

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 використанням *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÷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 ÷ 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, фібробластів, 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 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.

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 гідриксилкарбонат-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, osteoінтеграція, 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.**, & 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>

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., **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>

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>

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. <https://doi.org/10.25040/aml2019.04.045>

7. Шимон, В. М., Ашукіна, Н. О., Леонт'єва, 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., **Алфелдй, С. П.**, Савцова, 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, pp. 159). Івано-Франківськ.

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, pp. 38-39). Полтава.