органічною міжклітинною речовиною (відкладається із швидкістю $2 \div 3$ мкм/добу), і надалі, через $5 \div 15$ діб, починається мінералізація, середня тривалість процесу всього 20 тижнів. Згодом активні остеобласти втрачають здатність до секреції і мінералізації кісткового матриксу і перетворюються на неактивні остеобласти.

Вказано, що завдяки підвищенню концентрації кальцію і супутнім чинникам у довкіллі «запускається» процес появи навколо імплантату кристалів гідроксиапатиту (остеоіндукція). Поява нової кісткової тканини, як і її розростання (остеоіндукція), на поверхні імплантата виявляється можливою, коли забезпечується велика площа поверхні контакту біологічних рідин і імплантату, тобто при достатній (не менше 30 %) пористості останньої [23].

Матеріал повинен мати розмір пор, близький до розміру остеонів – структурно-функціональних одиниць природної кістки, тобто $80 \div 300$ мкм. За розмірів пор менше ніж 80 мкм остеоіндуктивні властивості не виявляються, а при розмірах більше 300 мкм остеоіндуктивні властивості помітно погіршуються. Це має велике значення для імплантатів, які

виконують функцію заміни кістки, з метою забезпечення швидкого і міцного зв'язку з живою кісткою.

Наявність такої складно організованої структури слід враховувати при розробці біоматеріалів, які повинні позитивно впливати на всі рівні організації кісткової тканини, починаючи від мінеральної складової, біополімерів, білків і закінчуючи остеогенними клітинами. Такий підхід є більш раціональним, оскільки спрямований на створення єдиної функціональної системи «імплантат – кістка».

Авторами [70] на основі експериментальних і теоретичних досліджень електронної будови апатитів природного походження було встановлено механізм взаємодії нанорозмірного апатиту кальцію з органічним матриксом нативної кістки, який здійснюється за допомогою водневого зв'язку між карбонільною групою колагену і ОН-групою апатиту (рис. 3.1) і має направлений характер з вираженим водневим зв'язком.

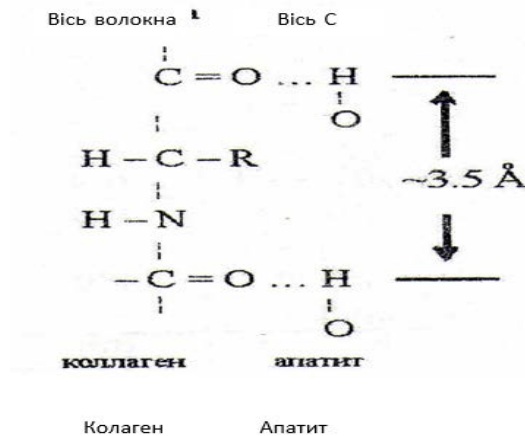


Рис. 3.1. Схема утворення органо-мінерального комплексу апатиту біологічного походження.

Таким чином, було визначено механізм взаємодії нанорозмірного апатиту кальцію з органічним матриксом нативної кістки. Встановлено, що природні апатити характеризуються наявністю великої кількості дефектів в їх структурі. Мінералізація нанодисперсних кристалів кістки у відсутності умов

формування апатиту з перебігом тривалого часу супроводжується деградацією кісткового мінералу.

Гідратація поверхні біоактивного ситалів і зародкоутворення апатиту in-vivo. У перші години контакту in-vivo на поверхні біоматеріалів, перебігають процеси гідролізу і конденсації. Розроблені матеріали гідролізуються з утворенням гелеподібного багатокремнеземистого шару, насиченого групами OH^- . Цей шар відіграє важливу роль у механізмі апатитоутворення. Вважається, що структурні елементи Si-OH^- забезпечують місця для гетерогенного зародкоутворення кристалів апатиту.

Після 14 діб імплантації в кістку СКМ БС-11 представляв собою багатозфазну систему, яка складалася з окремих сферичних і пластинчастих кристалів розміром від 0,5 до 5 мкм (рис. 3.2, а I) та їхніх скупчень близько 10 мкм, які формують єдиний кристалічний блок. Наявність значної кількості сферолітів є свідченням утворення аморфного фосфату кальцію (рис. 5.3, а II), який є попередниками формування нативної кістки.

Для СКМ АС3-5 неоднорідності представлені сферолітами, які формують гребні та сколи (рис. 3.2, б I). Такий процес супроводжується фазовим перебудуванням аморфного фосфату кальцію з наступним вирівнюванням поверхні та формуванням пошарової структури матеріалу з наявністю пластинчастих кристалів нГАП (рис. 3.2, б II).

Після 28 діб імплантації у кістку в структурі обох СКМ (БС-11, АС3-5) спостерігали формування агрегатів гідроксиapatиту (рис. 3.2, в, г I), які є подібними до кристалів зрілої пластинчастої кістки (рис. 3.2 в, г II). На межі «імплантат – кістка» спостерігали формування перехідного шару, який вміщує подібно до матеріалу імплантата кристали пластинчастої структури карбонатгідроксиapatиту (КГАП). Це пов'язано з інкорпорацією карбонатних іонів у решітку апатиту, що впливає на процес мінералізації.

Інтенсифікація зародкоутворення для СКМ АС3-5 дозволяє вже на їх поверхні на 28 добу *in vivo* сформувати КГАП, який представляє собою кристали гексагональної сингонії призматичних до голковидних, зібраних у

агрегати (рис. 3.2, г). Кристали карбонатгідроксиапатиту присутні у формі пластин розміром $50 \times 20 \div 25 \times 2 \div 5$ нм, які орієнтовані певним чином по відношенню до осі колагенових волокон.

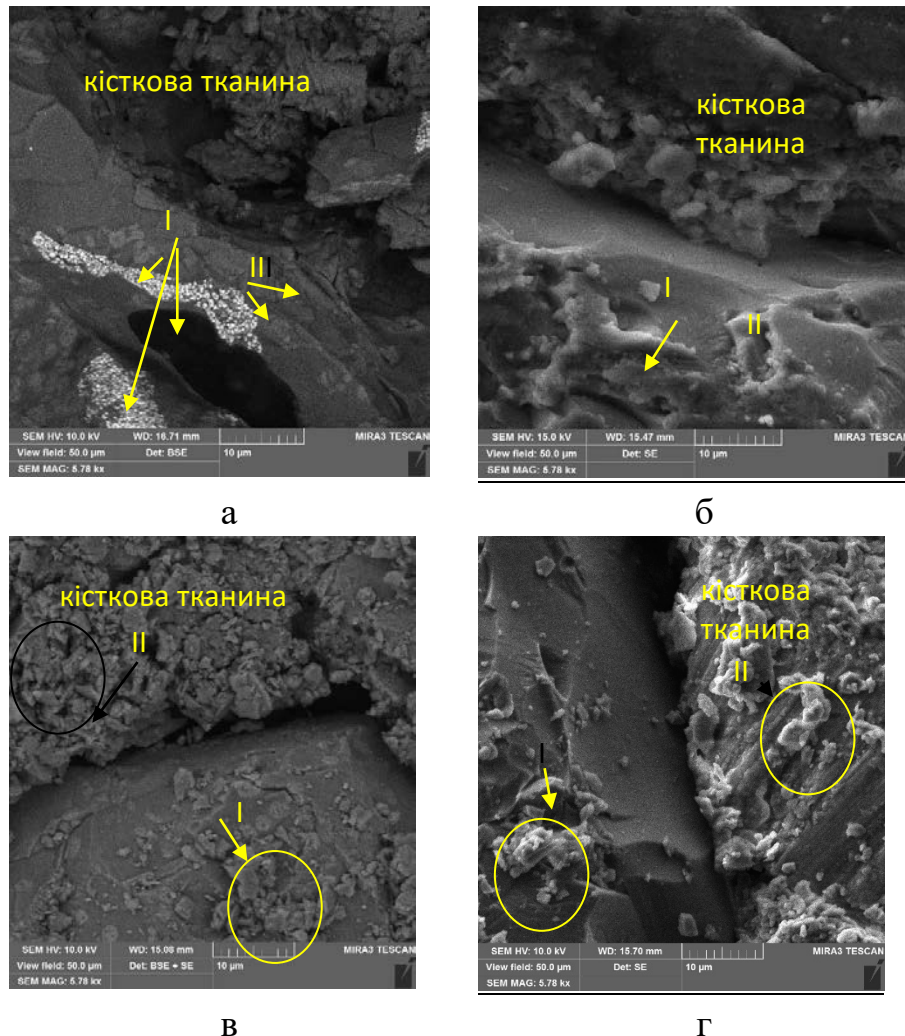


Рис. 3.2. Структура поверхні біоактивних склокристалічних матеріалів через 14 діб після імплантації в кістку — БС-11 (а), АСЗ-5 (б), та через 28 діб — БС-11 (в), АСЗ-5 (г).

У разі застосування розроблених матеріалів як імплантатів регенерація кістки буде мати сприятливіший перебіг, про що свідчить відновлення структури кістки на 28-ту добу спостереження, коли частину регенерату (50 ÷ 70 %) у дефекті представлено зрілою пластинчастою кісткою.

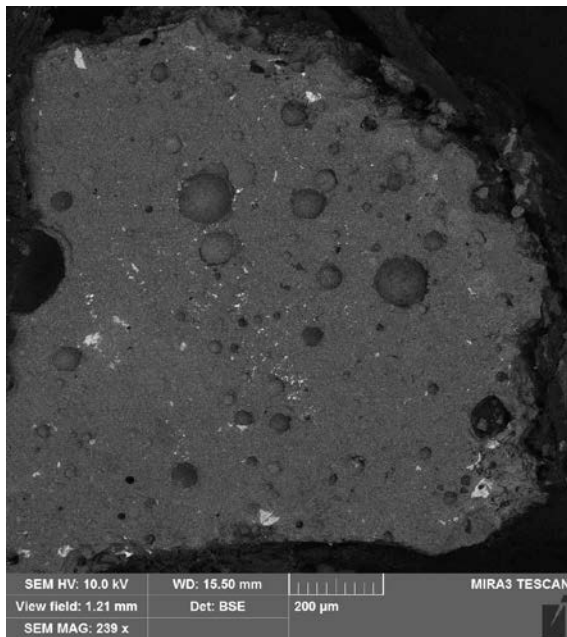
Результати дослідження поперечного перерізу склокристалічного матеріалу БС-11, який було імпантовано в кісткову тканину, дозволили

встановити, що через 14 і 28 діб витримки *in-vivo* в кістці щура в умовах статичних і динамічних навантажень зазначений СКМ щільно прилягає до кісткової тканини, що свідчить про цілісність формування зв'язку «імплантат – кісткова тканина». Структура імплантата після витримання динамічних навантажень в організмі тварини не втратила міцності: у ній не виявлено утворення тріщин зламів і наявності дебрису. Це вказує на відповідність пружних і механічних властивостей СКМ БС-11 до показників кісткової тканини. Це є важливим фактором у процесі формування єдиної конструкції в системі «імплантат – кісткова тканина» та дасть змогу тривалий час успішно експлуатувати імплантат, виготовлений із досліджуваного матеріалу БС-11, в умовах змінних навантажень на кісткову тканину.

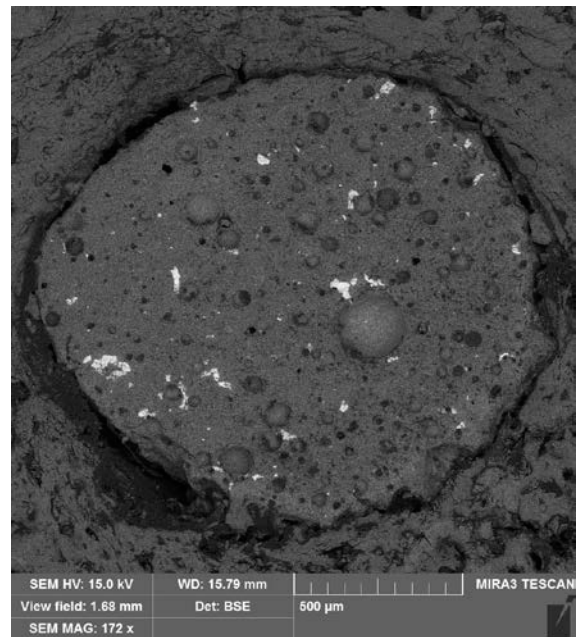
На поперечному перерізі зразку СКМ АСЗ-5, який імплантовано у кісткову тканину, через 14 діб витримки *in-vivo* визначено його міцну фіксацію в зоні контакту з кісткою (рис. 3.3, а, б II). Через 28 діб після імплантації зразок СКМ АСЗ-5 характеризувався незначними зламами поверхні (рис. 3.3, а, б II), що свідчить про його крихкість. Це може обумовити складність вилучення імплантату під час виконання гістологічних досліджень та обмежити його використання в ділянках кістки з підвищеними навантаженнями на неї. Проте завдяки тому, що зразок АСЗ-5 характеризується здатністю до прискореного формування апатитоподібного шару впродовж одного місяця, процес мінералізації цього імплантата дозволить забезпечити його міцність впродовж експлуатації.

При поперечному перерізі зразків вглиб ≈ 200 мкм спостерігається скупчення напівсфер розміром (рис. 3.4, а–г I), та зерен кристалів КГАП (рис. 3.4, а–г II), як через 14, так і після 28 діб після імплантації в кістку. Проте інтенсивність механізму та зародкоутворення кристалів є відмінною для дослідних зразків. Структури поверхні СКМ БС-11 при поперечному перерізі характеризується незначною кількістю зародків та кристалів КГАП, яка

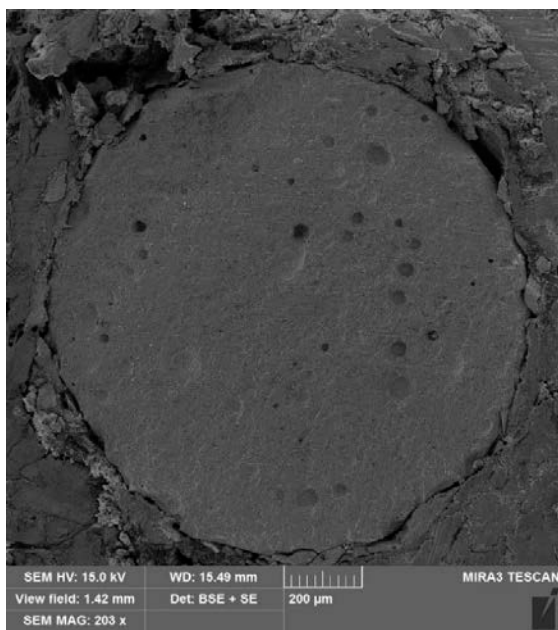
збільшується на 28 добу (рис. 3.4 а, б). Для СКМ АСЗ-5 спостерігається є значна наявність як сферичних неоднорідностей так і КГАП.



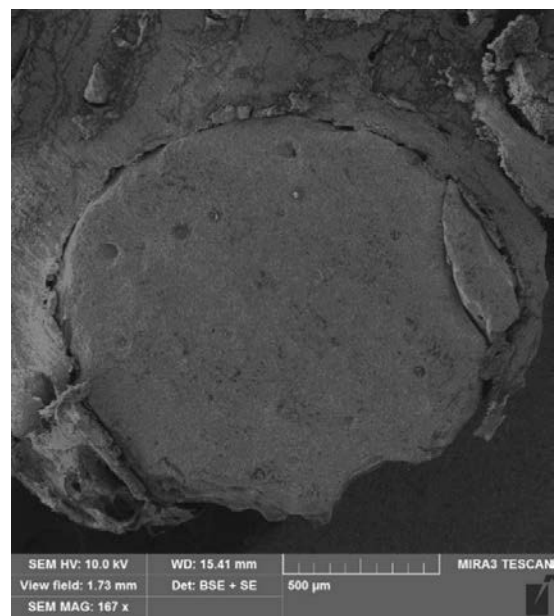
а



б



в



г

Рис. 3.3 Поперечний переріз розроблених склокристалічних матеріалів, через 14 (а, в) і 28 (б, г) діб після імплантації в дистальний метафіз стегнової кістки щура: АСЗ-5 (а, б); БС-11 (в, г).

Концентрація та співвідношення кальцію та фосфору на поверхні дослідних СКМ *in vitro* є визначальним при формуванні апатитоподібного шару на поверхні імплантату *in vivo*.

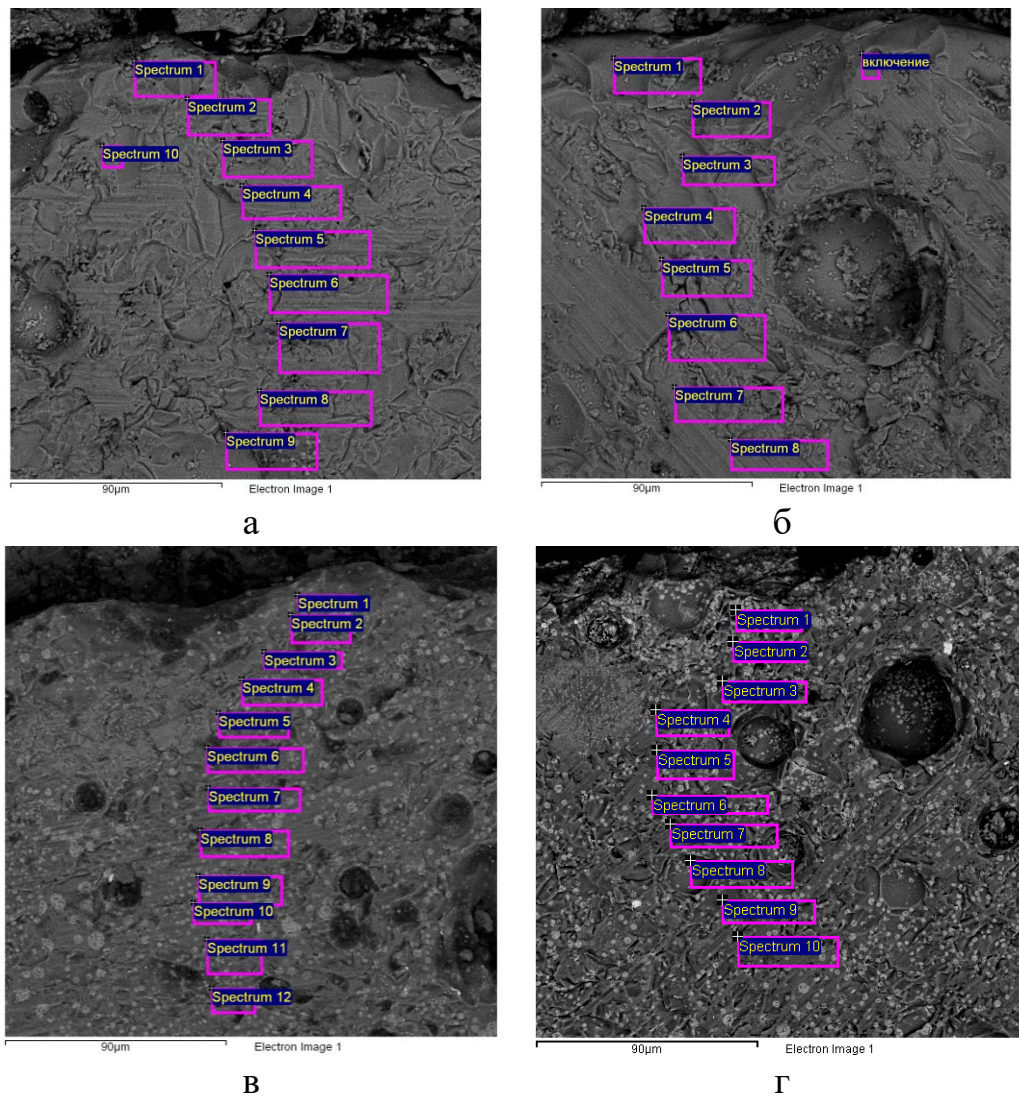


Рис. 3.4. Поперечний переріз перехідного шару в зоні контакту «імплантат – кістка» через 14 і 28 діб після імплантації: BC-11 (а, б) ; AC3-5 (в, г).

Встановлено, що значення співвідношення Ca / P для дослідних СКМ, яке було визначено із застосування методу растрової електронної мікроскопії та енергодисперсійного електроноозондового мікроаналізу (ЕЗМ), змінюється в залежності від механізму зародкоутворення та росту кристалів, які, в свою чергу залежать від біологічної активності поверхні, яка визначається здатністю їх до резорбції, кристалізаційною здатністю та характеристиками поверхні (вільна енергія поверхні (ВЕР), параметр шорсткості R_a). При цьому вказані характеристики визначаються ступенем зв'язаності силіційкисневого каркасу f_{Si} та відмінностями хімічного складу (табл. 3.1).

Для забезпечення біоактивних властивостей склокристалічних

матеріалів і покриттів однією з умов є протікання об'ємної тонкодисперсної кристалізації ГАП при забезпеченні співвідношення $\text{CaO} : \text{P}_2\text{O}_5 = 1,67 \div 4,0$. Разом із цим у структурі СКМ, окрім наявності фосфатів кальцію, також важливим є формування сиботаксичних угруповань майбутніх кристалічних фаз, які є потенційними нуклеаторами при формуванні апатитоподібного шару в умовах *in-vivo* на поверхні імплантата в умовах живого організму.

Таблиця 3.1

Структурні та фізико-хімічні показники склокристалічних матеріалів, які визначають їх біоактивність

СКМ	Структурні показники та відмінності хімічного складу			Характеристики морфології поверхні та структури матеріалу			Деструкція за ISO 10993-14-2001	
	SiO_2	$\text{CaO} / \text{P}_2\text{O}_5$	f_{Si}	R_a , мк м	БЕП, мДж/м ²	Вид та вміст кристалічної фази	V_{EP} , мас. %	V_{MP} , мас. %
БС-11	55	4	0,28	6	51,5	ГАП 55 об.%	0,2	2,00
АЗС-5	47	1,67	0,28	2	74,59	ГАП 60 об.%	0,44	2,96

Наявність силіцію на поверхні дослідних матеріалів є необхідною для утворення груп Si—OH , які є нуклеаторами при гетерогенному зародкоутворенні ГАП. Відомо, що в МРО кристали діоксиду титану можуть заряджатися негативно і електростатично адсорбувати іони Ca^{2+} на поверхні матеріалу. Останні притягнуть гідроксильні та фосфатні групи, створюючи умови для пересичення фосфатом кальцію у приповерхневому шарі, який при визначених умовах може мінералізуватися з розчину з утворенням ОГА.

Після витримки СКМ БС-11 та АЗС-5 *in-vivo* протягом 14 діб співвідношення Ca / P (табл. 5.2) відповідає співвідношенню Ca / P до значення для аморфного фосфату кальцію.

Після витримки СКМ БС-11 та АЗС-5 *in-vivo* протягом 28 діб співвідношення Ca / P (табл. 3.2) підвищується до $1,53 \div 1,62$ для БС-11 та АЗС-5

(табл. 3.2). Збільшення вмісту елементів кальцію та фосфору на поверхні СКП на 28 добу вказує на формування апатитоподібного шару зі співвідношенням $\text{Ca} : \text{P} = 1,0 \div 1,62$.

Таблиця 3.2

Співвідношення елементів $\text{Ca} : \text{P}$ в поверхневому шарі СКМ через 14 і 28 діб після імплантації в кістку щурів

Вміст елементів $\text{Ca} : \text{P}$ та їх співвідношення	Термін після імплантації, доба			
	14		28	
	БС-11	АС3-5	БС-11	АС3-5
Ca	4,06	2,4	4,7	7,6
P	3,48	2,21	3,08	4,69
Ca P	1,16	1,08	1,525	1,62

Таким чином, встановлені умови осадження кристалічних фаз АМФ та ОГА як прекурсорів для формування апатитового шару ГАП на поверхні імплантату *in vivo*, що є запорукою успішної адаптації імплантату в середовищі організму.

За матеріалами розділу опубліковано:

[162] Savvova, O., Shymon, V., Fesenko, O., Babich, O., & **Alfeldii, S.** (2020). Development of strengthened bioactive calcium phosphate-silicate glass ceramics for bone implants. *Chemistry & Chemical Technology*, 14 (1), 109–115.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ IN VIVO

4.1 Морфологія стегнової кістки щурів навколо різних типів склокристалічних матеріалів

Успіх реконструктивно-відновних операцій на кістках скелета залежить від обраної лікувальної тактики, технічного забезпечення, досвіду хірурга та фізико-хімічних властивостей остеопластичного матеріалу. Вимоги до сучасних синтетичних біоматеріалів, які передбачено використовувати для заміщення дефектів кісток, не обмежуються відсутністю токсичного впливу на організм, біосумісністю та високими міцнісними якостями. Важливою є також хімічна спорідненість матеріалу з кістковим матриксом, схожість структури з відповідною ділянкою скелета, здатність утворення міцних фізико-хімічних зв'язків із прилеглою кісткою, сприяння репаративному остеогенезу, контрольована резорбція тощо [75, 119]. Для створення таких матеріалів і дослідження механізмів їхньої інтеграції в кісткову тканину необхідні скоординовані зусилля фахівців у галузі матеріалознавства, біології та медицини.

Серед штучних замісників кісткової тканини поширення набули біоактивні кальційфосфатні кераміки — гідроксилапатит (ГАП; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) і трикальцій фосфат (ТКФ; $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), які мають високі osteoconductive якості, проте демонструють обмежену стимуляцію osteogenic диференціації та відносно низьку поверхневу активність [144]. Крім того, дотепер не підібраний відповідний склад кальційфосфатних керамік та умови синтезу для отримання оптимальних темпів резорбції в кістці реципієнта. Дуже повільна резорбція ГАП може призводити до уповільнення кісткоутворення, а швидка резорбція ТКФ — до зниження міцнісних якостей ділянці імплантації через недостатньо швидке утворення зрілої кісткової тканини.

Біоскло належить до генерації матеріалів, які здатні міцно з'єднуватися з кістковою тканиною ложа через утворення міжфазного шару гідриксилкарбонат-апатиту (ГКА) та впливати на механізми активації та проліферації остеогенних клітин завдяки вивільненню у фізіологічному середовищі розчинних іонів кремнію та кальцію [132]. ГКА подібний до мінералу кістки та, вважається, взаємодіє з колагеновими фібрилами, зв'язуючись хімічно з кісткою реципієнта.

Сьогодні біоскло розділяють на такі основні типи: звичайні силікати (Bioglass 45S5); на фосфатній основі та боратні. Перші два використовують вже понад 40 років в ортопедії, щелепно-лицьовій хірургії та стоматології. За ці роки доведено їхню високу біосумісність, osteoіндуктивні, osteoкондуктивні й osteoінтеграційні властивості. До недоліків біоскла, на думку хірургів-ортопедів, слід віднести неможливість моделювання матеріалу за розміром дефекту кістки безпосередньо в операційній, обмеженість механічних властивостей зразків, неможливість отримання ін'єкційних форм. Усе це спонукає до подальших досліджень у галузі біоматеріалознавства.

Одним із підходів для покращення остеогенних властивостей і нівелювання обмежень використання обох видів матеріалів є створення композиційних сполук, до складу яких входять і кальцій фосфатні кераміки, і біоскло [121, 144]. Легке регулювання складу біостекол дає можливість вводити в них кальцій фосфатні сполуки й отримати матеріал з особливими властивостями, які задовольняють вимогам використання в ділянках скелета з різним навантаженням та якістю кісткової тканини. Проте варіації в складі матеріалу призводять до зміни їхньої біологічної активності та розчинності, що обумовлює необхідність проведення різнопланових досліджень, зокрема й для визначення остеогенних властивостей у складному біологічному середовищі на моделях *in vivo*.

Метою цього підрозділу роботи було дослідити за допомогою методів морфології реакцію кісткової тканини на введення в дефект у дистальному

метафізі стегнової кістки щурів біоактивних кальцій фосфатних склокристалічних матеріалів БС-11 і АСЗ-5 із модифікованими фізико-хімічними властивостями.

4.1.1 Особливості структури дистального метафіза стегнової кістки щурів після імплантації склокристалічного матеріалу БС-11

Ускладнень у післяопераційному періоді не спостерігали. На всі терміни спостереження тварини повністю навантажували кінцівку дослідження, характеризувалися нормальною руховою активністю, споживанням їжі та води. Матеріал легко видалявся після декальцинації у вигляді циліндричного блоку (як його і було імпантовано) на всі терміни виведення тварин з експерименту.

У процесі гістологічного аналізу *через 7 діб* після операції по периметру порожнини від видалених зразків у зоні кісткового дефекту виявлено утворення переважно фіброретикулярної тканини остеогенного типу, яка перевищувала відносну площу новоутвореної кісткової тканини у 2,16 раза (рис. 4.1).

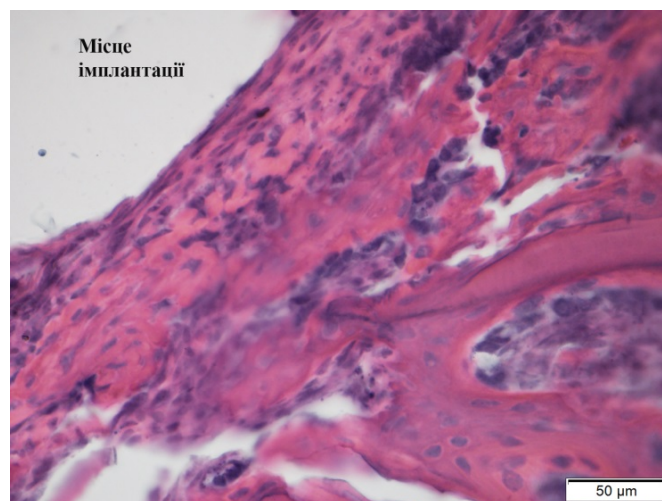


Рис. 4.1. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 7 діб після імплантації зразка БС-11. Фіброретикулярна тканина по периметру видаленого імплантата. Молоді кісткові трабекули з високою щільністю остеоцитів і остеобластів. Гематоксилін та еозин. Збільшення 200.

Таблиця 4.1

Відносний вміст тканин (%), утворених по периметру імплантованих склокристалічних матеріалів у дефекті дистального метафіза стегнової кістки щурів

Використаний для пластики матеріал, доба спостереження	Новоутворена тканина	
	фіброретикулярна	кісткова
БС-11		
7-ма	$68,40 \pm 2,50$	$31,60 \pm 2,50$
14-та	$30,37 \pm 2,81^{1,2}$	$69,63 \pm 2,81^{1,2}$
АС3-5		
7-ма	$71,41 \pm 1,33$	$28,59 \pm 1,33$
14-та	$22,40 \pm 2,35^2$	$77,60 \pm 2,35^2$

Примітки:

¹порівняння середніх значень у групах з використанням БС-11 або АС3-5 на однаковий термін дослідження $p < 0,05$.

²порівняння середніх значень у групах на різні терміни дослідження, $p < 0,001$.

Фіброретикулярна тканина тісно контактувала з матеріалом імплантата і характеризувалася високою щільністю клітин остеобластичного та фібробластичного диферонів, містила кровоносні капіляри. Клітини витягнутої форми з великими гіпохромними ядрами розташовувалися між пучками колагенових волокон переважно з колагену І типу, про що свідчила яскрава червона рефракція у поляризованому світлі після забарвлення піросиріусом червоним (рис. 4.2). Довга вісь клітин, як і пучків колагенових волокон, була спрямована паралельно поверхні імплантованого матеріалу та, відповідно, під прямим кутом до прилеглих материнських кісткових трабекул.

Новоутворені кісткові трабекули виявляли між материнською кісткою та фіброретикулярною тканиною, розташованою по периметру порожнини

від видаленого імплантата (рис. 4.1). На $(31,60 \pm 2,50) \%$ протяжності периметру імплантата, розташованого у материнському ложі, визначено безпосередній контакт новоутвореної кістки з поверхнею склокристалічного матеріалу (рис. 4.3, табл. 4.1).

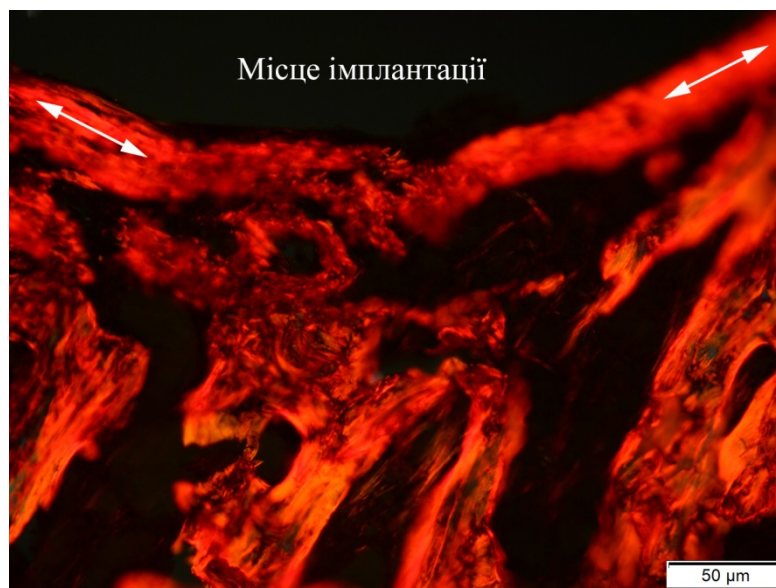


Рис. 4.2. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 7 діб після імплантації зразка БС-11. Пучки колагенових волокон переважно з колагену I типу спрямовані паралельно периметру видаленого імплантата (стрілка). Пікросиріус червоний, поляризоване світло. Збільшення 200.

Оцінювання остеоінтеграції є важливою ланкою дослідження матеріалів, призначених для використання в реконструктивно-відновних операціях на скелеті. Гістологічно остеоінтеграцію класифікують як залежний від часу відновлювальний процес з утворенням кісткової тканини безпосередньо на поверхні імплантата без росту сполучної тканини [116]. У клінічних умовах використання гістологічних визначень цього явища обмежено, тому запропоновано його розуміння з огляду на біомеханіку. Саме показник остеоінтеграції визначає ступінь стабільності (жорсткості фіксації) імплантата, яка забезпечується завдяки регенерації та ремоделюванню кістки. Від швидкості інкорпорації матеріалу в кістку пластинчастої структури залежить рівень і час функціонального навантаження оперованого сегмента

скелета. Серед головних факторів, які впливають на показники osteointegraції, слід зазначити біосумісність матеріалу імплантата, його фізико-хімічні властивості, характеристики поверхні, якість кісткової тканини, особливості хірургічного втручання та умови навантаження [141].

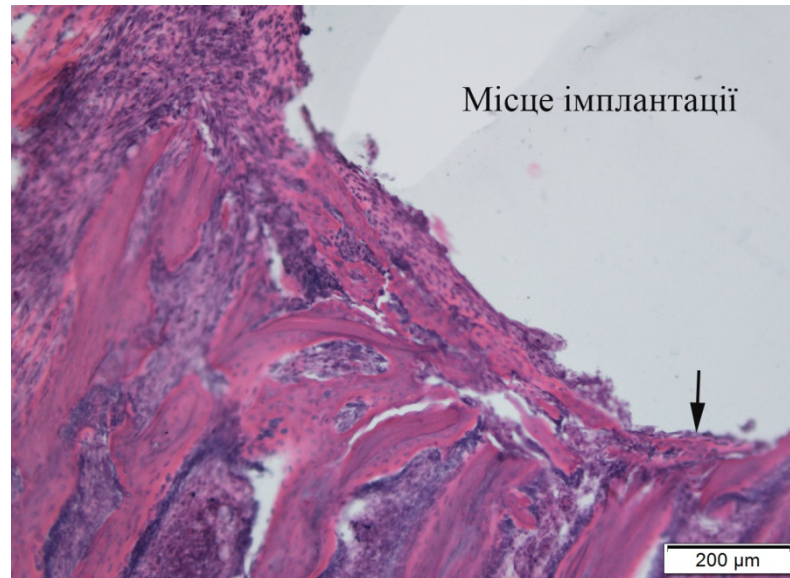


Рис. 4.3. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 7 діб після імплантації зразка БС-11. Невеличка ділянка безпосереднього контакту новоутвореної кісткової тканини (стрілка) з поверхнею імплантата. Гематоксилін та еозин. Збільшення 40.

Щільність остеоцитів у новоутворених кісткових трабекулах була високою, вони містили великі гіпохромні ядра та досить розвинуту цитоплазму. По зовнішній поверхні трабекул розташовувалися функціонально активні остеобласти з ексцентрично розташованими великими округлими гіпохромними ядрами та значного обсягу цитоплазмою. У міжтрабекулярних просторах виявляли ретикулофіброзну тканину з великою кількістю кровоносних капілярів різного діаметру. Описані структурні особливості новоутвореної кісткової тканини відображують активність репаративного остеогенезу. Ознак запалення не виявлено в жодному випадку.

У материнській кістковій тканині (і в трабекулах губчастої кістки, і в корковому шарі) поблизу зони імплантації виявляли ділянки без клітин,

демаскування цементних ліній, тріщини, що є звичайною реакцією на травматичне ушкодження. Нашарування остеоїду на материнських кісткових трабекулах, а також наявність на деяких із них резорбційних лакун з остеокластами є відображенням процесів кісткового ремоделювання. На відділенні від дефекту структура стегнової кістки була характерною для норми.

Через 14 діб після операції по периметру ділянки видалення зразка розташовувалася грубоволокниста кісткова тканина, в якій визначали високу щільність остеоцитів. Її відносний вміст збільшився порівняно з попереднім терміном дослідження у 2,2 раза (табл. 4.1). Слід зазначити, що межу з'єднання материнської кістки з новоутвореною можна було визначити лише за По зовнішній поверхні новоутворених кісткових трабекул, які тісно, без будь-якої межі з'єднувалися материнською кісткою, як і на попередній термін дослідження, спостерігали остеобласти з ексцентрично розташованими ядрами та розвинутою базофільною цитоплазмою (рис. 4.4).

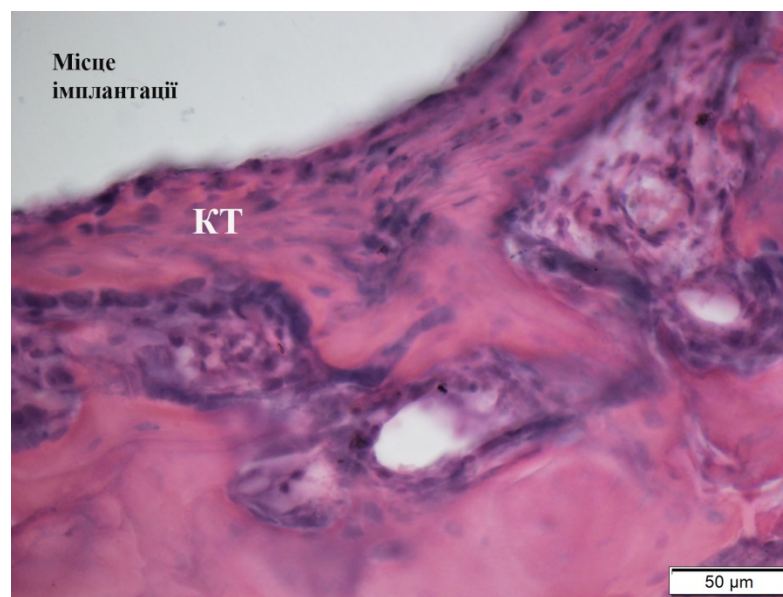


Рис. 4.4. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 14 діб після введення зразка БС-11. Новоутворені кісткові трабекули (КТ) на межі з ділянкою імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення 200.

Остеобласти синтезували компоненти кісткового матриксу – це був колаген переважно І типу — в поляризованому світлі після забарвлення

підросиріусом червоним у новоутвореній кістковій тканині спостерігали переважно яскраву червону рефракцію (рис. 4.5).

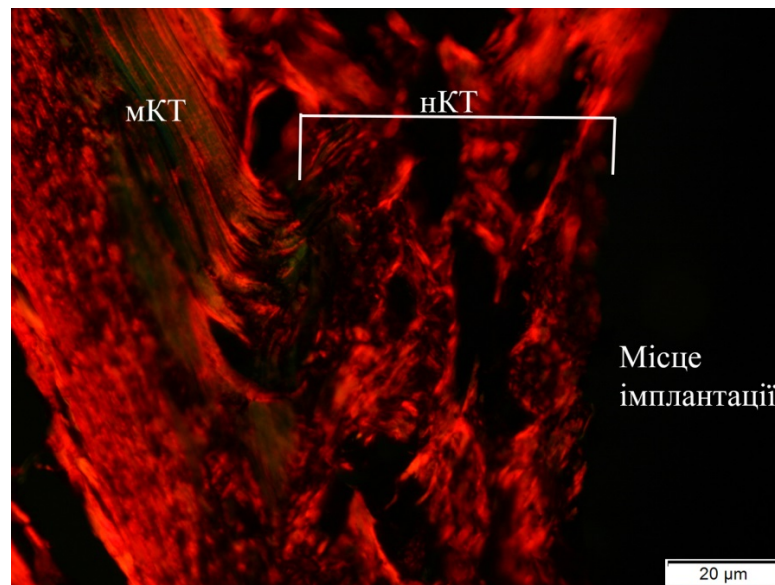


Рис. 4.5. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 14 діб після імплантації зразка БС-11. Колаген І типу у структурі трабекул новоутвореної кістки (нКТ). Пікросиріус червоний, поляризоване світло. Збільшення 400.

Колаген І типу є найпоширенішим серед білків органічної складової кісткового матриксу та становить 95 % загального кісткового колагену і 80 % від усіх білків кістки [175]. Основну його частину (300 кДа) у ссавців синтезують фібробласти й остеобласти на полірибосомах гранулярної ендоплазматичної сітки у вигляді високомолекулярного функціонально неактивного попередника проколагену І типу. Молекула-попередник має N-(аміно-) та C-(карбокси-) кінцеві про пептиди, які відіграють важливу роль в утворенні трьох α -ланцюгів [160]. Після секреції проколагену з клітини відбувається його остаточна модифікація в тропоколаген у міжклітинному матриксі. Останній, у свою чергу, утворює активну форму колагену [158]. Пучки з мономерів тропоколагену містяться вздовж колагенових фібрил на відстані в 64 нм і є місцями для утворення центрів мінералізації й осадження гідроксилапатиту [164]. Тобто, наявність колагену І типу навколо імплантованого склокристалічного матеріалу, який містить у складі кальцій і

фосфор, вивільнення котрих передбачено, можна розглядати як позитивну ознаку. У міжтрабекулярних просторах відмічено утворення червоного кісткового мозку.

У прилеглих до зони імплантації материнських кісткових трабекулах відмічено незначні ділянки без клітин. Наявність на їх поверхні молодшої кісткової тканини, а також новоутворених кісткових трабекул у міжтрабекулярних просторах на віддаленні дефекту свідчить про репаративні процеси. У кортексі поблизу зони травми спостерігали розширені судинні канали, заповнені пухкою сполучною тканиною. Періост був розширений через активізацію остеогенного шару.

Через 30 діб після операції навколо ділянки імплантації, по всій довжині її периметру (100 %, тобто збільшення її відносного вмісту в __ раз), відмічено утворення кісткової тканини, трабекули якої були спрямовані вздовж поверхні введеного матеріалу. Саме за цією ознакою, а також за наявністю невеличких ділянок без остеоцитів у прилеглих кісткових трабекулах можна було відрізнити новоутворену кістку від материнської. Про реорганізацію кісткового регенерату свідчила наявність уламкових структур остеонів, нерівномірність цементних ліній (рис. 4.6).

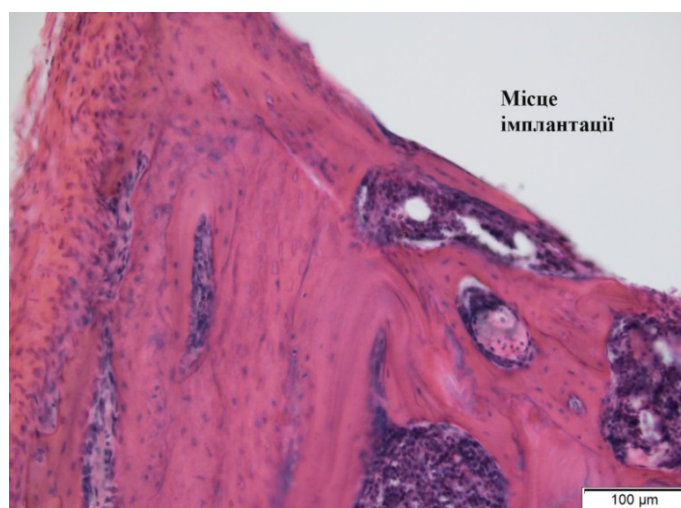


Рис. 4.6. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 28 діб після введення зразка БС-11. Кісткова тканина пластинчастої структури на межі з ділянкою імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення 100.

У міжтрабекулярних просторах розташовувався червоний кістковий мозок. Хоча на межі з порожниною від видаленого зразка в ньому спостерігали розширені кровоносні капілярів, не відмічено будь-якої негативної реакції клітин кісткового мозку на безпосередній контакт зі склокерамікою. Це є позитивною характеристикою в разі дослідження імплантаційних матеріалів, оскільки кістковий мозок є важливою ланкою кровотворення та функціонування імунної системи, а його порушення може призвести до негативних наслідків на рівні організму загалом.

Оскільки окрім кісткової тканини по периметру імплантата в зоні дефекту кістки не виявлено будь-якої іншої тканини, морфометричні дослідження на цей і наступний термін спостереження проводити не було доцільним.

Через 90 діб після операції навколо зразка БС-11 розташовувалася пластинчаста кісткова тканина, яка без чіткої межі переходила в прилеглу материнську (рис. 4.7).

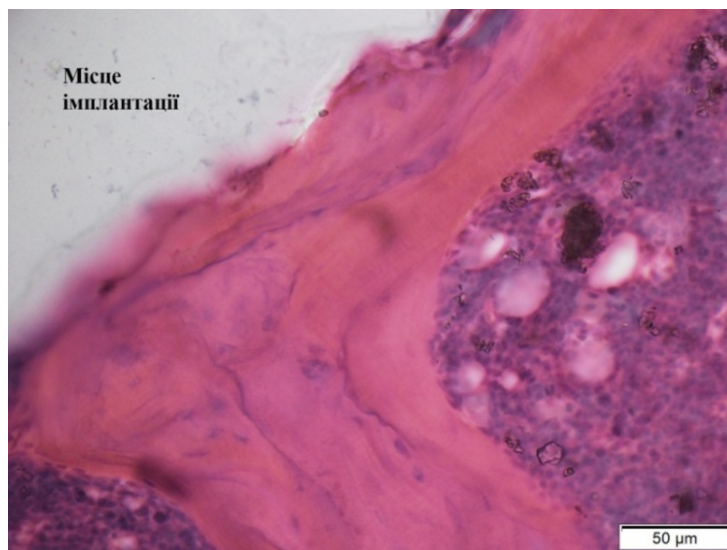


Рис. 4.7. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 90 діб після введення зразка БС-11. Відсутність різниці між новоутвореною і материнською кістковою тканиною. Гематоксилін та еозин. Збільшення 200.

У ній перебігали процеси ремоделювання, що відображувала базофілія цементних ліній, на явність резорбційних лакун, заповнених остеїдом.

Ознак будь-якої клітинної реакції, у тому числі й на ділянках безпосереднього контакту кісткового мозку з ділянкою імплантації не виявлено.

Таким чином, у результаті морфологічного дослідження встановлено, що за умов імплантації блоків (діаметр 1 мм, висота 3 мм) склокристалічного матеріалу БС-11 у дистальний метафіз стегнової кістки щурів процес остеорепарації не порушувався та перебігав відповідно до загальновідомих стадій. У своєму дослідженні навколо імплантованих зразків ми спостерігали утворення фіброретикулярної тканини остеогенного типу (на 7 і 14-ту добу) і кісткової тканини різного ступеня зрілості на всі терміни. Відмічено, що відносний вміст кісткової тканини в регенераті навколо досліджуваних зразків БС-11 підвищувався зі збільшенням періоду спостереження (у 2,2 рази від 7 до 14-ї доби, в 1,4 – від 14 до 30-ї), досягав 100 % через 30 діб після операції й на кінцевий термін дослідження (90 діб) навколо матеріалу утворилася кісткова тканина пластинчастої структури. Це свідчить про високі остеointegraційні й остеoіндукційні властивості досліджуваного матеріалу. У жодному випадку не встановлено ознак запалення або будь-якої клітинної реакції, що відображує біосумісність матеріалу.

4.1.2 Результати оцінювання регенерації кістки після введення в дефект склокристалічного матеріалу АСЗ-5

Ускладнень у післяопераційному періоді не спостерігали. На всі терміни спостереження тварини повністю навантажували кінцівку дослідження, характеризувалися нормальною руховою активністю, споживанням їжі та води. Після декальцинації матеріал вдалося видалити препарувальною голкою у вигляді блоку на терміни 7 і 14 діб після імплантації. У подальшому (1 і 3 міс.) він вилучався у вигляді крихти.

У процесі гістологічного аналізу через 7 діб після операції по периметру видалених зразків у зоні кісткового дефекту виявлено

фіброретикулярну тканину остеогенного типу різного ступеня зрілості. У ній спостерігали високу густину клітин остеобластичного та фібробластичного диферонів, які містили великі гіпохромні ядра та базофільну розвинену цитоплазму, що відображує спрямованість біосинтетичних процесів на продукцію білків, зокрема колагену (рис. 4.8, а).

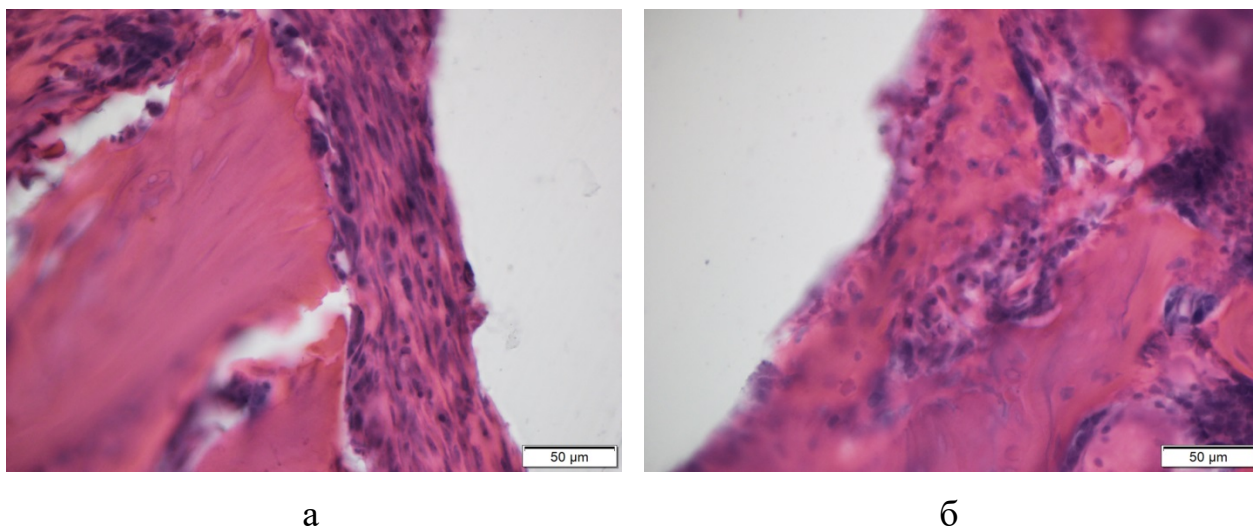


Рис. 4.8. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 7 діб після імплантації зразка АСЗ-5, по периметру якого розташована: а) щільна сполучна тканина; б) фіброретикулярна тканина й молоді кісткові трабекули з високою щільністю остеочитів і остеобластів. Гематоксилін та еозин. Збільшення 200.

За результатами морфометричного аналізу відносний вміст фіброретикулярної тканини, утвореної по периметру ділянки імплантації був більшим за показник знов сформованої кісткової тканини у 2,5 раза (табл. 4.1)

Після забарвлення піросиріусом червоним у поляризованому світлі навколо ділянки імплантації за яскравою рефракцією чітко визначали пучки колагенових волокон, які, на відміну від використання для імплантації склокерамічного матеріалу БС-11, склалися не лише з колагену I типу (червона рефракція), а й колагену із зеленою рефракцією, що може, з одного боку, відображувати їхню меншу зрілість через наявність колагену III типу, з іншого, — свідчити про активний перебіг проколагену I типу. Через те, що

фібрили проколагену є тоншими, у поляризованому світлі вони можуть мати жовто-зелене світіння. Пучки колагенових волокон у фібро ретикулярній тканині були спрямовані вздовж поверхні імпантованого матеріалу, а в кістковій були упорядковані подібно до структури материнської кістки, проте інтенсивність рефракції у них була меншою (рис. 4.9).

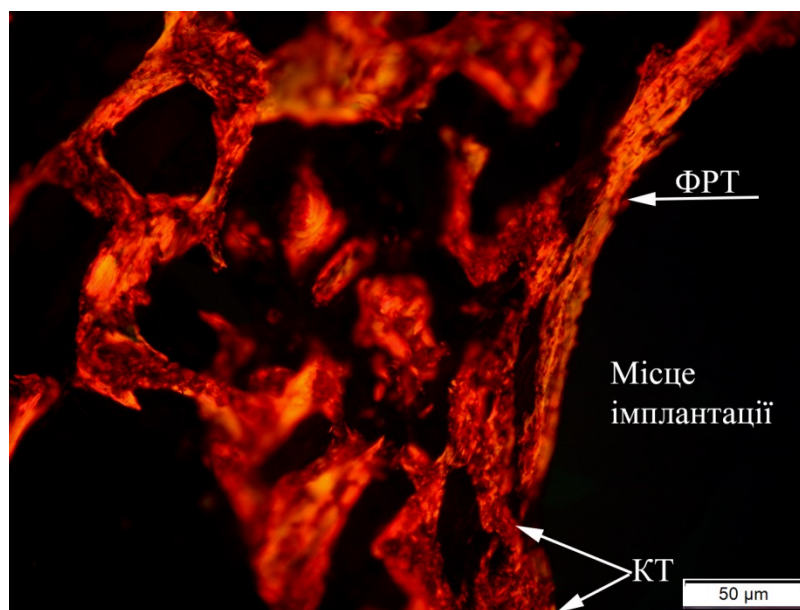


Рис. 4.9. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 7 діб після імплантації зразка АС3-5. Пучки колагенових волокон із колагену І та ІІІ типу в складі фіброретикулярної тканини (ФРТ) розташовані паралельно поверхні імплантата. Контакт «новоутворена кістка (КТ) – імплантат». Пікросиріус червоний, поляризоване світло. Збільшення 200.

Молоді кісткові трабекули розташовувалися між материнською кісткою та фіброретикулярною тканиною в ділянці дна дефекту. У цій самій зоні виявлено також ділянки безпосереднього контакту новоутворених кісткових трабекул з матеріалом імплантата. Щільність остеоцитів у них була високою, по зовнішній поверхні розташовувалися функціонально активні остеобласти (рис. 4.8, б).

За результатами морфометричного дослідження суттєвих відмінностей між відносним вмістом новоутвореної по периметру імплантата кісткової тканини в обох групах тварин на цей термін спостереження не встановлено.

Ознак запалення не виявлено в жодному випадку.

У материнській кістковій тканині поблизу зони імплантації, як і в першій групі щурів на цей термін, виявляли ділянки без клітин, демаскування цементних ліній, тріщини, вогнища розшарування кісткового матриксу, що відображує реакцію на травматичне ушкодження. На відділенні від дефекту структура стегнової кістки не відрізнялася від нормальної.

Через 14 діб після операції по периметру ділянки видалення зразка розташовувалася переважно грубоволокниста кісткова тканина, в якій визначали високу густину великих яскраво забарвлених остеоцитів, розширені кровоносні судини. Її матрикс характеризувався нерівномірним забарвленням, що може відображувати різний ступень його мінералізації. Хоча на цей термін після декальцинації імпантований зразок ще вдалося видалити у вигляді суцільного блока, під час гістологічного аналізу виявлено проростання новоутвореної кісткової тканини в поверхневі відділи імплантата, унаслідок чого мікрочасточки матеріалу опинялися оточеними нею (рис. 4.10).

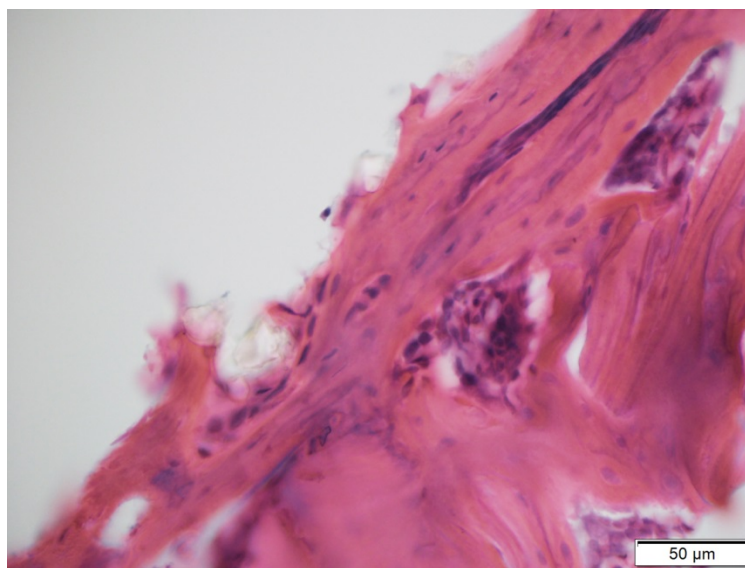


Рис. 4.10. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 14 діб після введення зразка АСЗ-5. Новоутворені кісткові трабекули проростають у поверхневі відділи матеріалу. Остеокласти на поверхні травмованих материнських трабекул. Гематоксилін та еозин. Збільшення 200.

За результатами морфометричного дослідження встановлено, що відносний вміст новоутвореної кісткової тканини збільшився порівняно з попереднім терміном експерименту у 2,71 раза ($p < 0,0001$). При цьому показник статистично значуще в 1,1 раза ($p < 0,05$) перевищував значення групи щурів із використанням для пластики дефекту кістки матеріалу БС-11 (табл. 4.1). Імовірно, це пов'язано з умовами синтезу цього матеріалу (АСЗ-5) та його фізико-хімічними властивостями, які обумовлюють швидшу резорбцію. Продукти розпаду та вивільнені в процесі біорезорбції зі складу склокристалічного композиту іони можуть брати участь в обміні речовин і створювати лужне середовище, яке сприяє підвищенню активності клітин і, відповідно, прискоренню регенерації кістки. У сформованих внаслідок резорбції на поверхні імплантованих зразків АСЗ-5 порожнинах відмічено утворення кісткової тканини.

Крім кісткової тканини, навколо порожнини від імплантата містилися фіброретикулярна тканина з високою щільністю бластних клітин і кровоносних капілярів. У ній між пучками колагенових волокон із колагену I типу містилися такі, що склалися з колагену III типу. Також незначну кількість колагену III типу визначено й у новоутвореній кістковій тканині, що може характеризувати її меншу зрілість порівняно з випадком застосування для пластики дефекту кістки склокристалічного матеріалу БС-11 (рис. 4.11).

У прилеглий до зони дефекту материнській кістці відмічено невеличкі території без клітин, пусті лакуни остеочитів, ділянки розтріскування кісткового матриксу. Слід зауважити, що на поверхні ушкоджених під час хірургічного втручання материнських кісткових трабекул і розташованих поблизу ділянки дефекту виявлено підвищену щільність остеокластів (рис. 4.10), резорбційні лакуни, а також території нашарування остеїду що свідчить про їхню реорганізацію. У міжтрабекулярних просторах містився червоний кістковий мозок.

Над ділянкою дефекту з боку кортексу виявлено формування періосту,

який був дещо розширеним через проліферацію та високу функціональну активність клітин остеогенного шару.

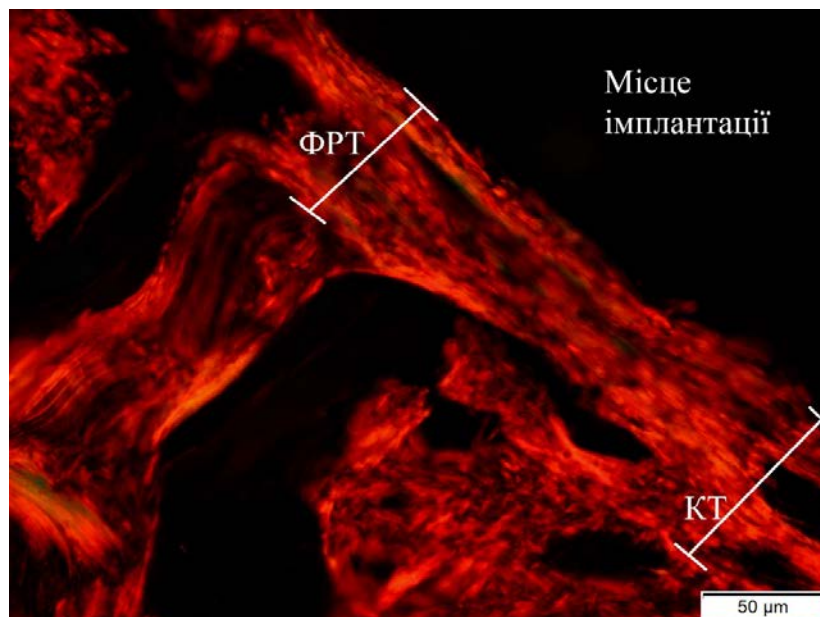


Рис. 4.11. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 7 діб після імплантації зразка АСЗ-5. Пучки колагенових волокон із колагену І та ІІ типу в складі фіброретикулярної тканини (ФРТ) розташовані паралельно поверхні імплантата. Безпосередній контакт «новоутворена кістка (КТ) – імплантат». Пікросиріус червоний, поляризоване світло. Збільшення 200.

Через 30 діб після операції навколо ділянки імплантації, як і в першій серії експерименту, відмічено формування пластинчастої кісткової тканини, трабекули якої були спрямовані вздовж поверхні введеного матеріалу. Густина остеоцитів, які утворювали лакуни, залишалася підвищеною.

Слід зазначити, що у щурів цієї групи мікрочасточки остеопластичного матеріалу були «замуровані» у кісткових трабекулах, а також розміщувалися в червоному кістковому мозку міжтрабекулярних просторів (рис. 4.12).

Як і на попередній термін спостереження на гістологічних препаратах у зоні імплантації виявлено залишки склокристалічного матеріалу, у зовнішні відділи якого проростала кісткова тканина, а в середині нього відмічено тканинну рідину, клітині крові, малодиференційовані клітини. Очевидно, унаслідок біорезорбції матеріал стає проникним для клітин і рідин організму

та поступово руйнується ними. Це, на нашу думку, дещо обмежує можливість використання зразків АСЗ-5 у більш навантажених ділянках скелета.

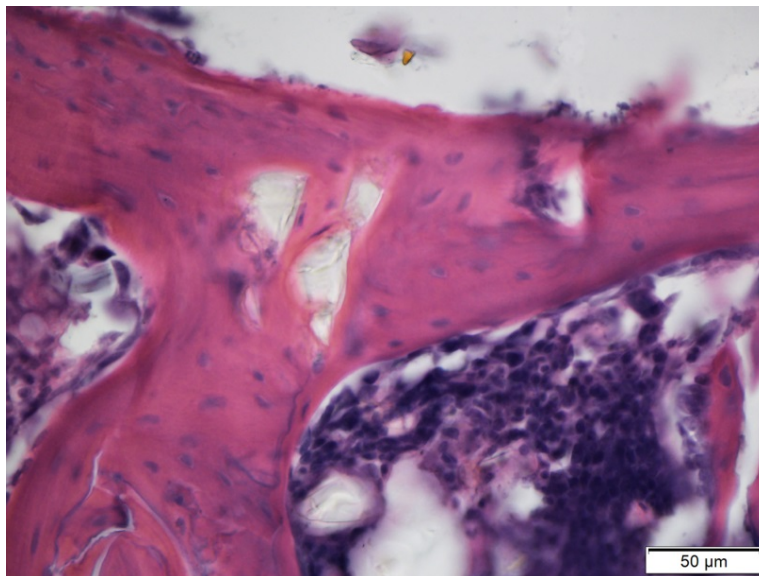


Рис. 4.12. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 30 діб після введення зразка АСЗ-5. У кістковій тканині пластинчастої структури на межі з ділянкою імплантації розташовані часточки матеріалу АСЗ-5. Гематоксилін та еозин. Збільшення 200.

У материнській кістці і на цей термін дослідження виявлено після-травматичні зміни — тріщини (заповнені рідиною або остеоїдом), території без клітин, окремі ділянки некротичних змін у кістковому мозку.

Через 90 діб після операції на відміну від групи щурів, в яких використано склокерамічний матеріал БС-11, на гістопрепаратах визначали залишки остеопластичного матеріалу, між фрагментами якого у зовнішніх відділах містилися молоді кісткові трабекули, глибше проростали стрічкоподібні тяжі сполучної тканини, кровоносні капіляри, поодинокі малодиференційовані клітини, фібробласти. Новоутворена кісткова тканина пластинчастої структури тісно контактувала з імплантованим матеріалом і без чіткої межі переходила в прилеглу материнську (рис. 4.13, а).

Проте на деяких ділянках, де на поверхні імплантата розташовувалися не кісткові трабекули, а кістковий мозок, відмічено наявність у ньому багатоядерних клітин і макрофагів із цитоплазмою, заповненою гранулярним вмістом (рис. 4.13, б). Ці клітини, імовірно, беруть участь у процесі резорбції імплантованого матеріалу, який триває на цей термін дослідження.

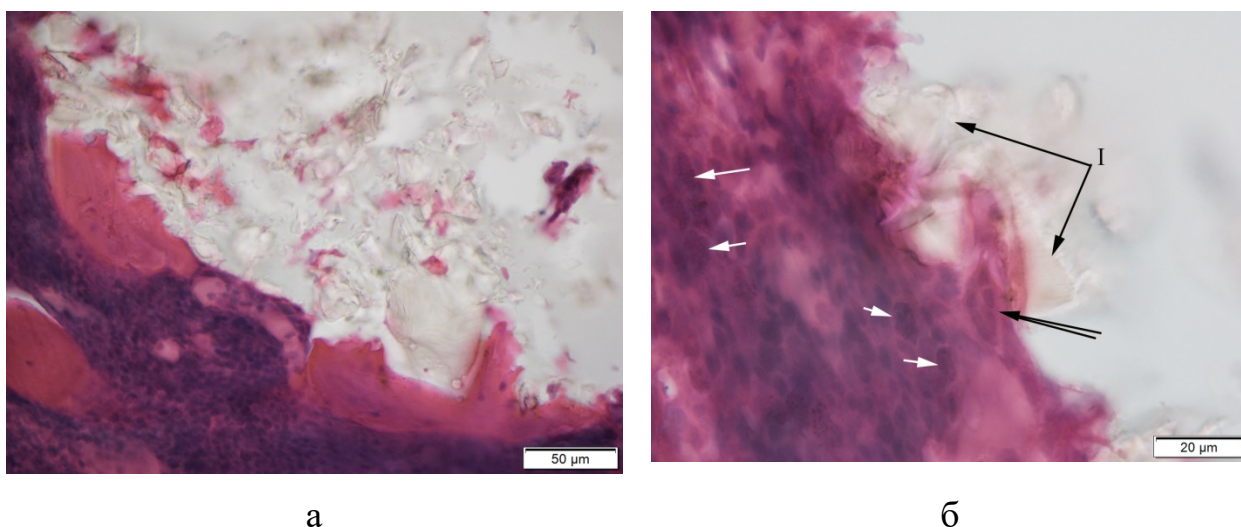


Рис. 4.13. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 7 діб після імплантації зразка АСЗ-5, по периметру якого розташована: а) кісткова тканина пластинчастої структури на поверхні та в крайових відділах матеріалу; б) зона контакту імплантата (I) і кісткового мозку, багатоядерна клітина (подвійна стрілка) та макрофаги (білі стрілки) з гранулярним вмістом у цитоплазмі. Гематоксилін та еозин. Збільшення: а) 200; б) 400.

Таким чином, у результаті морфологічного дослідження встановлено, що за умов імплантації блоків (діаметр 1 мм, висота 3 мм) склокерамічного матеріалу АСЗ-5 у дистальний метафіз стегнової кістки щурів процес репаративної регенерації кістки, як і у випадку застосування зразків БС-11, не порушувався та перебігав відповідно до загальновідомих стадій. Утворення кісткової тканини на поверхні обох досліджуваних склокристалічних матеріалів вже на 7-му добу спостереження обумовлено їхньою біоактивністю (здатністю до формування хімічних зв'язків між поверхнею матеріалу та біологічною тканиною), остеокондуктивними та

остеоіндуктивними властивостями. Доведено, що біоактивні стекла володіють високою біосумісністю і можуть утворювати сильний хімічний зв'язок з прилеглою кістковою тканиною в найкоротші терміни [131]. У фізіологічному середовищі біоактивні стекла вивільняють іони Si, Ca, P і Na шляхом іонного обміну, що призводить до утворення електронегативного Si-OH і Si-багатого шару на поверхні. На ньому утворюється другий шар, який складається з аморфного фосфату кальцію. Із фізіологічних рідин у цей шар вводяться гідроксильні та карбонільні групи, а процес розчинення скла продовжується, починаючи з поверхні. Аморфний шар кристалізується та перетворюється на гідроксил карбонат-апатит. Утворена поверхня дуже схожа на нанокристалічну мінеральну фазу фізіологічної кісткової тканини за складом і структурою. Завдяки формуванню цього міжфазного шару біоактивні стекла здатні сприяти прикріпленню до їхньої поверхні остеогенних клітин, що призводить до швидкого утворення остеоїду між частинками з подальшою його мінералізацією та дозріванням кісткових структур. Це явище визначає як позаклітинні, так і внутрішньоклітинні реакції на межі «біоскло – тканина» через взаємодію з іонами, що виділяються з поверхні [139].

Вивільнений зі складу композиційного матеріалу Si може стимулювати проліферацію та диференціацію остеобластів, сприяти синтезу колагену та протеогліканів і підвищенню ступеня кальцифікації, особливо на ранніх стадіях репаративного остеогенезу [134]. Інші продукти іонного розчинення біоскла (іони Ca, P,и Na та інші) також позитивно впливають на експресію генів остеобластів, що й обумовлює остеоіндуктивні властивості матеріалу. Досягнення вивільнення критичних концентрацій біологічно активних іонів, необхідних на певних стадіях регенерації, з контрольованою швидкістю — одне з головних завдань у створенні нових композиції біостекол [140]. У нашому дослідженні виявлено, що відносний вміст кісткової тканини в регенераті навколо досліджуваного зразка АСЗ-5, як і у випадку використання БС-11, підвищувався зі збільшенням періоду спостереження та

за результатами морфометричного аналізу на 14-ту добу в 1,1 раза перевищував показник першої групи. Проте у складі колагенових волокон фіброретикулярної та кісткової тканини, які утворилися по периметру імплантованого зразка АСЗ-5 через 7 і 14 діб після хірургічного втручання, відмічено під час аналізу в поляризованому світлі після забарвлення пікросиріусом червоним жовто-зелене світіння, що може відображувати наявність колагену ІІІ типу та, відповідно, меншу зрілість колагенового каркасу регенерату. Крім того, такий колір світіння може бути обумовлений наявністю значної кількості тонших волокон проколагену І типу через активацію його синтезу внаслідок вивільнення активних іонів у процесі біодеградації матеріалу. Через 30 діб після імплантації зразки АСЗ-5, як і БС-11, були оточені кістковою тканиною.

Як було вказано, створення композитів на основі фосфатів кальцію та біоактивних стекл є актуальним завданням сучасного матеріалознавства в галузі біомедицини. Передбачається, що це дозволить не лише регулювати біорезорбцію матеріалу, покращити остеокондуктивні та остеоіндуктивні властивості, а й підвищити біомеханічні властивості для розширення використання в ділянках скелета зі значним навантаженням.

Проте відмінною особливістю матеріалу АСЗ-5 була його поступова резорбція з утворенням по периметру та в зовнішніх відділах кісткової тканини та проникненням у внутрішні ділянки тканинної рідини, малодиференційованих клітини, фіброblastів, а на кінцевий термін дослідження (90 діб) — сполучної тканини. Це свідчить про тривалість процесі біодеградації досліджуваного матеріалу. Саме через це не вдавалося видалити його у вигляді суцільного блоку після декальцинації під час виготовлення гістологічних препаратів. Встановлено, що через 30 і 90 діб після імплантації дрібні часточки матеріалу були замуrowані в кісткові трабекули та розташовувалися в червоному кістковому мозку, чого не спостерігали в разі використання зразків БС-11, що обумовлено їхньою більшою хімічною стійкістю завдяки зв'язкам кремній-кисневого складу.

Деякі автори повідомляють, що збільшення частки в складі остеопластичного матеріалу гідроксиалпатиту забезпечує після імплантації стимулювання росту нової кісткової тканини з утворенням хімічного зв'язку з нею, міцність якого в 5–7 разів вища, ніж за умов використання біоінертної кераміки [115, 134]. Ми бачили, що новоутворена кісткова тканина пластинчастої структури через 90 діб після імплантації тісно контактувала з обома пластичними матеріалами. Проте в разі контакту зразків АСЗ-5 з червоним кістковим мозком міжтрабекулярних просторів у ньому зафіксовані багатоядерні клітини та макрофаги із дрібногранулярним вмістом у цитоплазмі, що, імовірно, пов'язано з їхньою участю в процесах резорбції матеріалу.

Тобто, обидва досліджуваних матеріали характеризуються високою біосумісністю, мають добрі остеокондуктивні, остеоіндуктивні властивості, інкорпорується у кістку. Проте швидша деградація зразків АСЗ-5 робить його крихким, що може стати обмеженням для його використання в навантажених ділянках скелета.

4.2 Результати біохімічних досліджень

Група щурів, яким імплантовано зразки АСЗ-5. За результатами біохімічного аналізу (табл. 4.2) сироватки крові щурів після імплантації в дистальний метафіз стегнової кістки зразків СКМ АСЗ-5 виявлено значуще підвищення активності лужної фосфатази в сироватці крові порівняно з показником інтактних щурів із 7 по 30-ту добу спостереження. При цьому на 7-му добу різниця становила 1,4 раза, на 14-ту — 1,6 раза, на 30-ту — 2,8 раза, тобто показник збільшувався з терміном спостереження, а на 90-ту добу повернувся до референтних значень.

Динаміка зростання вмісту в крові хондроїтинсульфатів зберігалась з 7 до 30-ї доби спостереження, що вказує на можливі на деструктивні зміни у кістковій тканині за місцем імплантації. Максимальне підвищення зафіксовано на 7-му добу на 67,8 % порівняно з показником інтактних щурів ($p < 0,05$; табл. 4.2)

Таблиця 4.2

Динаміка лабораторних маркерів крові щурів після імплантації матеріалу на основі скла – контрольна група (Ме, 25%–75%)

Показник	Інтактні щури, n = 5	Динаміка лабораторних маркерів			
		7 доба	14 доба	30 доба	90 доба
Загальний білок, г/л	72,20	82,80 *	78,80 *	75,10 *	76,65 *
	65,50 –	75,58 –	77,35 –	74,40 –	75,43–
	71,40	86,48	83,63	76,20	79,13
Сечовина, ммоль/л	4,20	3,90	2,90 *	3,10	4,70
	3,80 – 4,40	3,50 –	2,48 –	1,95 –	4,33 –
		4,18	3,00	3,90	5,60
АлАТ, U/L	58,00	65,00	56,00	61,00	54,50
	54,50 –	61,25 –	45,50 –	57,75 –	46,50–
	68,40	76,25	73,00	66,50	60,75
Глікопротеїни, г/л	1,12	1,15	1,14	1,02	1,33 *
	1,07 – 1,14	1,10 –	1,07 –	1,01 –	1,20 –
		1,25	1,20	1,07	1,55
Хондроїтин- сульфати, г/л	0,230	0,386 *	0,345 *	0,296 *	0,201
	0,216 –	0,346 –	0,334 –	0,285 –	0,168–
	0,245	0,399	0,356	0,301	0,227
Лужна фосфатаза, U/L	328,00	464,50 *	525,00 *	921,50 *	324,50
	318,00 –	411,50 –	481,00–	834,50–	312,00–
	332,00	500,10	546,00	1032,00	417,75

Примітка: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з інтактною групою, $p < 0,05$.

У результаті досліджень токсичності імплантатів за динамікою вмісту в сироватці крові сечовини й активності АлАТ статистично значущої різниці між досліджуваними показниками на термінах експерименту та показниками інтактних тварин не виявлено, що свідчить про відсутність впливу імплантатів АЗС-5 на функціональний стан печінки та нирок експериментальних тварин.

Група щурів, яким імплантовано зразки БС-11. Токсичність імплантатів визначали на основі дослідження динаміки вмісту в сироватці крові загального білка, сечовини та активності ферменту аланінової амінотрансферази (АлАТ). У результаті досліджень встановлено, що вміст загального білка на 7-му добу після імплантації становив 79,10 г/л та перевищував показник інтактних тварин на 10 % ($p < 0,05$), що пов'язано із загальним запальним процесом на ранні терміни після травми. На подальші терміни спостереження рівень загального білка не відрізнявся від показників інтактних щурів (табл. 4.3).

Величини вмісту сечовини та АлАТ в сироватці крові не відрізнялися від значень інтактних тварин (табл. 4.3). Відсутність вірогідної різниці між вказаними показниками в динаміці дослідження після імплантації свідчить про відсутність впливу імплантатів на основі скла та кераміки на функціональний стан печінки і нирок експериментальних тварин.

Зафіксовано підвищення вмісту хондроїтинсульфатів на 7 і 14-ту добу дослідження порівняно з показниками у інтактних щурів — на 32,6 % і 26,1 % відповідно ($p < 0,05$; табл. 4.3).

Вміст глікопротеїнів суттєво перевищував показники інтактних тварин на 14,3 % ($p < 0,05$; табл. 4.3) лише на 7-му добу після імплантації.

На 30 та 90-ту добу спостереження вміст глікопротеїнів і хондроїтинсульфатів в крові щурів не відрізнявся від показників у інтактних тварин. Це свідчить про присутність запально-регенераторних змін кістковій тканині за місцем введення імплантату, які проявляються лише на 7 добу спостереження, що є закономірним для нормального перебігу регенерації після імплантації (табл. 4.3).

Оцінювали перебіг процесу кісткоутворення шляхом аналізу динаміки активності лужної фосфатази в сироватці крові щурів, яким у дірчастий дефект дистального метафіза стегнової кістки введено зразки матеріалу БС-11. Визначено, що на 7-му добу після імплантації активність ферменту становила 412 U/L і була більшою на 25,6 % порівняно з показником інтактної групи, на

14-ту добу збільшилася в 2,3 рази порівняно з попереднім терміном спостереження, а на 90-ту – знизилася на 13,1 % порівняно з 14-ю добою, що відповідало етапам регенерації кісткової тканини та приживаності імплантатів (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Динаміка лабораторних маркерів крові щурів після імплантації матеріалу на основі склокераміки – дослідна група (Me, 25%–75%)

Показники	Інтактні щери, n = 5	Динаміка лабораторних маркерів			
		7 доба	14 доба	30 доба	90 доба
Загальний білок, г/л	72,20 65,50 – 71,40	79,10 * 74,90 – 83,30	68,75 66,10 – 73,10	73,15 72,93 – 73,38	67,20 65,80 – 80,40
Сечовина, ммоль/л	4,20 3,80 – 4,40	4,90 4,48 – 5,65	3,90 3,58 – 4,25	4,25 3,98 – 4,53	4,87 4,38 – 5,14
АлАТ, U/L	58,00 54,50 – 68,40	44,00 36,00 – 49,50	46,00 39,25 – 58,50	70,00 63,00 – 77,00	48,00 24,00 – 51,00
Глікопротеїни/л	1,12 1,07 – 1,14	1,28 * 1,17 – 1,38	1,17 1,10 – 1,20	1,12 1,09 – 1,14	1,09 0,99 – 1,15
Хондроїтин- сульфати, г/л	0,230 0,216 – 0,245	0,305 * 0,288 – 0,331	0,290 * 0,280 – 0,304	0,221 0,212 – 0,229	0,260 0,220 – 0,290
Лужна фосфатаза, U/L	328,00 318,00 – 332,00	412,00 * 349,00 – 475,30	953,00 * 807,00– 1099,0	828,00 * 679,50– 958,50	320,00 301,00 – 370,30

Примітка: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з інтактною групою, $p < 0,05$

4.3 Результати біомеханічних досліджень

У результаті проведених експериментальних досліджень були отримані дані про величини максимальних навантажень, які могли витримати препарати стегнових кісток лабораторних щурів, з дефектами заповненими штучними матеріалами, в різні терміни після проведення оперативного втручання. Всі дані були оброблені методами описової статистики. Результати статистичної обробки наведені в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Результати статистичного аналізу даних експерименту

Дослідна група	Термін спостереження (тижні)	Кістка	Навантаження, Н		
			M \pm SD	Т-тест парний	
				M \pm SD	T, p
БС-11	1	імплантат	134 \pm 36	-34 \pm 45	t = -1,667 p = 0,171
		інтакт	168 \pm 16		
	2	імплантат	142 \pm 50	-58 \pm 50	t = -2,558 p = 0,063
		інтакт	200 \pm 29		
	4	імплантат	258 \pm 08	44 \pm 31	t = 3,143 p = 0,035
		інтакт	214 \pm 27		
	12	імплантат	290 \pm 42	64 \pm 27	t = 5,297 p = 0,006
		інтакт	226 \pm 54		
АСЗ-5	1	імплантат	132 \pm 32	-56 \pm 27	t = -4,635 p = 0,010
		інтакт	188 \pm 13		
	2	імплантат	146 \pm 49	-54 \pm 27	t = -4,323 p = 0,012
		інтакт	200 \pm 41		
	4	імплантат	246 \pm 50	28 \pm 56	t = 1,103 p = 0,332
		інтакт	218 \pm 80		
	12	імплантат	260 \pm 76	28 \pm 66	t = 0,947 p = 0,397
		інтакт	232 \pm 46		

Проведений аналіз показав, що при заповненні кісткового дефекту склом, міцність оперованої та інтактною кісток статистично не відрізняються ($p = 0,171$), у той же час кістки з дефектами заповненими склокерамікою були за міцністю значущо гіршими ($p = 0,010$), ніж інтактні. Аналогічна динаміка простежується і на термін спостереження 2 тижня, тобто, кістки з дефектами заповненими склом хоча і мали меншу міцність (142 ± 50) Н, ніж інтактні (200 ± 29) Н, але різниця також була статистично не значущою ($p = 0,063$). Міцність кісток з дефектами заповненими склокерамікою на 2 тижень експерименту (146 ± 49) Н була статистично значущо меншою ($p = 0,010$), ніж міцність інтактних кісток (200 ± 41) Н.

Через 1 місяць після операції спостерігали інверсію процесу, тобто, міцність імплантованих кісток перевищила показники ніж інтактних препаратів. При цьому, для препаратів з дефектом заповненим склом різниця з інтактними була статистично значуща ($p = 0,035$) і складала (44 ± 31) Н. Препарати з дефектами заповненими склокерамікою хоча і витримували більш високе навантаження ніж інтактні кістки, в середньому на (28 ± 56) Н, але різниця набувала статистичною значущості ($p = 0,332$). Аналогічна тенденція зберігалася і через 12 тижнів після операції.

Наступним кроком ми порівняли між собою результати випробувань інтактних кісток обох груп піддослідних тварин, на предмет того, чи не є отримані дані результатом невдалого моделювання дефекту або різних умов утримання тварин. Результати порівняльного аналізу наведено в табл. 4.5.

Більш наочно порівняти результати аналізу міцності інтактних кісток між групами піддослідних тварин можна за допомогою діаграми, яка наведена на рис. 4.14. Результати порівняльного статистичного аналізу величин максимальних навантажень при яких руйнуються інтактні кістки щурів з модельованим остеопорозом, в залежності від тривалості експерименту показали, що на всіх етапах дослідження статистично значущої різниці між препаратами першої та другої груп не спостерігалось. Це свідчить про те що по критерію міцності кісткової тканини обидві групи були

ідентичні. Тому для подальшого дослідження всі дані препаратів інтактних кісток були об'єднані в одну групу.

Таблиця 4.5

Результати порівняльного аналізу міцності інтактних кісток між групами піддослідних тварин

Термін спостереження (тижні)	Дослідна група	К-ть	Навантаження, Н	
			$M \pm SD$	Т-тест (незалежний)
1	2	3	4	5
1	БС-11	5	168 ± 16	$t=-2,132$ $p=0,066$
	АСЗ-5	5	188 ± 13	
2	БС-11	5	200 ± 29	$t=0,000$ $p=1,000$
	АСЗ-5	5	200 ± 40	
4	БС-11	5	214 ± 27	$t=-0,316$ $p=0,760$
	АСЗ-5	5	218 ± 08	
12	БС-11	5	226 ± 54	$t=-,189$ $p=0,855$
	АСЗ-5	5	232 ± 46	

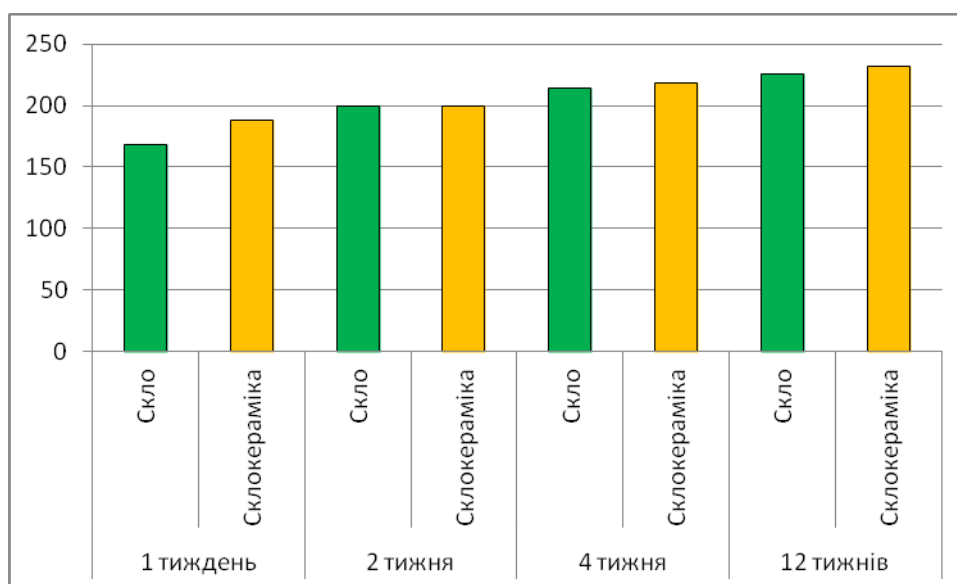


Рис. 4.14. Діаграма міцності інтактних кісток між групами піддослідних тварин.

Для порівняння міцності кісток – інтактних та з імплантатами склом й склокерамікою, було проведено одно факторний дисперсійний аналіз

ANOVA з апостеріорним тестом Дункана. Як показали статистичні дослідження, експеримент можна розділити на 2 частини. Перша, коли міцність прооперованих кісток менша за інтактну кістку, і другий, коли кістка з імплантатом стає міцнішою за інтактну (табл. 4.6).

Як показав апостеріорний порівняльний аналіз, через 1 та 2 тижня після операції міцність оперованих кінцівок, як з дефектами заповненими склом, так і склокерамікою, статистично значимо (на рівні $p = 0,05$) нижча за інтактні кістки, про що свідчить їх розташування в окремих підмножинах.

Таблиця 4.6

Результати дисперсійного аналізу ANOVA (апостеріорний тест Дункана) порівняння міцності інтактних та оперованих кісток в групах препаратів стегнових кісток щурів з дефектами заповненими склом та склокерамікою через 1 та 2 тижні після операції

Дослідна група	К-ть	1 тиждень		2 тижня	
		Підмножина для альфа = 0,05			
		1	2	1	2
АС3-5	5	132	–	142	–
БС-11	5	134	–	146	–
Інтакт	10	–	178	–	200
Значущість, р	–	0,898	1,000	0,870	1,000

Препарати стегнових кісток з дефектами заповненими склом та склокерамікою статистично значимо не відрізнялися між собою ($p = 0,898$ через 1 тиждень, $p = 0,870$ – через 2 тижня), в результаті чого вони потрапили в одну підмножину. Наочно це показано на рис. 4.15. На діаграмі представлено розподіл препаратів за міцністю на 1 та 2 тижні спостереження.

Результати апостеріорного множинного порівняння ANOVA для препаратів в термін 4 та 12 тижнів після операції наведено в табл. 4.7.

На 4 тиждень після операції спостерігається перевищення міцності кісток з заповненим дефектом над інтактними препаратами. Однак, препарати з дефектами заповненими склокерамікою не мали статистично

значущих ($p = 0,082$) відмінностей від інтактних препаратів, в результаті чого потрапили з ними в одну підмножину 1.

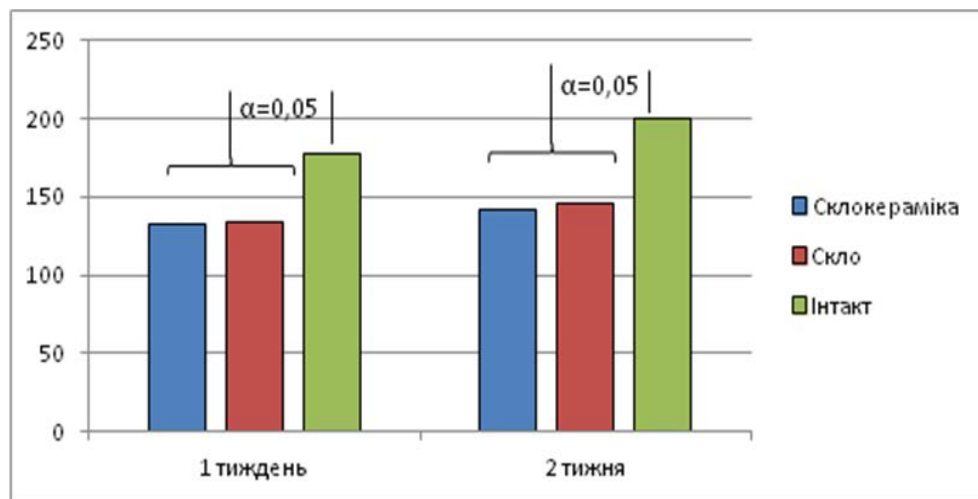


Рис. 4.15. Діаграма порівняння міцності оперованих та інтактних кісток на 1 та 2 тижні спостереження.

Таблиця 4.7

Результати дисперсійного аналізу (ANOVA, апостеріорний тест Дункана) міцності інтактних та оперованих кісток в групах препаратів стегнових кісток щурів з дефектами заповненими склом та скло керамікою через 4 та 12 тижнів після операції

Дослідна група	К-ть	4 тижня		12 тижнів	
		Підмножина для альфа = 0,05			
		1	2	1	2
Інтакт	10	216	–	229	–
АСЗ-5	5	246	246	260	260
БС-11	5	–	258	–	290
Значущість, р		0,082	0,470	0,083	0,181

Ці препарати, також розташовані в одній підмножині 2 з препаратами стегнових кісток, в яких дефект заповнений склом. Це є доказом відсутності статистично значущої різниці ($p = 0,470$) між ними. Отже потрапляння інтактних кісток та препаратів із заповненням дефектів склом до різних підмножин дозволяє зробити висновок про наявність значущої статистичної

(на рівні $p = 0,05$) різниці між ними. На діаграмі (рис. 4.16) показані взаємовідносини міцності кісток дослідних тварин на 4 та 12 тижнів спостереження.

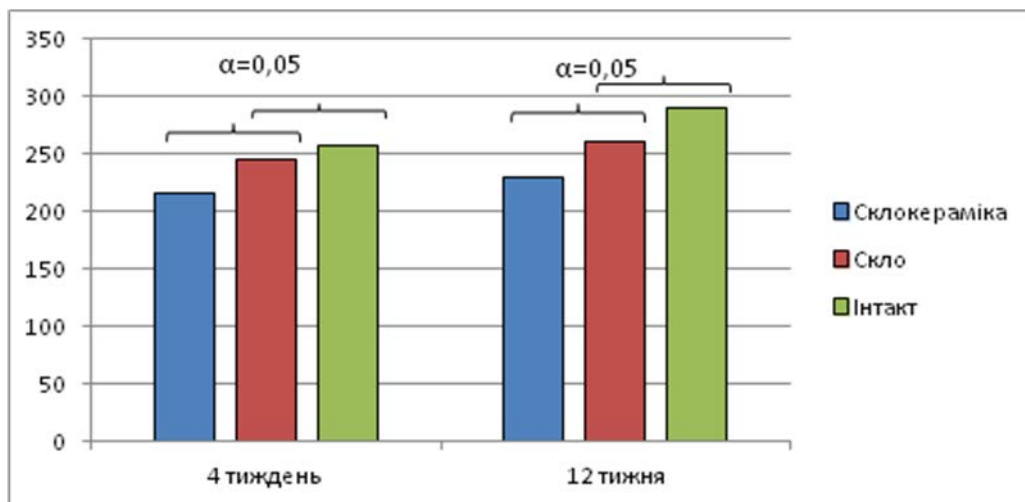


Рис. 4.16. Діаграма порівняння міцності оперованих та інтактних кісток на 4 та 12 тижні спостереження.

Проведене статистичне моделювання за алгоритмом загальної лінійної моделі для визначення ступеня різниці розвитку динамічного процесу зміни міцності кісток при різних видах імплантату та зміни міцності інтактних кісток впродовж спостереження (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Результати за даними загальної лінійної моделі для повторних вимірювань

Ефект		Значення	F	Знч.
Час × вид імплантату	Слід Піллая	0,710	2,935	0,021
	Лямбда Уїлкса	0,297	4,173 ^b	0,004
	Слід Хотеллінга	2,343	5,466	0,001
	Найбільший корінь Роя	2,333	12,440 ^c	0,001

За результатами проведеного аналізу було доведено, що з часом міцність кісток статистично значущо змінюється, це стосується як інтактних,

так і імплантованих кісток. Отже всі тести показали, що кістки з часом зміцнюються незалежно від умов проведення експерименту.

Порівняння кривих динаміки зміцнення кісток (табл. 4.9) показало, що тип імплантату не впливає на процес регенерації кісток у часі.

Таблиця 4.9

Результати апостеріорного теста Даннетта порівняння динаміки процесів зміни міцності кісток у часі

Пара дослідження		Різниця середніх ($M \pm SE$)	Ст.значущість різниці
БС-11	Інтакт	$0,0025 \pm 0,09396$	1,000
АС3-5	Інтакт	$-0,0975 \pm 0,09396$	0,510

У цьому розрахунку проводиться аналіз усереднених середніх динамічних кривих. З даних аналізу можна зробити висновок, що динаміка зміцнення кісток відбувається однакового, тобто не існує статистичної різниці ($p > 0,05$) між видами імплантованого матеріалу та інтактом. Для наочного уявлення процесу зміни міцності стегових кісток щурів після заповнення кісткових дефектів штучними матеріалами представлено графік (рис. 4.17), з якого видно, що в перші 2 тижні після операції міцність оперованих кісток нижча за інтактні, що обумовлено наявністю порожнинного дефекту в них та слабким зрощенням штучного матеріалу з кістковою тканиною. В термін 4 тижня після операції спостерігається перевищення міцності оперованих кісток над інтактними. Екстраполяція графіків зміни міцності інтактних та оперованих кісток дозволяє зробити припущення про те, що вирівнювання міцності оперованих та неоперованих кісток відбувається на третій тиждень після операції. Стрибок міцності оперованих кісток в термін між другим та четвертим тижнями після операції, можливо, пов'язаний з активним процесом регенерації кісткової тканини. Надалі процес кісткоутворення уповільнюється і міцність препаратів набуває максимально можливого значення. Зміни міцності інтактних кісток, скоріш

за все, обумовлені віковими змінами в організмі тварин. Перевищення міцності оперованих кісток на інтактними можна пояснити ефектом бетону, коли в м'який цемент додають більш міцний щебінь, що підвищує його міцність.

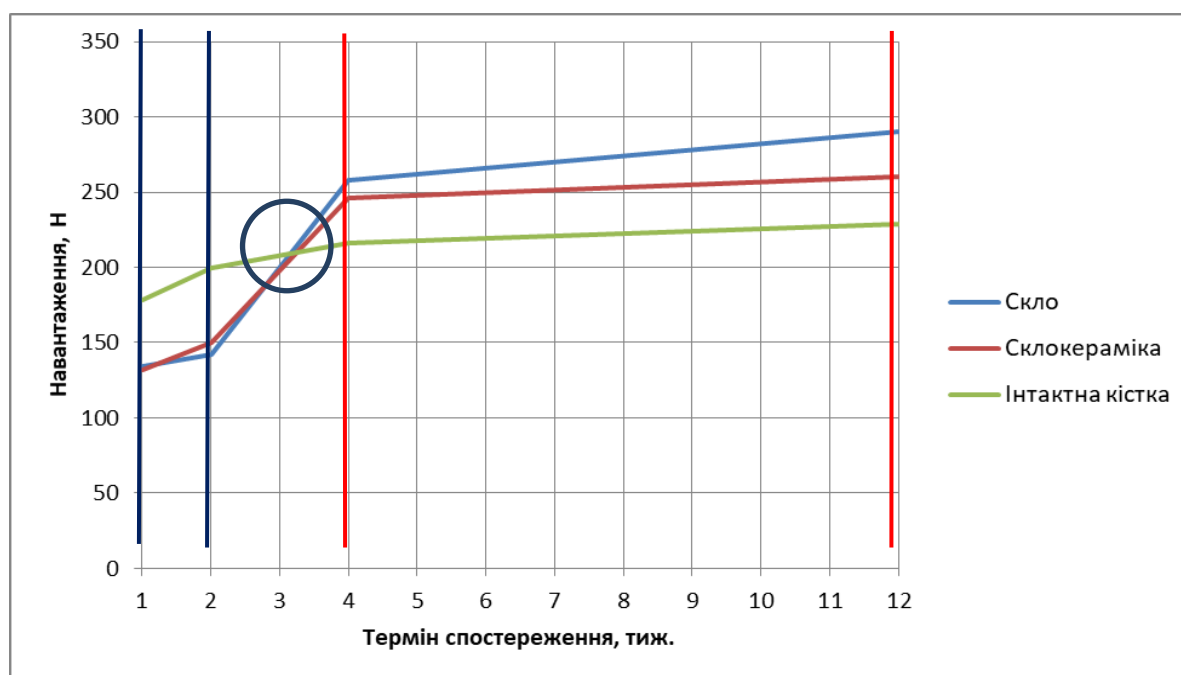


Рис. 4.17. Графік зміни міцності стегнових кісток щурів після заповнення кісткових дефектів штучними матеріалами.

Таким чином, у результаті виконання біомеханічних досліджень встановлено, що використання обох видів СКМ (БС-11 та АСЗ-5) для заповнення кісткових дефектів дозволяє, у віддаленому періоді, статистично значимо підвищити міцність кістки до показників більших за інтактну.

За матеріалами розділу опубліковано:

[100] Шимон, В. М., Ашукіна, Н. О., Леонтьєва, Ф. С., Алфелдй, С. П., Шерегій, А. А., Саввова, О. В., & Нікольченко, О. А. (2019). Структурно-метаболичні особливості стегнової кістки щурів за умов імплантації склокристалічного матеріалу. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 3(616), 64-72. doi: 10.15674/0030-59872019364-72.

[107] Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Дослідження біомеханічних властивостей біоскла в експерименті на лабораторних щурах. *Науковий вісник Ужгородського університету Серія: Медицина*, 1 (59), 60-66. <http://visnyk-med.uzhnu.edu.ua/article/view/195526/195911>

[112] Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Динаміка лабораторних показників щурів після імплантації матеріалу біоскла і склокераміки. *Acta Medical Leopoliensia*, 25(4), 45–49. doi: <https://doi.org/10.25040/aml2019.04.045>

[113] Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., Карпінський, М. Ю., Карпінська, О. Д., & Суббота, І. А. (2019). Експериментальне дослідження міцності кісток щурів із дефектом, заповненим біосклом. *Травма*, 20 (5), 77-83 doi: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.5.20.2019.185559>

[165] Shymon, V., Ashukina, N., Maltseva, V., **Alfeldiy, S.**, Shymon, M., Savvova, O., & Nikolchenko, O. (2020). Bone repair after the glass-ceramics implantation into the femur defect of rats. *Georgian Medical News*, 300, 105-111.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ НАПРУЖЕНЬ У СТЕГНОВІЙ І ВЕЛИКОГОМІЛКОВІЙ КІСТКАХ ЗА УМОВ ЗАМІЩЕННЯ ДЕФЕКТІВ СКЛОКРИСТАЛІЧНИМИ МАТЕРІАЛАМИ

Сучасна медицина досить широко використовує штучні імплантати для заміщення ушкоджених тканин у результаті різних захворювань. Зокрема, за різних захворюваннях кісткових тканин, наприклад, остеомієліт тощо, використовуються різноманітні матеріали. Одним із таких матеріалів є біоскло. У роботі пропонується дослідження правої ноги людини з декількома осередками ураження кісткових тканин.

Дослідження здійснене за допомогою методу скінченних елементів, оскільки він дає можливість розглядати складні тривимірні геометричні моделі. Також суттєвою перевагою використання методу [145] є те, що у випадках, коли важко або неможливо здійснити клінічний аналіз проблематики із використання спеціальних технічних медичних засобів (імплантатів), які використовують для відновлення цілісності кісткових тканин, а також супутні причини – варіювання параметрів імплантатів в природних умовах. Крім того, слід взяти до уваги неможливість здійснення експериментальних досліджень: аналіз багатьох різних параметрів вимагає виробництва багатьох прототипів і може бути дуже кошторисним. Також важливо, що граничні умови, такі як м'язові сили, не можуть бути реалізовані в експериментальній установці, а експериментальні дослідження на зразку людини можуть не відтворюватися через зміни біологічних властивостей. Ще одним фактором є те, що результати клінічного або експериментального дослідження не завжди можуть бути інтерпретовані. У свою чергу, чисельна модель може допомогти в інтерпретації клінічних та експериментальних результатів. Таким чином, використання методу скінченних елементів для аналізу напружено-деформованого стану досліджуваних біологічних і біомеханічних систем є найбільш ефективним рішенням.

Проте навіть найточніша скінченно-елементна модель і точність результатів не приносять користі, якщо дослідники-ортопеди не можуть отримати з результатів досліджень клінічну значимість. Природно, не дивлячись на далеко не всі винятки, аналітики скінченно-елементного аналізу є інженерами, які повинні зробити свої результати зрозумілими для лікаря, якому не знайоме чисельне моделювання.

Таким чином, відбувається симбіоз фахівців різних галузей медицини (ортопед, травматолог, хірург тощо) та інженерії. З одного боку, інженер здійснює консультацію в галузі скінченно-елементного аналізу, а з іншого, лікар забезпечує знаннями про біологічній системі, наприклад: граничні умови, геометрія, матеріали тощо.

Отже, створюється консиліум для здійснення на сучасному рівні різноманітних досліджень по визначенню компонентів напружено-деформованого стану елементів складних біологічних і біомеханічних систем, які дають змогу зробити надалі необхідні рекомендації по використанню тих чи інших підходом, методів оперативного лікування, а також у виборі необхідних параметрів імплантату.

У біомеханіці, а також в суміжних галузях, таких як травматологічні дослідження, моделювання проблеми вимагає розгляду кісток, імплантатів і того і іншого разом, утворюючи систему «імплантат-кістка».

Як було зазначено, метод скінченних елементів часто використовують для розроблення імплантатів, допомагаючи вирішити складні питання, пов'язані з клінічними дослідженнями. Нині опубліковано різні підходи до створення моделей з'єднання «імплантат – кістка» [143, 155, 151, 168, 169].

В аспекті моделювання та проектування варто взяти до уваги, що досліджуванні структури в біомеханіці не створені людиною, а мають біологічне походження. Отже, при аналізі кістки не існує точно визначених геометричних примітивів, а є специфічна для пацієнта морфологія, яка сильно неоднорідна і змінюється протягом життя в залежності від фізіологічних навантажень, стану здоров'я, віку і харчування. Морфологія

кістки в основному визначається генетичними факторами, а також механікою, яку виявив німецький хірург-ортопед Wolff [172]. Закон Вольфа говорить, що кістка має здатність пристосовуватися до механічних навантажень, тобто зовнішня і внутрішня структура кістки трансформується в залежності від навантаження, яке виникає в кістки. Особливо щодо технології імплантації, трансформація кістки грає важливу роль. Якщо біомеханічний розподіл сил усередині і навколо даної області неправильно реконструйовано під час хірургічного втручання, або якщо конструкція імплантату неправильна, може виникнути так званий «захист від стресу» який може привести до руйнування кісткових тканин. Ця проблема може бути вирішена шляхом аналізу напружень і деформацій з'єднання «імплантат – кістка».

Одним із найбільш важливих аспектів біомеханічних систем є їхня геометрична складність, яка значно утруднює створення точних моделей. Класичні моделі страждали від цього недоліку – геометричній точності, присутньої навіть у недавніх моделях [136, 149], що ставило під сумнів достовірність результатів досліджень та їхню екстраполяцію на клінічні умови. Отже, необхідність розвиток методів і моделей для дослідження напружено-деформованого стану елементів біомеханічних систем.

Сучасні методи візуалізації, такі як комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), дають можливість реконструювати біологічні структури для подальшого скінченно-елементного аналізу. Тривимірна реконструкція є основою для представленого підходу. З іншого боку, імплантати, які підлягають аналізу у скінченно-елементних моделях, можуть бути спроектовані з використанням програмного забезпечення CAD, наприклад, таких як Solidworks [167].

Далі тривимірна геометрична модель імпортується в розрахунковий програмно-модельний комплекс Workbench [173]. Де далі у ньому проводиться побудова скінченно-елементних моделей (шляхом розбиття геометричної моделі на скінченні елементи), завдання елементам відповідних

фізико-механічні властивостей, завдання зовнішніх навантажень і обмежень, а також здійснення наступний розрахунків, з метою визначення компонентів напружено-деформованого стану.

Моделювання методом скінченних елементів дає можливість дізнатися біомеханічні зміни, які відбуваються після імплантації, і біологічні реакції кістки на біомеханічні зміни. Скінченно-елементні моделі здатні прогнозувати зміни в розподілі напружень навколо імплантату, що дає можливість запобігти майбутні патології. Скінченно-елементні моделі корисні для тестування різних систем фіксації, різних типів і конструкцій імплантатів, а також для варіювання фізико-механічними властивостями цих систем у процесі дослідження.

Таким чином, ці моделі дають можливість повторювати дослідження стільки раз, скільки необхідно, при варіюванні різних параметрів. Проте, триває робота по створенню все більш реалістичних моделей, які дають можливість використовувати отримані результати і прогнози в клінічних умовах.

Здійснення досліджень напружено-деформованого стану біологічних і біомеханічних систем ґрунтується на рівняннях теорії пружності. Як відомо, для визначення компонентів напружено-деформованого стану теорія пружності в своєму розпорядженні має три групи рівнянь. Дані групи рівнянь включають в себе: геометричні (відомі як співвідношення Коші), фізичні (відомі як закон Гука) і статичні співвідношення.

За допомогою геометричних співвідношень, за відомими функціями переміщення можна визначити компоненти деформації, що у свою чергу за допомогою фізичних співвідношень можна визначити компоненти тензора напружень.

Функції переміщення за трьома просторовими координатами можна представити в наступному вигляді: $u = u(x, y, z)$, $v = v(x, y, z)$, $w = w(x, y, z)$.

Як було зазначено, геометричні співвідношення пов'язують переміщення з деформаціями у вигляді шести співвідношень вигляду:

$$\begin{aligned}
\varepsilon_x &= \frac{\partial u}{\partial x}, \quad \gamma_{xy} = \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial y}, \\
\varepsilon_y &= \frac{\partial v}{\partial y}, \quad \gamma_{zx} = \frac{\partial w}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial z}, \\
\varepsilon_z &= \frac{\partial w}{\partial z}, \quad \gamma_{yx} = \frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial x}.
\end{aligned} \tag{5.1}$$

Закон Гука визначає зв'язок напружень з деформації, який представлений наступними шістьма співвідношеннями:

$$\begin{aligned}
\varepsilon_x &= \frac{1}{E}(\sigma_x - \nu\sigma_y - \nu\sigma_z), \quad \gamma_{xy} = \frac{2(1+\nu)}{E}\tau_{xy}, \\
\varepsilon_y &= \frac{1}{E}(\sigma_y - \nu\sigma_z - \nu\sigma_x), \quad \gamma_{yz} = \frac{2(1+\nu)}{E}\tau_{yz}, \\
\varepsilon_z &= \frac{1}{E}(\sigma_z - \nu\sigma_x - \nu\sigma_y), \quad \gamma_{zx} = \frac{2(1+\nu)}{E}\tau_{zx},
\end{aligned} \tag{5.2}$$

де E – поздовжній модуль пружності матеріалу (ще відомий як модуль Юнга – характеризує здатність твердого тіла (матеріалу, речовини) пружно деформуватися під дією сили), ν – коефіцієнт Пуассона (величина відносини відносного поперечного стиску до відносного поздовжнього розтягування, цей коефіцієнт залежить не від розмірів тіла, а від природи матеріалу, з якого виготовлений зразок, може бути вказаний в відносних одиницях).

Коефіцієнт Пуассона і модуль Юнга повністю характеризують пружні властивості ізотропного матеріалу[86].

До статичних співвідношень відносяться диференціальні рівняння рівноваги:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \sigma_{xx}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{yx}}{\partial y} + \frac{\partial \sigma_{zx}}{\partial z} + R_x &= 0, \\
\frac{\partial \sigma_{xy}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{yy}}{\partial y} + \frac{\partial \sigma_{zy}}{\partial z} + R_y &= 0, \\
\frac{\partial \sigma_{xz}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{yz}}{\partial y} + \frac{\partial \sigma_{zz}}{\partial z} + R_z &= 0
\end{aligned} \tag{5.3}$$

Таким чином, компоненти напружено-деформованого стану для

скінченного елемента, які утворені шляхом розбиття досліджуваної геометричній моделі, можна описати через геометричні, фізичні і статичні співвідношення [67, 177]. За допомогою основних співвідношень методу скінчених елементів можна отримати загальну картину напружено-деформованого стану для всієї досліджуваної моделі.

Згідно із загальними положеннями даного методу [35, 65, 67, 85, 177] досліджувана модель біологічних і біомеханічних систем розбивається на скінченне число дискретних елементів, які пов'язані між собою вузлами. У цих вузлах визначаються величини функції u (ще відомі як вузлові переміщення). При цьому, величина в рамках одного дискретного елемента визначається за допомогою апарату інтерполяції за відомими функціями форми α_i :

$$u = \sum \alpha_i u_i. \quad (5.4)$$

За допомогою матриці жорсткості $[k]^e$ можна записати зв'язок вузлових зусиль $\{R\}^e$ і вузлових переміщень $\{u\}^e$ у наступному вигляді:

$$\{R\}^e = [k]^e \{u\}^e. \quad (5.5)$$

за допомогою принципу віртуальної роботи напружено-деформований стан скінченного елемента можна подати у наступному вигляді [17]:

$$\{\delta u\}^T \{R\} - \iiint_V \{\delta \varepsilon\}^T \{\sigma\} dV = 0, \quad (5.6)$$

де: $\{u\}$ – вектор вузлових переміщень, $\{R\}$ – вектор вузлових зусиль, $\{\varepsilon\}$ – вектор вузлових деформацій, $\{\sigma\}$ – вектор вузлових напружень, V – об'єм елемента.

Зв'язок між переміщеннями і деформаціями, а також деформаціями і напруженнями має такий вигляд:

$$\{\varepsilon\} = [B] \{u\}, \quad (5.7)$$

$$\{\sigma\} = [D] \{\varepsilon\}, \quad (5.8)$$

де: $[B]$ – матриця диференціювання переміщень, $[D]$ – матриця властивостей матеріалу.

На основі співвідношень теорії пружності [19, 93] матриця жорсткості дискретного елемента (5.5) визначається геометричними і фізичними співвідношеннями.

Провівши підсумовування векторів $\{R\}^e$ і матриць $[k]^e$ всіх дискретних елементів і беручи до уваги граничні умови, завдання зводиться до відшукування рішення системи лінійних рівнянь за допомогою різних чисельних методів (кількість рівнянь дорівнює кількості невідомих значень у вузлах, на яких знаходиться рішення початкової системи, прямо пропорційна кількості елементів і обмежується тільки апаратними можливостями комп'ютерної техніки).

Розв'язувальна система рівнянь методу скінченних елементів:

$$[K]\{u\} = \{R\}. \quad (5.9)$$

Метод скінченних елементів, поєднав у собі універсальність, високу ступінь формалізації і алгоритмізації, а також дав можливість автоматизації обчислювального процесу.

Метод скінченних елементів є одним з найбільш поширених методів для здійснення інженерних досліджень. За допомогою даного методу можна досліджувати системи будь-якої складності. Популярність методу скінченних елементів забезпечена його результативністю і можливістю вирішення широкого спектра завдань.

Результати численних досліджень

За підсумками здійснених досліджень визначалися еквівалентні напруження та повні переміщення для елементів досліджуваних систем для всіх розрахункових груп і схем.

На рис. 5.1–5.3 наведені діаграми з максимальними еквівалентними напруженнями (МПа) елементів, які відповідають пошкодженим тканинам для всіх розрахункових груп, відповідно.

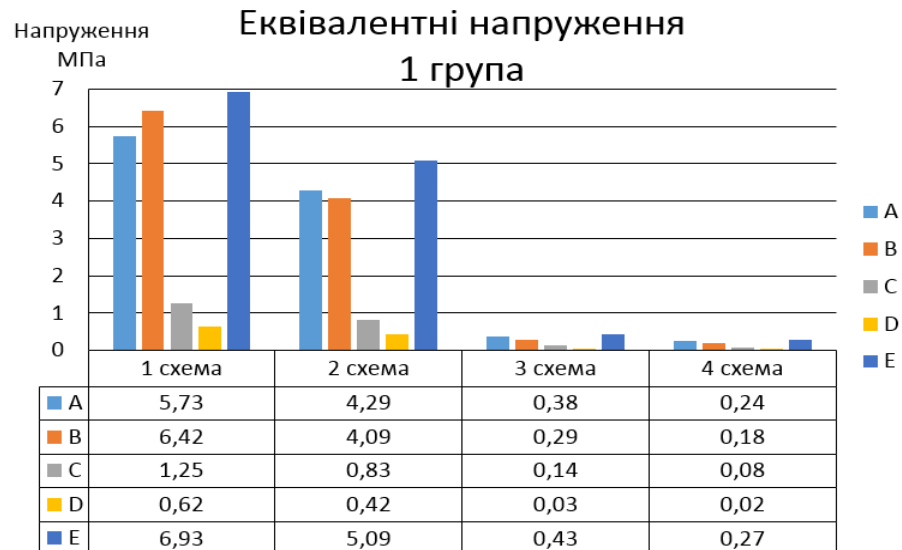


Рис. 5.1. Максимальні еквівалентні напруження (1-а розрахункова група).



Рис. 5.2. Максимальні еквівалентні напруження (2-а розрахункова група).

На рис. 5.4 наведені діаграми з максимальними еквівалентними напруженнями (МПа) для стегнової і великогомілкової кісток. Діаграма з максимальними еквівалентними напруженнями (МПа) і максимальними повними переміщеннями (мм) для повних досліджуваних систем наведені на рисунках 5.5 і 5.6 відповідно. Максимальні повні переміщення (мм) для стегнової і великогомілкової кісток наведені на рисунках 5.7 і 5.8 відповідно.

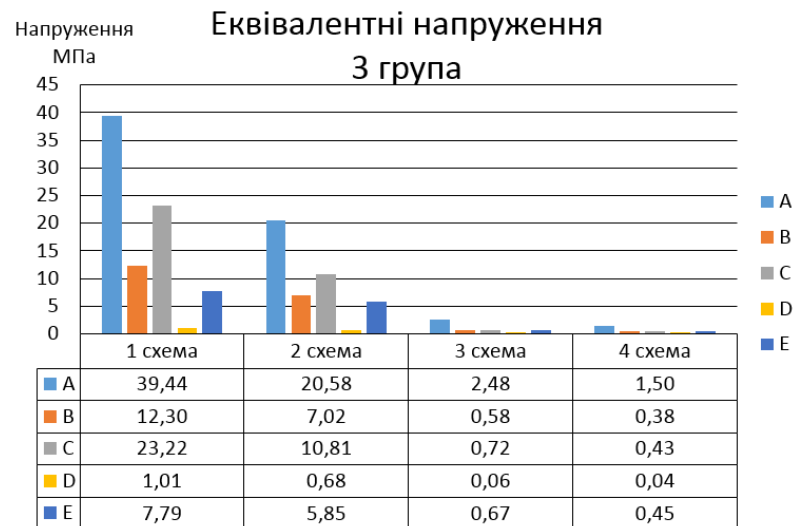
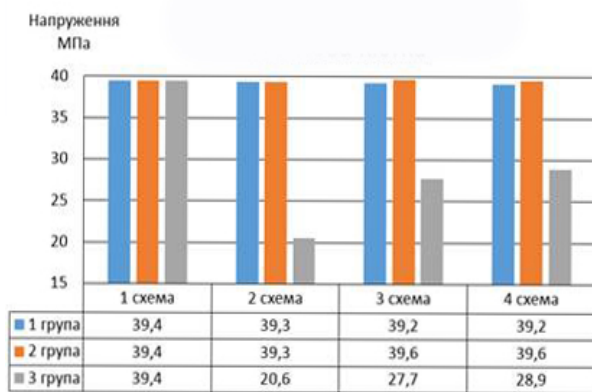
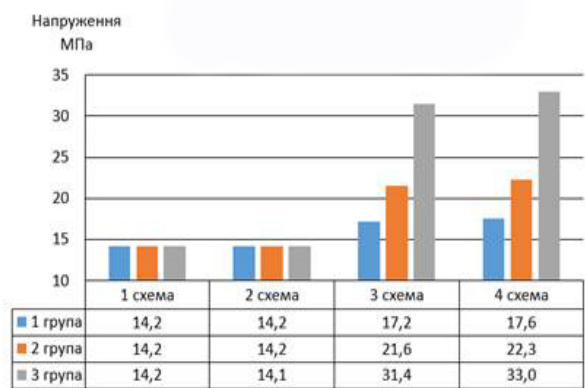


Рис. 5.3. Максимальні еквівалентні напруження (3-я розрахункова група).



а



б

Рис. 5.4. Максимальні еквівалентні напруження: стегова (а) та великогомілкова (б) кістки.

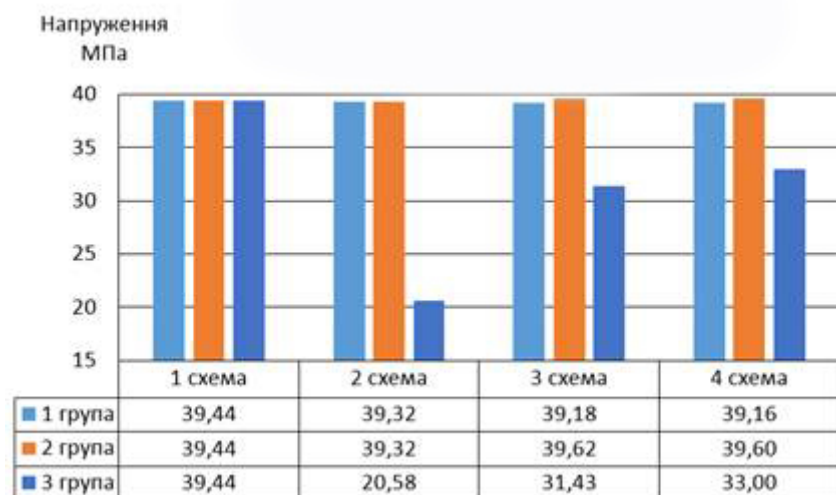


Рис. 5.5. Максимальні еквівалентні напруження (повна модель).

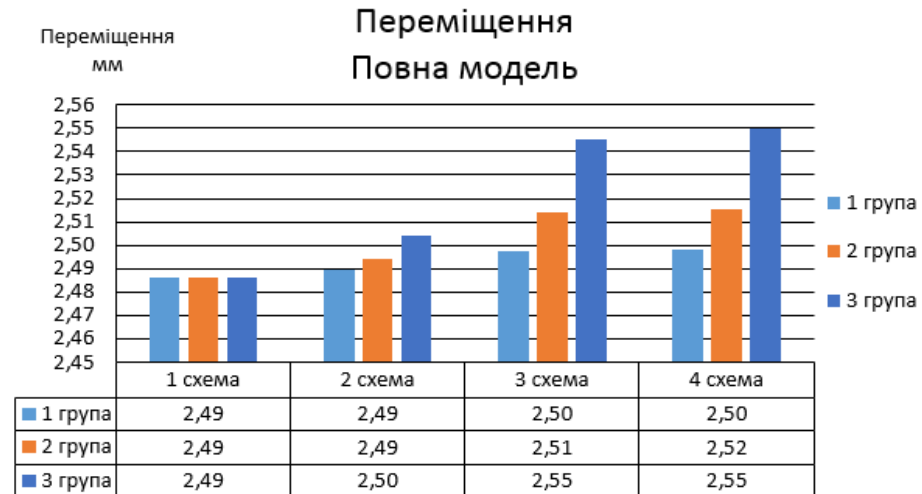


Рис. 5.6. Максимальні повні переміщення (повна модель).

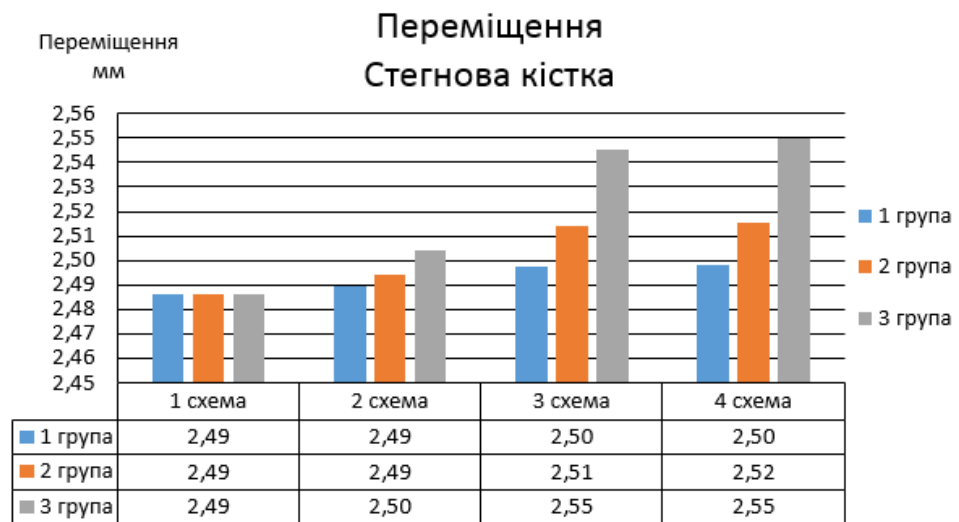


Рис. 5.7. Максимальні повні переміщення (стегнова кістка).

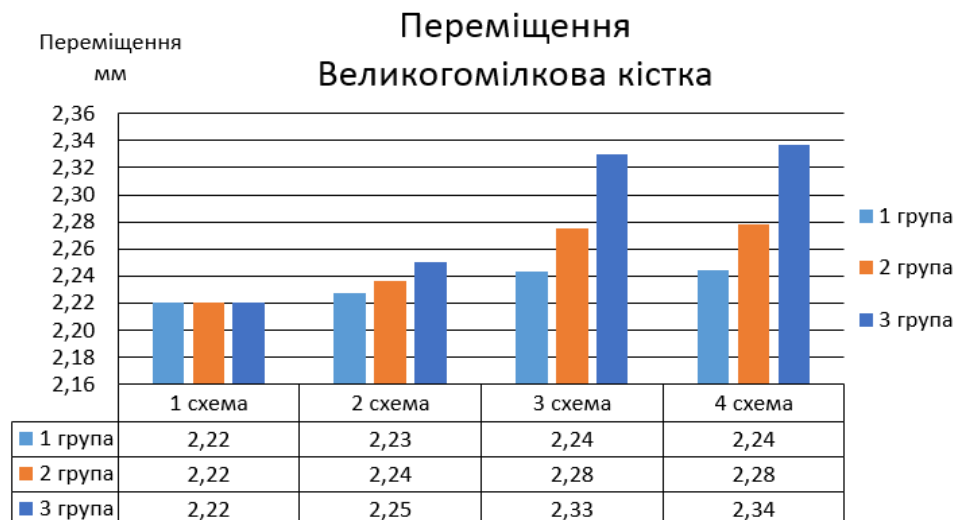


Рис. 5.8. Максимальні повні переміщення (великогомілкова кістка).

На рис. 5.9–5.11 наведені поля розподілу еквівалентних напружень (Па) і повних переміщень (м) у досліджуваних системах, для усіх розрахункових груп, відповідно.

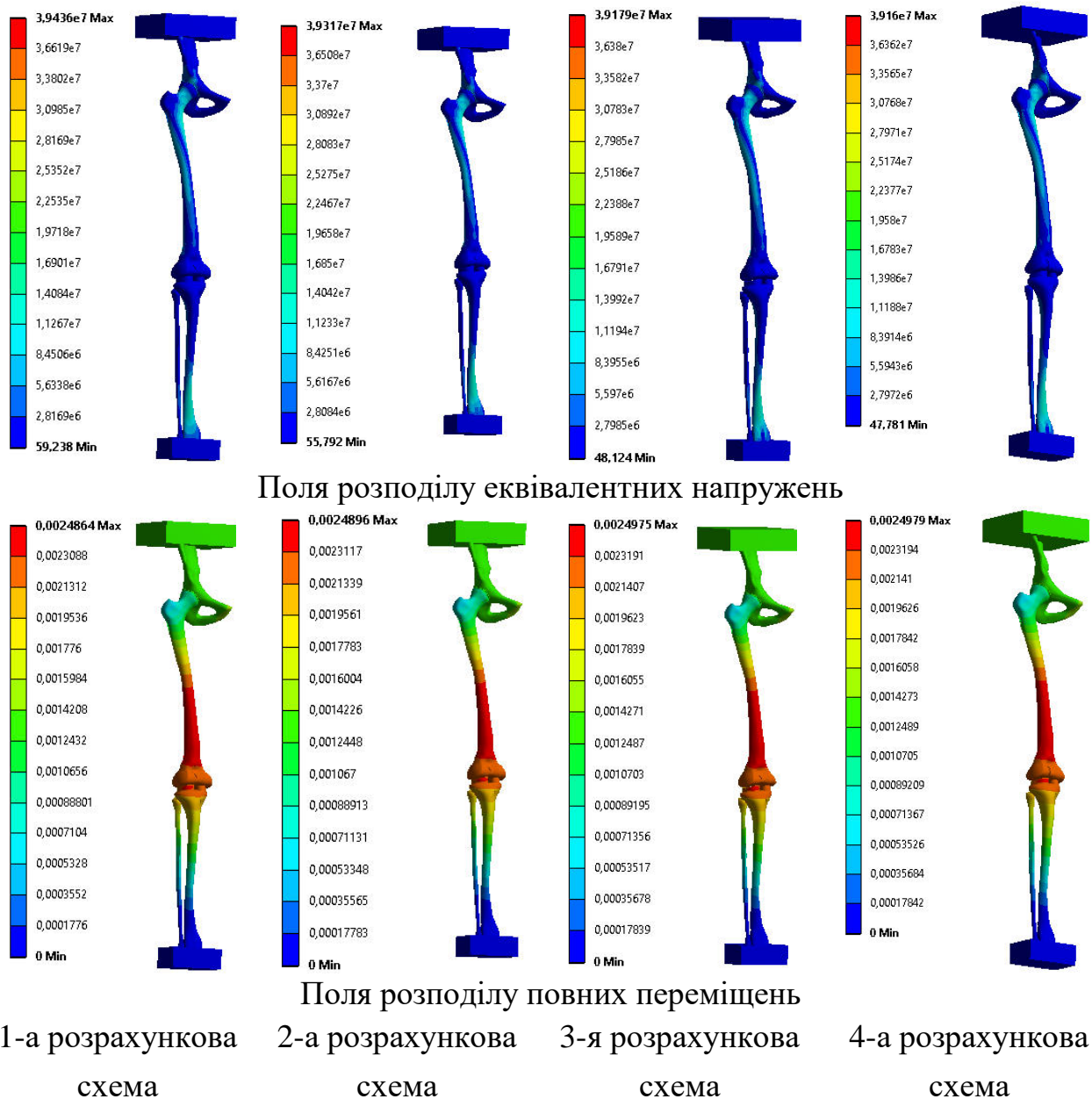
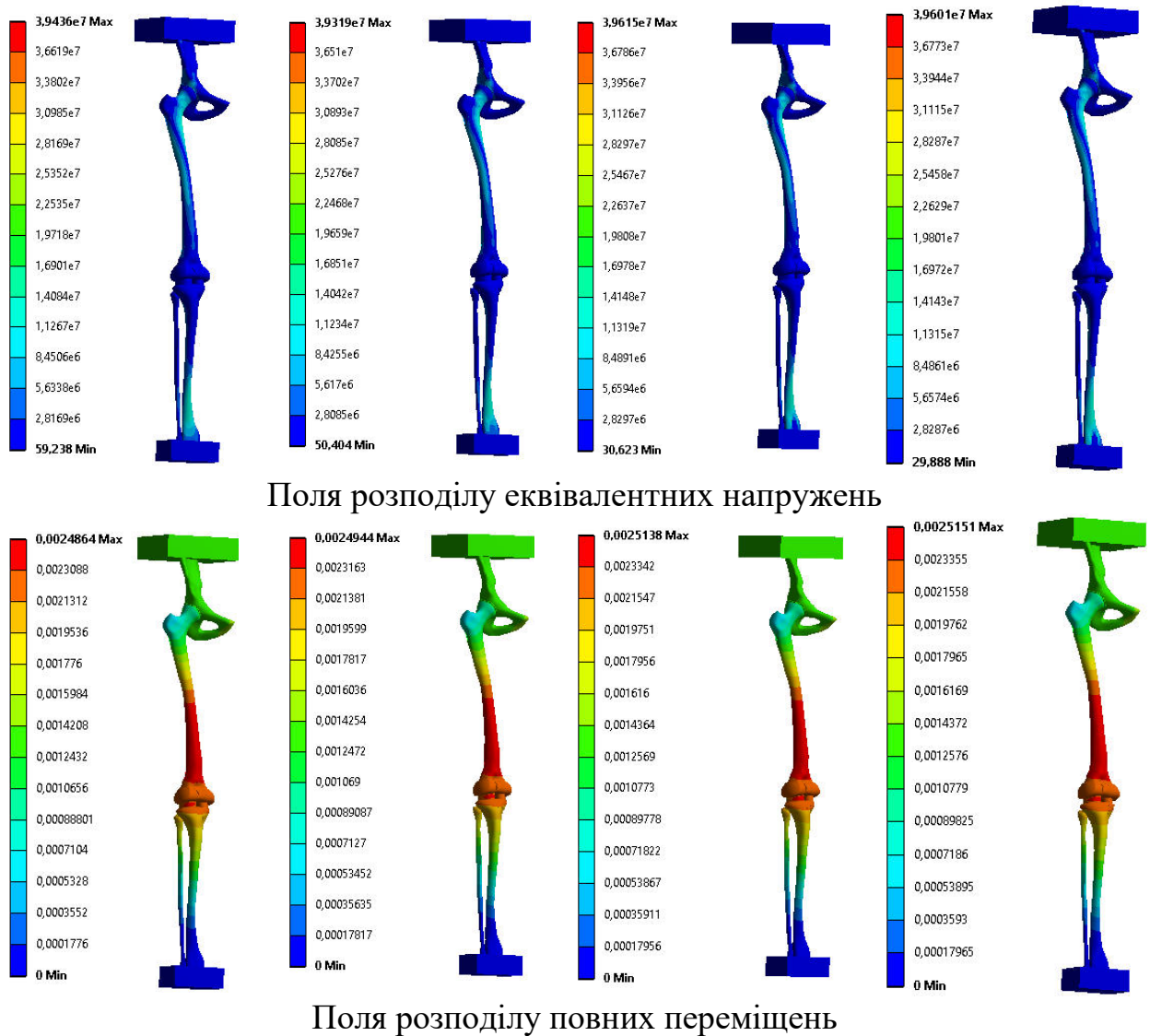


Рис. 5.9. Поля розподілу еквівалентних напружень і повних переміщень - повна модель (1-а розрахункова група)

Як бачимо, найбільш навантаженою виявилася верхня половина стегнової кістки (зокрема, її шийка та частина діафіза) та дистальний відділ великогомілкової кістки. Стосовно еквівалентних переміщень слід

зауважити, що найбільші їхні показники зафіксовані для дистальної половини стегнової кістки, колінного суглоба та плато великогомілкової кістки.



1-а розрахункова 2-а розрахункова 3-я розрахункова 4-а розрахункова
схема схема схема схема

Рис. 5.10. Поля розподілу еквівалентних напружень і повних переміщень - повна модель (2-а розрахункова група)

На рис. 5.12, 5.13 наведені поля розподілу еквівалентних напружень (Па) і повних переміщень (м) в стегнових кістках, для усіх розрахункових груп, відповідно.

На рис. 5.14–5.16 наведені поля розподілу еквівалентних напружень (Па) і повних переміщень (м) в великогомілкової кістках, для усіх розрахункових груп, відповідно.

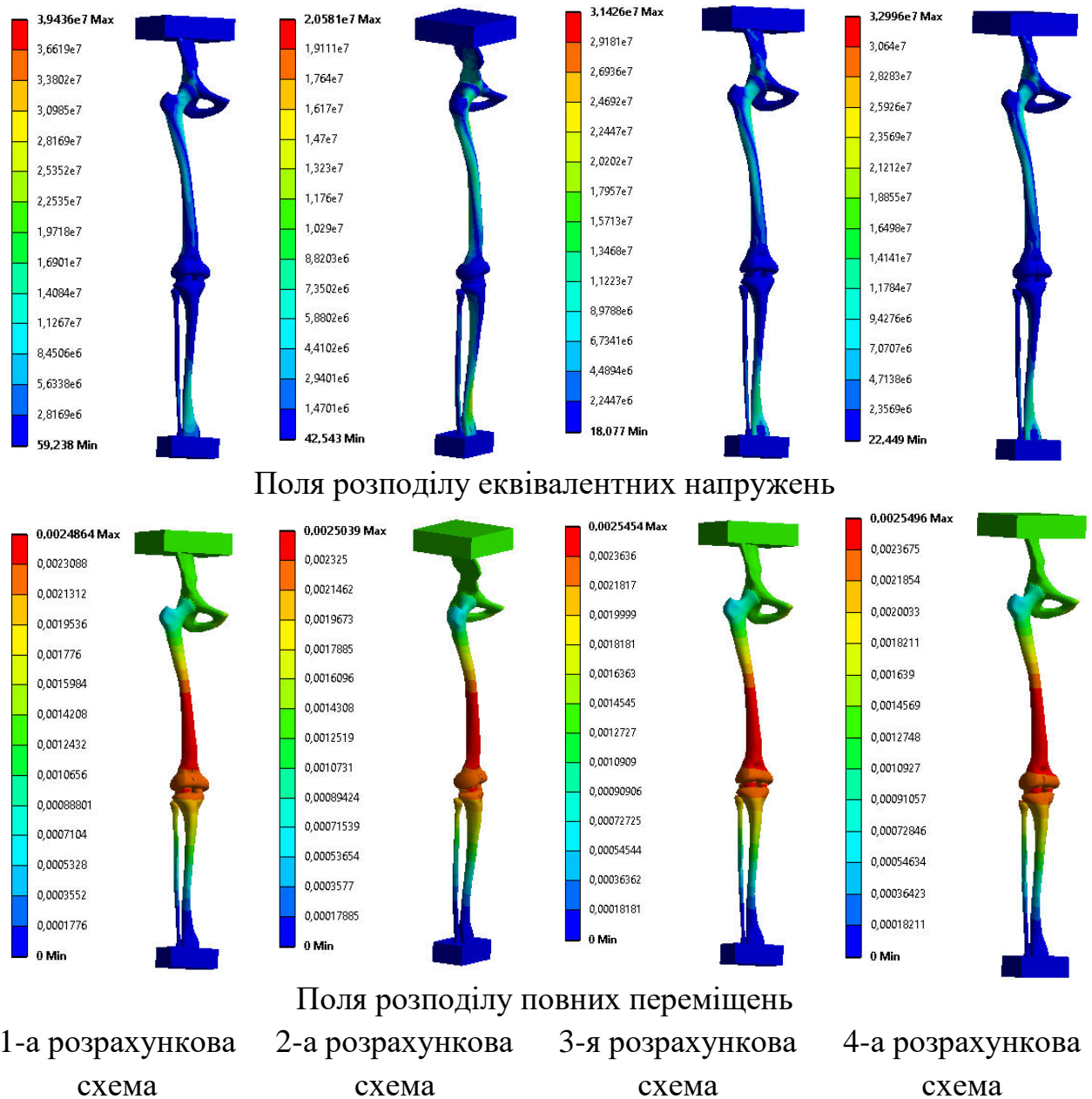
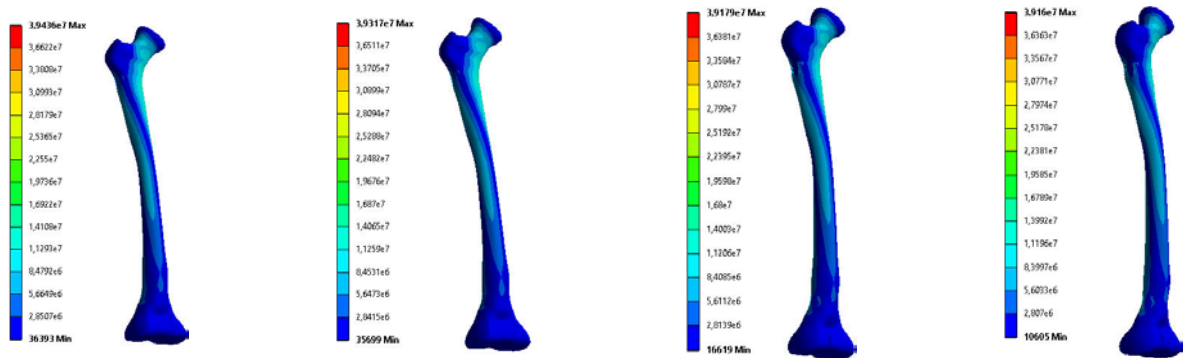
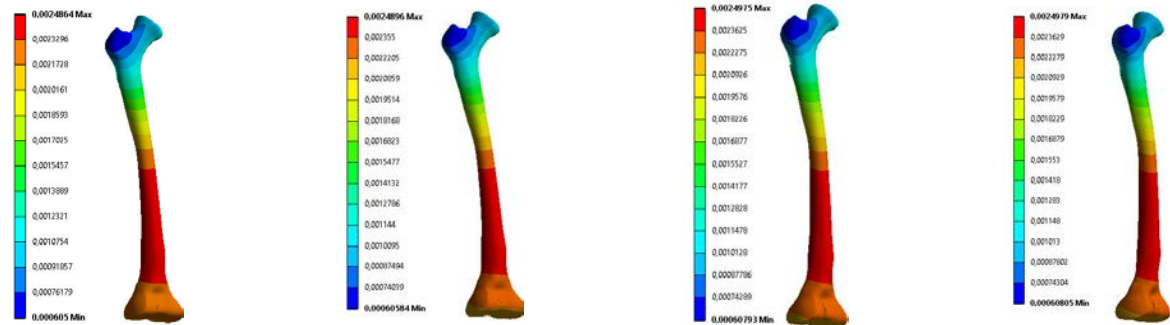


Рис. 5.11. Поля розподілу еквівалентних напружень і повних переміщень - повна модель (3-я розрахункова група)

Поля розподілу еквівалентних напружень розглянутих елементів, які відповідають ушкодженим тканинам наведені на рис. 5.17–5.19 для усіх розрахункових груп, відповідно.



Поля розподілу еквівалентних напружень



Поля розподілу повних переміщень

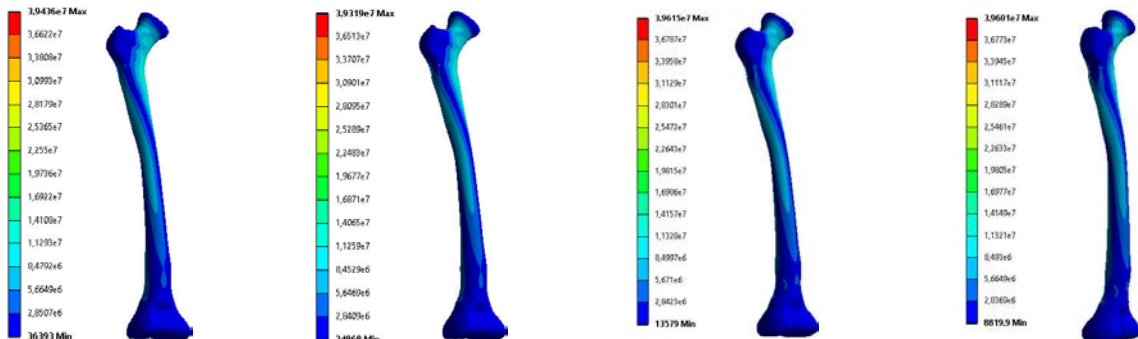
1-а розр. схема

2-а розр. схема

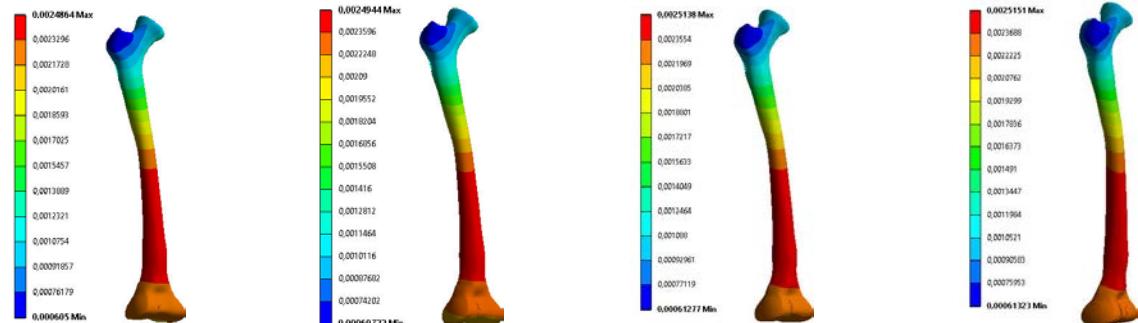
3-я розр. схема

4-а розр. схема

Рис. 5.12. Поля розподілу еквівалентних напружень і повних переміщень - стегнова кістка (1-а розрахункова група)



Поля розподілу еквівалентних напружень



Поля розподілу повних переміщень

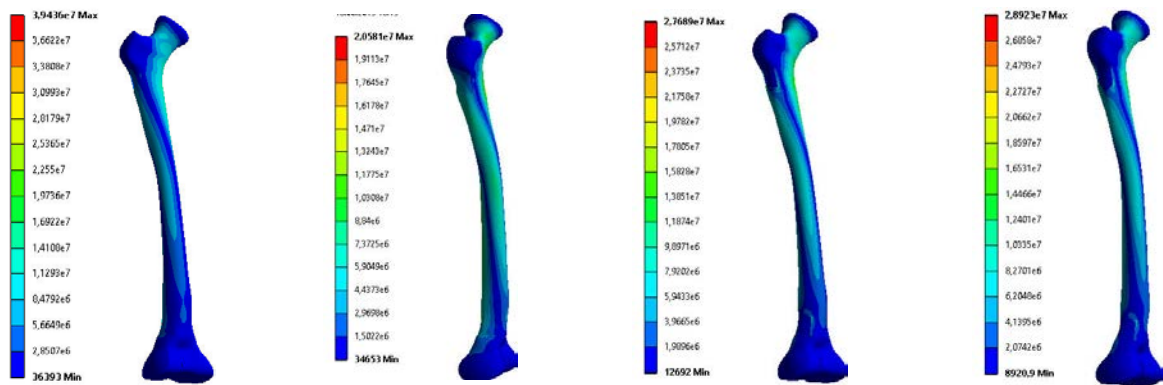
1-а розр. схема

2-а розр. схема

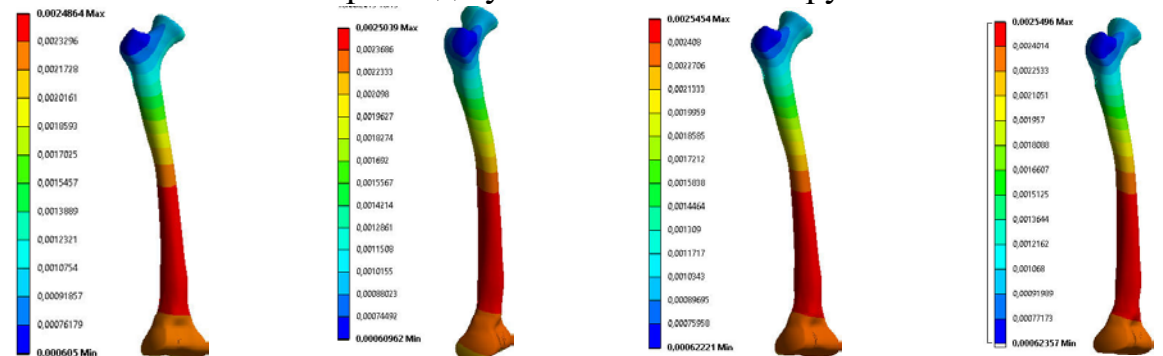
3-я розр. схема

4-а розр. схема

Рис. 5.13. Поля розподілу еквівалентних напружень і повних переміщень - стегнова кістка (2-а розрахункова група).



Поля розподілу еквівалентних напружень



Поля розподілу повних переміщень

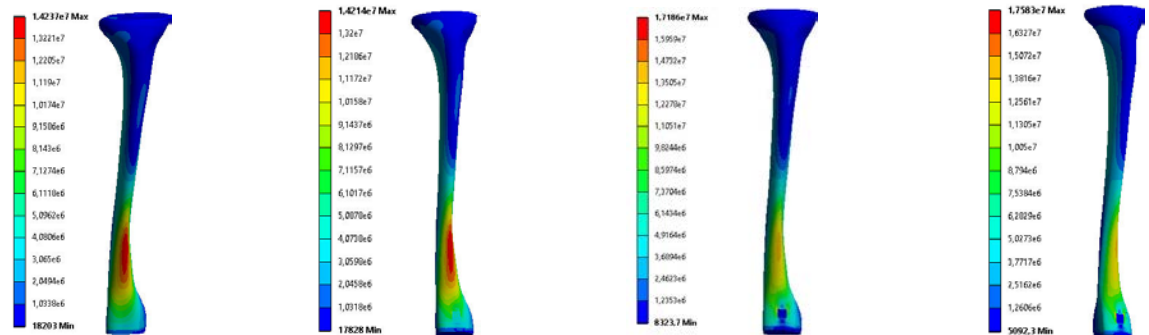
1-а розр. схема

2-а розр. схема

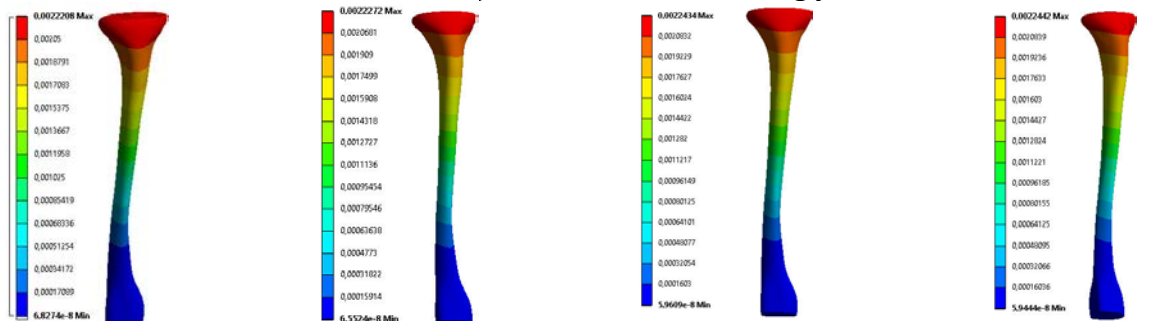
3-я розр. схема

4-а розр. схема

Рис. 5.14. Поля розподілу еквівалентних напружень і повних переміщень - стегнова кістка (3-я розрахункова група).



Поля розподілу еквівалентних напружень



Поля розподілу повних переміщень

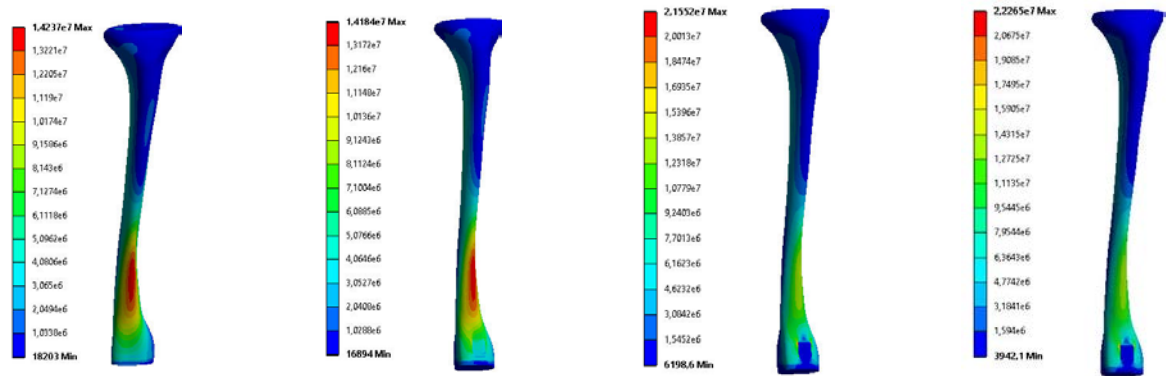
1-а розр. схема

2-а розр. схема

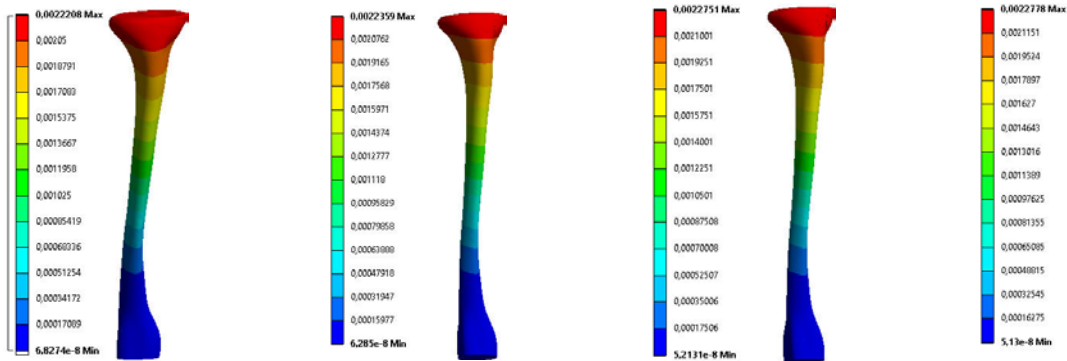
3-я розр. схема

4-а розр. схема

Рис. 5.15. Поля розподілу еквівалентних напружень і повних переміщень - великогомілкова кістка (1-а розрахункова група).

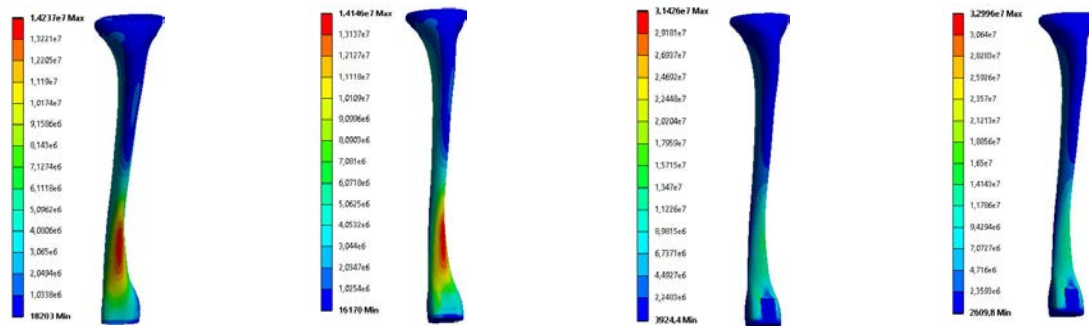


Поля розподілу еквівалентних напружень

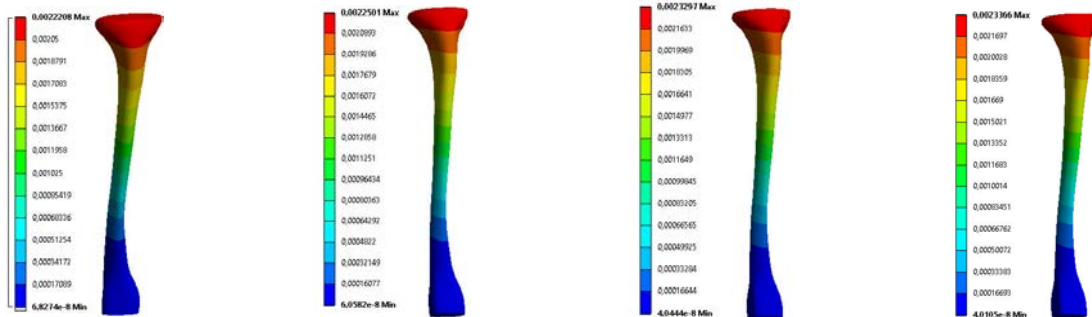


Поля розподілу повних переміщень

Рис. 5.16. Поля розподілу еквівалентних напружень і повних переміщень – великогомілкова кістка (2-а розрахункова група).



Поля розподілу еквівалентних напружень



Поля розподілу повних переміщень

Рис. 5.17. Поля розподілу еквівалентних напружень і повних переміщень – великогомілкова кістка (3-я розрахункова група).

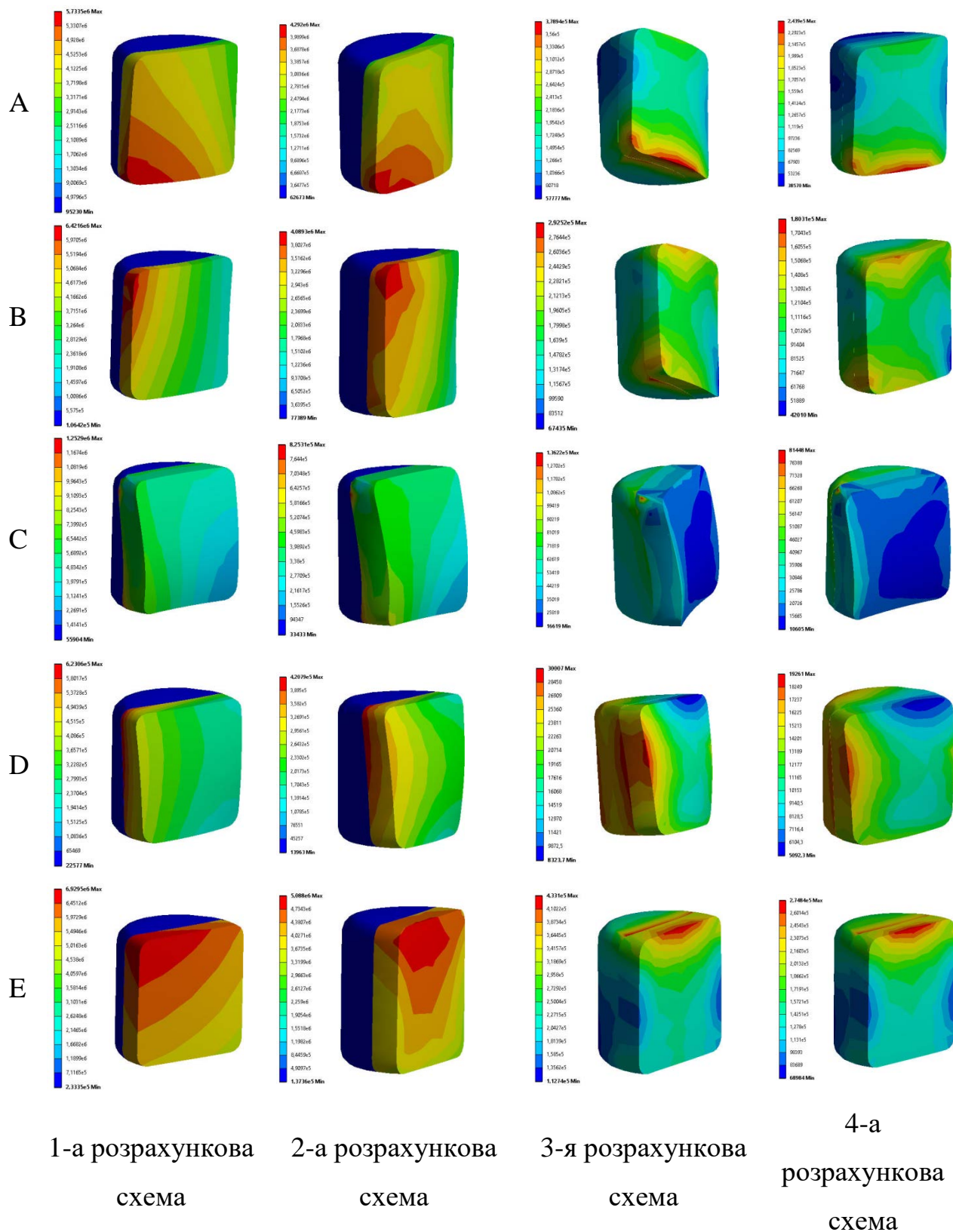


Рис. 5.18. Поля розподілу еквівалентних напружень (1-а розрахункова група).

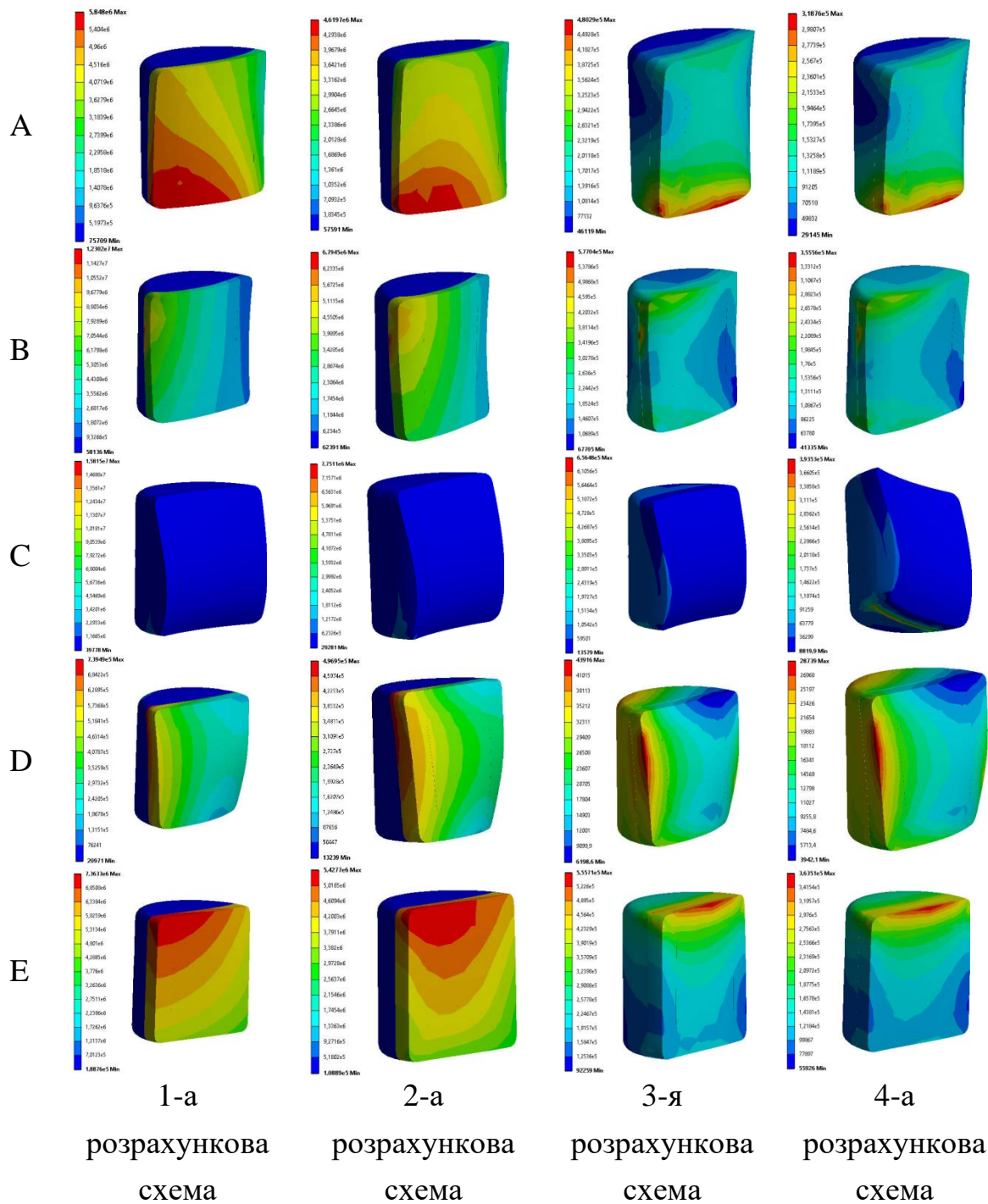


Рис. 5.19. Поля розподілу еквівалентних напружень (2-а розрахункова група).

На рис. 5.20, 5.21 наведені поля розподілу еквівалентних напружень у розглянутих зонах досліджуваної моделі, для всіх розрахункових схем на прикладі 3 розрахункової групи, так як характер розподілу полів має схожий вигляд для усіх розрахункових груп.

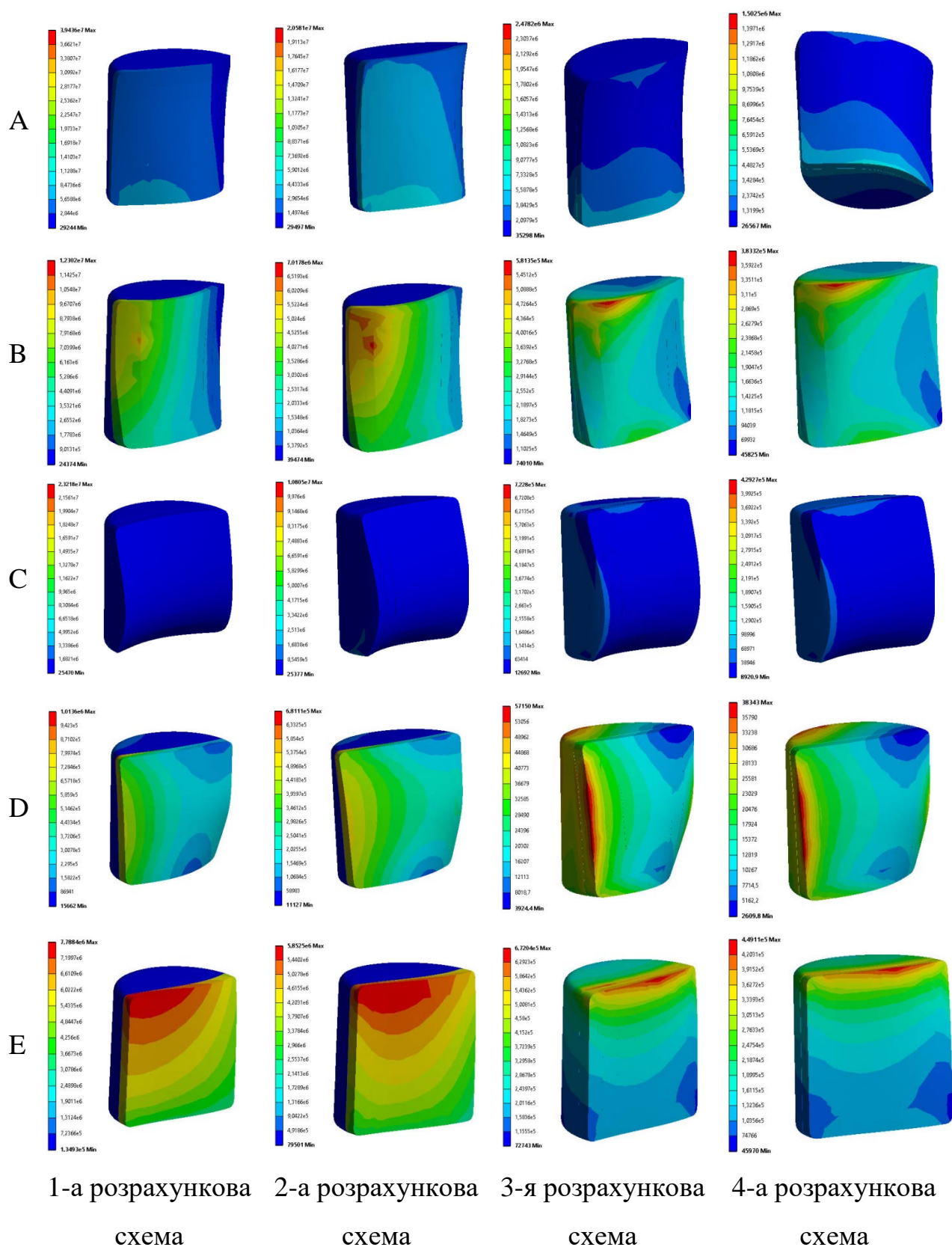
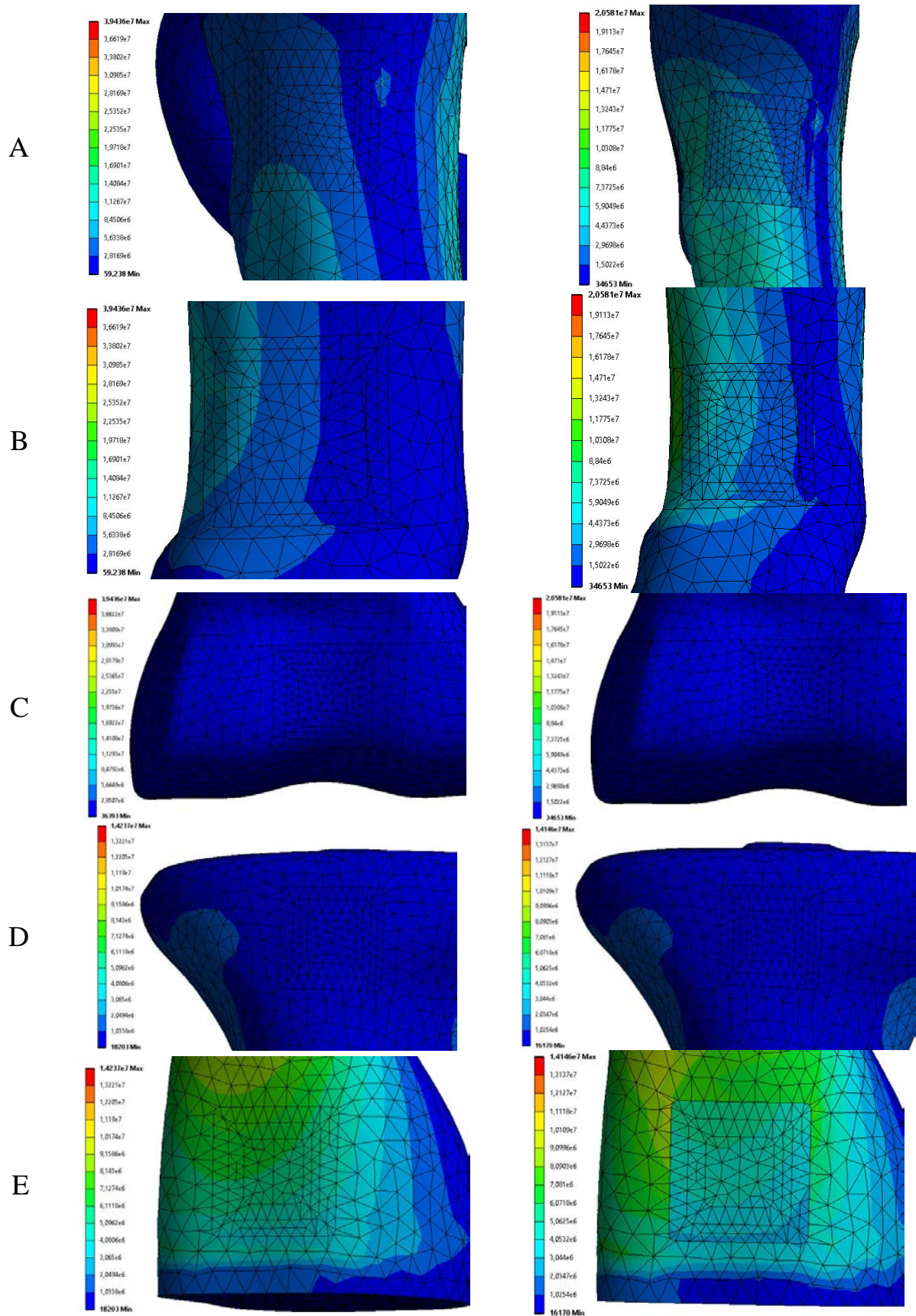


Рис. 5.20. Поля розподілу еквівалентних напружень (3-я розрахункова група).



1-а розрахункова схема

2-а розрахункова схема

Рис. 5.21. Поля розподілу еквівалентних напружень (3-я розрахункова група)

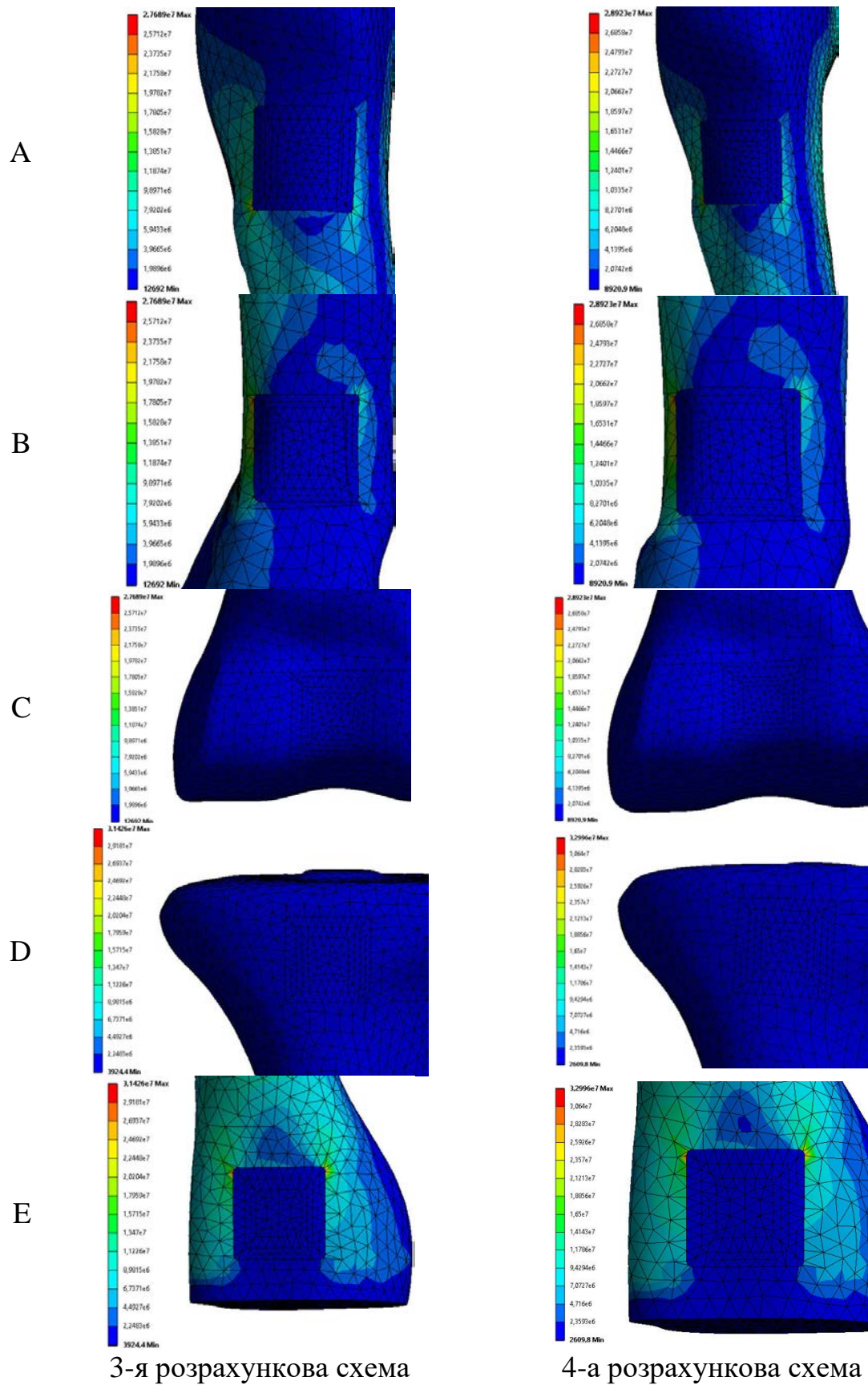


Рис. 5.22. Поля розподілу еквівалентних напружень (3-я розрахункова група).

Таким чином, у результаті виконаного математичного моделювання методом кінцевих елементів можна зробити висновки:

1. Створено параметричну модель, яка описує результат хірургічного втручання із заміщенням пошкоджених тканин елементами, які виготовлені з різних типів біоскла.

2. З аналізу отриманих значень напружень у стегновій кістці видно, що рівні напруження показали близькість для 1-ї та 2-ї розрахункових груп, відмінності склали менше 1 %, а для 3-ї розрахункової групи – 30 % для усіх розрахункових схем відповідно.

3. З аналізу отриманих значень напружень у великогомілковій кістці видно, що рівні напружень для 1-ї розрахункової групи склали 16 %, для 2-ї розрахункової групи – 36 %, а для 3-ї розрахункової групи – 56 % для всіх розрахункових схем відповідно.

4. З аналізу отриманих максимальних значень еквівалентних напружень, отриманих для всіх розрахункових груп, видно, що вони не перевищують максимальних допустимих, оскільки для кортикальної кістки вони складають 160 МПа [14].

5. З аналізу отриманих напружень для елементів виконаних із біоскла, видно, що напруження в імплантатах із АС3-5 вищі на 40 %, ніж у імплантатах із БС-11.

6. Розгляд отриманих значень повних переміщень для всіх розрахункових груп та відповідних схем, показали невідповідність, яка істотно менша 1 %.

Таким чином, за підсумками даних досліджень можна зробити висновки, які свідчать про ефективне використання імплантатів, виконаних із різних типів біоскла АС-5 і БС-11 у хірургічному лікуванні із заміщенням дефектів кістки.

За матеріалами розділу опубліковано:

[94] Ткачук, М. А., Вертельник, О. В., Шимон, В. М., Алфелдій, С. П.,

& Пушкеш, І. І. (2019). Чисельне дослідження напружено-деформованого стану ноги людини після оперативного лікування із застосуванням біоскла. *Вісник Національного технічного університету «ХПІ» Серія: Машинознавство та САПР*, 2, 53-67. doi:10.20998/2079-0775.2019.2.06

[104] Шимон, В. М., Ткачук, М. А., **Алфелдй, С. П.**, Веретельник, О. В., & Стойка, В. В. (2019). Чисельне дослідження напружено-деформованого стану нижньої кінцівки у хворих після хірургічного лікування із застосуванням біоскла. *Вісник морської медицини*, 3 (84). 82-90.

РОЗДІЛ 6

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ВИКОРИСТАННЯМ БІОСКЛА

6.1 Тактика лікування хворих із переломами довгих кісток

Тактика лікування постраждалих з переломами кісток кінцівок та дефектами кісткової тканини полягає в збалансованому поєднанні як консервативних, так і хірургічних методів лікування. Зазвичай дефекти кісткової тканини виникають при високоенергетичній травмі. До них відносяться переважно переломи типу В3 та С за класифікацією АО/ASIF. Такі переломи супроводжуються не тільки важкою травмою кісткової тканини, а і контузією м'яко-тканинних структур, що відображається як на загоєнні післяопераційної рани, так і зрощенню перелому. Метою хірургічного лікування було заміщення дефекту кісткової тканини та при пухлинах, а також при несправжніх суглобах, де використовувалось АСЗ-5 для пластини з ушкодженням зовнішньої фіксації кістки. При багатоуламкових діафізарних та метафізарних переломах намагались досягти відносної стабільності перелому, і тільки в випадку внутрішньосуглобових переломів використовували принципи досягнення абсолютної стабільності. А також в місце дефекту імплантовано, вже відомо в лікуванні різного роду імплантати, які є в сучасному світі, але з метою оптимізації призначається медикаментозна терапія, а також для стимуляції регенерації назначається фізико-функціональні методи. Для оптимізації процесу кісткоутворення призначали препарати, в складі яких міститься кальцій, у пацієнтів без вираженого остеопенічного синдрому додаткових препаратів кальцію не назначали, хоча й рекомендували дотримуватись дієти зі збільшеним вмістом кальцію. У пацієнтів з остеопенічним синдромом призначали кальцемін, кальцій-D3 Нікомед, а також інгібітори остеокластів та інші, проте доза препаратів кальцію зменшувалась у відповідності з назначенням препаратів остеогенону або остеопро. При сповільненій консолидації кісткових відламків

та в після операційному періоді та таких, де було нами виявлено сповільнення консолідації на рентгенограмах та КТ, то таким хворим призначали Остеогенон. Для контролю пацієнти приходили через 1,5 міс., а надалі – за необхідністю.

Роль медикаментозної терапії у лікуванні пацієнтів з переломами прямо корелює з енергією виникнення травми, і у хворих з переломами типу С та дефектами кісткової тканини досягає свого максимуму. Проте виникнення побічних реакцій, алергізація організму, непереносимість препаратів, негативний вплив на інші органи і системи значно обмежують їх використання. У таких хворих значне місце посідають фізіо-функціональні методи лікування. Ми використовували їх у різних комбінаціях у всіх пацієнтів, проте до вибору підходили диференційно. Одним з найбільш часто застосовуваних методів була магнітотерапія. Перевагою методу є простота використання та невелика кількість протипоказів, а також позитивний ефект на стимуляцію кровообігу в ураженому сегменті та стимуляція репаративних процесів. У ранньому післяопераційному періоді з метою стимуляції ангиогенезу та при гіпертрофічному хибному суглобі назначали високочастотну електротерапію. За відсутності протипоказань з боку серцево-судинної та інших систем призначали: – електротерапію. Зазвичай назначали електрофорез з мінералами для нормалізації загоєння перелому у віддаленому післяопераційному періоді на етапі перебудови кісткового трансплантату. Електрофорез з судинними препаратами назначали при сповільненій консолідації кісткових відламків та початкових ознаках утворення гіпертрофічного хибного суглобу. При сповільненій консолідації кісткових відламків назначали ультразвукову терапію та гіпербаричну оксигенацію в поєднанні з баротерапією. Масаж м'язів кінцівок призначали курсами на стадії перебудови кісткового регенерату та при необхідності відновлення рухів у суміжних суглобах. Мануальну терапію застосовували виключно при хибних суглобах. Лікувальну фізкультуру назначали згідно зі стадійністю протікання травматичної хвороби з першого дня поступлення в

стаціонар. Хворі, які лежали з ускладненнями з супутніми захворюваннями для профілактики запальних процесів у легенях назначали «дихальну гімнастику», надування шарів.

Перший період ЛФК проводили до стабілізації перелому, після чого переходили до другого періоду з використанням лікувальної гімнастики, в основному спрямованої на навчання дозованого навантаження ушкодженої кінцівки до максимально наближених фізіологічних величин та відновлення функції суглобів. Третій період та механотерапію застосовували на етапі реабілітації.

Потенційні репаративні можливості кісткової тканини при високоенергетичній травмі та дефектах кісткової тканини є зниженими і напрямку залежать від місцевих біомеханічних умов. Репаративна регенерація у кістковій рані реалізується постійною перебудовою кісткової тканини через процеси розсмоктування та новоутворення кісткової маси. Зниження остеогенної активності прямо корелює з терміном від моменту ушкодження. Створення оптимальних місцевих біомеханічних умов є запорукою загоєння перелому, тому показання до оперативної лікувальної тактики є абсолютними.

Показаннями до повторного оперативного втручання були сповільнена консолидація кісткових відламків, інфікування перелому, міграція та невірно обраного фіксатора, порушення технології остеосинтезу, використання застарілих, саморобних та несертифікованих імплантатів – тобто при відсутності стабільності в системі «кістка – імплантат» та в системі «кістка – кістка».

Під нашим клінічним спостереженням перебувало 17 хворих з переломами довгих кісток і дефектами кісткової тканини. Переломи великогомілкової кістки було в 9 випадках. Під час надходження хворих до клініки переважно відмічали: виражений набряк м'яких тканин, гематоми синці та садна в травмованому сегменті, патологічну рухливість кісткових фрагментів, деформацію сегмента на рівні ушкодження, анатомічне

укорочення довжини сегмента, проєкційне укорочення. Нейропатію малогомілкового нерва спостерігали у 1 випадку. 6 пацієнтів доставлені з районних лікарень, де їм проводилось лікування методом скелетного витягнення та наступної фіксації гіпсовою пов'язкою для транспортування в клініку. У 2 пацієнтів фіксація кісткових відламків було проведена з використанням апарату зовнішньої фіксації на стержневій основі. Хворих було доставлено у терміни від 2 до 14 днів від дня травми. 5-ом пацієнтам із переломами великогомілкової кістки був застосований остеосинтез пластинами та заповненням дефекту біосклом. Біологічні чинники, що стимулюють чи оптимізують репаративний остеогенез, у цій клінічній групі інтраопераційно не застосовувались. Основним принципом оперативного лікування переломів кісток було відтворення адекватних біомеханічних умов (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Розподіл пацієнтів за локалізацією перелому та способом фіксації

Локалізація	Способи остеосинтезу		
	накістковий	Інтрамедулярний блокуючий	компресійно- дистракційний
Великогомілкова кістка	5	3	1
Плечова кістка	3	-	—
Стегнова кістка	4	1	—
Усього	12	4	1

Клінічний приклад 1

Хворий М., 37 років, госпіталізований в клініку з діагнозом: закритий уламковий перелом дистального епіметафіза обох кісток правої гомілки зі зміщенням відламків (рис. 6.1, а).

Після виконання рентгенографії зони травми та органів грудної клітки, клінічних аналізів крові та сечі, біохімічного аналізу хворому виконано хірургічне втручання: відкрита репозиція відламків велико- та

малогомілкової кісток правої гомілки з внутрішньою фіксацією та пластикою дефекту біосклом (рис. 6.1, б).

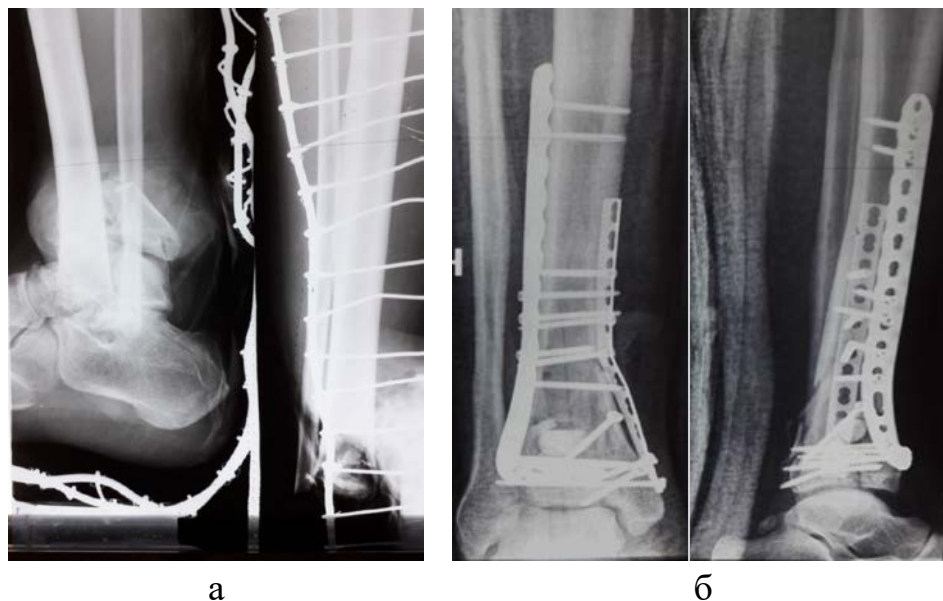


Рис. 6.1. Рентгенограми хворого М. на момент госпіталізації (а) та після операції в прямій та бічній проекціях (б).

Для цього пацієнта був вибраний склокристалічний кальцій-фосфатний матеріал БС-11, оскільки було необхідно встановлювати його в дистальний метафіз великогомілкової кістки, який за результатами математичного моделювання з використанням методу скінченних елементів виявився найбільш навантаженою зоною. Водночас, як показали експериментальні дослідження на тваринах, матеріал БС-11 міцніше тримався в кістці на ранніх термінах спостереження, сприяв кісткоутворення, добре інтегрувався в кістку і, на відміну від АСЗ-5, залишався не крихким протягом всього експерименту. Саме такий матеріал відповідає вимогам до імплантаційних матеріалів, які передбачено застосувати у більш навантажених ділянках скелета. Матеріал у вигляді блоку після стерилізації під час операції встановлювали в дефект великогомілкової кістки (рис. 6.2).

Післяопераційний період перебігав без ускладнень, післяопераційна рана загоювалась первинним натягом, шви було знято на 14 день після операції. Гіпсовий ортез використаний у перші 14 днів після операції з метою

зменшення больового синдрому. З другого дня після операції хворий почав рухи в колінному суглобі, з 14 дня – рухи в надп'яtkово-гомiлковому суглобі.

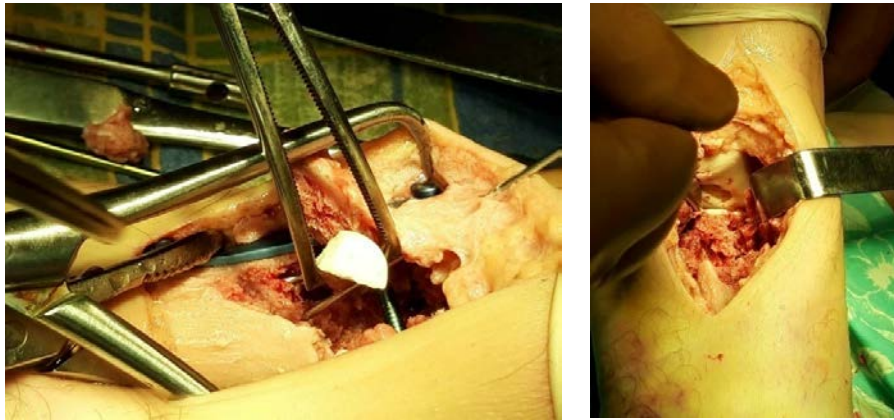


Рис. 6.2. Використання біоскла під час хірургічного втручання.

У подальшому хворий виконував надані йому рекомендації щодо рухового режиму та навантаження на кінцівку. Під час контрольного огляду через 16 тижнів з моменту хірургічного втручання на рентгенограмі зареєстровано зрощення відламків кісток (рис. 6.3).



Рис. 6.3 Фотовідбиток рентгенограми хворого М. через 16 тижнів після операції в прямій та бічній проекціях.

Переломи плечової кістки спостерігали у 3 хворих. Клінічними проявами були виражений набряк кінцівки, виражені підшкірні гематоми,

«патологічна рухливість», проекційне та абсолютне укорочення сегмента. У одного пацієнта відмічали нейропатію променевого нерва. Хворі доставлені в клініку через 1-7 днів після травми, уражений сегмент фіксувався гіпсовими пов'язками або шинами Крамера. Для створення адекватних біомеханічних умов використовували заглибний накістовий остеосинтез пластинами.

Клінічний приклад 2

Хворий Н., 42 роки, госпіталізований із діагнозом: закритий внутрішньосуглобовий багатовідламковий перелом верхньої третини правої плечової кістки зі зміщенням відламків (рис. 6.4)

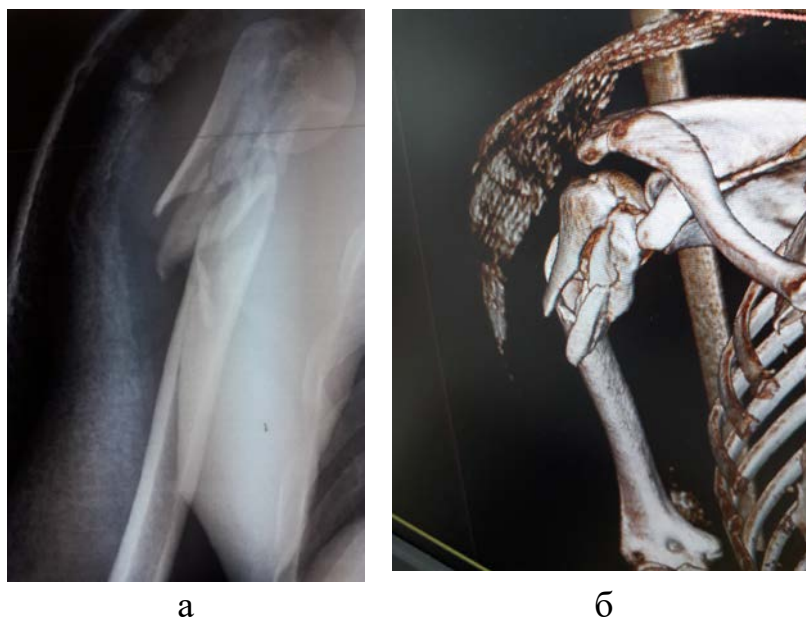


Рис. 6.4. Фотовідбиток рентгенограми (а) та 3D-реконструкції (б) перелому хворого Н., 42 роки на момент госпіталізації.

Після необхідного клініко-рентгенологічного обстеження пацієнтові виконано відкриту репозицію перелому правої плечової кістки з внутрішньою фіксацією накістковим фіксатором та пластиком дефекту біосклом (рис. 6.5, а). Післяопераційний період перебігав без ускладнень, рана загоїлась первинним натягом. Хворого виписано зі стаціонару на 7 день після операції. У подальшому хворий утримував руку на косиночній пов'язці та виконував надані йому рекомендації щодо рухового режиму – щадні рухи

в плечовому суглобі без навантаження. У хворого зберігався больвий синдром. Під час контрольного огляду за 3 місяці з моменту хірургічного втручання відмічалися ознаки кісткової мозолі (рис. 6.5, б). Під час виконання хірургічного втручання пацієнтові в дефект плечової кістки встановлено СКМ АСЗ-5 у вигляді блоку (рис. 6.6).

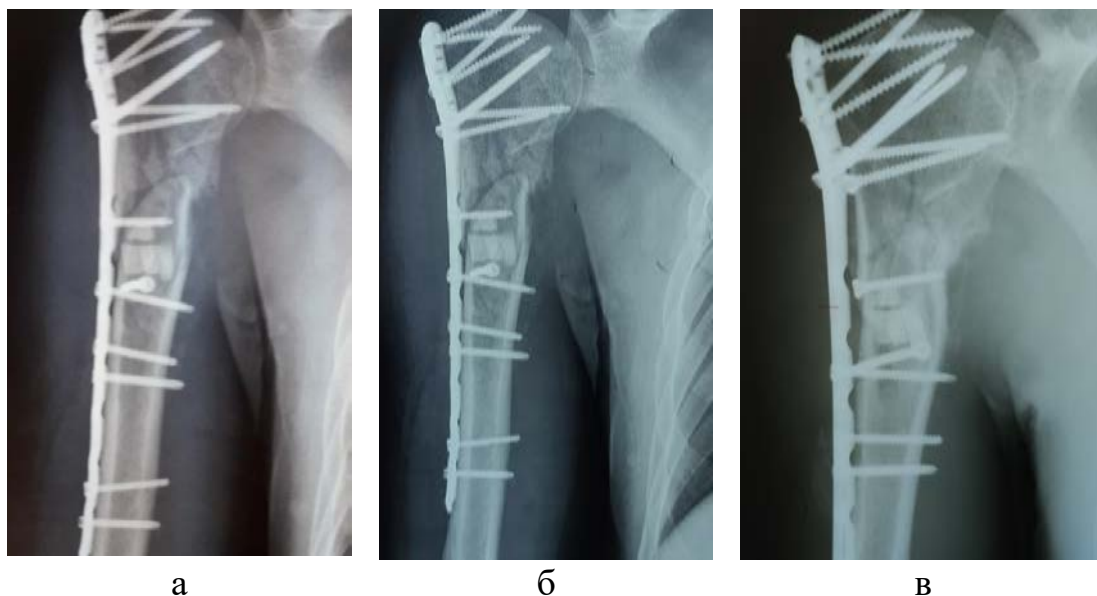


Рис. 6.5. Рентгенограми хворого Н., 42 роки після хірургічного втручання (а), через 3 міс. (б), 4 міс. (в).

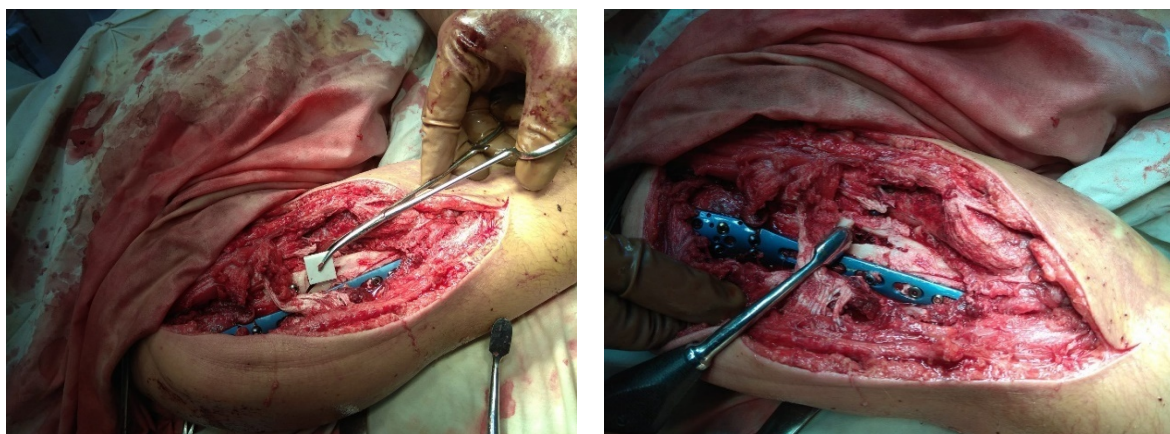


Рис. 6.6. Етапи встановлення біоскла в дефект плечової кістки пацієнта Н., 42 роки

Через 4 міс. після операції на контрольних рентгенограмах відмічено ознаки консолідації перелому, нечіткість контурів імплантата з біоскла, що

вказувало на його остеоінтеграцію (рис 6.5, в). Функція кінцівки відновлена частково, відведення руки до 90°. Результат оцінено як задовільний.

Переломи стегнової кістки було у 5 клінічних спостереженнях. Зазвичай мала місце високоенергетична травма, переважно ДТП та падіння з висоти. У хворих даної групи переважали переломи метаепіфізарної ділянки. При поступленні в клініку у хворих відмічалось набряк, патологічна рухомість та деформація сегмента, порушення вісі кінцівки, підшкірні гематоми, гемартрози. Хворі доставлені в клініку через 0-12 днів після травми. У хворих доставлених з районних лікарень попередньо використовувався скелетний витяг. У передопераційному періоді проводились протишоківі засоби, корекція гемодинамічних показників, компенсація супутніх захворювань. За потребою виконували мультиспіральну КТ для кращої візуалізації перелому та з метою подальшого планування оперативного втручання. За допомогою даного методу нами були виявлені імпресійні дефекти губчастої кістки та зони з наявністю великої кількості дрібних фрагментів.

Хірургічні втручання проводили під загальним знеболюванням або спинномозковою анестезією. У всіх хворих застосовано латеральний міжм'язовий міжневральний доступ до стегнової кістки.

Метою хірургічних втручань було виконати абсолютну стабільність внутрішньосуглобових фрагментів, відносну стабільність складних переломів метафізарної ділянки та провести пластику дефектів кісток з використанням біоскла.

Для проведення остеосинтезу використовували заглибний остеосинтез передмодельованими дистальними стегновими пластинами.

Результати лікування переломів довгих кісток обчислювались за методикою, описаною у підрозділі 2.3.3.

Результати лікування хворих з переломами кісток та дефектами кісткової тканини, наведені в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Результати лікування хворих з переломами кісток та дефектами кісткової тканини

Локалізація	Результати лікування					
	добрі		задовільні		незадовільні	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Плечо	2	11,76	-	35,29	1	5,88
Стегно	2	11,76	2	11,76	-	
Гомілка	6		2	11,76	1	5,88
Усього	10	58,82	4	23,53	2	11,76

Таким чином, показами до використання біоскла при переломах довгих кісток є імпресійні дефекти, а також ділянки з багатовідламковими переломами з наявністю великої кількості фрагментів менше 1 см.

6.2 Лікування хворих із пухлинами довгих кісток

Вік хворих у другій дослідній групі коливався від 18 до 44 років. Серед хворих більшість складали чоловіки – 3 (75,0 %).

Гігантоклітинна пухлина (ГКП) діагностована у 2 пацієнтів, енхондрома – у 2.

Рентгенографічне обстеження здійснювали у двох проекціях на мемнт госпіталізації та відразу після операції. Надалі рентгенологічні дослідження хворим проводили через 1, 3, 6 міс. і через рік. В окремих випадках здійснювали КТ.

Діагноз у всіх випадках підтверджений гістологічними дослідженнями.

Найчастіше мали місце ураження стегнової кістки– 50,0%, великогомілкової – 25,0 %, плечової кістки – 25,0%.

Хірургічні втручання при доброякісних пухлинах проводили з повною резекцією новоутвореної тканини шляхом формування вікна в кістці

необхідного розміру. Якщо було необхідно, то проводили експрес-біопсію для встановлення діагнозу та обсягу хірургічного втручання. Біоскло у вигляді гранул або пластинки намагаючись зробити як найщільніший контакт між кісткою та біосклом, що дуже необхідно для подальшої перебудови трансплантату та формування кісткового блоку.

При наявності дефекту, що займає більше ніж $\frac{1}{4}$ сегмента, та супроводжується суттєвим стоншенням кортикального шару кістки ми використовували додаткове шинування кістки накістковими фіксаторами.

Клінічний приклад 3

Хворий П., 34 роки, доброякісна ГКП нижньої третини лівої стегнової кістки (рис. 6. 7).



Рис. 6.7. Фотовідбиток рентгенограми та МСКТ хворого П. на момент госпіталізації.

Було проведено біопсію в зоні пухлинної деструкції, де після гістологічного дослідження встановлено доброякісну пухлину. Другим етапом проведено хірургічне втручання: резекція пухлини і заповнення біосклом на всю порожнину, але перед резекцією нам вдалося так надкістнично резектувати в області деструкції у вигляді букви «П», і де після заповнення порожнини біосклом нами було запломбовано «П» трансплантатом (рис. 6.8). Оскільки пслірезекційний дефект був

розташований в нижній третині стегнової кістки, пацієнтові для пластики обрано матеріал АСЗ-5. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Шви були зняті на 12 день. Рана загоїлась первинним натягом. Навантаження хворому було рекомендовано давати через 1 місяць.

Через 1 міс. на контрольних рентгенограмах виявлено відсутність міграції біоскла немає, «П» подібний трансплантат зростається з кістковою частиною. Болей не було, рани не турбували, тобто шов не турбував. Хворий сам попросився, що він відчуває, що може навантажувати кінцівку.



Рис. 6.8. Фотовідбиток рентгенограми хворого П. після хірургічного втручання.

Через 3 місяці у хворого відмічено значне прискорення біодеградації біоскла, що відбувається за рахунок остеогенних властивостей кістки. Хворому було запропоновано контрольний огляд через 1 рік. На рентгенограмі через 1 рік відмічаємо виражену перебудову трансплантату з біоскла (АСЗ-5) з поступовим заміщенням їх кістковою тканиною.

У хворих з пухлино подібними захворюваннями відмічались добрі результати лікування, ускладнень як у ранньому так і у пізньому періодах не було рецидивів. У всіх хворих відмічалось повне відновлення функції кінцівки, больовий синдром регресував. Хворі повернулись до звичного образу життя.

6.3 Лікування пацієнтів із несправжніми суглобами

Несправжні суглоби після перелому кісток відмічали у 3 хворих. За ступенем «остеогенної» активності регенеративні процеси при хибному суглобі розподіляються на гіпертрофічні, гіпотрофічні та атрофічні

Гіпертрофічні хибні суглоби характеризуються збереженою остеогенною активністю, зниженням васкуляризації, «розростанням» кісткової тканини на кінцях кісткових відламків, періостальною реакцією, а також наявністю в міжвідламковій щілині фібрознохрящової тканини. Клінічно «патологічна» рухливість невиразна та безболісна, іноді і частково збережена опороздатність. Тактика хірургічного лікування полягала в економній резекції тканин міжвідламкової щілини, розкритті кістково-мозкових каналів, заповненні дефектів кісткової тканини остеопластичним матеріалом та досягненню максимальної стабільності в даній ділянці. У одного хворого з гіпертрофічним хибним суглобом великогомілкової кістки був застосований апарат зовнішньої фіксації на шпигевій основі в режимі надмірної компресії. Одному пацієнту з подібним діагнозом при збереженій вісі кінцівки виконана остеотомія малогомілкової кістки та застосований фіксаційний метод лікування. У хворого з гіпертрофічним хибним суглобом плечової кістки, після інтрамедулярного остеосинтезу, виконано накістковий остеосинтез та економну резекцію фібрознохрящової тканини.

Клінічний приклад 4

Хворий Ф., 45 років, діагностований гіпотрофічний хибний суглоб кісток правої гомілки (рис. 6.9, а). Після необхідного клініко-рентгенологічного обстеження хворому було проведено оперативне втручання з резекцією хибного суглобу, фіксацією апаратом Ілізарова та пластикою дефекту біосклом (рис. 6.9, б).

У подальшому хворий виконував надані йому рекомендації щодо рухового режиму та навантаження на кінцівку. Під час контрольного огляду за 16 тижнів з моменту оперативного втручання відбулося зрощення

перелому, апарат Ілізарова демонтовано, хворий почав навантаження на кінцівку. Результат оцінений як добрий. (рис. 6.9, в).

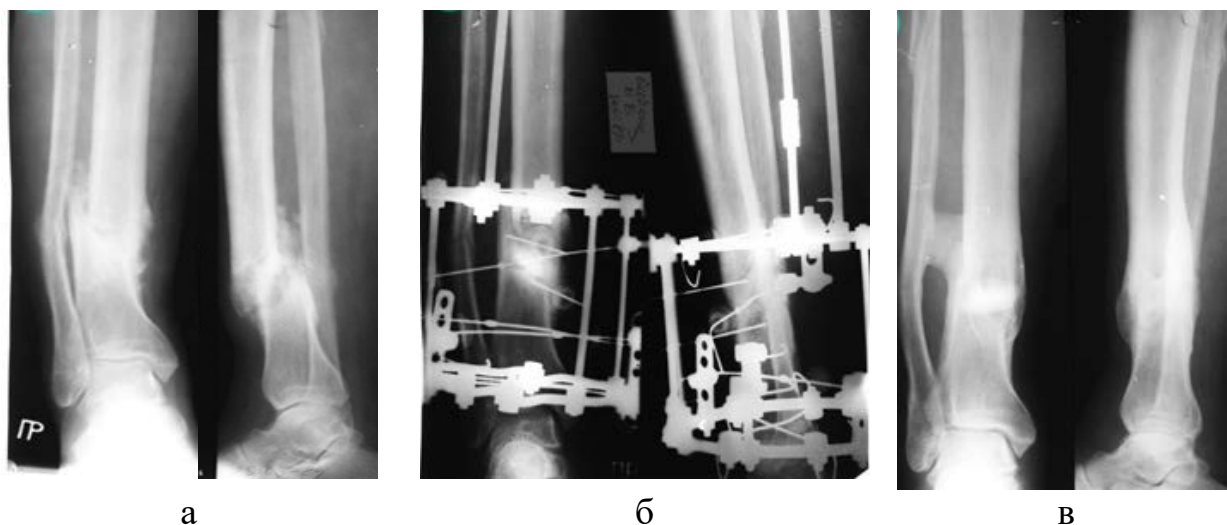


Рис. 6.9. Рентгенограми хворого Ф. на момент госпіталізації (а), після хірургічного втручання (б) та через 16 тижнів після операції (в).

При гіпотрофічних хибних суглобах відмічали зниження репаративного потенціалу, розлади васкуляризації, відсутність «розростань» кісткової тканини на кінцях кісткових відламків. Клінічно «патологічна» рухливість виразна та безболісна, відсутня опороздатність кінцівки, у переважній більшості спостережень відмічали зміщення кісткових відламків. Тактика хірургічного лікування при внутрішніх способах остеосинтезу полягала у видаленні міжвідламкових тканин, відкритті кістковомозкових каналів з метою стимуляції ангіогенезу, декортикації при кутоподібній деформації.

Атрофічні хибні суглоби морфологічно характеризувалися відсутнім репаративним потенціалом, значним зменшенням кровоносних судин, трофічними розладами, зменшенням кісткової маси на кінцях кісткових відламків. Клінічно «патологічна» рухливість різко виразна та безболісна, відсутня опороздатність кінцівки, завжди відмічали зміщення кісткових відламків. Хірургічна тактика полягає у видаленні рубцевої тканини та використанні індукторів та кондукторів репаративного остеогенезу. Важливе значення при заміщенні дефектів має підбір остеопластичного матеріалу.

Остеоіндуктивні властивості біоскла сприяють утворенню кісткової тканини на поверхні матеріалу. Саме стимуляція репаративного остеогенезу та бездоганна фіксація кісткових відламків в режимі компресії можуть бути запорукою задовільного клінічного результату. У всіх клінічних випадках використовували пластику дефектів біосклом.

Результати лікування хворих з хибними суглобами кісток та дефектами кісткової тканини, наведені в табл. 6.3.

Таблиця 6.3

Результати лікування хворих з хибними суглобами кісток з повільною консолидацією відламків

Локалізація	Результати лікування			
	добрі		задовільні	
	абс.	%	абс.	%
Гіпертрофічний	1	33,3	–	–
Гіпотрофічний	1	33,3	–	–
Атрофічний	–	–	1	33,3
Усього	2	66,6	1	33,3

Таким чином, лікування пацієнтів з хибними суглобами цілком залежить від ступеню остеогенності і є суто хірургічними. Вибір оптимального способу остеосинтезу залежить від можливості відтворення анатомо-функціональної відповідності між кістковими фрагментами. При атрофічних хибних суглобах, де завжди відсутні ознаки репаративного остеогенезу обов'язковим є інтраопераційне застосування біологічних чинників стимуляції остеорепарації та за показаннями – різке зниження кісткової маси на кінцях кісткових відламків їх атрофія, необхідним є використання АСЗ-5 імплантата в кісткову тканину з відмінними остеоіндуктивними та остеоіндуктивними властивостями. Цим вимогам відповідає наш матеріал АСЗ-5 (біоскло), яке має всі чинники для стимуляції остеогену кістки. У хворих з гіпертрофічними хибними суглобами де

потенційні репаративні можливості кісткової тканини збережені в повній мірі доцільним є щадна хірургічна тактика, економна резекція, у разі використання внутрішнього способу остеосинтезу – мінімальна декортикація.

Проведений аналіз дослідження біоскла (АСЗ-5, БС-11) в експерименті на білих лабораторних щурах та використання в клінічній практиці. Отримані дані свідчать про добру переносимість препарату, відсутність алергічних та токсичних реакцій, та добрі остеоіндуктивні та остеокондуктивні властивості. Матеріал добре зарекомендував себе при лікуванні дефектів кісток травматичного та пухлинного походження та при несправжніх суглобах може використовуватись окремо. Механічні характеристики матеріалу дозволяють здійснювати компресію в місці перелому та отримувати оптимальні умови для протікання репаративної регенерації, що підтверджено експериментально.

Використання біоскла (АСЗ-5, БС-11) у вигляді гранул або пластинчатого характеру забезпечує щільне заповнення дефектів кісткової тканини з різними розмірами. Проміжки між частинами біоскла (АСЗ-5, БС-11) не є перепорою для міграції клітин, транспорту поживних речовин, а також течії фізіологічних рідин, що зумовлює проростання кісткової тканини між гранулами та блоками біоскла (АСЗ-5, БС-11), та формування міцного кісткового матриксу, що прискорює біодеградацію. Пластинчата форма матеріалу є оптимальною для збільшення механічних характеристик біоскла (АСЗ-5, БС-11) та може витримувати сильні навантаження, що необхідно для регенерації кісткової тканини.

Використання біоскла (АСЗ-5, БС-11) у хворих з різноманітною патологією опорно-рухового апарату, особливо при травмі та пухлинних захворюваннях довгих кісток кінцівок є ефективним методом, через малий час появи рентгенологічних ознак osteointegraції біоскла (АСЗ-5, БС-11) та його біодеградації, що залежить:

- від хімічного складу, структури та об'єму біоскла (АСЗ-5, БС-11);

- стан кісткової тканини, що залежить від віку хворого та структурно-метаболических показників;

- при пластиці дефектів кісток біосклом (АСЗ-5, БС-11) немає потреби в використанні металічних конструкцій, особливо при травмі довгих кісток.

Розробляючи алгоритм лікування травматичних дефектів з імплантацією в дефект біоскла (АСЗ-5, БС-11) та фіксацією ми врахували всі фактори, індивідуальні особливості організму та місцеві фактори, які діють в зоні дефекту, врахували також іммобілізацію перелому, а також ступінь зсуву відломків, тому підхід до лікування хворих з травматичними дефектами має бути комплексним, враховуючи всі дані, які нами були розроблені (заміщення дефекту кістки, стабілізація сегменту конструкцією, а також відновлення структури м'яких тканин, корекцію гомеостазу, а також стимуляцію захисних сил та імунної відповіді організму).

В структурі матеріалу по морфологічному дослідженні імплантовано матеріал в кістку щурів, було виявлено, що на початковому етапі відбувається резорбція матеріалу, що здійснюється остеокластами, яка може продовжуватися у дорослої людини до 6 тижнів. Далі настає проміжна фаза (1-2 тижні), яка характеризується переходом від процесів резорбції до формування кісткової тканини за рахунок сполучної діяльності остеобластів. Фаза формування остеогенезу починається з локальної диференціації преостеобластів в особливості в їх міграції в ділянку резорбції.

Паралельно з фізико-хімічними процесами, які можна спостерігати в експериментах «in vitro» у живому організмі на поверхні біоматеріалу проходять біохімічні процеси за участю органічних сполук та живих клітин.

Завдяки високій синтетичній і секреторній активності остеобластів лакуни постійно заповнюються органічною міжклітинною речовиною (відкладається із швидкістю 25–30 мкм/добу) і надалі через 5–15 діб починається мікрокристалізація, середня тривалість процесу всього 20 тижнів.

В дисертації на основі експериментальних та теоретичних досліджень

електронної будови кристалів природничого дослідження було встановлено механізм взаємодії із органічним матриксом нативної кістки, який здійснюється за допомогою водневого зв'язку ОН-групою апатиту і має направлений характер вираженим водневим зв'язком.

Таким чином, було визначено механізм взаємодії гідрокиаптиту кальцію з органічним матриксом нативної кістки. Встановлено, що природні апатити характеризуються наявністю великої кількості дефектів в їх структурі.

Аналізуючи результати досліджень біомеханічного математичного моделювання, а спектрального аналізу визначено, що втрата частини стегнової та великогомілкової кістки людини (умовно «дефект») спричинює перерозподіл напружень, що призводить до змін фізико-механічних властивостей кісткової тканини, а саме до зменшення її міцності. Тому вважається, що найбільші навантаження здатні деформувати неушкоджені ділянки кістки, але при наявності травми досить уражений сегмент, досить часто потребує додаткової стабілізації, а при пухлинах не є таким.

Враховуючи, такі дані нами було розроблено методику імплантації біоскла (АСЗ-5, БС-11) в кістку при травматичних ушкодженнях з допомогою фіксації металевою конструкцією, та імплантації в дефекти при пухлинах, яка не потребує додаткової фіксації, і давала змогу, як в одному так і в іншому випадках, змогу раннього навантаження на кінцівку.

Таким чином завдяки використанню розробленого методу імплантації в дефект біоскла (АСЗ-5, БС-11) при травмі 82,25 % хороших результатів, при пухлинах 100 %, а при несправжніх суглобах довгих кісток досягли 66,6 % більше хороших результатів ніж у групі, де було стандартну імплантацію в дефект.

За матеріалами розділу опубліковано:

[98] Шимон, В. М., Алфелдїй, С. П., Шимон, М. В., Стойка, В. В., & Меклеш, Ю. Ю. (2018). Обґрунтування використання трикальцій фосфатного

препарату в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Літопис травматології та ортопедії*, 3-4 (39-40), 37–40.

[99] Шимон, В. М., **Алфелдій, С. П.**, Шимон, М. В., Стойка, В. В., & Меклеш, Ю. Ю. (2018). Погляди на використання біоскла та кальцій фосфатної кераміки в лікуванні переломів довгих кісток. *Літопис травматології та ортопедії*, (3-4), 158–159.

[103] Шимон, В. М., Меклеш, Ю. Ю., **Алфелдій, С. П.**, Стойка, В. В., & Кочмарь, В. М. (2020). Використання β -трикальційфосфату в складі гранул при лікуванні переломів довгих кісток. *ScienceRise:Medical Science*, 1 (34), 63-67. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.193800>

[110] Шимон, В. М., **Алфелдій, С. П.**, Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Використання біоскла в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Актуальні Проблеми Сучасної Медицини: Вісник Української Медичної Стоматологічної Академії*, 19(3), 95–99. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.3.95>

[111] Шимон, В. М., **Алфелдій, С. П.**, Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Використання біоскла в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Збірник наукових праць Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорона здоров'я»* (22 листопада, рр. 38-39). Полтава

ВИСНОВКИ

1. Перспективним напрямом розробки біосумісних матеріалів для пластики дефектів кісток є створення композиційних сполук, до складу яких входять біоскло та кальцій-фосфатні кераміки, що дасть змогу покращити міцностні властивості імплантатів та зменшити обмеження використання обох видів матеріалів. Але використання склокерамічних матеріалів для пластики дефектів кісток потребує експериментального обґрунтування, зокрема й для визначення міцностних, остеоіндуктивних, остеокондуктивних властивостей та клінічної апробації.

2. На підставі аналітичного дослідження встановлено, що за умов використання стандартних підходів до лікування дефектів довгих кісток кінцева частка незадовільних результатів складає 11,1–36,7 %. На сьогодні не існує «ідеального» матеріалу для пластики дефектів довгих кісток, а вибір трансплантату переважно базується на досвіді хірурга.

3. Згідно з аналізом результатів растрової електронної мікроскопії встановлено, що умови *in-vivo* сприяють осадженню кристалічних фаз аморфного фосфату кальцію та гідроксилапатиту як попередників для формування утворення міжфазного шару гідроксилкарбонат-апатиту на поверхні імплантата, що є запорукою успішної адаптації імплантата в середовищі організму.

4. У результаті експериментального дослідження з використанням методів біохімії та гістології встановлено, що матеріал АСЗ-5 є біосумісним, володіє остеоіндуктивними й остеокондуктивними якостями. У результаті морфологічного дослідження встановлено, остеорапарація навколо циліндричних блоків, виготовлених із склокристалічних кальцій фосфатних матеріалів БС-11 і АСЗ-5 перебігає відповідно до загальновідомих стадій з утворенням кісткової тканини пластинчастої структури на кінцевий термін дослідження (90 діб). Характерною особливістю матеріалу АСЗ-5 є його поступова резорбція з утворенням по периметру та у зовнішніх відділах кісткової тканини та проникненням у внутрішні ділянки тканинної рідини,

малодиференційованих клітини, фібробластів, а на кінцевий термін дослідження (90 діб) — сполучної тканини. Через 90 діб після імплантації в кістковому мозку, який межував із матеріалом імплантата АСЗ-5, виявлено клітини макрофагальної системи, які беруть участь у його утилізації.

5. На підставі виконання біомеханічних досліджень встановлено, що динаміка зміцнення стегнових кісток щурів після імплантації обох видів СКМ (БС-11 та АСЗ-5) відбувається однакового ($p > 0,05$): у перші 2 тижні після операції міцність оперованих кісток нижча за інтактні, а через 4 тижні зафіксовано перевищення міцності оперованих кісток над інтактними. Проте це переважання міцності виявилось статистично значущим (на рівні $p = 0,05$) лише для групи з використанням БС-11.

6. На створених математичних моделях нижньої кінцівки людини визначено, що максимальні еквівалентні навантаження елементів із біосклом не перевищують максимально допустимих для коркової кістки, що свідчить про їхнє ефективне використання під час хірургічних реконструктивних втручань зі заміщенням дефектів кісткової тканини. Напруження в імплантатах із АСЗ-5 вищі на 40 %, ніж у імплантатах із БС-11.

7. Запропонований підхід використання біоскла АСЗ-5 і БС-11 для хірургічного лікування хворих із дефектами кісткової тканини є актуальним та в поєднанні з шинуванням перелому металевими фіксаторами дозволяє раннє навантаження. Завдяки використанню в лікуванні пацієнтів із дефектами довгих кісток біоскла вдалося досягти на 12,18 % більше хороших результатів, ніж у групі, де застосовано стандартні підходи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агаджанян, В. В., Твердохлебов, С. И., Больбасов, Е. Н., Игнатов, В. П., & Шестериков, Е. В. (2011). Остеоиндуктивные покрытия на основе фосфатов кальция и перспективы их применения при лечении политравм. *Политравма*, (3), 5–13.
2. Андрейчин, В. А., & Білінський, П. І. (2014). Системний аналіз оперативного методу лікування діафізарних переломів і фактори впливу на репаративну регенерацію. *Травма*, 6, 59–64.
3. Афонько, А. А., Кириллова, С. А., & Альмяшев, В. И. (2012). Керамические и композиционные наноматериалы на основе ортофосфатов кальция. *Наносистемы: физика, химия, математика*, 3(5), 84–102.
4. Бабич, Е. В., Саввова, О. В., & Брагина, Л. Л. (2010). Перспективные направления синтеза резорбирующих стекол для медицинской отрасли. *Материалы II Международной научной конференции «Наноструктурные – 2010: Беларусь Россия – Украина»* (19-22 октября, pp. 661). Киев: НВК «Комункомплекс Україна».
5. Баринов, С. М. (2010). Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины. *Успехи химии*, 79(1), 15–32.
6. Баринов, С. М., & Комлев, В. С. (2005). *Биокерамика на основе фосфатов кальция*. Москва: Наука, 202 р.
7. Барков, А. В., & Барков, А. А. (2010). Возобновление процессов репаративной регенерации у больных с несрастающимися переломами бедренной кости. *Український морфологічний альманах*, 8(2), 11–13.
8. Безсмертний, Ю. О. (2013). Структурно- функціональний стан кісткової тканини при порушеннях репаративного остеогенезу на фоні гіпергомоцистемії. *Український медичний альманах* (1), 126–128.
9. Белецкий, Б. И., & Свентская, Н. В. (2009). Кремний в живых организмах и биокomпозиционных материалах нового поколения. *Стекло и керамика*, (3), 26–30.

10. Бережной, Е. П. (2010). Гистологическое строение диафиза при имплантации в большеберцовые кости керамического гидроксилапатита и деминерализованного костного матрикса. *Український морфологічний альманах*, 8(3), 13–16.

11. Берченко, Г. Н., Кесян, Г. А., Уразгильдеев, Р. З., Арсеньев, И. Г., Микелайшвили, Д. С., & Болбут, М. В. (2006). Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза. *Acta biomedica scientifica*, (4).

12. Берченко, Г. Н. (2008). Костные трансплантаты в травматологии и ортопедии. *Биоматериалы*, 9(4-5), 14

13. Берченко, Г. Н. (2011). Биология заживления переломов кости и влияние биоконпозиционного наноструктурированного материала Коллапан на активизацию репаративного остеогенеза. *Медицинский алфавит. Больница*, (1), 12-17.

14. Бойко, И. В., Сабсай, А. В., Макаров, В. Б., Раджабов, О. В. (2012). Математическое моделирование напряженно-деформированного состояния системы «кость-имплантат» при межвертельном переломе бедренной кости / *Вісник СевНТУ: Серія: Механіка, енергетика, екологія*, 133/2012, 355–360.

15. Бруско, А. Т., & Гайко, Г. В. (2014). Современные представления о стадиях репаративной регенерации костной ткани при переломах. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*, (2), 5–8.

16. Бурьянов, А. А., Корж, Н. А., & Ошкадеров, С. П. (2008). Металлические материалы для имплантатов ортопедического и травматологического назначения. *Ортопедия, травматология, протезирование*, (3), 5–10.

17. Бурьянов, А. А., Чорний, В. С., Дедух, Н. В., Дубок, В. А., Проценко, В. В., Вакулич, М. В., ... & Лянскорунский, В. Н. (2018). Исследование регенерации кости после заполнения костного дефекта

порошковой формой биостекла. *Літопис травматології та ортопедії*, (3-4), 10–14.

18. Бучилин, Н. В., & Строганова, Е. Е. (2008). Спеченные Стеклокристаллические материалы на основе кальций-фосфатных стекол. *Стекло и керамика*, (8), 8–12.

19. Васидзу, К. (1987). *Вариационные методы в теории упругости и пластичности*. Москва: Мир, 542 р.

20. Вересов, А. Г., Путляев, В. И., & Третьяков, Ю. Д. (2004). Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция. *Российский химический журнал*, 48(4), 52–64.

21. Верещагин, В. И., Кулинич, Е. А., & Хабас, Т. А. (2008). *Керамические и стеклокристаллические материалы для медицины*. Томск: Издательство ТПУ, 151 р.

22. Годована, О. І. (2014). Експериментальне дослідження репаративного остеогенезу з використанням хребця хвостового відділу щура. Частина І. *Новини стоматології*, (1), 99–104.

23. Горбик, П. П., Петрановская, А. Л., Турелик, М. П., Пилипчук, Е. В., Чехун, В. Ф., Лукьянова, Н. Ю., ... & Шевченко, Ю. Б. (2010). Синтез, физико-химические свойства и биоактивность полифункциональных нанокмпозитов для биологии и медицины. *Наносистемы, наноматериалы, нанотехнології*, 8(4), 749–765.

24. Гордеев, Г. Г., Германов, В. Г., & Сотиков, К. В. (2009) Оперативное лечение костей голени с применением ГАП- содержащего материала. *Биоматериалы*, 11, 8-9.

25. Горячковский, А. М. (2005). *Клиническая биохимия в лабораторной диагностике*. Одесса: Экология, 616 р.

26. ГОСТ ISO 10993-14-2011. (2013). *Изделия медицинское. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции керамики*. Москва: Стандартинформ, 13 р.

27. Григорьян, А. С., Набиев, Ф. Х., & Головин, Р. В. (2005). Экспериментально-морфологическое исследование реакции костной ткани на имплантацию углеродсодержащих материалов с инициированной рентгеноконтрастностью. *Стоматология*, 2, 4–9.

28. Гуркин, Б. Е., Абрамчук, Ю. А., & Глыхина, Г. В. (2006). Применение малоинвазивного остеосинтеза при многооскольчатых и фрагментарных переломах длинных трубчатых костей. *Конгресс ассоциации ортопедов-травматологов Южного федерального округа: материалы* (pp. 56–57). Кисловодск.

29. Дженкинс, М. Дж. (2011). Полимеры в биологии и медицине. Москва : Научный мир, 256 р.

30. Дорожкін, С. В. (2013). Біокераміка на основі ортофосфату кальцію. *Матеріали (Базель)*, 6, 3840–3942.

31. Дубок, В. А., Гайко, Г. В., Бруско, А. Т., Киндрат, В. В., & Шинкарук, А. В. (2007). Современные неорганические биоматериалы для пластики кости-пути и результаты усовершенствования. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 7(1-2), 271–280.

32. Дубок, В. А., Костюк, Г. Я., & Бруско, А. Т. (2006). Примеры различных сроков резорбции биоактивного керамического композита. In *Усовершенствование биоактивных керамик, используемых для восстановления костной ткани: ООО «Промтехрезерв»* (pp 1–14). Retrieved from www.bioactiveceramics.com/article_uk.html.

33. Загородько, О., Антонюк, Н., & Бурбан, А. (2008). Загальна характеристика основних остеозаміщувальних імплантатів для кісткової пластики. *Магістеріум: Хімічні науки*, 33, 29–35.

34. Зайченко, И. Л. (1958). *Элементы к построению управления развитием регенеративного процесса костной ткани и вообще тканей*. Львов: Здоров'я.

35. Зенкевич, О. (1975). *Метод конечных элементов в технике*. Рипол Классик.
36. Иорданишвили, А. К., Гололобов, В. Г., Басченко, Ю. В., & Сахарова, Н. В. (2009). «Коллапан» – *современный оптимизатор репаративного остеогенеза. Амб. хирургия. Стационарозамещающие технол*, 2, 6–8.
37. Ирьянов, Ю. М., & Дюрягина, О. В. (2017). Направленный остеогенез при имплантации в полостной дефект кости сетчатых конструкций из никелида титана. *Современные технологии в медицине*, 9(2).
38. Кавалерский, Г. М., Проценко, А. И., & Никурадзе, В. К. (2013). *Коллапан в хирургии травм и заболеваний шейного отдела позвоночника*. Москва: «Типография НТ-принт», 107 с.
39. Калашніков, А. В., Ставінський, Ю. О., Літун, Ю. М., & Вдовіченко, К. В. (2015). Алгоритм лікування розладів репаративного остеогенезу після діафізарних переломів стегнової та великогомілкової кістки за допомогою блокуючого інтрамедулярного остеосинтезу. *Проблеми травматології та остеосинтезу*, (1), 18–23.
40. Калинин, О. В., Калинин, А. Н., & Данильченко, С. Н. (2010). Композитные биоматериалы на основе хитозана и нанокристаллических неорганических соединений. *Материалы II Международной научной конференции «Наноструктурные –2010: Беларусь Россия – Украина»* (19-22 октября, pp. 668). Киев: НВК «Комункомплекс Україна».
41. Каплан, А. В. (1972). *Повреждение костей и суставов* (3rd ed.). Москва: Медицина.
42. Кесян, Г. А., Берченко, Г. Н., & Лазарев, А. Ф. (2004). Особенности репаративного остеогенеза в условиях применения различных биоимплантатов. *Материалы II Всероссийского симпозиума с международным участием* (pp. 19).
43. Климовицкий, В. Г., Оксимец, В. М., Черныш, В. Ю., Попандопуло, А. Г., & Оберемко, А. В. (2008). Влияние механизма травмы на состояние

периостальных источников остеорепаляции. *Травма*, 9(4), 390–395.

44. Князев, А. В., Буланов, Е. Н., Алейник, Д. Я., Чарыкова, И. Н., Земсков, А. Е., & Калентьев, А. В. (2012). Исследование наноразмерного гидроксиапатита на модели *in vitro*. *Вестник Нижегородского университета им. НИ Лобачевского*, (5-1), 88–94.

45. Коваленко, В. М., Шуба, Н. М., Борткевич, О. П., Воронова, Т. Д., & Проценко, Г. О. (2009). *Сучасні підходи до лікування остеопорозу з урахуванням відкриття нових механізмів його розвитку. Методичні рекомендації*. Київ, 31 р.

46. Кореньков, О. В. (2014). Оптимізація репаративного остеогенезу за допомогою кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів (огляд літератури). *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 110-116.

47. Кореньков, О. В. (2017). Вплив природного гідроксилапатиту і β -трикальційфосфату на динаміку змін механічних властивостей в експериментальному дефекті компактної кісткової тканини. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 14–20.

48. Кореньков, О. В., Яшукова, Є. В., Ушкаленко, А. О. (2013). Використання біогенних і біоінертних матеріалів у кістково-пластичній хірургії. *Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної і практичної медицини»* (10-12 квітня, рр. 9). Суми.

49. Корж, А. А. (2006). Регенерация кости — актуальная для ортопедов и травматологов проблема. *Ортопедия травматология и протезирование*, (1), 76–79.

50. Корж, А. А., Грунтовский, Г. Х., Корж, Н. А., & Михайлив, В. Т. (1992). *Керамопластика в ортопедии и травматологии*. Львов: Свит. 112 с.

51. Корж, Н. А., & Дедух, Н. В. (2016). Использование оссеин-гидроксиапатитного комплекса в лечении остеопороза и переломов (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*, (2), 120–129.

52. Корж, Н. А., Радченко, В. А., Кладченко, Л. А., & Малышкина, С. В.

(2003). Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе. *Ортопед., травматол. и протезир.*, (2), 150–157.

53. Корж, Н. А., Филиппенко, В. А., & Танькут, В. А. (2008). Проблема эндопротезирования суставов в Украине и пути ее решения. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (2), 5–9.

54. Корж, Н. А., & Дедух, Н. В. (2006). Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации (сообщение 1). *Ортопедия, травматология и протезирование*, 1, 77–84.

55. Кукин, И. А., Кирпичёв, И. В., Маслов, Л. Б., & Вихрев, С. В. (2013). Особенности прочностных характеристик губчатой кости при заболеваниях тазобедренного сустава. *Фундаментальные исследования*, 2(7), 328–333.

56. Кулаков, А. А., Григорьян, А. С., Филонов, М. Р., Штанский, Д. В., & Топоркова, А. К. (2009). Экспериментальноморфологическое исследование интеграции гибридного имплантационного материала в костную ткань. *Стоматология*, (2), 8–12.

57. Курякин, Н. А., & Брагина, Л. Л. (2011). Особенности явлений в зоне контакта температуроустойчивых композиционных покрытий с жидкими средами. *Збірник наукових праць ПАТ «УкрНДІ Вогнетривів ім. А.С. Бережного»*, 111, 239–246. Харків: Каравела.

58. Лаврищева, Г. И., & Оноприенко, Г. А. (1996). *Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов*. Москва: Медицина.

59. Лоскутов, А. Е., & Васильченко, Е. В. (2013). Костный цемент в эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы). *Літопис травматології та ортопедії*, (1-2), 188–193.

60. Малишкіна, С. В., & Дєдуч, Н. В. (2010). Медико-біологічні дослідження штучних біоматеріалів для ортопедії та травматології. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 2, 93–100. <https://doi.org/10.15674/0030-59872010293-100>.

61. Малышкина, С. В., Дедух, Н. В., Грунтовский, Г. Х., Кладченко, Л. А., Потапчук, А. М., & Ульянович, Н. В. (1998). Морфологические особенности перестройки костной ткани при пластике дефекта гидроксилапатитной керамикой. *Ортопедия, травматология, протезирование*, (3), 110–114.

62. Мелихова, В. С. (2009). *Экспериментальное 3D моделирование репаративного остеогенеза и васкулогенеза на границе костной ткани и тканеинженерной конструкции* (Кандидатская диссертация). Москва, 112 р.

63. Мельник, А. А. (2011). *Клинические лабораторные тесты для практической медицины, их интерпретация: справочник*. Киев: Книга-плюс, 288 р.

64. Морозенко, Д. В., & Леонтьева, Ф. С. (2016). Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині. *Молодий вчений*, (2), 168–172.

65. Морозов, Е. М., & Никишков, Г. П. (2008). *Метод конечных элементов в механике разрушения*. Москва: Наука, 256 с.

66. Николаева, Е. Д., Шишацкая, Е. И., Мочалов, К. Е., Волова, Т. Г., & Сински, Э. Д. (2011). Сравнительное исследование клеточных носителей, полученных из резорбируемых полигидроксиалканоатов различного химического состава. *Гены и клетки*, 6(4). 1–10.

67. Образцов, И. Ф., Савельев, Л. М., & Хазанов, Х. С. (1985). *Метод конечных элементов в задачах строительной механики летательных аппаратов*. Москва: Высшая школа, 392 р.

68. Осипенкова-Вичтомова, Т. К. (2009). *Гистоморфологическая экспертиза костей*. Москва : ОАО «Издательство «Медицина», 2009. 152 с.

69. Петровская, Т. С. (2002). Силикофосфатные стекла как компонент биоактивных покрытий. *Стекло и керамика*, (12), 34–37.

70. Писарева, Е. В., Власов, М. Ю., & Волова, Л. Т. (2015). Структура и свойства биоматериалов на основе минерального компонента костной ткани. *Современные проблемы науки и образования*, (5), 710–710.

71. Рой, І. В., Луцишин, В. Г., Калашніков, А. В., Баяндіна, О. І., Майко, В. М., & Майко, О. В. (2017). Реабилитационные мероприятия у больных на ранних стадиях коксартроза после проведения артроскопии тазобедренного сустава. *Боль. Суставы. Позвоночник*, 7(4), 172–178.

72. Савцова, О. В., Брагіна, Л. Л., & Бабіч, О. В. Дослідження структури поверхні кальційсилікофосфатних склокристалічних матеріалів *in vitro*. *Керамика: наука и жизнь*, 1-2 (15-16), 54–

73. Савцова, О. В., Брагіна, Л. Л., Бабіч, О. В., Ялова, Ю. Ю., & Шемет, Д. Ю. (2012). Дослідження впливу цинку на кристалізацію стекел в системі $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{ZnO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{B}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$. *Восточно-Европейский журнал передовых технологий*, 2(6), 51–54.

74. Савцова, О. В., Брагіна, Л. Л., Малишкіна, С. В., & Бабіч, О. В. (2013). Формування апатитоподібного шару на поверхні кальційсилікофосфатних склокерамічних матеріалів в умовах живого організму/ О.В. Савцова, // *Збірник наукових праць ПАТ «УкрНДІ Вогнетривів ім. А.С. Бережного»*, 113, 193–201. Харків: Каравела.

75. Савцова, О. В., Бабіч, О. В., Фесенко, О. І., & Воронов, Г. К. (2017). *Сучасні технології біосумісних матеріалів для кісткового ендопротезування*. Харків: НТУ «ХП».

76. Савцова, О. В., Бабіч, О. В., Фесенко, О. І., & Воронов, Г. К. (2018). *Біологічно активні склокристалічні матеріали медичного призначення*. Харків: ТОВ «Планета-Принт».

77. Саркисов Д. С., & Перов, Ю. Л. (1996). *Микроскопическая техника*. Москва: Медицина, 542 с.

78. Саркисов, П. Д., Строганова, Е. Е., Михайленко, Н. Ю., & Бучилин, Н. В. (2008). Пористые материалы на основе стекла. *Стекло и керамика*, (10), 13–16.

79. Саркисов, П. Д. (1997). Направленная кристаллизация стекла – основа получения многофункциональных стеклокристаллических материалов. Москва: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 218 р.

80. Сафина, Н. М., Сафронова, Т. В., & Лукин, Е. С. (2007). Керамика на основе фосфатов кальция с пониженной температурой спекания, содержащая резорбируемую фазу. *Стекло и керамика*, (7), 19–24.
81. Сафронова, Т. В., Корнейчук, С. А., Путляев, В. И., & Бойцова, О. В. (2008). Керамика на основе гидроксиапатита кальция, синтезированного из ацетата кальция и гидрофосфата калия. *Стекло и керамика*, (4), 19–24.
82. Сафронова, Т. В., Путляев, В. И., Шехирев, М. А., & Кузнецов, А. В. (2007). Композиционная керамика, содержащая биорезорбируемую фазу. *Стекло и керамика*, (3), 31–35.
83. Свентская, Н. В. (2011). Силикофосфатные биокomпозиционные материалы с регулируемой поровой структурой для костно-пластической хирургии (Кандидатская диссертация). Москва, 159 с.
84. Свентская, Н. В., & Белецкий, Б. И. (2012). *Биоактивный микропористый материал для костной хирургии и способ его получения*. Патент Российской Федерации № 2452515 С1.
85. Сегерлинд, Л. (1979). *Применение метода конечных элементов*. Москва: Мир, 388 р.
86. Сивухин, Д. В. (2005). *Общий курс физики. Механика* (pp. 414– 560 (Vol. 1). Москва: Физматлит.
87. Склянчук, Е. Д., Зоря, В. И., Гурьев, В. В., & Васильев, А. П. (2009). Алгоритм хирургического лечения посттравматических нарушений костного сращения на основе локальной стимуляции остеогенеза. *Центрально-Азиатский Медицинский Журнал*, 15(3), 281–282.
88. Слободской, А. Б., Попов, А. Ю., & Кирсанов, В. А. (2006). Прогнозирование нарушений консолидации перелома. *Сборник тезисов докладов VIII съезда травматологов-ортопедов России* (pp. 317). Самара.
89. Солунин, В. Л., Шаповалов, А. Б., Власова, Е. Б., Топилина, Л. А., Никитин, А. А., Никитин, Д. А., & Кедров, А. В. (2010). Новые отечественные имплантационные материалы и их применение в клинической практике. *Стекло и керамика*, (12), 27–30.

90. Степанов, Р. В. (2011). *Комплексная лучевая диагностика в оценке репаративного процесса при лечении больных с закрытыми диафизарными переломами костей голени* (Докторская диссертация).

91. Строганова, Е. Е. (2008). Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине. *Стекло и керамика*, 1, 37–38.

92. Тимошенко, О. П. (2003). *Клінічна біохімія: навчальний посібник*. Харків: Золоті сторінки. 239 р.

93. Тимошенко, С. П., & Гудьєр Дж. (1975). *Теория упругости*. Москва: Наука, 560 с.

94. Ткачук, М. А., Вертельник, О. В., Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, & Пушкаш, І. І. (2019). Чисельне дослідження напружено-деформованого стану ноги людини після оперативного лікування із застосуванням біоскла. *Вісник Національного технічного університету «ХПІ» Серія: Машинознавство та САПР*, 2, 53–67. <https://doi.org/10.20998/2079-0775.2019.2.06>

95. Филиппов, Я. Ю., Ковалёва, Е. С., & Путляев, В. И. (2009). Синтез и исследование порошковых материалов на основе $\text{Ca}_{10-x}\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6-x(\text{CO}_3)x(\text{OH})_2$. *Труды Всероссийского совещания «Биоматериалы в медицине» (4 декабря, pp. 87–88)*. Москва.

96. Філіпенко, В. А., Мітелева, З. М., Зиман, З. З., Мезенцев, В. О., & Яресько, О. В. (2006). Диференційоване застосування різновидів кальцій фосфатної кераміки при пластиці порожнинних кісткових дефектів проксимального відділу стегнової кістки різного генезу. *Інформаційний бюлетень (додаток до “Журналу Академії медичних наук України”)*, 21, 100–101.

97. Фролов, А. Г., Триандафиллидис, С., & Новиков, С. В. (1995). Экспериментальное изучение тканевой совместимости титановых имплантантов, покрытых гидроксилапатитом и окисью алюминия путем плазменного напыления. *Стоматология*, (3), 9–11.

98. Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Шимон, М. В., Стойка, В. В., &

Меклеш, Ю. Ю. (2018). Обґрунтування використання трикальцій фосфатного препарату в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Літопис травматології та ортопедії*, 3-4 (39-40), 37–40.

99. Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Шимон, М. В., Стойка, В. В., & Меклеш, Ю. Ю. (2018). Погляди на використання біоскла та кальцій фосфатної кераміки в лікуванні переломів довгих кісток. *Літопис травматології та ортопедії*, (3-4), 158–159.

100. Шимон, В. М., Ашукіна, Н. О., Леонтьєва, Ф. С., Алфелдй, С. П., Шерегій, А. А., Савцова, О. В., & Нікольченко, О. А. (2019). Структурно-метаболичні особливості стегнової кістки щурів за умов імплантації склокристалічного матеріалу. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 3(616), 64-72. <https://doi.org/10.15674/0030-59872019364-72>.

101. Шимон, В. М., Кубаш, В. І., Ткачук, М. А., Веретельник, О. В., & Стойка, В. В. (2016). Дослідження напружено-деформованого стану стегнової кістки у хворих з остеомієлітом. *Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини»*, 16 (4), 41-47.

102. Шимон, В. М., Литвак, В. В., Шерегій, А. А., Веретельник, О. В., & Ткачук, М. А. (2014). Моделювання оперативного лікування остеопорозу у людей старшого віку після первинного ендопротезування кульшового суглоба. *Вісник НТУ"ХПІ". Серія : Машинознавство и САПР*, 29, 177–182.

103. Шимон, В. М., Меклеш, Ю. Ю., Алфелдй, С. П., Стойка, В. В., & Кочмарь, В. М. (2020). Використання β -трикальційфосфату в складі гранул при лікуванні переломів довгих кісток. *ScienceRise:Medical Science*, 1 (34), 63-67. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.193800>

104. Шимон, В. М., Ткачук, М. А., Алфелдй, С. П., Веретельник, О. В., & Стойка, В. В. (2019). Чисельне дослідження напружено-деформованого стану нижньої кінцівки у хворих після хірургічного лікування із застосуванням біоскла. *Вісник морської медицини*, 3 (84). 82–90. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3465984>

105. Шимон, В. М., Шерегій, А. А., & Алфелдй, С. П. (2019). Аспекти використання біоскло матеріалів в кістковій хірургії. *Інтегративна Антропологія*, 1 (33), 33-35.

106. Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Саввова, О.В., & Ашукіна, Н.О. (2019). Експериментальне вивчення регенерації кістки за умов використання склокерамічних матеріалів для пластики дефектів. *Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України* (9-11 жовтня, рр. 159). Івано-Франківськ.

107. Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Дослідження біомеханічних властивостей біоскла в експерименті на лабораторних щурах. *Науковий вісник Ужгородського університету Серія: Медицина*, 1 (59), 60–66. <http://visnyk-med.uzhnu.edu.ua/article/view/195526/195911>

108. Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Замісні трансплантати в травматології та ортопедії. *Травма*, 20 (6), 57-60. <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.6.20.2019.186035>

109. Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Характеристики біоскла в лікуванні дефектів довгих кісток. *Проблеми клінічної педіатрії*, 3 (45), 6-10. <http://dx.doi.org/10.24144/1998-6475.2019.45.6-9>

110. Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Використання біоскла в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Актуальні Проблеми Сучасної Медицини: Вісник Української Медичної Стоматологічної Академії*, 19(3), 95–99. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.3.95>

111. Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Використання біоскла в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Збірник наукових праць Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорона здоров'я»* (22 листопада, рр. 38-39). Полтава

112. Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Динаміка лабораторних показників щурів після імплантації матеріалу біоскла і склокераміки. *Acta Medical Leopoliensia*, 25(4), 45–49. <https://doi.org/10.25040/aml2019.04.045>

113. Шимон, В. М., Алфелдй, С. П., Шимон, М. В., Карпінський, М. Ю., Карпінська, О. Д., & Суббота, І. А. (2019). Експериментальне дослідження міцності кісток щурів із дефектом, заповненим біосклом. *Травма*, 20 (5), 77-83. <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.5.20.2019.185559>

114. Шпак, А. П., Карбовский, В. Л., Трачевский, В. В. (2002). *Анатомы*. Киев: Академперіодика, 414 р.

115. Abidi, S. S., & Murtaza, Q. (2014). Synthesis and Characterization of Nano-hydroxyapatite Powder Using Wet Chemical Precipitation Reaction. *Journal of Materials Science & Technology*, 30(4), 307-310. <https://doi.org/10.1016/j.jmst.2013.10.011>

116. Albrektsson, T., & Johansson, C. (2001). Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal*, 10(0), S96-S101. <https://doi.org/10.1007/s005860100282>

117. Al-Hezaimi, K., Ramalingam, S., Al-Askar, M., ArRejaie, A. S., Nooh, N., Jawad, F., Aldahmash, A., Atteya, M., & Wang, C. Y. (2016). Real-time-guided bone regeneration around standardized critical size calvarial defects using bone marrow-derived mesenchymal stem cells and collagen membrane with and without using tricalcium phosphate: an in vivo micro-computed tomographic and histologic experiment in rats. *International journal of oral science*, 8(1), 7–15. <https://doi.org/10.1038/ijos.2015.34>

118. Al-Qutub, M. N., Al-Omar, N. A., Ramalingam, S., Javed, F., Al-Kindi, M., Ar-Rejaie, A., Aldahmash, A., Nooh, N. S., Wang, H. L., & Al-Hezaimi, K. (2016). Guided Bone Regeneration Using Biphasic Calcium Phosphate With Adjunct Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 With and Without Collagen Membrane in Standardized Calvarial Defects in Rats: A Histologic and Biomechanical Analysis. *The International journal of*

periodontics & restorative dentistry, 36 Suppl, s11–s20.
<https://doi.org/10.11607/prd.2376>

119. Amini, A. R., Laurencin, C. T., & Nukavarapu, S. P. (2012). Bone tissue engineering: recent advances and challenges. *Critical reviews in biomedical engineering*, 40(5), 363–408. <https://doi.org/10.1615/critrevbiomedeng.v40.i5.10>

120. Balasubramanian, P., Hupa, L., Jokic, B., Detsch, R., Grünewald, A., & Boccaccini, A. R. (2016). Angiogenic potential of boron-containing bioactive glasses: in vitro study. *Journal of Materials Science*, 52 (15), 8785–8792. <https://doi.org/10.1007/s10853-016-0563-7>

121. Bellucci, D., Sola, A., & Cannillo, V. (2015). Hydroxyapatite and tricalcium phosphate composites with bioactive glass as second phase: State of the art and current applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 104 (4), 1030–1056. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35619>

122. Boos, A. M., Weigand, A., Deschler, G., Gerber, T., Arkudas, A., Kneser, U., Horch, R. E., & Beier, J. P. (2014). Autologous serum improves bone formation in a primary stable silica-embedded nanohydroxyapatite bone substitute in combination with mesenchymal stem cells and rhBMP-2 in the sheep model. *International journal of nanomedicine*, 9, 5317–5339. <https://doi.org/10.2147/IJN.S66867>

123. Bourne, G. H. (1971). *Biochemistry and Physiology of Bone*. (2nd ed.) Academic Press.

124. Campana, V., Milano, G., Pagano, E., Barba, M., Cicione, C., Salonna, G., Lattanzi, W., & Logroscino, G. (2014). Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 25(10), 2445–2461. <https://doi.org/10.1007/s10856-014-5240-2>

125. Darley, E. S., & MacGowan, A. P. (2004). Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 53(6), 928–935. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh191>

126. El-Rashidy, A. A., Roether, J. A., Harhaus, L., Kneser, U., &

Boccaccini, A. R. (2017). Regenerating bone with bioactive glass scaffolds: A review of in vivo studies in bone defect models. *Acta biomaterialia*, 62, 1–28. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.08.030>

127. Erofeev, S. A., & Shchepkina, E. A. (2012). Features of Reparative Osteogenesis and the Management of Distraction Osteogenesis in External Fixation. In *The Basic Principles of External Skeletal Fixation Using the Ilizarov and Other Devices* (pp. 219-256). Springer, Milano.

128. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes* (March 18, 1986). Strasbourg,

129. Farid, S. B. H. (2019). Osteoinduction, osteoconduction, and osseointegration. Bioceramics. *Materials Science and Engineering* (pp. 77–96). <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102233-7.00003-3>

130. Fernandes, H. R., Gaddam, A., Rebelo, A., Brazete, D., Stan, G. E., & Ferreira, J. (2018). Bioactive Glasses and Glass-Ceramics for Healthcare Applications in Bone Regeneration and Tissue Engineering. *Materials (Basel, Switzerland)*, 11(12), 2530. <https://doi.org/10.3390/ma11122530>

131. Filipowska, J., Pawlik, J., Cholewa-Kowalska, K., Tylko, G., Pamula, E., Niedzwiedzki, L., ...& Osyczka, A. M. (2014). Incorporation of sol–gel bioactive glass into PLGA improves mechanical properties and bioactivity of composite scaffolds and results in their osteoinductive properties. *Biomedical Materials*, 9(6), 065001. <https://doi.org/10.1088/1748-6041/9/6/065001>

132. Fiume, E., Barberi, J., Verné, E., & Baino, F. (2018). Bioactive Glasses: From Parent 45S5 Composition to Scaffold-Assisted Tissue-Healing Therapies. *Journal of functional biomaterials*, 9(1), 24. doi:10.3390/jfb9010024

133. Friesenbichler, J., Maurer-Ertl, W., Bergovec, M. et al. Clinical experience with the artificial bone graft substitute Calcibon used following curettage of benign and low-grade malignant bone tumors. *Sci Rep* 7, 1736 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02048-w>

134. Gao, C., Peng, S., Feng, P., & Shuai, C. (2017). Bone biomaterials and interactions with stem cells. *Bone Research*, 5(1).

<https://doi.org/10.1038/boneres.2017.59>

135. Ghayor, C., & Weber, F. E. (2018). Osteoconductive Microarchitecture of Bone Substitutes for Bone Regeneration Revisited. *Frontiers in physiology*, 9, 960. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00960>

136. Guan, Y., Yoganandan, N., Zhang, J., Pintar, F. A., Cusick, J. F., Wolfla, C. E., & Maiman, D. J. (2006). Validation of a clinical finite element model of the human lumbosacral spine. *Medical & biological engineering & computing*, 44(8), 633–641. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0066-9>

137. Hench L. L. (2015). The future of bioactive ceramics. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 26(2), 86. <https://doi.org/10.1007/s10856-015-5425-3>

138. Hench, L. L. (1991). Bioceramics: from concept to clinic. *Journal of the American Ceramic Society*, 74 (7), 1487–1510. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1991.tb07132.x>

139. Hench, L. L., & Jones, J. R. (2015). Bioactive Glasses: Frontiers and Challenges. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 3, 194. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2015.00194>

140. Hoppe, A., Güldal, N. S., & Boccaccini, A. R. (2011). A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*, 32(11), 2757-2774. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.01.004>

141. Javed, F., Ahmed, H. B., Crespi, R., & Romanos, G. E. (2013). Role of primary stability for successful osseointegration of dental implants: Factors of influence and evaluation. *Interventional Medicine and Applied Science*, 5(4), 162-167. <https://doi.org/10.1556/imas.5.2013.4.3>

142. Junqueira, L. C., Cossermelli, W., & Brentani, R. (1978). Differential staining of collagens type I, II and III by sirius red and polarization microscopy. *Archivum histologicum japonicum*, 41(3), 267-274. <https://doi.org/10.1679/aohc1950.41.267>

143. Kaku, N., Tsumura, H., Taira, H., Sawatari, T., & Torisu, T. (2004).

Biomechanical study of load transfer of the pubic ramus due to pelvic inclination after hip joint surgery using a three-dimensional finite element model. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 9(3), 264–269. <https://doi.org/10.1007/s00776-004-0772-9>

144. Karadjian, M., Essers, C., Tsitlakidis, S., Reible, B., Moghaddam, A., Boccaccini, A., & Westhauser, F. (2019). Biological properties of calcium phosphate bioactive glass composite bone substitutes: current experimental evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (2), 305. <https://doi.org/10.3390/ijms20020305>

145. Klues, D. (2010). Finite element analysis in orthopaedic biomechanics. In *Finite element analysis*. IntechOpen.

146. Kokubo, T., & Takadama, H. (2006). How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity. *Biomaterials*, 27(15), 2907–2915. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.017>

147. Kutsevlyak, V. F., Kutsevlyak, V. I., & Tsyganova, I. V. (2018). Comparative experimental and clinical evaluation of osteogenic properties of bone marrow and fatty autologous stromal cells. *Ukrainian Dental Almanac*, (4), 22–26.

148. Ledermann, H. P., Kaim, A., Bongartz, G., & Steinbrich, W. (2000). Pitfalls and limitations of magnetic resonance imaging in chronic posttraumatic osteomyelitis. *European radiology*, 10(11), 1815–1823. <https://doi.org/10.1007/s003300000480>

149. Little, J. P., Adam, C. J., Evans, J. H., Pettet, G. J., & Percy, M. J. (2007). Nonlinear finite element analysis of annular lesions in the L4/5 intervertebral disc. *Journal of biomechanics*, 40(12), 2744–2751. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2007.01.007>

150. Majewski, M., Porter, R., Betz, O., Betz, V., Clahsen, H., & Evans, C. (2012). Improvement of tendon repair using muscle grafts transduced with TGF- β 1 cDNA. *European Cells and Materials*, 23, 94–102. <https://doi.org/10.22203/ecm.v023a07>

151. Manley, M. T., Ong, K. L., & Kurtz, S. M. (2006). The potential for bone loss in acetabular structures following THA. *Clinical orthopaedics and related research*, 453, 246–253. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000238855.54239.fd>
152. Montazerian, M., & Zanotto, E. D. (2017). Bioactive and inert dental glass-ceramics. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 105(2), 619–639. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35923>
153. Nudelman, F., Pieterse, K., George, A., Bomans, P. H., Friedrich, H., Brylka, L. J., ... Sommerdijk, N. A. (2010). The role of collagen in bone apatite formation in the presence of hydroxyapatite nucleation inhibitors. *Nature Materials*, 9(12), 1004–1009. <https://doi.org/10.1038/nmat2875>
154. Ojansivu, M., Vanhatupa, S., Björkvik, L., Häkkinen, H., Kellomäki, M., Autio, R., & Miettinen, S. (2015). Bioactive glass ions as strong enhancers of osteogenic differentiation in human adipose stem cells. *Acta Biomaterialia*, 21, 190–203. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.04.017>
155. Oki, H., Ando, M., Omori, H., Okumura, Y., Negoro, K., Uchida, K., & Baba, H. (2004). Relation between vertical orientation and stability of acetabular component in the dysplastic hip simulated by nonlinear three-dimensional finite element method. *Artificial organs*, 28(11), 1050–1054. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2004.00017.x>
156. On the Protection of Animals from Cruelty: Law of Ukraine No. 3447-IV of 21.02.2006 Retrieved from: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15>
157. Paulo, M., Dos Santos, M. A., Cimatti, B., Gava, N. F., Riberto, M., & Engel, E. E. (2017). Osteointegration of porous absorbable bone substitutes: A systematic review of the literature. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 72(7), 449–453. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(07\)10](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(07)10)
158. Prockop, D. J., Sieron, A. L., & Li, S. (1998). Procollagen N-proteinase and procollagen C-proteinase. Two unusual metalloproteinases that are essential for procollagen processing probably have important roles in development and cell

signaling. *Matrix Biology*, 16(7), 399-408. [https://doi.org/10.1016/s0945-053x\(98\)90013-0](https://doi.org/10.1016/s0945-053x(98)90013-0)

159. Reddi, A. H., & Iwasa, K. (2019). Morphogenesis, bone morphogenetic proteins, and regeneration of bone and articular cartilage. In *Principles of Regenerative Medicine* (pp. 405-416). Academic Press.

160. Ricard-Blum, S., & Ruggiero, F. (2005). The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane. *Pathologie Biologie*, 53(7), 430-442. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.12.024>

161. Savvova, O. V., Babich, O. V., & Shadrina, G. N. (2014). Effect of nucleation mechanism on the structure of polyfunctional calcium phosphate glass materials. *Functional materials*, 21(4)? 421–426. <http://dx.doi.org/10.15407/fm21.04.421>

162. Savvova, O., Shymon, V., Fesenko, O., Babich, O., & Alfeldii, S. (2020). Development of strengthened bioactive calcium phosphate-silicate glass ceramics for bone implants. *Chemistry & Chemical Technology*, 14 (1), 109–115. <https://doi.org/10.23939/chcht14.01.109>

163. Sfeir, C., Ho, L., Doll, B. A., Azari, K., & Hollinger, J. O. (2005). *Fracture repair. In Bone Regeneration and Repair: Biology and Clinical Applications* (pp. 21-44). Humana Press. <http://dx.doi.org/10.1385/1-59259-863-3:021>.

164. Shoulders, M. D., & Raines, R. T. (2009). Collagen Structure and Stability. *Annual Review of Biochemistry*, 78(1), 929-958. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833>

165. Shymon, V., Ashukina, N., Maltseva, V., Alfeldiy, S., Shymon, M., Savvova, O., & Nikolchenko, O. (2020). Bone repair after the glass-ceramics implantation into the femur defect of rats. *Georgian Medical News*, 300, 105-111.

166. Silverman, L. D., Lukashova, L., Herman, O. T., Lane, J. M., & Boskey, A. L. (2007). Release of gentamicin from a tricalcium phosphate bone implant. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 25(1), 23–29. <https://doi.org/10.1002/jor.20284>

167. Solidworks (software) Retrieved from <http://www.solidworks.com/>
168. Spears, I. R., Pfliderer, M., Schneider, E., Hille, E., & Morlock, M. M. (2001). The effect of interfacial parameters on cup-bone relative micromotions. A finite element investigation. *Journal of biomechanics*, 34(1), 113–120. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(00\)00112-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(00)00112-3)
169. Thompson, M. S., Northmore-Ball, M. D., & Tanner, K. E. (2002). Effects of acetabular resurfacing component material and fixation on the strain distribution in the pelvis. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of engineering in medicine*, 216(4), 237–245. <https://doi.org/10.1243/09544110260138727>
170. Tzaphlidou, M. (2008). Bone architecture: collagen structure and calcium/phosphorus maps. *Journal of Biological Physics*, 34(1-2), 39-49. <https://doi.org/10.1007/s10867-008-9115-y>
171. Wagner, J. M., Jaurich, H., Wallner, C., Abraham, S., Becerikli, M., Dadras, M., Harati, K., Duhan, V., Khairnar, V., Lehnhardt, M., & Behr, B. (2017). Diminished bone regeneration after debridement of posttraumatic osteomyelitis is accompanied by altered cytokine levels, elevated B cell activity, and increased osteoclast activity. *Journal of orthopaedic research*, 35(11), 2425–2434. <https://doi.org/10.1002/jor.23555>
172. Wolff, J. (1892). *Das Gesetz der Transformation des Knochens*. Berlin, Hirschwald
173. Workbench (software) Retrieved from <http://www.ansys.com/>
174. Xu, Z., Yang, Y., Zhao, W., Wang, Z., Landis, W. J., Cui, Q., & Sahai, N. (2015). Molecular mechanisms for intrafibrillar collagen mineralization in skeletal tissues. *Biomaterials*, 39, 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.10.048>.
175. Zaitseva, O. V. (2015). Biochemical markers of bone collagen type I metabolism. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 87(1), 21-32. <https://doi.org/10.15407/ubj87.01.021>
176. Zhao, J., Liu, Y., Sun, W. B., & Zhang, H. (2011). Amorphous calcium

phosphate and its application in dentistry. *Chemistry Central journal*, 5, 40.
<https://doi.org/10.1186/1752-153X-5-40>

177. Zienkiewicz, O. C., Taylor, R. L., & Zhu, J. Z. (2005). *The finite element method: its basis and fundamentals*. Elsevier, 631 p.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПАЦІЄНТІВ,

ЯКІ БУЛИ ПРООПЕРОВАНІ У ТРАВМАТОЛОГІЧНОМУ ВІДДІЛЕННІ ТЯЧІВСЬКОЇ РЛ З ПРИВОДУ
ПЕРЕЛОМІВ ТРУБЧАТИХ КІСТОК З ВИКОРИСТАННЯМ БІОСКЛОКРИСТАЛІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

	ПІП	Рік народження	Рік операції	Номер історії хвороби
1	Бережник М.Й	1999	2019	9419
2	Борка В.І.	1997	2018	9630
3	Бенца В.В.	1961	2019	5159
4	Буза В.В.	1977	2019	8047
5	Бокоч І.І.	1977	2019	6503
6	Влад Ю.В.	1959	2019	7076
7	Головчук І.І.	1992	2019	8076
8	Дьордяй М.В.	1959	2018	11293
9	Даш М.В.	1970	2019	9333
10	Жарко О.І.	2000	2019	2537
11	Країло С.С.	1946	2019	7284
12	Країло В.В.	1984	2019	5126
13	Країло О.В.	1999	2019	5901
14	Кудитин М.І.	1965	2018	9522
15	Кубарич І.І.	1946	2019	7293
16	Куцин М.М.	1977	2019	6668
17	Лазур І.І.	1976	2018	9703
18	Лавришин І.І.	1961	2019	5794
19	Магаль В.В.	1993	2019	5899
20	Молнар І.М.	1995	2019	10135
21	Маджара М.М.	1947	2019	7423
22	Олаг О.В.	1970	2019	5825
23	Опріш Н.В.	1986	2019	11332
24	Поп Н.Н.	1959	2019	11945
25	Сафарова М.І.	1964	2018	6517
26	Сімяновська М.Д.	1991	2019	8671
27	Сойма В.І.	1982	2019	6587
28	Стафіняк Г.К.	1933	2019	8800
29	Танчинець М.І.	1951	2019	1626
30	Ткаченко О.М.	1950	2019	11261
31	Філіп Ю.Ю	1969	2018	4547
32	Феде Г.І.	1997	2019	6655
33	Ясінко Г.І.	1932	2019	2051
34	Цубера Л.В.	1980	2020	1577

Всі матеріали, що використовували в дисертаційному дослідженні, знаходяться в архіві Тячівської районної лікарні.

Директор КНП «Тячівська районна лікарня»



Яринич Ф.М.

ДОДАТОК Б

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті:

1. Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., Стойка, В. В., & Меклеш, Ю. Ю. (2018). Обґрунтування використання трикальцій фосфатного препарату в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Літопис травматології та ортопедії*, 3-4 (39-40), 37-40.

Автором взято участь у виконанні експерименту, обговоренні й аналізі результатів.

2. Ткачук, М. А., Вертельник, О. В., Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, & Пушкеш, І. І. (2019). Чисельне дослідження напружено-деформованого стану ноги людини після оперативного лікування із застосуванням біоскла. *Вісник Національного технічного університету «ХПІ» Серія: Машинознавство та САПР*, 2, 53-67. doi:10.20998/2079-0775.2019.2.06

Автором запропоновано ідею дослідження, взято участь в її реалізації, підготовлено матеріали до друку.

3. Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Використання біоскла в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Актуальні Проблеми Сучасної Медицини: Вісник Української Медичної Стоматологічної Академії*, 19(3), 95–99. doi 10.31718/2077-1096.19.3.95

Автором відібрано пацієнтів для клінічної апробації використання біоскла в реконструктивно-відновній хірургії довгих кісток, взято участь у хірургічних втручаннях в якості асистента, проаналізовано результати

4. Шимон, В. М., Ткачук, М. А., **Алфелдй, С. П.**, Веретельник, О. В., & Стойка, В. В. (2019). Чисельне дослідження напружено-деформованого стану нижньої кінцівки у хворих після хірургічного лікування із застосуванням біоскла. *Вісник морської медицини*, 3 (84). 82-90. doi: 10.5281/zenodo.3465984

Автором запропоновано ідею дослідження, взято участь в її реалізації, підготовлено матеріали до друку.

5. Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Дослідження біомеханічних властивостей біоскла в експерименті на лабораторних щурах. *Науковий вісник Ужгородського університету Серія: Медицина*, 1 (59), 60-66. <http://visnyk-med.uzhnu.edu.ua/article/view/195526/195911>

Автором прооперовано тварин, взято участь у проведенні біомеханічних досліджень, аналізі результатів

6. Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Динаміка лабораторних показників щурів після імплантації матеріалу біоскла і склокераміки. *Acta Medical Leopoliensia*, 25(4), 45–49. doi: <https://doi.org/10.25040/aml2019.04.045>

Автором взято участь у виконанні експерименту, обговоренні результатів, підготовлено матеріали до друку

7. Шимон, В. М., Ашукіна, Н. О., Леонтьєва, Ф. С., **Алфелдй, С. П.**, Шерегій, А. А., Саввова, О. В., & Нікольченко, О. А. (2019). Структурно-метаболичні особливості стегнової кістки щурів за умов імплантації склокристалічного матеріалу. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 3(616), 64-72. doi: 10.15674/0030-59872019364-72

Автором взято участь у виконанні експерименту на тваринах, обговоренні результатів гістологічного дослідження

8. Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., Карпінський, М. Ю., Карпінська, О. Д., & Суббота, І. А. (2019). Експериментальне дослідження міцності кісток щурів із дефектом, заповненим біосклом. *Травма*, 20 (5), 77-83 doi: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.5.20.2019.185559>

Автором прооперовано тварин, взято участь у проведенні біомеханічних досліджень, аналізі результатів.

9. Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Замісні трансплантати в травматології та ортопедії. *Травма*, 20 (6), 57-

60. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.6.20.2019.186035>

Автором проаналізовано наукову літературу, підготовлено матеріали до друку.

10. Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Стойка, В. В., & Шимон, М. В. (2019). Характеристики біоскла в лікуванні дефектів довгих кісток. *Проблеми клінічної педіатрії*, 3 (45), 6-10. doi 10.24144/1998-6475.2019.45.6-9

Автором проаналізовано наукову літературу, підготовлено матеріали до друку.

11. Шимон, В. М., Шерегій, А. А., & Алфелдй, С. П. (2019). Аспекти використання біоскло матеріалів в кістковій хірургії. *Інтегративна Антропология*, 1 (33), 33-35.

Автором проаналізовано наукову літературу, підготовлено матеріали до друку.

12. Шимон, В. М., Меклеш, Ю. Ю., **Алфелдй, С. П.**, Стойка, В. В., & Кочмарь, В. М. (2020). Використання β -трикальційфосфату в складі гранул при лікуванні переломів довгих кісток. *ScienceRise:Medical Science*, 1 (34), 63-67. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.193800>

Автором відібрано пацієнтів, взято участь у хірургічному лікуванні частини з них, проаналізовано результати.

13. Savvova, O., Shymon, V., Fesenko, O., Babich, O., & **Alfeldii, S.** (2020). Development of strengthened bioactive calcium phosphate-silicate glass ceramics for bone implants. *Chemistry & Chemical Technology*, 14 (1), 109–115. doi: <https://doi.org/10.23939/chcht14.01.109>

Автором взято участь в обговоренні результатів, підготуванні публікації до друку.

14. Shymon, V., Ashukina, N., Maltseva, V., **Alfeldiy, S.**, Shymon, M., Savvova, O., & Nikolchenko, O. (2020). Bone repair after the glass-ceramics implantation into the femur defect of rats. *Georgian Medical News*, 300, 105-111.

Автором взято участь у виконанні експерименту на тваринах, обговоренні результатів гістологічного дослідження.

15. Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., Стойка, В. В., & Меклеш, Ю. Ю. (2018). Погляди на використання біоскла та кальцій фосфатної кераміки в лікуванні переломів довгих кісток. *Літопис травматології та ортопедії*, (3-4), 158-159.

Автором взято участь в лікуванні хворих, проаналізовано результати.

Тези:

16. Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Саввова, О.В., & Ашукіна, Н.О. (2019). Експериментальне вивчення регенерації кістки за умов використання склокерамічних матеріалів для пластики дефектів. *Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України* (9-11 жовтня, р. 159). Івано-Франківськ.

Автором взято участь у виконанні експериментальних досліджень на тваринах, аналізі результатів гістологічного дослідження.

17. Шимон, В. М., **Алфелдй, С. П.**, Шимон, М. В., & Стойка, В. В. (2019). Використання біоскла в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток. *Збірник наукових праць Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорона здоров'я»* (22 листопада, р. 38-39). Полтава.

Автором взято участь в лікуванні хворих, проаналізовано результати.

ДОДАТОК В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



24 лютого 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. На основі отриманих нами результатів, розроблено методику лікування пацієнтів з переломами довгих кісток та використанням для заміщення дефектів біоскла.
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Капушанська, 22. Шимон В.М., Алфелдій С.П.
(установа-розробник, її поштова адреса; прізвище, ініціали авторів)
3. Джерело інформації: статті
1. Шимон В.М., Алфелдій С.П., Шимон М.В., Стойка В.В. Динаміка лабораторних показників щурів після імплантації матеріалу біоскла і склокераміки / Львівський медичний часопис ACTA MEDICA LEOPOLIENSIA Том xxv, №4 Львів-2019, С.45-49
2. Шимон В.М., Алфелдій С.П., Стойка В.В., Шимон М.В. Замісні трансплантати в травматології та ортопедії / Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал «Травма», Том 20, - №6, -2019 С.57-60
Впроваджено за реєстром нововведень, випуск № _____ реєстраційний № _____
4. Найменування установи, яка здійснила впровадження: _____
5. Строки впровадження: з серпень 2019 р. до грудня 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень: результати лікування 27 пацієнтів з переломами кісток, лікованих оперативним із застосуванням остеопластичного матеріалу на основі біоскла.
7. Ефективність впровадження (клінічна, наукова, соціальна, економічна): За допомогою розробленого нами матеріалу біоскла покращено результати лікування переломів та дефектів довгих кісток. В результаті дослідження отримано дані, які свідчать про добрі остеоіндуктивні та остеокондуктивні якості матеріалу, добру переносимість та відсутність алергічних реакцій та інтоксикації в пацієнтів.
8. Зауваження, пропозиції: одержані нові знання використані при викладанні слухачам учбових програм, а також у науково-дослідній роботі.

Відповідальна за впровадження особа (посада, підпис, прізвище, ініціали)

В.М. Шимон
С.П. Алфелдій
М.В. Шимон

Відповідальна за впровадження особа
(посада, підпис, прізвище, ініціали)

24.02.20
(дата)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар КНП
«Ужгородська районна клінічна лікарня»
Ужгородської районної ради
Закарпатської області
п. Голуб О.Є.

«03.10» 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. На основі отриманих нами результатів, розроблено методику лікування пацієнтів з переломами довгих кісток та використанням для заміщення дефектів біоскла.
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Капушанська, 22. Шимон В.М., Алфелдїй С.П.
(установа-розробник, її поштова адреса; прізвище, ініціали авторів)
3. Джерело інформації: статті
1. Шимон В.М., Алфелдїй С.П., Шимон М.В., Стойка В.В. Динаміка лабораторних показників щурів після імплантації матеріалу біоскла і склокераміки / Львівський медичний часопис ACTA MEDICA LEOPOLIENSIA Том xxv, №4 Львів-2019, С.45-49
2. Шимон В.М., Алфелдїй С.П., Стойка В.В. Шимон М.В. Замісні трансплантати в травматології та ортопедії / Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал «Травма», Том 20,- №6, -2019 С.57-60
Впроваджено за реєстром нововведень, випуск № _____ реєстраційний № _____
4. Найменування установи, яка здійснила впровадження: _____
5. Строки впровадження: з серпень 2019 р. до грудня 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень: результати лікування 27 пацієнтів з переломами кісток, лікованих оперативним із застосуванням остеопластичного матеріалу на основі біоскла.
7. Ефективність впровадження (клінічна, наукова, соціальна, економічна): За допомогою розробленого нами матеріалу біоскла покращено результати лікування переломів та дефектів довгих кісток. В результаті дослідження отримано дані, які свідчать про добрі остеоіндуктивні та остеокондуктивні якості матеріалу, добру переносимість та відсутність алергічних реакцій та інтоксикації в пацієнтів.
8. Зауваження, пропозиції: одержані нові знання використані при викладанні слухачам учбових програм, а також у науково-дослідній роботі.

Відповідальна за впровадження особа (посада, підпис, прізвище, ініціали)

Лікар-травматолог «Ужгородська районна клінічна лікарня»
Ужгородської районної ради
Закарпатської області
Пузяк С.С.

03.10 2019 р.
(дата)

Відповідальна за впровадження особа
(посада, підпис, прізвище, ініціали)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Голова ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

С.М.Савченко

«*25*» *жовтня* 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. На основі отриманих нами результатів, розроблено методику лікування пацієнтів з переломами довгих кісток та використанням для заміщення дефектів біоскла.
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Капушанська, 22. Шимон В.М., Алфелдій С.П.
(установа-розробник, її поштова адреса; прізвище, ініціали авторів)
3. Джерело інформації: статті
1. Шимон В.М., Алфелдій С.П., Шимон М.В., Стойка В.В. Динаміка лабораторних показників шурів після імплантації матеріалу біоскла і склокераміки / Львівський медичний часопис ACTA MEDICA LEOPOLIENSIA Том xxv, №4 Львів-2019, С.45-49
2. Шимон В.М., Алфелдій С.П., Стойка В.В., Шимон М.В. Замісні трансплантати в травматології та ортопедії / Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал «Травма», Том 20, - №6, -2019 С.57-60
- Впроваджено за реєстром нововведень, випуск № _____ реєстраційний № _____
4. Найменування установи, яка здійснила впровадження: _____
5. Строки впровадження: з серпень 2019 р. до грудня 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень: результати лікування 27 пацієнтів з переломами кісток, лікованих оперативно із застосуванням остеопластичного матеріалу на основі біоскла.
7. Ефективність впровадження (клінічна, наукова, соціальна, економічна): За допомогою розробленого нами матеріалу біоскла покращено результати лікування переломів та дефектів довгих кісток. В результаті дослідження отримано дані, які свідчать про добрі остеоіндуктивні та остеокондуктивні якості матеріалу, добру переносимість та відсутність алергічних реакцій та інтоксикації в пацієнтів.
8. Зауваження, пропозиції: одержані нові знання використані при викладанні слухачам учбових програм, а також у науково-дослідній роботі.

Відповідальна за впровадження особа (посада, підпис, прізвище, ініціали)

Голова ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
С.М.Савченко

Голова кафедри травматології та ортопедії
І.С.Скляр

Відповідальна за впровадження особа
(посада, підпис, прізвище, ініціали)

20.02.20.
(дата)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КП «1-а міська клінічна лікарня ПМР» м. Полтава
Селькіна Г.Б.

«25» жовтня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. На основі отриманих нами результатів, розроблено методику лікування пацієнтів з переломами довгих кісток та використанням для заміщення дефектів біоскла.
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Капушанська, 22. Шимон В.М., Алфелдй С.П.
(установа-розробник, її поштова адреса; прізвище, ініціали авторів)
3. Джерело інформації: статті
1. Шимон В.М., Алфелдй С.П., Шимон М.В., Стойка В.В., Меклеш Ю.Ю. Обґрунтування використання три кальцій фосфатного препарату в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток / Літопис травматології та ортопедії № 3-4 2018р. ст.37-40
2. Шимон В.М., Алфелдй С.П., Шимон М.В., Стойка В.В. Погляди на використання біоскла та кальцій фосфатної кераміки в лікуванні переломів довгих кісток / Літопис травматології та ортопедії № 3-4 2018р. ст.158-159
4. Впроваджено за реєстром нововведень, випуск № _____ реєстраційний № _____
5. Найменування установи, яка здійснила впровадження:
КП «1-а міська клінічна лікарня ПМР» м. Полтава, вул. Олесь Гончара 27 а, 36039
6. Строки впровадження: з травень 2019 р. до вересень 2019 р.
7. Загальна кількість спостережень: результати лікування 12 пацієнтів з переломами кісток, лікованих оперативно із застосуванням остеопластичного матеріалу на основі біоскла.
8. Ефективність впровадження (клінічна, наукова, соціальна, економічна): За допомогою розробленого нами матеріалу біоскла покращено результати лікування переломів та дефектів довгих кісток. В результаті дослідження отримано дані, які свідчать про добрі остеоіндуктивні та остеокондуктивні якості матеріалу, добру переносимість та відсутність алергічних реакцій та інтоксикації в пацієнтів.
9. Зауваження, пропозиції: одержані нові знання використані при викладанні слухачам учбових програм, а також у науково-дослідній роботі.

Відповідальна за впровадження особа (посада, підпис, прізвище, ініціали)

Завідувач травматологічного відділення

Гончаров А.В.

Відповідальна за впровадження особа
(посада, підпис, прізвище, ініціали)25.10.2019.
(дата)



«21» жовтня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. На основі отриманих нами результатів, розроблено методику лікування пацієнтів з переломами довгих кісток та використанням для заміщення дефектів біоскла.
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Капушанська, 22. Шимон В.М., Алфелдій С.П.
(установа-розробник, її поштова адреса; прізвище, ініціали авторів)
3. Джерело інформації: статті
1. Шимон В.М., Алфелдій С.П., Шимон М.В., Стойка В.В., Меклеш Ю.Ю. Обґрунтування використання три кальцій фосфатного препарату в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток / Літопис травматології та ортопедії № 3-4 2018р. ст.37-40
2. Шимон В.М., Алфелдій С.П., Шимон М.В., Стойка В.В. Погляди на використання біоскла та кальцій фосфатної кераміки в лікуванні переломів довгих кісток / Літопис травматології та ортопедії № 3-4 2018р. ст.158-159
4. Впроваджено за реєстром нововведень, випуск № _____ реєстраційний № _____
5. Найменування установи, яка здійснила впровадження: НДІ Травмат. та Ортоп. Донецького національного медичного університету
6. Строки впровадження: з травень 2019 р. до вересень 2019 р.
7. Загальна кількість спостережень: результати лікування 12 пацієнтів з переломами кісток, лікованих оперативно із застосуванням остеопластичного матеріалу на основі біоскла.
8. Ефективність впровадження (клінічна, наукова, соціальна, економічна): За допомогою розробленого нами матеріалу біоскла покращено результати лікування переломів та дефектів довгих кісток. В результаті дослідження отримано дані, які свідчать про добрі остеоіндуктивні та остеоіндуктивні якості матеріалу, добру переносимість та відсутність алергічних реакцій та інтоксикації в пацієнтів.
9. Зауваження, пропозиції: одержані нові знання використані при викладанні слухачам учбових програм, а також у науково-дослідній роботі.

Відповідальна за впровадження особа (посада, підпис, прізвище, ініціали)

Ігор Трохим
Директор НДІ
Травмат. та Ортоп.

Медовицький В.Г.
Відповідальна за впровадження особа
(посада, підпис, прізвище, ініціали)

21.10.19
(дата)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Лікар
К.Я. РОКА
Зима Ч.Я.
 02000010
 «18» жовтня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. На основі отриманих нами результатів, розроблено методику лікування пацієнтів з переломами довгих кісток та використанням для заміщення дефектів біоскла.
 (назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Капушанська, 22. Шимон В.М., Алфелдій С.П.
 (установа-розробник, її поштова адреса; прізвище, ініціали авторів)
3. Джерело інформації: статті
 1. Шимон В.М., Алфелдій С.П., Шимон М.В., Стойка В.В., Меклеш Ю.Ю. Обґрунтування використання три кальцій фосфатного препарату в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток / Літопис травматології та ортопедії № 3-4 2018р. ст.37-40
 2. Шимон В.М., Алфелдій С.П., Шимон М.В., Стойка В.В. Погляди на використання біоскла та кальцій фосфатної кераміки в лікуванні переломів довгих кісток / Літопис травматології та ортопедії № 3-4 2018р. ст.158-159
4. Впроваджено за реєстром нововведень, випуск № _____ реєстраційний № _____
5. Найменування установи, яка здійснила впровадження: _____
6. Строки впровадження: з травень 2019 р. до вересень 2019 р.
7. Загальна кількість спостережень: результати лікування 12 пацієнтів з переломами кісток, лікованих оперативно із застосуванням остеопластичного матеріалу на основі біоскла.
8. Ефективність впровадження (клінічна, наукова, соціальна, економічна): За допомогою розробленого нами матеріалу біоскла покращено результати лікування переломів та дефектів довгих кісток. В результаті дослідження отримано дані, які свідчать про добрі остеоіндуктивні та остеокондуктивні якості матеріалу, добру переносимість та відсутність алергічних реакцій та інтоксикації в пацієнтів.
9. Зауваження, пропозиції: одержані нові знання використані при викладанні слухачам учбових програм, а також у науково-дослідній роботі.

Відповідальна за впровадження особа (посада, підпис, прізвище, ініціали)

Завідувач головного центру
ортопедії, травматології та
вертебрології К.Я. РОКА,
Григоруківський В.К.


Відповідальна за впровадження особа
(посада, підпис, прізвище, ініціали)

18.10.19
 (дата)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Заступник головного лікаря з лікувальної роботи КНП
«8-ма міська клінічна лікарня №8»
 Стояновський І.В.
 «30» вересня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. На основі отриманих нами результатів, розроблено методику лікування пацієнтів з переломами довгих кісток та використанням для заміщення дефектів біоскла.
 (назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Капушанська, 22. Шимон В.М., Алфелдй С.П.
 (установа-розробник, її поштова адреса; прізвище, ініціали авторів)
3. Джерело інформації: статті
 1. Шимон В.М., Алфелдй С.П., Шимон М.В., Стойка В.В., Меклеш Ю.Ю. Обґрунтування використання три кальцій фосфатного препарату в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток / Літопис травматології та ортопедії № 3-4 2018р. ст.37-40
 2. Шимон В.М., Алфелдй С.П., Шимон М.В., Стойка В.В. Погляди на використання біоскла та кальцій фосфатної кераміки в лікуванні переломів довгих кісток / Літопис травматології та ортопедії № 3-4 2018р. ст.158-159
4. Впроваджено за реєстром нововведень, випуск № _____ реєстраційний № _____
5. Найменування установи, яка здійснила впровадження: _____
6. Строки впровадження: з травень 2019 р. до вересень 2019 р.
7. Загальна кількість спостережень: результати лікування 12 пацієнтів з переломами кісток, лікованих оперативно із застосуванням остеопластичного матеріалу на основі біоскла.
8. Ефективність впровадження (клінічна, наукова, соціальна, економічна): За допомогою розробленого нами матеріалу біоскла покращено результати лікування переломів та дефектів довгих кісток. В результаті дослідження отримано дані, які свідчать про добрі остеοіндуктивні та остеοкондуктивні якості матеріалу, добру переносимість та відсутність алергічних реакцій та інтоксикації в пацієнтів.
9. Зауваження, пропозиції: одержані нові знання використані при викладанні слухачам учбових програм, а також у науково-дослідній роботі.

ТРОХИМ
Юрій Михайлович
 завідувач
 ортопедо-травматологічного
 відділення

завідувач відділенням травматології і ортопедії
 Трохим Ю.М.

30.09.19
 (дата)

Відповідальна за впровадження особа
 (посада, підпис, прізвище, ініціали)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. На основі отриманих нами результатів, розроблено методику лікування пацієнтів з переломами довгих кісток та використанням для заміщення дефектів біоскла.
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Капушанська, 22. Шимон В.М., Алфелдій С.П.
(установа-розробник, її поштова адреса; прізвище, ініціали авторів)
3. Джерело інформації: статті
1. Шимон В.М., Алфелдій С.П., Шимон М.В., Стойка В.В., Меклеш Ю.Ю. Обґрунтування використання три кальцій фосфатного препарату в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток / Літопис травматології та ортопедії № 3-4 2018р. ст.37-40
2. Шимон В.М., Алфелдій С.П., Шимон М.В., Стойка В.В.. Погляди на використання біоскла та кальцій фосфатної кераміки в лікуванні переломів довгих кісток / Літопис травматології та ортопедії № 3-4 2018р. ст.158-159
4. Впроваджено за реєстром нововведень, випуск № _____ реєстраційний № _____
5. Найменування установи, яка здійснила впровадження: Комунальне некомерційне підприємство Ковельське міськрайонне територіальне медичне об'єднання Ковельської міської ради Волинської області (Ковельське МТМО)
6. Строки впровадження: з травень 2019 р. до вересень 2019 р.
7. Загальна кількість спостережень: результати лікування 12 пацієнтів з переломами кісток, лікованих оперативно із застосуванням остеопластичного матеріалу на основі біоскла.
8. Ефективність впровадження (клінічна, наукова, соціальна, економічна): За допомогою розробленого нами матеріалу біоскла покращено результати лікування переломів та дефектів довгих кісток. В результаті дослідження отримано дані, які свідчать про добрі остеоіндуктивні та остеокондуктивні якості матеріалу, добру переносимість та відсутність алергічних реакцій та інтоксикації в пацієнтів.
9. Зауваження, пропозиції: одержані нові знання використані при викладанні слухачам учбових програм, а також у науково-дослідній роботі.

Відповідальна за впровадження особа (посада, підпис, прізвище, ініціали)
Завідувач травматологічним відділенням
к.мед.н. Байчук Б.П


Відповідальна за впровадження особа
(посада, підпис, прізвище, ініціали)

03.10.19
(дата)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар АТ «Українська залізниця»

філія «Центр охорони здоров'я»

Київська клінічна лікарня

на залізничному транспорті № 1



Веприцький Р.А.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. На основі отриманих нами результатів, розроблено методику лікування пацієнтів з переломами довгих кісток та використанням для заміщення дефектів біоскла.
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Капушанська, 22. Шимон В.М., Алфедій С.П.
3. Джерело інформації: статті
 1. Шимон В.М., Алфедій С.П., Шимон М.В., Стойка В.В., Меклеш Ю.Ю. Обґрунтування використання три кальцій фосфатного препарату в лікуванні переломів та дефектів довгих кісток / Літопис травматології та ортопедії № 3-4 2018р. ст.37-40
 2. Шимон В.М., Алфедій С.П., Шимон М.В., Стойка В.В. погляди на використання біоскла та кальцій фосфатної кераміки в лікуванні переломів довгих кісток / Літопис травматології та ортопедії № 3-4 2018р. ст.158-159
4. Впровадження за реєстром нововведень випуск №__ реєстраційний №__
5. Найменування установи, яка здійснила впровадження: ортопедо-травматологічне відділення Київська клінічна лікарня № 1 на залізничному транспорті
5. Строки впровадження: травень 2019р. – вересень 2019р.
6. Загальна кількість спостережень: результати лікування 12 пацієнтів з переломами кісток, лікованих оперативним із застосуванням остеопластичного матеріалу на основі біоскла.
7. Ефективність впровадження (клінічна, наукова, соціальна, економічна): За допомогою розробленого нами матеріалу біоскла покращено результати лікування переломів та дефектів довгих кісток. В результаті дослідження отримано дані, які свідчать про добрі остеоіндуктивні та остеокондуктивні якості матеріалу, добру переносимість та відсутність алергічних реакцій та інтоксикації в пацієнтів.
8. Зауваження, пропозиції: одержані нові знання використані при викладанні слухачами учбових програм, а також науково – дослідній роботі.

Завідувач ортопедо-травматологічного відділення

Легенький О.Г.

ДОДАТОК Д ДОПОВІДІ НА КОНФЕРЕНЦІЯХ

1. Інтегративна медицина досягнення та перспективи. Маріуполь 15-17 травня 2019 р. «Біоскло у пластиці дефектів великих кісток».

2. 53- конгрес травматологів Угорщини м. Кечкемет 26-28 вересня 2019 р. «Використання біоскла в лікуванні переломів трубчатих кісток»

3. 18-з'їзд травматологів України «Експериментальне вивчення регенерації кістки за умов використання склокерамічних матеріалів для пластики дефектів», м. Івано-Франківськ, 9-11 жовтня 2019 року.

4. Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 22 листопада 2019 року.

5. Всеукраїнська науково-практична конференція «Впровадження наукових розробок в практику охорони здоров'я» м. Київ, 20 грудня 2019 р. :

– Проблемні питання хірургічного лікування переломів п'яткової кістки Шимон В.М., Шерегій А.А., Алфелдй С.П., Шимон М.В., Лемко І.І.

– Біоскло в пластиці дефектів довгих кісток Шимон В.М., Меклеш Ю.Ю., Алфелдй С.П., Стойка В.В., Шимон М.В.

– Наш досвід лікування дефектів кісток препаратом Біомін ТТГ-3 Шимон В.М., Меклеш Ю.Ю., Алфелдй С.П., Стойка В.В., Шимон М.В.