

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПАТОЛОГІЇ ХРЕБТА ТА  
СУГЛОБІВ ІМЕНІ ПРОФЕСОРА М. І. СИТЕНКА  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»  
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ПОПЛАВСЬКА КАРОЛІНА СЕРГІЇВНА**

УДК\_616.7-089.844:611.018.4-007.17-003.93:615464(546.41+546.185)\_

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**« КАЛЬЦІЙФОСФАТНІ ЦЕМЕНТИ ДЛЯ ПЛАСТИКИ  
ПОРОЖНИННИХ ДЕФЕКТІВ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ»**

**(експериментальне дослідження)**

14.01.21 – травматологія та ортопедія

222 – медицина

Подається

на здобуття наукового ступеня

доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають  
посилання на відповідне джерело

К.С.Поплавська

Науковий керівник

Філіпенко Володимир Акимович

доктор медичних наук, професор

Харків – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Поплавська К.С.* Кальційфосфатні цементи для пластики порожнинних дефектів кісткової тканини (експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» (222 – Медицина) – Державна установа «Інститут Травматології та Ортопедії НАМН України», Київ, 2023. «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», Харків, 2023.

**Наукова проблема.** Розроблення біоматеріалів для використання в реконструктивно-відновних операціях на скелеті залишається актуальним питанням біоматеріалознавства, біології та сучасної травматології й ортопедії. Кальційфосфатні кераміки мають характеристики біосумісності, спорідненості з кістковою тканиною, здатності до біодеградації, високі остеокондуктивні й остеointегративні властивості. В ортопедії та травматології їх використовують як покриття для компонентів ендопротезів для досягнення міцного з'єднання з кісткою та як матеріал для заповнення дефектів кісток у вигляді блоків, гранул, порошку. Через різну конфігурацію та розміри порожнинних дефектів кістки, актуальним є дослідження матеріалу, що може набувати форми утвореного дефекту. Нез'ясованим залишається питання оптимального складу керамічних матеріалів для досягнення необхідної міцності при цьому без втрати біорезорбтивних властивостей.

**Мета.** Обґрунтування та вдосконалення методики пластики порожнинних дефектів кісткової тканини із застосуванням цементу на основі  $\alpha'$ -ТКФ, посиленого голчастими кристалами гідроксилапатиту, а також з'ясування можливості його клінічного застосування.

Досліджуваний матеріал  $\alpha'$ -Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, далі  $\alpha'$ -ТКФ, належить до так званих кісткових цементів. Хірурги використовують його з початку 1990-х років. Це обумовлено тим, що за своїми властивостями він найбільше наближується до біоапатиту. Час схоплення такого цементу досить тривалий

для зручності використання хірургом, та відносно швидкий для того, щоб не подовжувати термін хірургічного втручання. Пастоподібна консистенція надає переваги в роботі із дефектами різної форми, що також є визначальною позитивною рисою. Ще однією важливою корисною властивістю цього матеріалу є утворення в процесі твердіння біоактивних розчинних фосфатів кальцію, що з плином часу відіграють роль матриці для формування нової кісткової тканини, яка заповнює раніше утворений дефект та заміщує матеріал, що поступово деградує.

Цемент на основі ТКФ має багато позитивних властивостей, які можуть вдовольнити потреби в заміщенні дефектів кістки неправильної форми та великих за обсягом. Оскільки кісткові цементи зазвичай крихкі та мають низьку міцність на стиснення та ударну в'язкість, очікується, що додавання певних армуючих частинок значно покращить механічні властивості цементу. Бажано, щоб такі частинки мали біоактивні властивості, аналогічні властивостям цементу, тому було обрано як матеріал для зміцнення голчасті кристали гідроксиапатиту. Проте варіації в складі матеріалу призводять до зміни його біологічної активності, розчинності, міцності, що обумовлює проведення різнопланових досліджень, зокрема, для визначення остеоіндуктивних і остеокондуктивних властивостей, показників міцності на моделях *in vivo*.

Робота базується на експериментальних дослідженнях. Проаналізовано історію розвитку кісткової трансплантації та аспекти використання сучасних матеріалів для пластики порожнинних дефектів кісткової тканини. В експериментальному дослідженні визначено та порівняно окремі характеристики блоків кальційфосфатних цементів двох видів: група I -  $\alpha$ ТКФ, група II  $\alpha$ ТКФ посилений голчастими кристалами гідроксиапатиту (ГА). Для цього було виготовлено по 5 зразків кожного типу цементів циліндричної форми діаметром 5 мм та довжиною 10 мм. Усі зразки випробували при навантаженнях на стискання. Під час випробувань фіксували значення стискаючої сили, при якій відбувалось руйнування зразка, за допомогою

тензометричного датчика. Проведені дослідження показали, що первинна міцність у сухому вигляді порівнюваних цементів відрізняється на користь цементу із вмістом гідроксиапатиту, і складає  $(15,41 \pm 1,93)$  МПа проти  $(10,57 \pm 1,67)$  МПа цементу без гідроксиапатиту.

Однією з найважливіших переваг цього матеріалу є стимуляція утворення нової кісткової тканини, поступова біодеградація з утворенням біоактивних розчинних фосфатів кальцію. З метою дослідження змін у властивостях, та задля відображення динаміки деградації вищезазначеного матеріалу *in vivo*, було проведено дослідження міцності та оптичної щільності стегнових кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини пластичними матеріалами на основі трикальційфосфату в динаміці, на строках 1, 2 та 3 місяці після оперативного втручання. Експеримент виконано на 20 лабораторних щурах-самцях (вік 6-7 міс., маса тіла 280-400 г) популяції експериментально-біологічної клініки ДУ «ІПХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМНУ», в два етапи. Щури були розподілені на 2 групи дослідження (по 10 лабораторних тварин у кожній) відповідно до виду кісткових цементів, якими були заповнені штучні дефекти стегнових кісток. Після чого на першому етапі за допомогою рентгенометричного методу досліджувалася оптична щільність кісткової тканини після заміщення її дефекту кістковими цементами на основі ТКФ у терміні 1, 2 та 3 місяці після оперативного втручання. Для цього були задіяні по 5 лабораторних тварин із кожної досліджуваної групи. При дослідженні оптичної щільності через 1 місяць після заміщення дефекту  $\alpha$ ТКФ, та  $\alpha$ ТКФ посиленням голками ГА, відмічали статистично значущо ( $p=0,017$ ) більшу оптичну щільність оперованої кістки ( $113 \pm 6$ ) од., ніж при заміщенні  $\alpha$ ТКФ ( $101 \pm 8$ ) од. Через 2 місяці після початку експерименту оптична щільність оперованих кісток на рівні зони заміщення дефекту була в I групі ( $98 \pm 6$ ), II ( $98 \pm 5$ ) од. При дослідженні оптичної щільності через 3 місяці після заміщення дефекту  $\alpha$ ТКФ, та  $\alpha$ ТКФ посиленням голками ГА показники рівнялися I ( $98 \pm 6$ ), II ( $98 \pm 6$ ). Другим етапом нашого експерименту стало дослідження межі



міцності стегнових кісток щурів, яким ми виконували пластику штучних дефектів у кістках біодеградуєчими цементами обох видів. Препарати стегнових кісток випробували на міцність під впливом вертикального стискаючого навантаження. Для цього в кожній із двох груп дослідження в ході другої частини експерименту виводили з дослідження по 5 щурів на 1 та 3 місяці після оперативного втручання. Як показали проведені дослідження, через 1 міс. після заповнення кісткового дефекту біодеградуєчими цементами міцність оперованих кісток визначається статистично значуще нижчою за інтактні кістки в обох групах. За середніми значеннями величина руйнівної сили для групи препаратів із цементом із домішкою гідроксилапатиту ( $204 \pm 40$ ) Н нижче, ніж для цементів без нього ( $214 \pm 40$ ) Н, на данному етапі експеримента. Через 3 міс. після оперативного втручання зберігається статистично значуща різниця міцності інтактних та оперованих кісток у групі з цементом без гідроксилапатиту. В іншій групі тварин різниця міцності між інтактними та оперованими кістками визначається на межі значущості ( $p=0,055$ ). За середніми значеннями показники руйнівної сили вищі в групі цементів без гідроксилапатиту ( $230 \pm 70$ ) Н проти ( $226 \pm 70$ ) Н в іншій групі. Додавання гілок ГА до кісткового цементу на основі трикальційфосфату змінює характеристики матеріалу: у вигляді підвищення порогу навантаження, що є бажаним результатом.

У результаті проведеного експерименту доведено, що при додаванні певної концентрації армуючих частинок ГА, досліджуваний кістковий цемент, без втрати біоінтуктивних властивостей, набуває більш вигідних характеристик міцності та пружності на стискання, в порівнянні із цементом І групи.

Оптична щільність оперованої кістки у тварин в обох групах упродовж експерименту поступово змінювала свої показники від ( $92 \pm 8$ ) од. до ( $101 \pm 7$ ) од. в групі з  $\alpha$ ТКФ та від ( $92 \pm 5$ ) од. до ( $113 \pm 7$ ) од. в групі з  $\alpha$ ТКФ + ГА. На 1 місяці дослідження оптична щільність оперованих кісток була вищою за інтактні, проте на 2 місяці показники знижуються, що може свідчити про

наявність резорбції та заміщення досліджуваного матеріалу. На 3 місяць оптична щільність наблизилася до показників щільності здорової кісткової тканини. Таким чином, отримані результати доводять наявність перебудови досліджуваного кісткового цементу в матеріал, щільність якого дорівнює кістковій тканині.

Вивчено властивості, етапність та динаміку морфологічних змін стегнових кісток щурів, після імплантації в дефект у дистальному метафізі двох видів цементів на основі метастабільного  $\alpha'$ -ТКФ. На 14 добу після операції макроскопічно ділянку дефекту виявлено за наявністю порожнини в кортексі, заповненої білуватим вмістом. Під час гістологічного дослідження після імплантації керамічний матеріал чітко візуалізували на препаратах, він займав більшу частину території дефекту. В строк 30 діб після операції як і у попередній термін дослідження, керамічний матеріал добре визначався на гістологічних препаратах, його відносна площа статистично значуще не змінилася порівняно з 14-ю добою. Проте по всьому периметру імплантованої кераміки фіксували ознаки перебудови: проростання кровоносних судин та новоутвореної кісткової тканини. Слід повідомити про утворення кісткової тканини в ділянці дефекту кіркового шару. На 60 добу виявлено, що у двох щурів із п'яти (40 %) керамічний матеріал перебудувався повністю із заміщенням кістковою тканиною. Ділянка дефекту в кортексі була заповнена компактною кістковою тканиною, а в губчастій кістці її можна було визначити лише за неупорядкованим розташуванням кісткових трабекул. У решти тварин (60 %) виявлено залишки кераміки, відносна площа якої зменшилась порівняно з 30-ю добою спостереження в 1,94 раза ( $p < 0,001$ ). Навколо кальцій-фосфатного цементу утворилася кісткова тканина пластинчастої структури. Вона також проростала всередину кераміки, роз'єднуючи її фрагменти між собою. Це дає змогу очікувати на повне заміщення залишків кальцій-фосфатного цементу з плином часу з утворенням кісткової тканини. Експериментально доведено, що обидва матеріали є біорезорбтивними — поступово заміщуються кістковою тканиною. Досліджувані кальцій-фосфатні

цементи, тверда фаза яких складається з  $\alpha'$ -ТКФ або  $\alpha'$ -ТКФ, армованого голчастими кристалами ГА, є біосумісними, мають остеоіндуктивні й остеокондуктивні якості.

Наступний розділ роботи присвячений комп'ютерному моделюванню зміни напружено-деформованого стану системи «таз-ендопротез». В результаті проведеного дослідження визначено, що наявність порожнинного дефекту верхньої стінки кульшової западини призводить до підвищення рівня напружень у всіх контрольних точках моделі. Так, напруження в ділянці верхньої стінки кульшової западини зростають до 24,3 МПа, задньої – до 20,5 МПа, у дні кульшової западини – до 3,7 МПа і навколо дефекту – до 2,7 МПа.

Методом скінчених елементів обґрунтовано можливість використання в якості матеріалу для заповнення порожнинних дефектів кісткової тканини метастабільного цементу на основі трикальційфосфату, посиленого голками гідроксилапатиту. Використання біодеградуючих цементів з метою заповнення порожнинних дефектів наближує показники напружень в кульшовій западині до рівня моделі без дефекту, створюючи умови до формування повноцінного контакту на межі ендопротез/кісткова тканина.

Виходячи з власного досвіду та результатів експериментальних досліджень визначено характеристики, сформульовано методику заміщення, та обґрунтовано можливість використання вищезазначеного матеріалу в клінічній практиці.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У цій роботі вперше досліджено характеристики двох видів кальцій-фосфатних цементів з армуванням голками гідроксилапатиту та без нього. Встановлено що додавання гілок ГА дозволяє підвищити міцність кальцій-фосфатного цементу, не впливаючи негативно на час його біодеградації. За допомогою проведеного експериментального гістологічного дослідження доведено біорезорбтивність та остеоіндуктивність обох матеріалів.

Також у дисертаційному дослідженні вперше було визначено підвищення характеристик міцності кальційфосфатного цементу за

допомогою порівняння окремих характеристик блоків кальцій-фосфатних цементів двох видів, та виконано дослідження міцності стегових кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини пластичними матеріалами на основі трикальційфосфату, армованих та неармованих кристалами ГА. У роботі виміряно в динаміці оптичну щільність інтактних і оперованих кісток для обох типів цементів на рівні зони заміщення дефекту, за результатами якого визначено наявність перебудови досліджуваного кісткового цементу в матеріал, щільність якого дорівнює кістковій тканині. Із застосуванням методу скінчених елементів обґрунтовано необхідність заповнення порожнинних дефектів кульшової западини при ендопротезуванні, а також можливість використання в якості матеріалу для заповнення цементу на основі трикальційфосфату, армованого кристалами ГА. Визначені характеристики кальційфосфатного цементу дозволяють реалізовувати навантаження на оперовану кінцівку, позитивно впливаючи на реабілітацію пацієнтів в післяопераційному періоді.

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведено експериментальні дослідження, які доводять можливість використання в клінічній практиці цементу на основі  $\alpha'$ -ТКФ, армованого голчастими кристалами ГА, як пластичного матеріалу для заповнення порожнинних дефектів кісткової тканини.

**Ключові слова:** травматологія, ортопедичні операції, біодеградація,  $\alpha'$ -трикальційфосфат, кальційфосфатний цемент, біокераміки, біодеградація, регенерація кістки, порожнинні дефекти кісткової тканини, кісткові цементи, експеримент, скінчено-елементна модель, моделювання, біомеханічне моделювання, комп'ютерне моделювання, напружено-деформований стан, модель, ендопротезування, тотальне ендопротезування, кульшовий суглоб, ендопротезування кульшового суглоба, первинне ендопротезування, остеоартроз, кульшова западина, кістковий метаболізм, кісткова регенерація, кісткова тканина, щільність кісткової тканини, больовий синдром.

## SUMMARY

*Poplavska K.S.* Calcium phosphate cements for plasticity of cavity defects of bone tissue (experimental and clinical study). – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty 14.01.21 "Traumatology and Orthopedics" (222 - Medicine) - State institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine ", Kyiv, 2023. "Institute of Spine and Joint Pathology Professor M.I. Sitenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, 2023.

**The scientific problem.** The development of biomaterials for use in reconstructive and restorative operations on the skeleton remains an urgent issue in biomaterials science, biology, and modern traumatology and orthopedics. Calcium phosphate ceramics have excellent characteristics of biocompatibility, affinity with bone tissue, biodegradability, high osteoconductive and osteointegrative properties. In orthopedics and traumatology, they are used as a coating for the components of endoprostheses to achieve a strong connection with the bone and as a material for filling bone defects in the form of blocks, granules, and powder. The issue of the optimal composition of ceramic materials to achieve the required strength and control over the dissolution rate remains unresolved. Due to the different configuration and sizes of hollow bone defects, it is important to study the material that can take the shape of the formed defect.

**The purpose of the dissertation.** We justify and develop of the technique of plasticity of cavity defects of bone tissue using cement based on  $\alpha'$ -TCF reinforced with needle-like crystals of hydroxylapatite, as well as we clarify of the possibility of its clinical application.

The studied material  $\alpha'$ -Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, hereinafter  $\alpha'$ -TCF, belongs to the so-called bone cements. Surgeons have been using it since the early 1990-s. This is due

to the fact that it is closest to bioapatite in terms of its properties. The setting time of such cement is long enough for ease of use by the surgeon, and relatively fast in order not to prolong the period of surgical intervention. The paste-like consistency provides advantages in working with defects of various shapes, which is also a defining positive feature. Another important useful property of this material is the formation in the process of hardening of bioactive soluble calcium phosphates, which over time play the role of a matrix for the formation of new bone tissue that fills the previously formed and replaces the material that gradually degrades.

TCF-based cement has many positive properties that can meet the needs of bone defects of irregular shape and large volume. Since bone cements are usually brittle and have low compressive strength and impact toughness, the addition of certain reinforcing particles is expected to significantly improve the mechanical properties of the cement. It is desirable that such particles have bioactive properties similar to the properties of cement, therefore needle crystals of hydroxylapatite were chosen as a material for strengthening. However, variations in the composition of the material lead to changes in its biological activity, solubility, and strength, which necessitates conducting multi-faceted research, in particular, to determine osteoinductive and osteoconductive properties, strength indicators on in vivo models.

The work is based on experimental and clinical research. The history of the development of bone transplantation and aspects of the use of modern materials for the plasticity of cavity defects of bone tissue are analyzed. In the experimental study, separate characteristics of calcium phosphate cement blocks of two types were determined and compared: group I -  $\alpha$ TCF, group II  $\alpha$ TCF reinforced with needle crystals of hydroxyapatite (HA). For this, 5 samples of each type of cylindrical cement with a diameter of 5 mm and a length of 10 mm were produced. All samples were tested under compressive loads. During the tests, the value of the compressive force, at which the sample was destroyed was recorded using a strain gauge. The conducted studies showed that the primary dry strength of the compared cements

differs in favor of cement with hydroxyapatite content, and is  $(15.41 \pm 1.93)$  MPa against  $(10.57 \pm 1.67)$  MPa of cement without hydroxyapatite.

One of the most important advantages of this material is the formation during the hardening process of bioactive soluble calcium phosphates, which over time play the role of a matrix for the formation of new bone tissue that fills the previously formed defect and replaces the gradually degrading material. In connection with this, a study of the strength and optical density of rat femurs was conducted after filling bone tissue defects with plastic materials based on tricalcium phosphate in dynamics, at 1, 2, and 3 months after surgery. The experiment was performed on 20 male laboratory rats (age 6-7 months, body weight 280-400 g) from the population of the experimental biological clinic of the State University "IPHS named after Prof. E. Sitenka National Academy of Sciences", in two stages. Rats were divided into 2 study groups (10 laboratory animals each), respectively to the type of bone cements used to fill artificial femoral defects. After that, at the first stage, the optical density of bone tissue was examined using the radiometric method next replacing its defect with TCF-based bone cements 1, 2, and 3 months after surgery. For this, 5 laboratory animals from each studied group were involved.

The second stage of our experiment was the study of the limit of strength of the femurs of rats, which we used to plasticize artificial defects in the bones with biodegradable cements. Preparations of femurs were tested for strength under the influence of vertical compressive load. For this purpose, in each of the two study groups, during the second part of the experiment, 5 rats were removed from the study at 1 and 3 months after surgery. As the conducted studies showed, after 1 month next filling the bone defect with biodegradable cements, the strength of the operated bones is determined to be statistically significantly lower than that of the intact bones in both groups.

According to the average values, the value of the destructive force for the group of preparations with cement with an admixture of hydroxylapatite  $(204 \pm 40)$  N is slightly lower than for cements without it, however, a statistically significant

difference is not determined at this stage of the experiment. After 3 months after surgery, there is a statistically significant difference ( $p=0.010$ ) in the strength of intact and operated bones in the group with cement without hydroxylapatite. In another group of animals, the difference in strength between intact and operated bones is determined at the limit of significance ( $p=0.055$ ). According to the average values, the indicators of the destructive force are slightly higher in the group of cements without hydroxylapatite ( $230\pm70$ ) N versus ( $226\pm70$ ) N in the other group. Adding HA branches to bone cement based on tricalcium phosphate changes the characteristics of the material, in the form of an increase in the load threshold, which is the expected result. When examining the optical density 1 month after the replacement of the  $\alpha$ TCF defect reinforced with HA needles, a statistically significant ( $p=0.017$ ) higher optical density of the operated bone ( $113\pm6$ ) units was noted than when replacing the  $\alpha$ TCF ( $101\pm8$ ) units. 2 months after the start of the experiment, the optical density of intact and operated bones at the level of the defect replacement zone in both groups was statistically the same, which was also confirmed after 3 months. This may indicate replacement of the filler with bone tissue. The optical density of intact bone in animals in both groups gradually increased during the experiment from ( $90\pm8$ ) units. to ( $98\pm7$ ) units. in the group with  $\alpha$ TCF and from ( $89\pm5$ ) units. up to ( $100\pm7$ ) units. in the group with  $\alpha$ TKF + HA.

The properties, stages, and dynamics of morphological changes in rat femurs after implantation into a defect in the distal metaphysis of two types of cements based on metastable  $\alpha'$ -TCF were studied. On the 14th day after the operation, macroscopically, the area of the defect was detected by the presence of a cavity in the cortex filled with whitish contents. During the histological examination after implantation, the ceramic material was clearly visualized on the preparations, it occupied most of the area of the defect. 30 days after the operation, as well as in the previous period of the study, the ceramic material was well defined on histological preparations, its relative area did not change statistically significantly compared to the 14th day. However, along the entire perimeter of the implanted ceramics, signs of reconstruction were recorded: sprouting of blood vessels and newly formed bone



tissue. It should be noted about the formation of bone tissue in the area of the cortical layer defect. On the 60th day, it was found that in two rats out of five (40%), the ceramic material was completely rebuilt with replacement by bone tissue. The area of the defect in the cortex was filled with compact bone tissue, and in the cancellous bone it could be determined only by the disordered arrangement of bone trabeculae. Remains of ceramics were found in the remaining animals (60%), the relative area of which decreased by 1.94 times compared to the 30th day of observation ( $p < 0.001$ ). A bone tissue with a lamellar structure formed around the calcium-phosphate cement. It also grew inside the ceramics, separating its fragments from each other. This makes it possible to hope for a complete replacement of the remains of calcium-phosphate cement over time with the formation of bone tissue. It has been experimentally proven that both materials are bioresorbable — they are gradually replaced by bone tissue. The investigated calcium-phosphate cements, the solid phase of which consists of  $\alpha'$ -TCF or  $\alpha'$ -TCF reinforced with needle-like HA crystals, are biocompatible, have osteoinductive and osteoconductive qualities.

The next section of the work is devoted to computer modeling of changes in the stress-strain state of the "pelvis-endoprosthesis" system. As a result of the research, it was determined that the presence of a cavity defect in the upper wall of the acetabulum leads to an increase in the level of stress in all control points of the model. Thus, stresses in the area of the upper wall of the acetabulum increase to 24.3 MPa, in the back – to 20.5 MPa, at the bottom of the acetabulum – to 3.7 MPa and around the defect - up to 2.7 MPa.

Using the finite element method, the possibility of application metastable cement based on tricalcium phosphate reinforced with hydroxylapatite needles as a material for filling cavity defects of bone tissue is substantiated. The use of biodegradable cements for the purpose of filling cavity defects brings the stress indicators in the acetabulum closer to the level of the model without a defect, creating conditions for the formation of a full-fledged contact at the endoprosthesis/bone tissue interface.

In the clinical part of the work, the results of total hip arthroplasty were evaluated using bone cement based on metastable  $\alpha'$ -TCF reinforced with needle crystals of hydroxylapatite to fill a massive cyst of the upper wall of the hip cavity. Based on our own clinical experience and the results of experimental studies, the method of substitution was formulated, and the possibility of using the above-mentioned material in clinical practice was substantiated.

**Scientific novelty of the obtained results.** The characteristics of two types of calcium phosphate cements with and without reinforcement of hydroxylapatite needles were investigated for the first time. It was established that the addition of HA branches allows to increase the strength of calcium phosphate cement, without negatively affecting the time of its biodegradation. The bioresorbability and osteoinductivity of both materials were proven with the help of an experimental histological study.

Also, in the dissertation study, for the first time, the improvement of the strength characteristics of calcium phosphate cement was determined by comparing the individual characteristics of blocks of calcium phosphate cement of two types, and the strength of femur bones of rats was studied after filling bone tissue defects with plastic materials based on tricalcium phosphate, reinforced and unreinforced with HA crystals. In the work, the optical density of intact and operated bones was measured in dynamics for both types of cements at the level of the defect replacement zone, the results of which determined the presence of reconstruction of the examined bone cement into a material whose density is equal to bone tissue. With the application of the finite element method, the necessity of filling cavity defects of the acetabulum during endoprosthetics, as well as the possibility of using cement based on tricalcium phosphate reinforced with HA crystals as a filling material, is substantiated. The determined characteristics of calcium phosphate cement will allow to implement the load on the operated limb, positively influencing the rehabilitation of patients in the postoperative period.

**Practical significance of the obtained results.** The expediency of using metastable cement based on  $\alpha'$ -TCF, reinforced with acicular crystals of HA, as a plastic material has been scientifically substantiated, and methods of using the above-mentioned bone cement for filling cavity defects of bone tissue have been developed. Experimental studies and clinical testing have been carried out, which prove the possibility of using in clinical practice cement based on  $\alpha'$ -TCF, reinforced with needle crystals of GA, for replacing cavity defects of bone tissue.

Key words: traumatology, orthopedic operations, biodegradation,  $\alpha'$ -tricalcium phosphate, calcium phosphate cement, bioceramics, biodegradation, bone regeneration, cavity defects of bone tissue, bone cements, experiment, finite element model, modeling, biomechanical modeling, stress-strain state, model, endoprosthetics , hip joint, hip joint replacement, osteoarthritis, hip cavity, bone tissue metabolism, bone regeneration, bone tissue density, pain syndrome.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Поплавська, К. С., Філіпенко, В. А., Карпінська, О. Д. & Карпінський М. Ю. (2022). Рентгенометричне дослідження оптичної щільності кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини кістковими цементами на основі трикальційфосфату. Травма, 23 (3), 23-28. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.3.23.2022.896> (Здобувачка проводила збір та аналіз матеріалу, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення статті.)

2. Поплавська, К.С. & Ашукіна, Н. О. (2023). Регенерація кістки після імплантації цементів на основі метастабільного трикальційфосфату (експериментальне дослідження in vivo). Orthopaedics, Traumatology & Prosthetics, 1, 41-48. doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872023141-48>. (Здобувачка проводила експериментальне дослідження регенеративних властивостей кісток щурів після імплантації в кістковий дефект цементів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення статті.)

3. V.A. Filipenko, K.S. Poplavska, O.D. Karpinskaya, M.Yu. Karpinsky (2022). Study of strength of femoral bone of rats after filling bone tissue defects with bone cement based on tricalcium phosphate. Світ Медицини та Біології, 1(79), 227-231. doi: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231>. (Здобувачка досліджувала міцнісні властивості кісток щурів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення статті.)

4. Поплавська, К. С., Філіпенко, В. А., Карпінський М. Ю. & Яресько О.В. (2023). Дослідження напружено-деформованого стану системи "таз-ендопротез" при заповненні порожнинного дефекту кульшової западини біодеградуєчими цементами. Вісник проблем медицини та біології, 1(79), 227-231. doi: [10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231](http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231). (Здобувачка здійснювала

*комп'ютерне моделювання дефекту кульшової западини та проводила вимірювання величини напруження, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення статті.)*

*Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації*

5. Корж, М. О., Філіпенко В. А., Поплавська, К. С. & Ашукіна, Н.О. (2021). Матеріали на основі трикальційфосфату для заміщення дефектів кісток(огляд літератури). Ортопедия, травматология и протезирование, 2, 100-107. doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720212> *(Здобувачка проводила збір та глибинний аналіз літературних джерел, здійснювала оформлення статті.)*

*Друковані роботи, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи*

6. Поплавська, К. С. Карпінський, М. Ю. & Карпінська, О. Д. Дослідження міцності стегнових кісток щурів після заповнення кісткових дефектів біодеградуєчими кістковими цементами. Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування: Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції. (м. Запоріжжя, 2-4 вересня 2021 р.), Запоріжжя, 2021. С.70. *(Здобувачка проводила аналіз міцності досліджуваних цементів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів.)*

7. Поплавська, К.С. Регенерація кістки після імплантації цементів на основі метастабільного трикальційфосфату ( експериментальне дослідження). Promising ways of improving science and scientific solutions. Матеріали XXV міжнародної науково-практичної конференції. (м. Варшава, 26-28 червня 2023 р.), Варшава, 2023. С.96

8. Poplavska, K. The dynamics of changes in the optical density of cement based on TCF reinforced with needle crystals of hydroxylapatite, after filling the cavity defects of the femurs of rats. Scientific Community: Interdisciplinary

Research. Матеріали IV науково-практичної конференції. (м. Гамбург, 6-8 липня 2023 р.), Гамбург, 2023. С.117

9. Poplavska, K. Experimental study of the strength of bone cement based on tricalcium phosphate reinforced with hydroxyapatite branches. Theoretical foundations of scientists and modern opinions regarding the implementation of modern trends. Матеріали XXV міжнародної науково-практичної конференції. (м. Сан-Франциско, 27-30 червня 2023 р.), Сан-Франциско, 2023 р. С.181

10. Поплавська К.С. Клінічний приклад використання кісткового цементу на основі трикальційфосфату, зміцненого голчастими кристалами гідроксилапатита. Традиційні та інноваційні підходи до наукових досліджень. Матеріали V міжнародної наукової конференції. (м. Тернопіль, 7 липня 2023 р.), Тернопіль, 2023 р. С.216

## ЗМІСТ

<b>Перелік умовних позначень, символів, одиниць вимірювання, скорочень.....</b>	<b>22</b>
<b>Вступ.....</b>	<b>23</b>
<b>Розділ 1 Аналіз матеріалів для пластики дефектів кісткової тканини (огляд літератури).....</b>	<b>33</b>
1.1 Історія розвитку кісткової трансплантації та замісних матеріалів	34
1.2 Сучасні підходи до пластики порожнинних дефектів кісткової тканини. Огляд матеріалів.....	39
<b>Розділ 2 Матеріали і методи .....</b>	<b>54</b>
2.1.Матеріали	
2.1.1Характеристика кісткових цементів на основі трикальційфосфату.....	54
2.1.2 Характеристика експериментальних тварин.....	57
2.2. Методи	
2.2.1 Методика змішування цементу.....	59
2.2.2. Методика дослідження міцності кісткових цементів на основі трикальційфосфату.....	62
2.2.3. Методика експериментального дослідження оптичної щільності стегнових кісток щурів після заповнення дірчастих дефектів кісткової тканини у метафізі цементами на основі ТКФ.....	64
2.2.4 Методика експериментального дослідження міцності стегнових кісток щурів після заповнення дірчастих дефектів кісткової тканини у метафізі цементами на основі ТКФ.....	66
2.2.5 Гістологічний метод дослідження.....	66
2.2.6 Методика математичного моделювання системи "таз-ендопротез" при заповненні порожнинного дефекту кульшової западини цементами на основі трикальційфосфату.....	67

2.2.7 Статистичні дослідження .....	71
<b>Розділ 3 Результати дослідження міцності кісткових цементів на основі трикальційфосфату.....</b>	<b>72</b>
<b>Розділ 4 Результати дослідження на лабораторних тваринах.....</b>	<b>80</b>
4.1 Дослідження міцності стегнових кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини пластичними матеріалами на основі ТКФ.....	80
4.2 Рентгенометричне дослідження оптичної щільності кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини кістковими цементами на основі трикальційфосфату.....	87
4.3 Гістологічна оцінка репаративного остеогенезу та перебудови імплантатів у метафізарних дефектах стегнових кісток щурів після пластики цементами на основі метастабільного ТКФ.....	93
4.3.1 Морфологія стегнових кісток щурів після імплантації в дефект у дистальному метафізі кальцій-фосфатного цементу з кристалічною фазою з порошку $\alpha'$ -трикальційфосфату.....	93
4.3.2 Особливості будови стегнових кісток щурів після імплантації в дефект у дистальному метафізі кальцій-фосфатного цементу з кристалічною фазою з порошку $\alpha'$ -трикальційфосфату, зміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту.....	104
4.4 Резюме.....	105
<b>Розділ 5 Зміни напружено-деформованого стану системи "таз-ендопротез" при заповненні порожнинного дефекту кульшової западини кістковими цементами на основі ТКФ.....</b>	<b>108</b>
<b>Висновки.....</b>	<b>129</b>
<b>Список використаних джерел.....</b>	<b>131</b>
<b>Додаток А.....</b>	<b>158</b>



## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

ГА – гідроксилапатит

ГЕ – гематоксилін-еозин

КФ – кальцію фосфат

МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія

ПММА, – поліметилметакрилат

ТКФ– трикальційфосфат

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Матеріали для заміщення дефектів кісткової тканини, які використовуються в ортопедії та травматології, є важливим елементом реконструктивно-відновних операцій. Кісткові аутотрансплантати лишаються «золотим стандартом» через свої остеокондуктивні, остеоіндуктивні властивості, під час його застосування виключається ризик розвитку відторгнення, пов'язаного з реакцією на чужорідну тканину, заміщення пересадженої ділянки кістки на нову кісткову тканину відбувається фізіологічно. Проте їхнє використання пов'язане з такими обмеженнями як додаткова травматизація і викликаний цим больовий синдром, збільшення часу хірургічного втручання, наявність косметичного дефекту, обмеження способу трансплантації у дітей і людей похилого віку обмежений його обсяг, а також тенденція до резорбції матеріалу [65]. Впровадження у клінічну практику алло- та ксенотрансплантатів дало змогу уникнути деякі з цих проблем, проте, антигенні властивості, низькі остеогенні якості, ризик інфекційного ураження, етичні питання в деяких випадках стоять на заваді зробити вибір на користь цього пластичного матеріалу [34].

Обмеження, пов'язані з поточними методами трансплантації сприяють зміні парадигми остеоіндуктивної регенеративної інженерії. Сучасна біогенна та регенеративна інженерія пліч о пліч супроводжує працю ортопеда травматолога. Тому, розробка та дослідження нових синтетичних матеріалів, які мають високі остеокондуктивні властивості, мінімальні антигенні властивості, стерильність, можуть бути відмодельовані за формою та зберігатися впродовж відносно тривалого часу, є дуже актуальними[29].

Остеоіндуктивні каркаси стимулюють диференціювання клітин, покращуючи, стимулюючи регенерацію кісток. Матеріали на основі трикальційфосфату є синтетичною платформою для формування нової кісткової тканини. Одним із таких матеріалів є кістковий цемент на основі  $\alpha'$ -ТКФ, який має багато переваг порівняно з традиційними матеріалами. Проте, характеристики міцності цього матеріалу в чистому вигляді не відповідають

потребам матеріалу, що активно буде використовуватися в ортопедичній практиці та буде витримувати навантаження.

Оскільки цемент на основі  $\alpha'$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  має високу ефективність та демонструє переваги порівняно з традиційними матеріалами, його використання є важливим для реконструктивних та відновлювальних операцій на скелеті. Osteoplastичні матеріали на основі цього цементу мають великий потенціал для використання в клінічній практиці та можуть допомогти відновити кісткову тканину в разі наявності порожнинних дефектів різного походження, які не можуть зцілитися самостійно.

Через те, що трикальційфосфат (ТКФ) як біологічно активний матеріал для заміщення дефектів кістки, має високу сумісність із кістковою тканиною та здатність до біодеградації, він займає значуще місце в сучасній ортопедії, стоматології, вертебрології, хірургії [168]. Проте цей матеріал має обмежену міцність, що обмежує його використання для пластики значних дефектів кістки, у ділянках скелета зі значним навантаженням. Додавання армуючих молекул гідроксилапатиту певною мірою впливає на характеристики матеріалу. Метою є дослідження основних параметрів як остеоінтеграція, біосумісність, біоінертність, час біодеградації, міцність тощо. Таким чином, є місце для нового медичного підходу, який перевершує методи, що використовуються зараз. Крім того перевагою цього кісткового цементу є можливість заповнювати порожнинні дефекти різної форми, що робить його більш універсальним для використання в клінічній практиці.

Запропонований для дослідження матеріал  $\alpha'$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  належить до кісткових цементів. Кісткові цементи на основі ТКФ мають велику кількість переваг через свої характеристики та можливість заповнювати дефекти різної конфігурації та об'єму. Проте кісткові цементи крихкі та мають низький спротив на стиснення та ударну в'язкість. Голчасті кристали гідроксилапатиту мають біоактивні властивості, аналогічні властивостям трикальційфосфатного цементу, тому йому надається перевага як матеріалу для зміцнення. Проте варіації в складі матеріалу призводять до зміни не тільки його міцності, але й

біологічної активності, розчинності, що спонукає до проведення різнопланових досліджень, зокрема, для визначення показників міцності та остеоіндуктивних, остеокондуктивних властивостей.

Нез'ясованим залишалося питання оптимального складу керамічних матеріалів для досягнення необхідної міцності та контролю над швидкістю розчинення. Експериментальні дослідження показали, що цей цемент може бути використаний у клінічній практиці в травматології для заповнення кісткових дефектів.

Зацікавленість дослідників у створенні остеопластичних матеріалів із ТКФ пояснюється доведеними остеоіндуктивними властивостями та здатністю до швидкої деградації з утворенням кісткової тканини. Через різну конфігурацію та розміри порожнинних дефектів кістки актуальним є дослідження матеріалу, що може набувати форми утвореного дефекту.

**Мета роботи.** Метою роботи є експериментальне обґрунтування та вдосконалення методики пластики порожнинних дефектів кісткової тканини із використанням цементу на основі  $\alpha'$ -ТКФ, посиленого голчастими кристалами гідроксилапатиту, а також з'ясування можливості його клінічного застосування.

### **Завдання:**

1. Проаналізувати сучасний стан проблеми використання матеріалів для кісткової пластики, біосумісних синтетичних матеріалів, зокрема, цементів на основі трикальційфосфату, для заміщення дефектів кісток та особливостей перебудови та регенерації кісткової тканини за цих умов.

2. Дослідити механічні характеристики (міцність) метастабільного цементу на основі  $\alpha'$ -трикальційфосфату, незміцненого та зміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту відповідно.

3. На підставі біомеханічних досліджень визначити в динаміці міцність блоку «кераміка – кістка» за умов введення в метафізарні дефекти стегнової кістки щурів метастабільного цементу на основі  $\alpha'$ -

трикальційфосфату, зміцненого або незміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту.

4. На підставі біомеханічних досліджень дослідити оптичну щільність кісткової тканини після заміщення порожнинного дефекту в метафізарній ділянці стегнової кістки щурів, метастабільним цементом на основі  $\alpha'$ -трикальційфосфату, зміцненого або незміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту.

5. Дослідити з використанням гістологічних методів особливості регенерації та перебудови кісткової тканини, а також біорезорбційні властивості метастабільного цементу на основі  $\alpha'$ -трикальційфосфату, зміцненого або незміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту, за умов їхньої імплантації в метафізарні дефекти стегнових кісток щурів.

6. Дослідити на математичній моделі необхідність заповнення порожнинних кісткових дефектів при ендопротезуванні кульшового суглоба і можливість використання цементу на основі  $\alpha'$ -трикальційфосфату, зміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту.

7. Вдосконалити методику заміщення порожнинних дефектів кістки з використанням метастабільного цементу на основі  $\alpha'$ -трикальційфосфату, зміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту в пацієнтів із порожнинними дефектами кісткової тканини.

*Об'єкт дослідження* – цементи для заповнення порожнинних дефектів кісткової тканини на основі  $\alpha'$ -трикальційфосфату, зміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту.

*Предмет дослідження* – характеристики метастабільного цементу на основі  $\alpha'$ -трикальційфосфату, зміцненого або ні голкоподібними кристалами гідроксилапатиту, морфологічні зміни кістково-керамічного блоку при заміщенні порожнинного дефекту в метафізарній ділянці стегнової кістки щурів метастабільним кістковим цементом, біомеханічні параметри міцності та оптичної щільності кістково-керамічного блоку при заміщенні порожнинного дефекту в метафізарній ділянці стегнової кістки щурів,

метастабільними кістковими цементами, математична модель «таз-ендопротез», порожнинний дефект кісткової тканини при ендопротезуванні кульшової западини, заповнений кістковим цементом на основі  $\alpha'$ -трикальційфосфату, зміцненим голкоподібними кристалами гідроксилапатиту.

*Методи дослідження* – променеві (рентгенографія, спіральна комп'ютерна томографія) – для вивчення динаміки змін кісткової тканини, після заміщення порожнинного дефекту кульшової западини цементом на основі  $\alpha'$ -трикальційфосфату зміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту; біомеханічний – для визначення характеристик досліджуваних цементів, міцності кістково-керамічного блоку, визначення оптичної щільності в процесі перестройки імплантованого матеріалу в метафізарній ділянці стегнової кістки щурів. Метод експериментального комп'ютерного моделювання та гістологічний метод – для вивчення морфологічних особливостей регенерації та перебудови кісткової тканини за імплантації в метафізарні дефекти стегнових кісток щурів кісткових цементів; статистичний – для визначення значущості різниці отриманих числових показників.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше досліджено характеристики двох видів кальцій-фосфатних цементів з армуванням голками гідроксилапатиту та без нього. Встановлено що додавання гілок ГА дозволяє підвищити міцність кальцій-фосфатного цементу, не впливаючи негативно на час його біодеградації. За допомогою проведеного експериментального гістологічного дослідження доведено біорезорбтивність та остеоіндуктивність обох матеріалів.

Також у дисертаційному дослідженні вперше було визначено підвищення характеристик міцності кальційфосфатного цементу за допомогою порівняння окремих характеристик блоків кальцій-фосфатних цементів двох видів, та виконано дослідження міцності стегнових кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини пластичними матеріалами на

основі трикальційфосфату, армованих та неармованих кристалами ГА. У роботі виміряно в динаміці оптичну щільність інтактних і оперованих кісток для обох типів цементів на рівні зони заміщення дефекту, за результатами якого визначено наявність перебудови досліджуваного кісткового цементу в матеріал, щільність якого дорівнює кістковій тканині. Із застосуванням методу скінчених елементів обґрунтовано необхідність заповнення порожнинних дефектів кульшової западини при ендопротезуванні, а також можливість використання в якості матеріалу для заповнення цементу на основі трикальційфосфату, армованого кристалами ГА. Визначені характеристики кальційфосфатного цементу дозволяють реалізовувати навантаження на оперовану кінцівку, позитивно впливаючи на реабілітацію пацієнтів в післяопераційному періоді.

**Практичне значення одержаних результатів.** Вдосконалено та описано методику застосування цементу на основі метастабільного  $\alpha'$ -трикальційфосфату армованого кристалами гідроксилапатиту, для пластики порожнинних дефектів кісткової тканини. На підставі результатів експериментального дослідження обґрунтовано можливість використання в якості матеріалу для заповнення порожнинних дефектів кісткової тканини метастабільного цементу на основі трикальційфосфату, посиленого голками гідроксилапатиту.

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

Дисертаційну роботу виконано згідно договору, предметом якого є науково-практичне співробітництво між ІПХС та ХНУ з метою проведення на базі ІПХС експериментальних і клінічних досліджень відносно апробації та подальшого впровадження у медичну практику біоактивних матеріалів, і виробів із них, на основі біоактивних фосфатів кальцію.

Роботу виконано у відділі патології суглобів ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України» у межах планової НДР відділення, ЦФ.2021.1.НАМНУ «Вивчити особливості функціональних

порушень при поєднаної патології поперекового відділу хребта та кульшового суглоба та розробити тактику і вимоги до хірургічного лікування цих хворих», № держреєстрації 0120U103002, дослідження є фрагментом НДР.

**Впровадження результатів.** Результати дисертаційної роботи впроваджені в наукову роботу Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України».

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Авторка вивчила стан наукової проблеми, провела інформаційно-патентний пошук із аналізом тенденцій розвитку досліджуваного напрямку ортопедії. Нею особисто визначено методи дослідження, розроблено дизайн експериментальних моделей, самостійно виконано операції на піддослідних тваринах. Авторка була лікуючою лікаркою та брала участь у хірургічному втручанні у хворого з дегенеративно-дистрофічним захворюванням кульшової западини, при ендопротезуванні кульшової западини та заміщенні порожнинного дефекту кульшової западини досліджуваним цементом на основі  $\alpha'$ -ТКФ, армованим голчастими кристалами ГА, проаналізувала результати лікування.

Наукові дослідження виконані в Державній установі «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України»: морфологічні з дослідження — Регенерація кістки після імплантації цементів на основі метастабільного трикальційфосфату (експериментальне дослідження *in vivo*) — на базі лабораторії морфології сполучної тканини за консультативної допомоги завідучої к.б.н. Ашукіної Н. О., наукового співробітника Данищук З. М.; біомеханічні з вивчення характеристик кісткових цементів, міцності та оптичної щільності блоку кераміка-кістка на експериментальних тваринах, математичне моделювання—



на базі лабораторії біомеханіки за консультативної допомоги завідуючого д.мед.н., проф. Тяжелова О.А., наукових співробітників Карпінського М. Ю., Карпінської О. Д. Авторка самостійно проаналізувала й інтерпретувала отримані результати та сформулювала висновки дисертації. Участь співавторів відображено в спільних наукових публікаціях:

1. Поплавська, К. С., Філіпенко, В. А., Карпінська, О. Д. & Карпінський М. Ю. (2022). Рентгенометричне дослідження оптичної щільності кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини кістковими цементами на основі трикальційфосфату. *Травма*, 23 (3), 23-28. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.3.23.2022.896> (Здобувачка проводила збір та аналіз матеріалу, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення статті.)

2. Поплавська, К.С. & Ашукіна, Н. О. (2023). Регенерація кістки після імплантації цементів на основі метастабільного трикальційфосфату (експериментальне дослідження in vivo). *Orthopaedics, Traumatology & Prosthetics*, 1, 41-48. doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872023141-48>. (Здобувачка проводила експериментальне дослідження регенеративних властивостей кісток щурів після імплантації в кістковий дефект цементів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення статті.)

3. Філіпенко, В. А., Поплавська, К. С., Карпінська, О. Д. & Карпінський, М. Ю. (2022). Дослідження міцності стегнових кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини кістковим цементом на основі трикальційфосфату. *Світ Медицини та Біології*, 1(79), 227-231. doi: [10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231). (Здобувачка досліджувала міцнісні властивості кісток щурів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення статті.)

4. Поплавська, К. С., Філіпенко, В. А., Карпінський М. Ю. & Яресько О.В. (2023). Дослідження напружено-деформованого стану системи "таз-

ендопротез" при заповненні порожнинного дефекту кульшової западини біодеградуєчими цементами. *Вісник проблем медицини та біології*, 1(79), 227-231. doi: 10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231. (Здобувачка здійснювала комп'ютерне моделювання дефекту кульшової западини та проводила вимірювання величини напруження, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення статті.)

5. Корж, М. О., Філіпенко В. А., Поплавська, К. С. & Ашукіна, Н.О. (2021). Матеріали на основі трикальційфосфату для заміщення дефектів кісток(огляд літератури). *Ортопедия, травматология и протезирование*, 2, 100-107. doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720212> (Здобувачка проводила збір та глибинний аналіз літературних джерел, здійснювала оформлення статті.)

6. Поплавська, К. С. Карпінський, М. Ю. & Карпінська, О. Д. Дослідження міцності стегнових кісток щурів після заповнення кісткових дефектів біодеградуєчими кістковими цементами. *Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування: Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції*. (м. Запоріжжя, 2-4 вересня 2021 р.), Запоріжжя, 2021. С.70. (Здобувачка проводила аналіз міцності досліджуваних цементів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів.)

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації було викладено на V всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування» (Запоріжжя, 2021 р.), XXV міжнародній науково-практичній конференції «Promising ways of improving science and scientific solutions» (Варшава, 2023 р.), IV міжнародній науково-практичній конференції «Scientific Community: Interdisciplinary Research» (Гамбург, 2023 р.), XXV міжнародній науково-практичній конференції «Theoretical foundations of scientists and modern opinions regarding the implementation of modern trends» (Сан-Франциско, 2023 р.), V міжнародній

науковій конференції «Традиційні та інноваційні підходи до наукових досліджень» (м. Тернопіль, 2023 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, у тому числі 5 статей – у вітчизняних наукових фахових виданнях, 1 з них – у виданні, що входить до наукометричної бази «*Web of Science*», а також 5 тез і матеріалів доповідей на наукових з'їздах, конгресах, конференціях всеукраїнського та міжнародного рівня.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 162 сторінках комп'ютерного тексту, вона складається з анотації, вступу, огляду літературних джерел, матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, який містить 187 джерел, з яких 18 – кирилицею та 169 – латиницею. Роботу ілюстровано 24 таблицями та 52 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### АНАЛІЗ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПЛАСТИКИ ДЕФЕКТІВ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Різноманіття захворювань та станів, що потребують використання допоміжних речовин для заміщення дефектів кісткової тканини, в наш час спонукає досліджувати матеріали, що дозволяють якісно стимулювати або замінити дефекти кісткової тканини для досягнення людиною максимально швидкого відновлення. Актуальність дослідження матеріалів для заміщення дефектів кістки в ортопедії та травматології зумовлена зростаючою кількістю хворих на остеоартроз та збільшенням потреби в ендопротезуванні. [6, 78] Проте, на жаль, використання аутокістки не завжди можливе та ускладнене через обмежений об'єм донорського ложа, недостатність маси кісткової тканини, додаткову травматичність і біль у донорському сайті, знижену якість кістки за наявності остеопоротичних змін тощо [74, 136].

Потреба заміщення кісткової тканини часом виникає при наступних патологічних змінах:

- під час первинного ендопротезування, як кульшового так і колінного суглобів;
- для заповнення великого розміру кіст кульшової западини;
- реконструкції дефектів виростків кісток, що утворюють колінний суглоб;
- під час ревізійного ендопротезування.
- При наявності травматичних ушкоджень кісткової тканини, або їх наслідків.

Вибір тактики лікування в умовах дефіциту кісткової тканини у пацієнта є досить дискусійним питанням, враховуючи різноманіття форми дефекту, різність в обсязі та інші аспекти [135; 95; 171]. У багатьох випадках заповнення дефектів кістки, що утворилися внаслідок дегенеративних захворювань,

травм, у результаті кюретажу або резекції пухлин і пухлиноподібних новоутворень, вогнищ остеомієліту, а також у разі розвитку асептичної нестабільності після первинного ендопротезування різноманітними біоматеріалами, є виправданою хірургічною тактикою заміщення дефектів [78, 8-14].

Проте, до сьогодні серед широкого вибору біоматеріалів не існує універсального, який би задовольняв усі вимоги, що висуваються до таких засобів. Це спонукає науковців до подальших експериментів та винайдення альтернативних методик заповнення кісткових дефектів.

### **1.1. Історія розвитку кісткової трансплантації та замісних матеріалів.**

Трансплантація кісткової тканини має багатовікову історію – роки значних успіхів. Пошук матеріалів для заміщення дефектів кістки своїми коренями поринає в доісторичні часи. Пліч-о-пліч із моменту виникнення людства нас переслідували хвороби та травми, що досліджувалися прадавніми лікарями, зокрема, в аспекті загоєння кісткової тканини та її здатності до регенерації.

Найперші згадки з приводу ідеї проведення кісткової пластики було описано у грецькій міфології: в легенді про Зевса вказано, що Гефест виковав плече зі слонової кістки для свого сина Тантала. Слонова кістка вказана не випадково, адже засновник сучасної остеопластики – Вітторіо Путті (1880-1940 р.ж.) також описував, що графти, які виготовлені зі слонової кістки, найкращим чином себе проявляють із усіх відомих остеопластичних ксеноматеріалів. Вони добре переносяться через відсутність імунного конфлікту і можуть бути використані при лікуванні людей [120].

Вищезазначена знахідка не є єдиною занотованою процедурою із заміщення дефектів кісткової тканини, що було поштовхом до розвитку великої хірургії. Неспинний хірургічний пошук перших лікарів підтверджується знахідками археологів, що описували на видобутих останках

сліди переломів, просвердлених черепів із елементами вдалої кісткової пластики та спробами стимулювання регенерації кісткових дефектів. Наприклад, про вдалу імплантацію та відсутність негативних наслідків імплантації ксенографту свідчить те, що дефект черепа діаметром 7 мм був повністю інтегрований у навколишні кісткові маси [120].

Перше розуміння недосконалості протезування дефектів аутотрансплантатами змушує стародавніх лікарів шукати нові матеріали та шляхи закриття кісткових дефектів. Так в арсеналі хірургів з'являються алотрансплантати. Переплетення науки, релігії та свідомості виявляли нові шляхи для зцілення різноманітних захворювань, з якими постійно стикався людський організм. У Середні віки реконструктивні операції стали знаходити своє відображення в полотнах художників, які, свого роду, ставали документалістами медичного прогресу. Однією з найцікавіших для ортопедії картин художника Раннього Відродження Фра Анджеліко стало зображення пересадки нижньої кінцівки від померлої людини святими (рис. 1.1). Картина датується 1440 роком.



Рисунок 1.1. Пересадка нижньої кінцівки від померлої людини святими, 1440 рік.

У 1820 році в Німеччині Філіп фон Вальтер виконав першу операцію з аутотрансплантації: пацієнт отримав нову кістку після трепанації. Через сто років хірург з Ліона – Леопольд Ольс, вивчаючи феномен регенерації кістки, зробив публікацію в «*Traite de la regeneration des os*» [198], де вперше було вказано термін «bone graft» («greffe osseuse»). Та як наслідок, через приблизно 50 років Вітторіо Путті назвав цю працю «безсмертною працею з регенерації кісток» [199]. Подальші експерименти дозволили хірургам XIX-XX сторіччя дійти висновку, що після пересадки надкістя, кістка та кістковий мозок «помирає» та замінюється кістковою тканиною, що виникла наново [169; 152; 93]. Було практично доведено процес резорбції та встановлено, що лишається каркас, який поступово заміщується новоорганізованою кістковою тканиною [36, 96].

Хірурги розуміли, що аутогенний кістковий матеріал був і залишається на сучасному етапі хоча і не універсальним, але все ж «золотим стандартом» для трансплантації, оскільки відповідає багатьом необхідним вимогам: містить остеоіндуктивні фактори росту й остеогенні стовбурові клітини, відіграє роль остеокондуктивної матриці [145, 128].

На сучасному етапі розвитку ортопедії та травматології відомо, що в залежності від локалізації дефекту та вимог щодо механічних властивостей трансплантованого матеріалу, аутокістка використовується губчастої або кортикальної структури. Кортикальна частина кістки обмежена за обсягом, проте за фізичними характеристиками є міцнішою. У той час як губчаста структура кістки, яку можна отримати з донорського сайту, більше за обсягом, буде мати більш повноцінну реваскуляризацію, але не відповідати потрібним вимогам щодо міцності [131, 87]. Але, водночас, як в давнину, так і понині, серйозним лімітуючим фактором в аутотрансплантації для заміщення кісткового дефекту, враховуючи вище описані особливості типів кісток, є якість та кількість кісткового матеріалу. Дана обставина спонукала до пошуку нових матеріалів та засобів трансплантації.

1880 року, William Macewan – хірург, що практикував в Шотландії, виконав першу операцію із використанням аллогraftу. Він замінив інфіковану стегнову кістку чотирирічного хлопчика алотрансплантатом з великогомілкової кістки, та відобразив своє дослідження в науковій праці, яка була опублікована 1914 року. У ній він відзначив головні складники, що беззаперечно впливають на позитивний результат оперативного втручання. Такий варіант заміщення кісткової тканини широко використовується і в сучасній ортопедичній практиці. Проте, його використання дещо обмежене через наявність антигенних властивостей, складнощів, що пов'язані з невисокою розповсюдженістю матеріалів, їх виготовленням та стерилізацією, а також високим ризиком інфекційного ураження (вірусні захворювання, зокрема ВІЛ, тощо). Аллоімпланти частково втрачають остеокондуктивні й остеоіндуктивні якості в процесі виготовлення, стерилізації та зберігання [171], а внаслідок імунологічного конфлікту вони можуть піддаватися розсмоктуванню та фрагментації [130]. Невирішеними є й етичні питання використання цієї методики [129; 28; 45; 176].

Паралельно з іншими, наведеними вище, методиками, велися пошуки альтернативних способів кісткової пластики. Так, у 1668 році в хірургічній практиці вперше почали використовуватись ксенотрансплантати. Тоді німецький хірург Джоб ван Мекерен (Job van Meekeren) провів трансплантацію постраждалому солдату частини кістки з собачого черепа та описав хід оперативного втручання в своїй науковій праці (рис. 1.2) [55; 92].





Рисунок 1.2. Обкладинка наукової праці Job van Meekeren (1668 рік).

Оперативне втручання пройшло вдало, та, нажаль, пацієнта спіткала невдача – релігійні фанатики відлучили його за це від церкви. Однак, цікаво те, що коли пацієнт попросив хірурга видалити фрагмент – це не було можливим, бо він пройшов на той час повну перебудову. Хоча історія використання ксенографтів налічує багату кількість вдалих прикладів [72; 70; 32], такий матеріал перебудовується дуже повільно у порівнянні з іншими кістковими матеріалами для імплантації, та несе ризик зараження хворобами вірусного походження (хвороба Крейтцфельдта–Якоба тощо) [165, 169, 122].

Упродовж століть інтерес до трансплантації кісткової тканини зростав разом із стрімким розвитком науково-технічного прогресу [146; 121; 139; 48]. Вивчення процесів фізіологічної та репаративної регенерації, прагнення впливати на фізико-хімічні властивості складових речовин трансплантатів досі спонукає вчених до винайдення найбільш вдалих матеріалів для заміщення дефектів кістки [57].

Після найпоширенішої процедури – переливання крові, кісткова пластика займає друге місце серед проведених оперативних втручань, яких у світі за даними ВООЗ біля 2 млн., із яких 500 тис. проводиться в США [174]. Відповідно до статистичних даних США, у 2010 році продаж замінників кісткової тканини сягнув 1.3 мільярди доларів, а в 2017 році становив 2.7 млрд. доларів [180].

Кількість реконструктивно-відновлювальних оперативних втручань із заміщенням дефектів росте серед пацієнтів онкологів, травматологів, адже патологічні стани кісткової тканини, що супроводжуються погіршенням кровообігу, остеонекрозом, появою зони склерозу або формування фіброзної тканини, зумовлюють дефекти кістки, які потребують заміщення. У свою чергу, чималий перелік існуючих матеріалів для заміщення дефектів кістки зумовлює розвиток та впровадження відновлювальних оперативних втручань.

Говорячи про сучасні витoki історичного розвитку трансплантації кістки слід сказати, що за останні десятиліття кількість вдалих імплантацій у клінічній практиці хірургів виросла до 99%, із цього можна зробити висновок про вирішення питання остеоінтеграції. [110, 183]. Але, водночас, поряд із вирішеними завданнями науки постають нові, недостатньо вивчені та які потребують вдосконалення.

## **1.2. Сучасні підходи до кісткової трансплантації. Огляд матеріалів.**

Сучасна ортопедична хірургія різко відмінна від методів, що практикувалися навіть 30 років тому. Зараз першочерговим у лікуванні є винаходження нових методик, які базуються на клітинній біології, використовуються новіші підходи очищення аллографтів, демінералізації кісткової тканини. Однак, ризик ускладнень у вигляді виникнення інфекції, імунного конфлікту тощо все одно лишається невирішеним питанням [125, 111]. Якщо раніше лікування було відносно просто сформульованим та одноступеневим, сучасна медицина підходить до дослідження механізмів на різних рівнях – клітинному, тканинному та молекулярному [52].

Арсенал замісних біоматеріалів для проведення реконструктивно-відновлювальних втручань останніми роками розширюється. При формуванні великих за об'ємом дефектів неправильної форми хірург стикається з рядом складних питань, що потребують вирішення [158;35; 75; 73]. Наприклад, має бути врахований обсяг втраченої кісткової тканини, форма дефекту, стан кісткової тканини, що лишилася, ризик виникнення інфекційних ускладнень, тощо [113;65;148].

Основний фокус нашого огляду літератури зосереджений на визначенні сучасних тенденцій використання в ортопедії та травматології остеопластичних матеріалів саме на основі трикальцій фосфату (ТКФ). За 70 років було проведено чимало досліджень кальцій фосфатних матеріалів з метою винайдення матеріалу для заміщення схожого за міцністю з кортикальною кісткою[186, 126].

На даний час поширеною альтернативою кістковим трансплантатам є синтетичні матеріали, зокрема, кальцій-фосфатні біокераміки – гідроксилапатит (ГА) ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) і ТКФ ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) саме через свою безпечність та ефективність [185, 34]. Ці біокераміки широко застосовують в ортопедії, щелепно-лицьовій хірургії, стоматології завдяки їхній хімічній схожості з мінеральним складом кісток [157;145;25;67;131;57;42;151]. Нетоксичність, здатність до біодеградації, наявність активної реакції з біомолекулами будь-якого типу сприяє інтересу до розвитку та застосуванню цементу і для заміщення дефектів кістки, і для боротьби з інфекційним процесом [93].

1990 року Roschon та співавтори опублікували дослідження, в якому ТКФ за своїми властивостями було описано як найвдаліший матеріал для заміщення дефектів кістки в дітей [158]. Деякі дослідження доводять, що використання вищезазначених синтетичних матеріалів зменшує ризик інфекції, та післяопераційного болю у порівнянні з використанням аутотранспланта та у

100% випадків приводить до регенерації кісткової тканини, порівняно із 94% при використанні аутокістки [154].

Ці кісткові цементи мають високі біосумісні, остеокондуктивні й osteoінтегративні якості, а їхній склад наближений до неорганічного компоненту кісткового матриксу, що обумовлює поступову резорбцію зі заміщенням кістковою тканиною [152; 93; 185]. До того ж біокераміки можуть бути виготовлені у вигляді порошку, гранул, блоків із різною пористістю, що розширює їхнє використання в різних ділянках скелета та, за наявності, дефектів неправильної конфігурації [123].

Ще 1989 р. С. Huggins опублікував висновки щодо основних властивостей, якими має бути наділено синтетичний матеріал: достовірна osteoіндуктивна дія, невелика маса, стерильність, мінімальні антигенні властивості, потрібна геометрична форма для клінічного використання, матеріал має швидко піддаватися резорбції, добре моделюватися і зберігатися тривалий час [29]. До вимог, що висуваються до синтетичних матеріалів, також належить інертність по відношенню до біологічних тканин, відсутність канцерогенного впливу, достатній запас механічної міцності, стійкість до внутрішнього середовища організму людини, відсутність морально-етичних або релігійних конфліктів, а також не менш важливим фактором є простота стерилізації. Також сучасні потреби травматології та ортопедії мають задовольняти різноманітність форм випуску: гранули, пасти, порошки, чіпси, блоки). Це дає можливість повною мірою ознайомитися з властивостями та в кожному клінічному випадку зробити вибір на користь одного з вищевказаних матеріалів, враховуючи наявність антибіотиків у складі, цінової категорії, тощо [187;56;147;83;107]. Незважаючи на те, що існує численна кількість синтетичних матеріалів для заміщення дефектів кісток, формування єдиної системи кістка-імплант лишається не до кінця вирішеним питанням [147;83, 140;166;40]. Якість кісткового трансплантату визначається трьома складниками: остеокондуктивність, osteoіндукція та osteoгенез [62].

Для того щоб віддавати перевагу тому чи іншому синтетичному матеріалу для заміщення кісткової тканини, хірург мусить розуміти їхні хімічні, фізичні та структурні особливості. У зв'язку зі своїми функціональними особливостями, такими як здатність до регенерації та тенденція до зміни впродовж життя, кісткова тканина є складним мінерально-органічним матеріалом [194]. Формування кісткової тканини в зоні існуючого дефекту при заміщенні трансплантатами будь-якого походження, залежить від метаболічних, імунологічних факторів, стану кісткової тканини, а також структурних та механічних характеристик біоматеріалу, за допомогою якого розробники прагнуть оптимізації остеогенезу [51;44;100;155;31].

Біфазна кераміка (ГА та ТКФ), наприклад, проходить через етап біодеградації достатньо швидко відносно формування міцного кісткового регенерату, що здатен витримувати певні навантаження [126]. Та поява остеокластів в ділянках, які піддавалися навантаженню, наводить на думку про стимуляцію швидкості деградації в умовах навантаження. Досить складним є завдання досягнення пролонгованості її деградації, що відбувається за рахунок хімічного розчинення у сукупності із клітинною резорбцією [132;159].

ГА має і вагомі негативні сторони: він резорбується впродовж дуже тривалого часу, утворені зв'язки на поверхні імплантованого матеріалу лишаються майже незмінними з роками [191]. Пориста кераміка, порошок або гранули внаслідок високої остеокондуктивності добре проростають кістковою тканиною, та навіть через тривалий термін утворений кістково-керамічний комплекс має чітку межу між ним та оточуючою його кісткою [157;39;117;101]. Також інколи спостерігається фіброзне заміщення або лімфогістіоцитарна інфільтрація замість кісткової тканини в місці заміщення дефекту [156].

Більш інтенсивно, в свою чергу, взаємодіє з організмом вискодисперсний ГА, та він має малу насипну щільність, що ускладнює його використання, через легке вимивання з рани, складність помістити до дефекту

кістки, незручність при ушиванні рани. [172; 189]. Композити колагену у сполучені з високодисперсним порошком не відповідають оптимальним властивостям, та з високою часткою ймовірності викликають конфлікт з боку імунної сумісності, також вони складні у виготовленні [38]. До того ж, виникають труднощі при стерилізації та зберіганні композитних матеріалів, що потім впливає на кінцевий результат [69; 170].

Згідно даним, наведеним S.F. Estrem (1999), Н. Takahashi (2007), відсутність інтеграції та, як наслідок, витіснення гідроксилапатитної кераміки з порожнини кістки стається в 1/3 випадків [142]. Спечена кераміка з ГА, яка була імплантована в стегнову кістку собаки через 8 років при дослідженні, мала лише сліди поверхневої резорбції [178].

Крім ГА та ТКФ, останнім часом здобув поширення в ортопедії матеріал на основі метилметакрилату (РММА) із домішкою в певній концентрації β-ТСР, завдяки якій йому притаманні остеокондуктивні властивості. Показанням для використання є переважно переломи довгих кісток скелета, проте також існують рекомендації щодо застосування цього цементу при ревізійному втручанні для заповнення дефектів кістки. Як віддалений результат через 3 місяці описано формування всередині біоматеріалу кісткової тканини.

На думку авторів, перший досвід використання замісника кісткової тканини *calsetex* в ортопедії-травматології [66] терміном в 2 роки показав результати без наявності ускладнень, пов'язаних з інтегрованим матеріалом. Проте, той факт, що до складу як основний компонент входить метилметакрилат, з одного боку, покращує характеристики міцності та дозволяє зберегти обсяг вже інтегрованого до кістки матеріалу із плином часу, з іншого – саме цей компонент не піддається розсмоктуванню. Також висока температура екзотермічного стану та відсутність біоактивності обмежують умови його використання [173]. Зі збільшенням відсотка ТСР міцність на стиск *tcr-PMMA* зменшувалась, а модуль пружності поступово посилювався. Через 2 тижні після операції частинки ТСР на поверхні імплантатів були цілими.

Через 4 тижні частинки ТСП на поверхні виявляли нерівність форми і при гістологічному дослідженні виявлялися остеоїдні тканини. З 8 по 16 тижднів поглинання ТСП у поверхневому шарі цементного блоку та утворення нової кісткової тканини поступово збільшувалося. Проте, дослідження контрольної групи виявило лише тонку волокнисту мембрану, утворену між кісткою та цементом. Тобто було доведено, що додавання порошків трикальцію фосфату (альфа-ТСП) у вигляді водної дисперсії до кісткового цементу поліметилметакрилату (ПММА) дає клас композитів, які завдяки своїй мікроструктурі та механічним властивостям можуть бути придатними для застосування в якості замінників кісток, за рахунок того, що РММА утворює тверду клітинну матрицю [178].

Застосування в чистому вигляді РММА також не має активної взаємодії з навколишньою кісткою, тому довгострокова механічна стабільність інтерфейсу імплантат-господар все ще є незадовільною [105]. Кістковий цемент на основі фосфату кальцію має більш високу біосумісність, задовільну провідність у кістковій тканині, та здатність до біодеградації, ніж, наприклад, сульфат кальцію. Проте, такого складу матеріал не має задовільних характеристик міцності, і гістологічно доведено, що він біодеградує занадто швидко для утворення повноцінної кісткової тканини, що може переносити навантаження. [127]

Значним досягненням у прогресі розробки біоактивних керамік стало винайдення біоактивного скла та ситалів, які застосовують в отохірургії. Основою більшості матеріалів з біоактивного скла є скло Хенча 4585, що має максимальну біоактивність. Хімічний склад цього скла: 24,5%  $\text{Na}_2\text{O}$ , 24,5%  $\text{CaO}$ , 45%  $\text{SiO}_2$ , 6%  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Біоактивність вищевказаного дає змогу регуляції її інтенсивності та біодеградації скла через корелювання концентрації великої кількості складників. Через швидкість загартовування скло має низьку механічну міцність та тріщиностійкість, що було доведено в результаті експериментальних досліджень [64;33].

За класифікацією президента Європейської асоціації тканинних банків, R. Von Versen, наведені біогенні і біосумісні матеріали розподіляються за варіантом впливу на репаративний остеогенез (остеокондуктивний, остеостимулювальний, остеоіндуктивний), як зазначалося раніше [131;167; 190].

Останніми роками все частіше з'являються повідомлення про ефективне застосування синтетичних і природних остеокондуктивних біосумісних матеріалів на основі ортофосфатів кальцію, здатних поступово резорбуватися і замінюватися, знов утворюючись у вигляді кісткової тканини [164;108;80;118].

ТКФ вивчався в декількох варіантах експериментів *in vitro* та *in vivo*. Згідно дослідженням R.G. Carrodegua та співавторів [103] було доведено, що клітини проліферують та диференціюються значно краще при використанні каркасу ТКФ у порівнянні із іншими матеріалами, серед яких в дослідженні використовувалася стеклокераміка, біоскло, тощо. Остеокондукцію в ТКФ у порівнянні з поліметітакрілатним кістковим цементом досліджували на кролях. Її визначали за допомогою вимірювання щільності кістки та оцінювали за рентгенографією препаратів стегнових кісток кролів на 1, 3 та 9 тижнях після проведеної імплантації біоцементу [114]. У дослідженнях було показано, що хімічний склад і кристалічність матеріалу подібні мінеральній фазі кістки [181]. Розпад номінального складу ТСП відбувається шляхом поступового розчинення і резорбції. Маленький розмір частинок, губчаста мікропористість покращують остеокондуктивні властивості і забезпечують своєчасне всмоктування під час процесу надання форми. Cartridge et al. повідомляють про 95% абсорбції керамічного імплантату ТСП у великоомілкової кістках у щурів на 48 день після імплантації, із формуванням кортикальної кісткової тканини та формуванням кісткового мозку. Також спостерігався потенціал інтеграції ТСП при експерименті на собаці, в результаті якого не було помічено несприятливу системну або місцеву реакцію в умовах формування дефекту в метафізарній зоні та імплантації в губчасту кістку [186, 88].



В експериментальних дослідженнях на тваринах з використанням такого цементу доказано відновлення кісткової тканини через деградацію цементу в грануляційну, а після цього – в сполучну тканину вже на ранніх строках (7-14 днів). При цьому спостерігалася практично відсутня запальна реакція з утворенням лейкоцитарно-некротичних мас і відсутність травматичного набряку. Процес репаративної регенерації прискорювався, на що вказує трансформація сполучнотканинної тканини в кісткову на 6 тижні, без формування хрящових клітин. До 12 тижня у всіх піддослідних формується грубоволокниста кісткова тканина з островками пластинчастої кістки, що повністю заповнює експериментальний дефект.

У своїй роботі Е.А. Дмитрієва (2016) в експерименті на 112 білих щурах досліджувала вплив імплантації матеріалів EasyGraft (комбінація ТКФ полілактидної кислоти, компанія DS Dental, Швейцарія) і трикальцій фосфату (НПП «Кергап», Україна) в метадіафізарну зону великогомілкової кістки на гістологічну будову регенерату, який формувався, а також губчастої кістки в реактивній зоні. Було встановлено, що пластика кісткових дефектів за допомогою цих матеріалів супроводжувалася їх біорезорбцією і надавала оптимізуючий вплив на процеси репаративної регенерації. Це супроводжувалося зниженням питомої площі імплантованих часток, зростанням індексу остеointegraції і питомої щільності трабекул в реактивній зоні [162]. Найбільша активність виявлених процесів спостерігається в період з 7-го по 30-й день після імплантації, а найбільш активні темпи гістоморфологічних перебудов – з 15-го по 30-й день після імплантації [138].

Дослідження Т. Stoll показали, що після насичення «chronOSTM» клітинами кісткового мозку швидкість його резорбції через 6 тижнів після імплантації в дефект великогомілкової кістки вівці складала 56,9 % (залишок 43,10 %), а після просочення кров'ю – 46,9 % (залишок 53,10 %). При цьому площа дефекту заповнювалася новоутвореною кістковою (16,50 % і 4,10 %) та сполучною (40,40 і 42,80 %) тканинами [119].

Також експериментально було доведено що ТКФ відігравав роль пасивного матриксу для росту нової кістки з наступною резорбцією матеріалу, що свідчить про активні остеокондуктивні властивості [175].

Клінічні дослідження А. В. Павленко і співавт. довели, що швидкість резорбції імплантованої в дефект верхньої щелепи людини  $\beta$ -трикальцій фосфату дорівнює 79,19 % (залишок 20,81 %) за 4 місяці і 93,28 % (залишок 6,72 %) – за 6 місяців, разом з цим частка новоутвореної кісткової тканини становить 40,59 % у першому і 51,88 % – у другому випадку [184].

Беручи до уваги, що дефекти кістки бувають різних конфігурацій та розмірів, перспективним передбачається створення цементів на основі кальцій-фосфатних керамік, які можна було б вводити в порожнину в рідкому стані для її щільного заповнення, з поступовим переходом матеріалу у твердий стан із показниками міцності, наближеними до кістки, проте достатньої щільності, щоб не піддаватися розчиненню через появу крові на поверхні блоку, який формується.

У своєму дослідженні Nyau M. та співавтори описали гістологічні зміни в кістках кролів після імплантації в кістку ТКФ на глибину 0,5 мм. Гістоморфологічне дослідження проводили в терміни 2, 4 та 8 тижнів після імплантації. Результати показали що на 2-му тижні відчутної динаміки не спостерігалось, проте, суттєва різниця відбулася між 4 та 8 тижнями. На 8 тижні трансплантат активно було заміщено остеокластоподібними клітинами. Це свідчить про можливість біодеградації та, внаслідок, ремоделювання кістки в комбінації із утворенням кісткової тканини [82].

Перевагою вищезазначеного матеріалу при заповненні кісткових дефектів є ефективне заміщення втраченої кісткової тканини, безпечність для організму реципієнта, практично ідеальна біосумісність, оптимізація репаративного остеогенезу завдяки остеокондуктивним, остеостимулюючим, вторинним остеоіндуктивним властивостям – здатність ефективно відновлювати наявні дефекти, але без збереження стійкості до навантаження.

Утворення кісткового цементу є наслідком хімічної реакції між твердим компонентом (порошком) і рідкою фазою. Зазвичай, вихідні кальцій-фосфатні порошки отримують шляхом подрібнення продуктів твердофазного синтезу за високих температур. Унаслідок, частинки порошку мають розмір кілька мікрометрів, що призводить до зниження їхньої реактивності [50].

До матеріалів, які переважно використовуються в клінічній практиці, відноситься цемент на основі  $\alpha$ - і  $\beta$ -трикальційфосфату  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , октакальційфосфату  $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , дигідрокальційфосфату  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , аморфного кальційфосфату  $(\text{Ca}(\text{HPO}_4)_3)_x \cdot 2 \cdot (\text{PO}_4)_2 \cdot 2x$  [79]. Ці матеріали також утворюють безпосередні біохімічні зв'язки з навколишньою кісткою, і при резорбції імплантату ці зв'язки поновлюються. Продукти біодеградації при резорбції матеріалу використовуються остеобластами та остеоцитами для побудови нової кісткової тканини.

Експериментальне застосування цементу альфа-трикальційфосфату для облітерації кісткових порожнин морських свинок виявило його біосумісність, але відсутність остеокондуктивних властивостей [195]. Із усіх кальційфосфатів найбільш стабільний в умовах внутрішнього середовища організму наноструктурний ГА, а найшвидше розчиняються аморфний кальційфосфат та сульфат кальцію  $\text{CaSO}_4$ , термін повної резорбції якого становить 4-6 тижнів. Він вважається остеоіндуктивним матеріалом, тобто здатен викликати і стимулювати остеогенез. У кальційфосфатних матеріалів така властивість проявляється тільки при додаванні в матеріал живої кістки, а саме – остеоцитів або недиференційованих кісткових клітин, хоча можна зазначити, що така можливість майже автоматично реалізується при імплантації кальційфосфатних керамік у дефект кістки [89]. Через надто швидку резорбцію, яка перевищує швидкість відновлення кістки, кальційфосфатні кераміки для заповнення кісткових дефектів не використовуються самостійно, а лише в суміші з ГА, іншими біоактивними кераміками або подрібненою кісткою [90].

Дослідження властивостей цементу на основі ТКФ проводяться та публікуються в стоматології, щелепно-лицевій хірургії, вертебрології та ортопедії, та поки що вони нечисельні. З біологічної точки зору ТКФ нетоксичний та біодеградує, чим і зумовлений зростаючий до цього матеріалу інтерес. Його резорбція відбувається більш повно, ніж у біфазній кераміці, яка досить широко використовується в наш час в клінічній практиці. Саме властивості цього матеріалу, що перераховані вище, роблять його ідеальним імплантатом, який спроможний заміщуватися кістковою тканиною швидше, ніж нині вживані матеріали для заміщення дефектів кістки. Окрім цього, цемент може бути використаний в якості носія, що поступово розчиняючись, може вивільняти ліки в процесі біодеградації [57;132].

Така увага до матеріалів із фосфату кальцію зумовлена спостереженням про формування фіброзної тканини в умовах нещільного прилягання керамічних матеріалів до стінок кісткового дефекту, замість утворення нової кісткової тканини. Ця особливість зумовила і форму виробництва матеріалу. Він випускається у вигляді пасти – для введення у порожнину, утворення щільного контакту, та в подальшому затвердіння та кристалізації і, як наслідок, повне заповнення існуючого дефекту [115, 188].

Як видно з різноманіття описаних матеріалів, очевидною стає потреба в подальшому пошуку «ідеального» матеріалу для імплантації, та неспростовною є невідповідність матеріалів, які застосовуються в теперішній час. Утім, деяку першість все ж мають сполуки ТКФ та фосфатів кальцію.

З 2000 років в дослідженнях зазначено, що попередниками в процесі біомінералізації є аморфні фази фосфатної кераміки. Внаслідок чого АКФ в аспекті тканинної інженерії є певною сировиною для створення та вдосконалення кісткових матеріалів. Та у зв'язку з рядом недоліків КФ потребує праці з покращення своїх характеристик, внаслідок змін хімічного та фазового складів вихідних компонентів, дисперсності частинок для оптимізації балансу пористості та міцності, та оптимізація остеокондуктивних

властивостей, зміни іонних заміщень у компонентах і функціоналізації за рахунок добавлення біоорганічних сполук [180].

Цемент на основі ТКФ метаболічно достатньо активний, не зважаючи на те, що він не є аморфною формою КФ, *in vivo* більша його частина трансформується і розсмоктується з плином часу, формуючи внаслідок новоутворену кісткову тканину, та за властивостями міцності він потребує посилення характеристик [67].

Звичайно, для матеріалів, що використовуються в травматології та ортопедії, притаманно утворення карбонатного гідроксилапатитного шару на власній поверхні, який виникає в короткий термін після імплантації. Цей шар за структурою та властивостями подібний до біоapatиту, та складається з колагенових фібрил. Зв'язування неорганічного імпланту з органічною кістковою тканиною відбувається саме завдяки утворенню вищевказаного шару. Тобто, через можливість утворювати зв'язки із кістковою тканиною на межі своєї імплантації, його можна віднести до біоактивних з підкласу поверхнево-активних [81, 27].

Цементи із вищевказаними властивостями, у вигляді кісткових цементів на основі фосфатів кальцію, було розроблено в 1980 роках. Згідно літературним даним [137] розробниками вважаються W.Brown і L.Chow. Але раніше подібне дослідження проводилися Le Geros [188]. Зауважимо, що, скоріше за все, підґрунтям до цих досліджень був патент, зареєстрований в США [134]. Саме тому питання щодо визначення винахідника кісткового цементу є суперечливим.

Незначна модифікація матеріалу може значно змінити його властивості, що робить обов'язковим дослідження експериментально біологічних властивостей досліджуваного матеріалу [124].

Досліджувальний нами матеріал  $\alpha'$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  відноситься до так званих кісткових цементів. Хірурги знаходять застосування цьому матеріалу з початку 1990 років, та обумовлено це тим, що за своїми властивостями найбільше він наближується до біоapatиту. У практиці застосовуються два типу цементів – брушитовий та апатитовий. Метастабільний  $\alpha'$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  відноситься до апатитових сполук, тобто при кристалізації утворюється кальційдефіцитний гідроксилапатит [71].

Сумісний вплив на зміну структури імплантованого матеріалу серед зазначених навантажень у літературі не оцінювався. Було визначено тільки окремі зміни в механічних властивостях з плином часу. Із недоліків можна зауважити, що кістковому цементу на основі трикальційфосфату притаманна мала ударна в'язкість та невелике значення міцності на розтягіння (1–10 МПа). Проте, міцність при компресійних навантаженнях сягає 100 МПа. Також є ще один параметр, окрім розчинності, що впливає на міцність імплантованого цементу – це пористість. Близько  $\frac{1}{2}$  обсягу в цементі, що схопився, займають пори, що не сполучені між собою та занадто малі за діаметром для проникнення в глибину матеріалу остеобластів. Це пояснює покроковий процес деградації цього матеріалу – а саме пошарове розчинення, що починається ззовні [188; 144].

Серед вищезазначеного слід зробити висновок про те, що компресійна міцність та час схоплювання є основними параметрами, які характеризують якість цементу. Покращення механічних характеристик цементів досягається за рахунок домішки наповнювачів. Аспекту впливу зміцнюючих домішок присвячено багато досліджень. Наповнювачі можна розділити на біосумісні та біотолерантні (частинки срібла, корунду, нержавіюча сталь, титан, тощо). Довгі вуглецеві волокна позитивно впливали на міцність та роботу руйнування, а ударна в'язкість і міцність на розтягування збільшувалася при домішках волокон з поліпропелена та нейлона. Найбільш вдалим для

поєднання в собі спроможності до біодеградації та армування матеріалу є кристали гідроксилапатита, які є основою біоапатита [188; 144;179;97].

Пошук найбільш ефективних засобів і методів кісткової пластики з метою оптимізації репаративного остеогенезу є однією з найбільш актуальних проблем сучасної травматології і ортопедії. У клінічну практику активно впроваджуються все нові та нові остеопластичні матеріали [54]. З моменту винайдення матеріали на основі кальцію фосфату отримали широке використання в якості кісткового цементу для аугментації кісткової тканини та при заміщенні кісткових дефектів. Це пов'язано із простотою використання, відносно невисокою вартістю, доступністю та можливістю виконати різноманітних форм дефекти кісткової тканини легко моделюючись, та наявністю високої біологічної сумісності [85]. Та, нажаль, крихкість та незадовільна міцність цього матеріалу обмежує його використання.

Оскільки кісткові цементи зазвичай крихкі і мають низьку міцність на стиснення та ударну в'язкість, очікується, що додавання певних армуючих частинок значно покращить механічні властивості цементу. Бажано, щоб такі частинки мали біоактивні властивості, аналогічні властивостям цементу [141].

Проведення детального дослідження та визначення властивостей конкретного матеріалу дозволяє оптимальніше планувати відновлювально-реконструктивне втручання. Кожен організм має індивідуальні комплекси реакцій, інтеграція чужорідного матеріалу є ще більш індивідуальною. Неможливість узгодити особливості конкретного випадку із властивостями одного з обраних матеріалів для імплантації, зумовлює складність висвітленого нами питання. Наприклад, невідповідність швидкості резорбції імплантованого матеріалу і процесів регенерації кістки, або низька толерантність до виникнення навантажень за умов їхнього активного існування [49].

Навіть враховуючи достатньо значний перелік біогенних та біосумісних матеріалів, розробка яких завдяки нанотехнологіям та тканинній інженерії

впевнено крокує вперед та поліпшує якісні характеристики матеріалів, немає можливості стверджувати про існування «золотого стандарту» для заміщення дефектів кісткової тканини [163].

Кожен із вищенаведених матеріалів має переваги та недоліки. У зв'язку з чим складність вирішення питання про методику заміщення дефекту припадає на особистий вибір хірурга, що зважатиме на особливості перебігу патологічного процесу в окремих випадках. Дотримання вимог щодо технологій їхнього застосування – все це дасть можливість адекватного вибору остеопластичного матеріалу в кожній конкретній клінічній ситуації. Насамперед результатом оперативного втручання має бути відновлення анатомічних показників та нормальної біомеханіки суглоба.

#### **За матеріалами розділу опубліковано:**

1. Корж, М. О., Філіпенко В. А., Поплавська, К. С. & Ашукіна, Н.О. (2021). Матеріали на основі трикальційфосфату для заміщення дефектів кісток (огляд літератури). Ортопедия, травматология и протезирование, 2, 100-107. doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720212>



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

План дисертаційного дослідження та відповідність його виконання сучасним біоетичним вимогам схвалені комітетом з біоетики при ДУ «ПІХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМН» (протоколи № 174 від 29.01.2018 р., № 201 від 02.03.2020 р.).

#### 2.1. Матеріали

##### *2.1.1 Характеристика кісткових цементів на основі трикальційфосфату*

У дослідженні використовувався порошок метастабільного  $\alpha'$ -ТКФ. Його отримували за допомогою швидкого варіанту нітратного синтезу методом осадження з водних розчинів [91]. Для цього 0,1 М розчин  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  вливали в 0,1 М розчин  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  так, щоб молярне співвідношення Ca/P в утвореному материнському розчині було 1:1. Початкові розчини готували зі свіжодистильованої води, а потім доводили їхній рівень рН до 10 розчином  $\text{NH}_4\text{OH}$  та охолоджували до 5 °С. Далі обидва розчини зливали та ретельно перемішували упродовж 1 хв. Утворену суспензію (осад у маточному розчині) промивали упродовж 3 год. в 3 л дистильованої води при 5 °С і рН 10. Потім воду для промивання зливали, а отриманий осад ліофілізували.

Рентгенівське дослідження вихідного порошку виявило, що він складається з високодисперсної речовини. Характер дифрактограм мало змінюється до температури 680 °С. Наявність групи максимумів, що перекриваються приблизно при  $32^\circ 2\Theta$ , та окремо розташований максимум, приблизно при  $26^\circ 2\Theta$ , разом з їхньою відносною інтенсивністю представляла типову дифракційну картину нанокристалічного апатиту (розміри кристалітів знаходилися у межах 60–80 нм). Такий порошок кристалізувався за температури понад 680 °С, а при 800 °С утворювався однофазний

метастабільний  $\alpha'$ -ТКФ. Вище цієї температури  $\alpha'$ -ТКФ починав трансформуватися у стабільний (за цих температур)  $\beta$ -ТКФ, й однофазний  $\beta$ -ТКФ утворився при 1000 °С (рис. 2.1) [197].

Інфрачервоні спектри підтвердили та доповнили дані рентгенографії. Слабо розділені смуги поглинання 471, 560, 601, 1055 і 1105  $\text{cm}^{-1}$   $\text{PO}_4^{3-}$ , 875, 1420 та 1488  $\text{cm}^{-1}$   $\text{CO}_3^{2-}$ , 1650 та 3426  $\text{cm}^{-1}$  адсорбованої води підтвердили, що вихідний порошок був дійсно нанокристаличним слабокарбонізований апатитом (рис. 2.2). Спектри зразків, нагрітих в інтервалі 500–720 °С, демонстрували втрату домішкових води та карбонатів. Понад 720 °С, смуги поглинання у спектрах розділялися та з'являлися поглинання  $\alpha'$ -ТКФ. Вище 800 °С,  $\alpha'$ -ТКФ почав перетворюватися у стабільний поліморф  $\beta$ -ТКФ, а спектр зразка, нагрітого до 1000 °С, виявив лише поглинання  $\beta$ -ТСП (рис. 2.2; таблиця 2.1) [197].

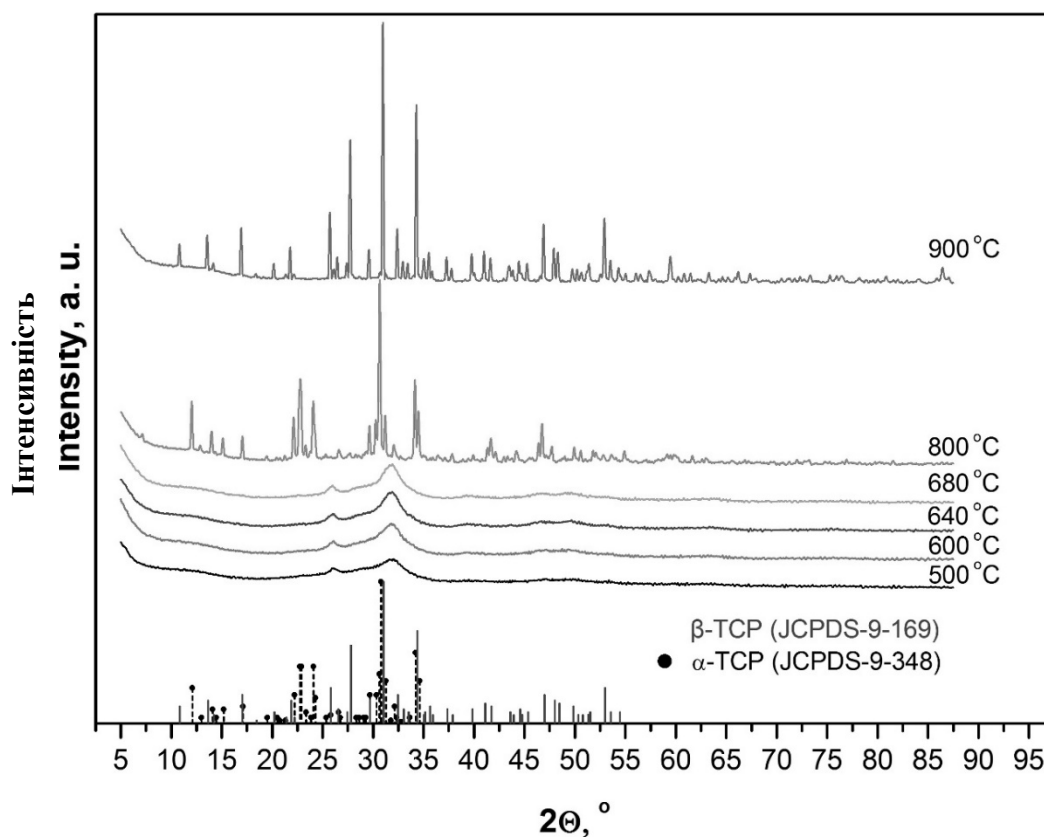


Рис. 2.1. Дифрактограми зразків, відпалених за різних температур [197].

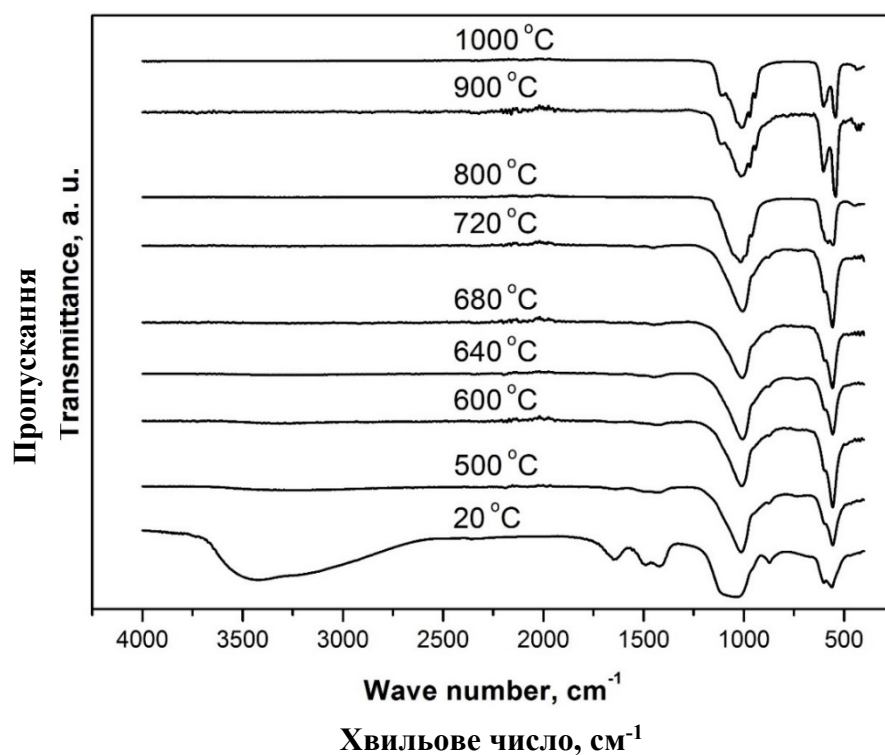


Рис. 2.2. Інфрачервоні спектри зразків, відпалених за різних температур [57]

Таблиця 2.1 [197]

**Інфрачервоні поглинання зразків, відпалених за температури 800 °C і 1000 °C**

Максимум (cm <sup>-1</sup> )		Максимум з літературних джерел (cm <sup>-1</sup> )	
800 °C	1000 °C	α-TCP [29]	β-TCP [29]
421	421	415	419
—	436	—	438
443	—	454	—
453	—	454	—
—	542	—	544
556	—	551	—
581	—	585	—
594	—	597	—
—	602	—	609
—	944	—	945
—	969	—	972
987	—	984	—
—	1010	—	997
1015	1013	—	—
1036	1033	1039	1025
1052	—	1055	—

Дослідженням залежності змін компресійної міцності цементів від кількості голкоподібних кристалів ГА виявлено, що вона підвищується пропорційно їх кількості. При 4 мас. % досягає максимальних показників в середньому значенні 5.5МПа. При подальшому збільшенні концентрації голчастих кристалів ГА компресійна міцність досліджуваного кісткового цементу зменшується.

Основними параметрами, які характеризують придатність цементу до практичного застосування, є час схоплювання та компресійна міцність. КФЦ повинен схоплюватися відносно повільно, щоб хірургам вистачило часу для імплантації, але, водночас, і досить швидко, щоб запобігти невиправданій пролонгації хірургічного втручання. Час повноцінного застигання КФЦ, зазвичай, становить кілька десятків хвилин [57].

### *2.1.2 Характеристика експериментальних тварин*

Експериментальне дослідження виконане на 82 лабораторних щурах-самцях (вік 6-7 міс., маса тіла 280-400 г) популяції експериментально-біологічної клініки ДУ «ІПХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМН». Щури були розподілені на 2 групи дослідження (по 41 лабораторній тварині у кожній) відповідно до виду кісткових цементів, якими були заповнені штучні дефекти стегнових кісток:

група I –  $\alpha$ -ТКФ;

група II –  $\alpha$ -ТКФ, посилений гілками ГА.

Під час роботи з тваринами дотримувалися вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для дослідних та інших наукових цілей [4], і закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [4] та наказу МОН України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах».

*Хірургічні втручання виконано під загальним знеболюванням – кетамін, 50 мг/кг, внутрішньом'язово. Тварин фіксували в положенні на спині, готували операційне поле — вистригали шерсть в ділянці колінного суглоба та проксимальної частини стегнової кістки, обробляли місцево антисептиком Бетадин® (ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина). Після цього виконували передній поздовжній доступ до правої стегнової кістки, через пошаровий розріз м'яких тканин гомілки. За допомогою стоматологічного бора моделювали дірчастий дефект у дистальному сегменті стегнової кістки (діаметр 2 мм, глибина 3 мм), в який імплантували заздалегідь підготовлені зразки кісткових цементів відповідно до групи експерименту. Після місцевої обробки операційного поля антибіотиком зашивали пошарово рану.*

## **2.2. Методи**

### **2.2.1. Методика змішування цементу**

Як рідку фазу для приготування цементу застосовували 2,5% розчин гідрофосфату натрію,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , який додавали в порцію порошку  $\alpha'$ -ТКФ, що забезпечувало співвідношення тверда фаза/рідка фаза = 1/1,25, безпосередньо перед застосуванням (рис. 2.3).

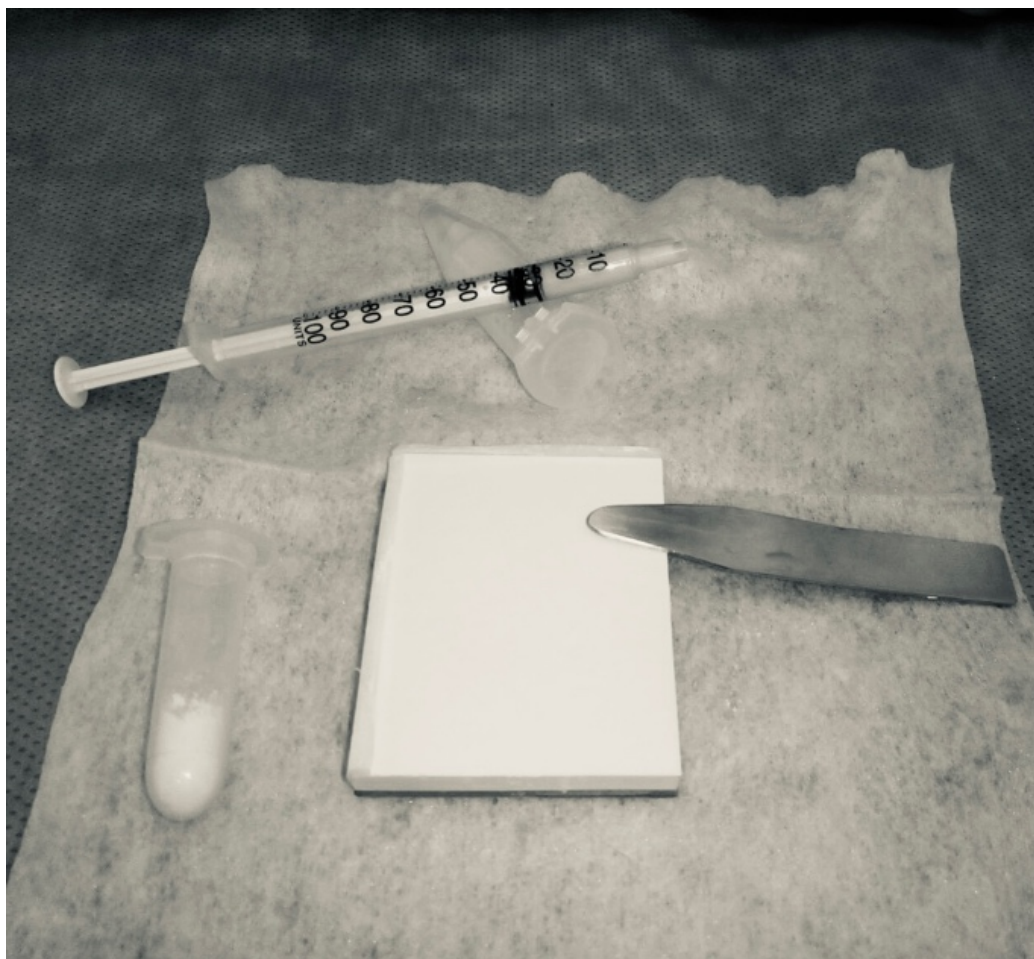


Рис. 2.3 ( до замішування) інсуліновий шприц із затверджувальною рідиною; ємність для порошкової частини цементу, шпатель для замішування.

Далі масу ретельно перемішували шпателем до отримання однорідної пасти та витримували її 3–5 хв [86] (рис. 2.4, 2.5).

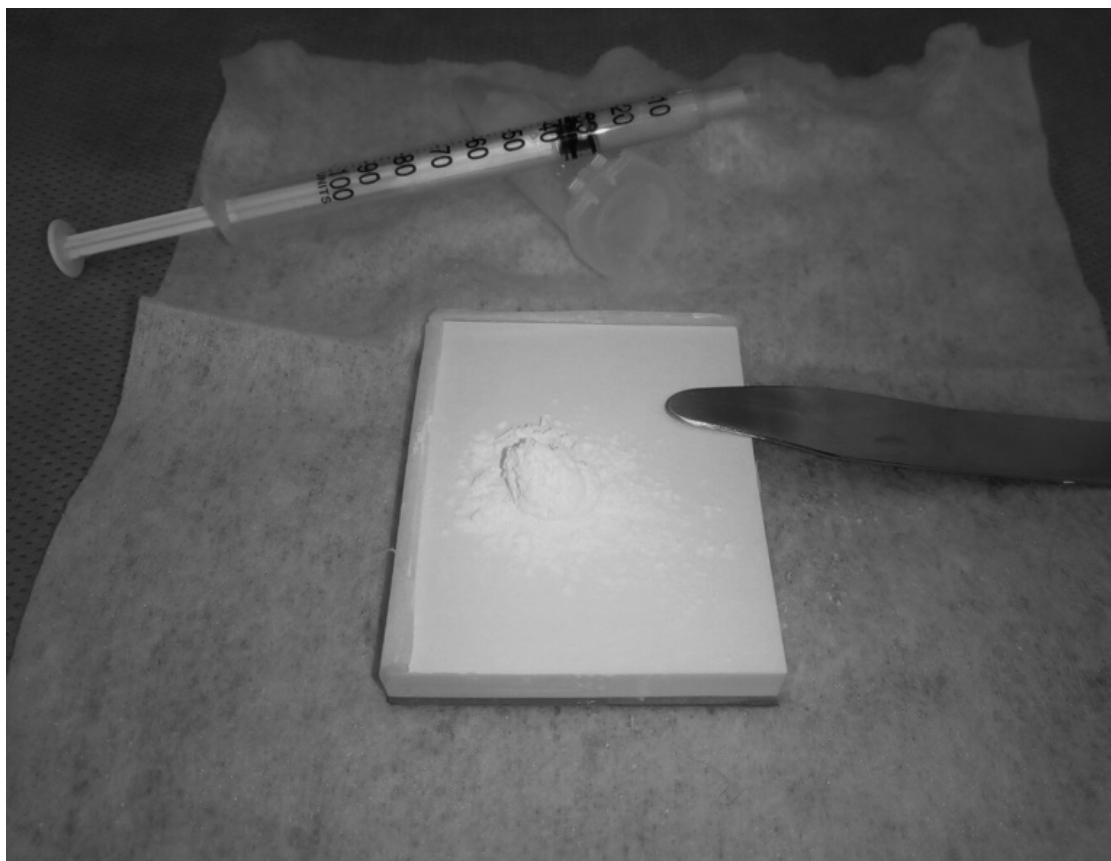


Рис. 2.4. Через 2 хв після початку замішування- утворюється пастоподібної консистенції суміш, що з плином часу твердіє, набуваючи форму.

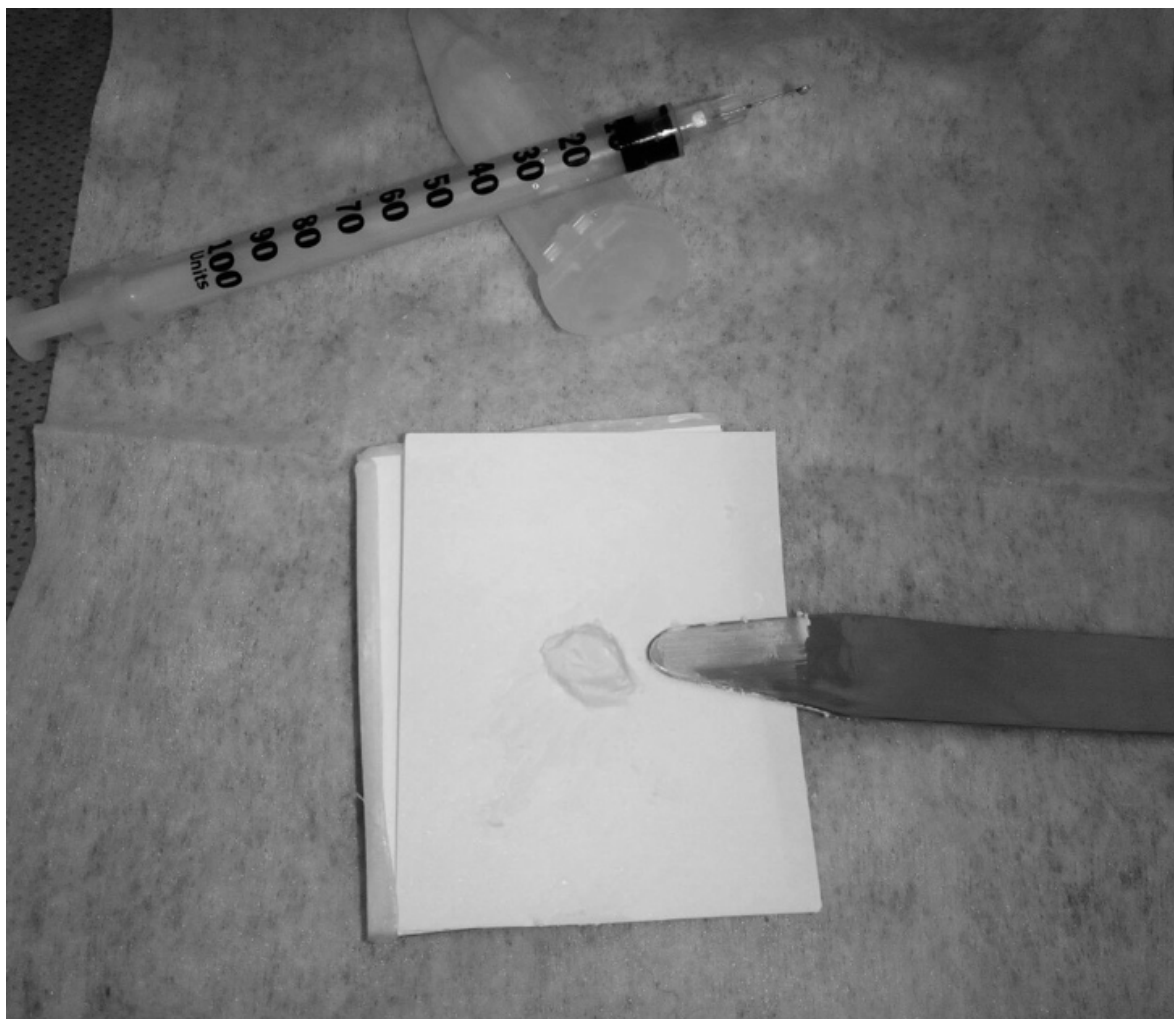


Рис 2.5 Кістковий цемент, готовий для імплантації.

Отриманою пастою пломбували кістковий дефект, ущільнюючи нові порції пасти шпателем, до повного заповнення дефекту та закінчення виділення з нього тілесної рідини. Процедура підготовки армованого цементу була ідентичною вищеописаній, але в рідку фазу попередньо додавали 4 мас% голкоподібних кристалів ГА. Голкоподібні кристали ГА отримували шляхом гідротермального синтезу за оригінальною технологією, що була розроблена на кафедрі фізики твердого тіла фізичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна ( $T = 235\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p = 20\text{ атм.}$ ,  $t = 1\text{ год.}$ ) [86].

Із метою визначення модуля пружності матеріалу кісткового цементу на основі трикальційфосфату посиленого голчастими кристалами



гідроксилапатиту був проведений розрахунок механічних властивостей двох обраних груп матеріалів. За основу були прийняті літературні дані [12; 21] про механічні властивості ТКФ та ГА отримано за публікацією Dos Santos V.I. та співавторів. [2]

### 2.2.2. Методика дослідження міцності кісткових цементів на основі трикальційфосфату.

Першим етапом нашого дослідження стало вивчення міцності двох типів біодеградуєчих кісткових цементів: група I -  $\alpha$ ТКФ, група II -  $\alpha$ ТКФ + ГА. Для цього було виготовлено по 5 зразків кожного типу цементів циліндричної форми діаметром 5 мм та довжиною 10 мм.

Всі зразки випробували при навантаженнях на стискання. Схема навантаження наведена на рис. 2.6.

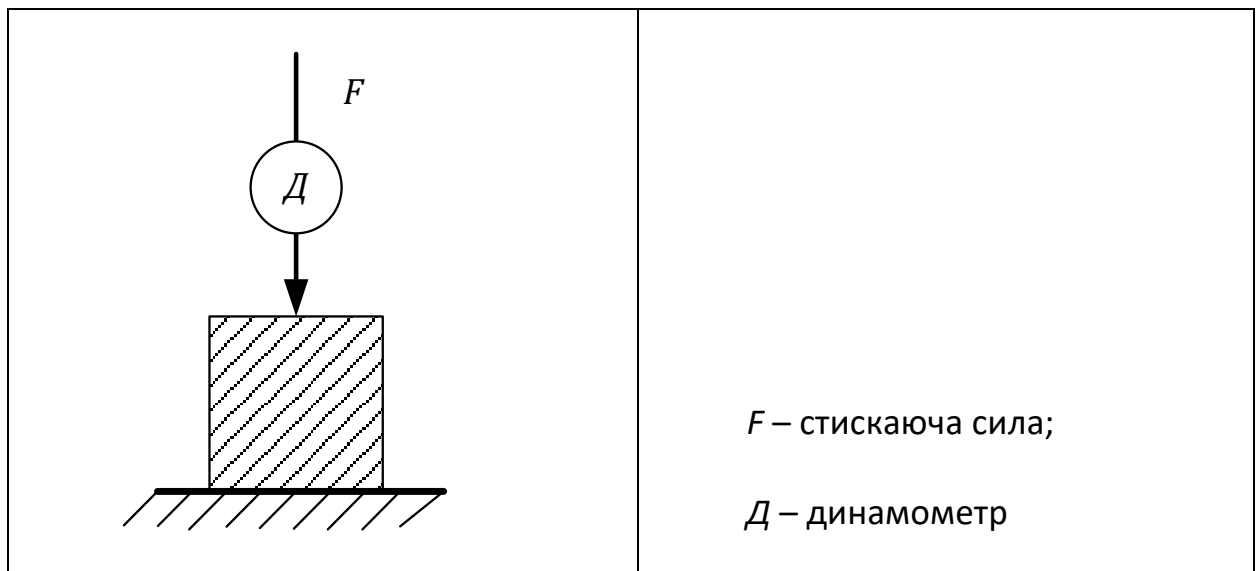


Рис. 2.6. Схема експерименту

За результатами випробувань зразків цементів розраховували показник їх межі міцності за формулою [196]:

$$\sigma = \frac{F}{S}$$

де  $F$  – величина сили, при якій відбулося руйнування зразка;

$S$  – площа поперечного перетину зразка.

Під час випробувань фіксували значення стискаючої сили, при якій відбувалось руйнування зразка, за допомогою тензOMETричного датчика SBA-100L та пристрою реєстрації CAS типу CI-2001A. (рис. 2.7)



Рис. 2.7. Зразок цементу під час випробувань

*2.2.3. Методика експериментального дослідження оптичної щільності стегнових кісток щурів після заповнення дірчастих дефектів кісткової тканини у метафізі цементами на основі ТКФ*

У нашому дисертаційному дослідженні експеримент на щурах проводився у 2 етапи. На першому етапі за допомогою рентгенометричного методу досліджувалася оптична щільність кісткової тканини після заміщення її дефекту кістковими цементами на основі ТКФ у терміні 1, 2 та 3 місяці після

оперативного втручання (рис. 2.8). Для цього були задіяні по 5 лабораторних тварин з кожної досліджуваної групи.

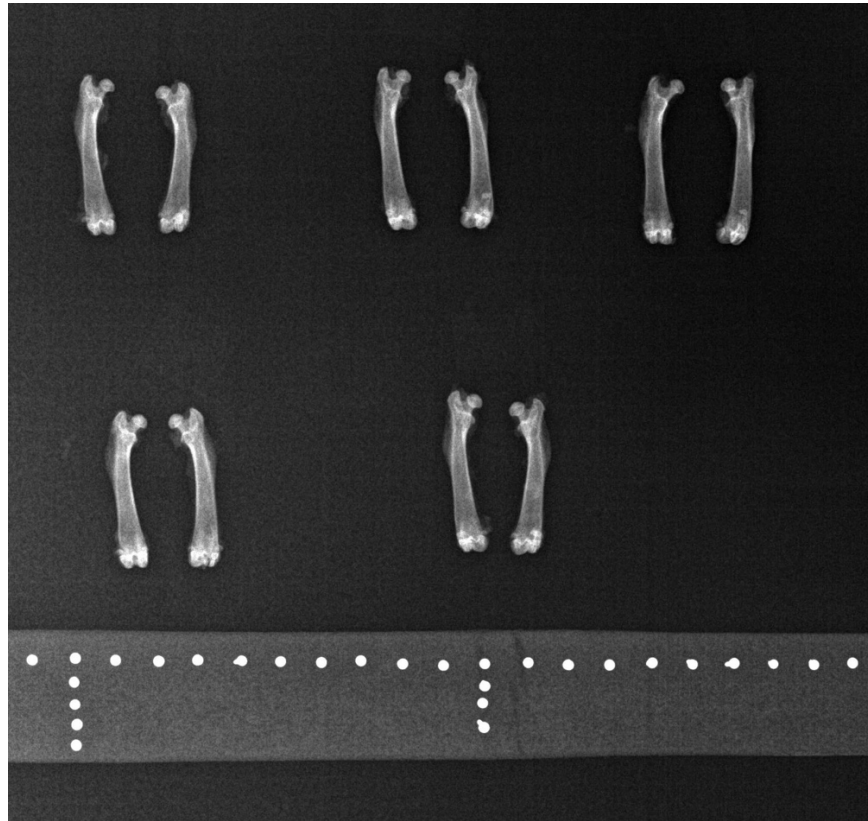


Рис. 2.8. Дослідження оптичної щільності кісткової тканини.

У післяопераційному періоді через 1, 2 та 3 місяці лабораторним щурам (5 з I та 5 з II групи) *in-vivo* в лабораторії біомеханіки ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України» проведено рентгенометричне вимірювання оптичної щільності кортикального шару кістки. Для подальшого порівняльного аналізу виконувалася цифрова рентгенографія оперованої кінцівки в зоні імплантації кісткового цементу та контрлатеральної метаепіфізарної інтактної зони на тому ж рівні.

Дослідження проводили за допомогою програмного комплексу X-raus, розробленого в Харківському національному університеті радіоелектроніки [129].

#### *2.2.4. Методика експериментального дослідження міцності стегнових кісток щурів після заповнення дірчастих дефектів кісткової тканини у метафізі цементами на основі ТКФ*

Другим етапом нашого експерименту стало дослідження межі міцності стегнових кісток щурів, яким ми виконували пластику штучних дефектів в кістках біодеградуєчими цементами.

Для цього в кожній з двох, описаних в пункті 2.2.2 груп дослідження, в ході другої частини експерименту виводили з дослідження по 5 щурів на 1 та 3 місяці після оперативного втручання. Евтаназію тварин виконували шляхом введення летальної дози анестетику (кетамін, 120 мг/кг, внутрішньом'язово).

Випробуванням підлягали препарати оперованих та контрлатеральних стегнових кісток лабораторних тварин. Препарати стегнових кісток випробували на міцність під впливом вертикального стискаючого навантаження [133, 61]. Схема навантаження попередньо наведена на рис. 2.6. Значення стискаючої сили, що провокувала руйнування зразка, вимірювали за допомогою тензометричного датчика SBA-100L та пристрою реєстрації CAS типу CI-2001A.

#### *2.2.5. Гістологічний метод дослідження*

Для гістологічного аналізу в щурів виділили прооперовані стегнові кістки, очистили від м'яких тканин і помістили для фіксації на 4 доби в 10 % розчин нейтрального формаліну. Декальцинацію проводили в 10 % розчині мурашиної кислоти. Після цього відрізали дистальні метафізи з ділянкою імплантації, зневоднювали у розчинах етилового спирту зростаючої концентрації (від 50° до 96°), просочували в парафіні з ксилолом і заливали в парафін. Виготовляли фронтальні гістологічні зрізи 5–6 мкм завтовшки на санному мікротому «Reichert», забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном й аналізували під світловим мікроскопом BX63

(Olympus, Японія). Для отримання цифрових знімків використано камеру DP73 (Olympus) і програмне забезпечення Cell Sens Dimension 1.8.1 (Olympus, 2013).

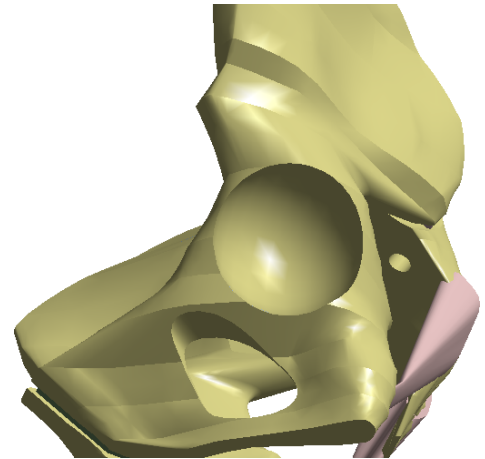
У ділянці імплантації з використанням програмного забезпечення «Cell Sens Dimension 1.8.1» (Olympus, 2013) *гістоморфометричним методом* вимірювали площі новоутворених тканин (кісткової та сполучної) та керамічного матеріалу (на 5 центральних зрізах кожного дистального метафіза), потім розраховували їхній відносний вміст (bone tissue – B%, fibrous tissue – F%, Ceramics – C%) від загальної площі дефекту. За кісткову тканину вважали новоутворені кісткові трабекули разом кістковим мозком.

#### **2.2.6. Методика математичного моделювання системи "таз-ендопротез" при заповненні порожнинного дефекту кульшової западини цементами на основі ТКФ**

Наступним етапом роботи стало проведення математичного моделювання зміни напружено-деформованого стану системи «таз-ендопротез» при заповненні порожнинного дефекту кульшової западини біодеградуєчими цементами. Для вирішення поставленого завдання була використана базова модель таза з ендопротезом лівого кульшового суглоба [2]. Зовнішній вигляд базової моделі наведено на рис. 2.9. На рисунку відображено, що вона складається з таза, крижового відділу хребта, стегнових кісток та ендопротезу лівого кульшового суглоба.



а



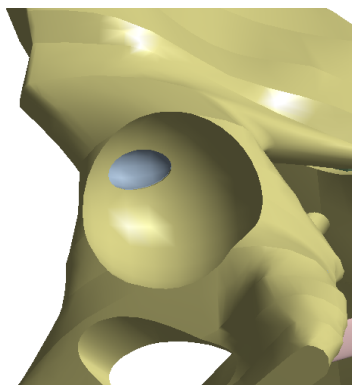
б

Рис. 2.9. Базова модель таза з ендопротезом кульшового суглоба:

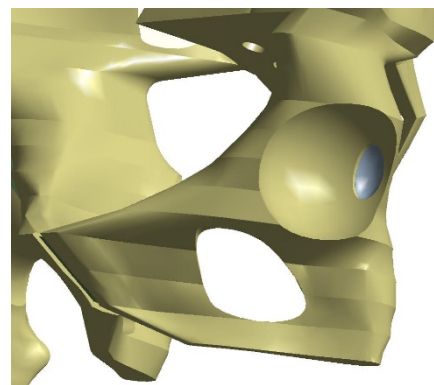
а – загальний вигляд;

б – кульшова западина.

Зважаючи на попередні дослідження [22;24], в яких вказано, що найбільш навантаженими зонами кульшової западини є її верхня і задня стінки, в базовій моделі моделювали порожнинний дефект кульшової западини овальної форми з параметрами: великий діаметр – 30 мм, малий – 20 мм, глибина –  $\frac{2}{3}$  товщини дна кульшової западини. Змодельовано два варіанти розташування порожнинного дефекту – верхньої та задньої стінок кульшової западини. Зовнішній вигляд кульшової западини з варіантами розташування порожнинних дефектів наведено на рис. 2.10.



а



б

Рис. 2.10. Модель таза з порожнинним дефектом кульшової западини:

а – дефект верхньої стінки;

б – дефект задньої стінки.

При проведенні дослідження вивчали напружено-деформований стан чотирьох моделей: без дефекту кульшової западини, з порожнинними дефектами без заповнення штучними матеріалами та з заповненням порожнинних дефектів кульшової западини біодеградуєчими цементами на основі трикальційфосфату (ТКФ) і трикальційфосфату посиленого голчастими кристалами гідроксилапатиту (ГА).

У нашому дослідженні матеріал вважався однорідним та ізотропним. У якості скінченного елемента, був обраний 10-вузловий тетраедр з квадратичною апроксимацією. Усі матеріали, з яких склалися моделі, одержали відповідні механічні властивості, такі як модуль пружності Юнга та коефіцієнт Пуассона. Механічні властивості біологічних тканин було обрано згідно з літературою [24;1;3;7;84;153]. Властивості металоконструкцій було обрано відповідно до технічної літератури [153]. Дані про механічні властивості біодеградуєчих кісткових цементів були отримані в ході проведення власних експериментальних досліджень [76]. Дані про механічні

характеристики матеріалів, що використовуються в моделюванні наведені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

**Механічні характеристики матеріалів, які використовували при моделюванні.**

<b>Матеріал</b>	<b>Модуль Юнга (E), МПа</b>	<b>Коефіцієнт Пуассона, <math>\nu</math></b>
Кортикальна кістка	18350	0,29
Губчаста кістка	330	0,30
Хрящова тканина	10,5	0,49
Цемент з ТКФ	25,0	0,30
Цемент з ТКФ+ГА	60,0	0,30
Титан BT-16	$1,1 \cdot 10^5$	0,20

У процесі дослідження моделювали одноопорне стояння на лівій кінцівці. Для цього моделі навантажували вертикальною розподіленою силою з величиною 540 Н [9], що відповідає середній вазі людини без урахування ваги опорної кінцівки. Між великим вертлюгом лівої стегнової кістки та крилом здухвинної кістки імітували дію аддукторів стегна, шляхом введення відповідних сил. Моделювали дію *gluteus medius* (середній сідничний м'яз) силою 1150 Н та *gluteus minimus* (малий сідничний м'яз) силою 50 Н [177, 23]. В області колінного суглобу на рівні виростків лівої стегнової кістки всі моделі



мали жорстке закріплення. Схема навантаження моделей наведена на рис. 2.11.

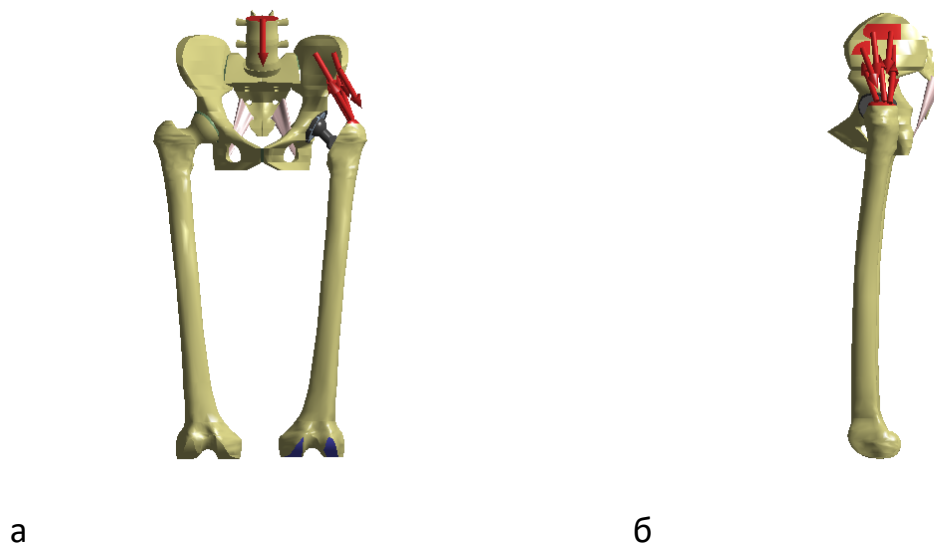
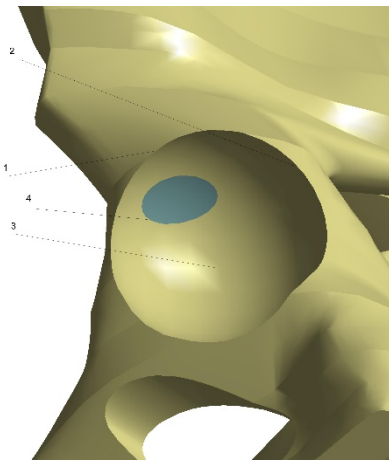


Рис. 2.11. Схема навантаження моделей:

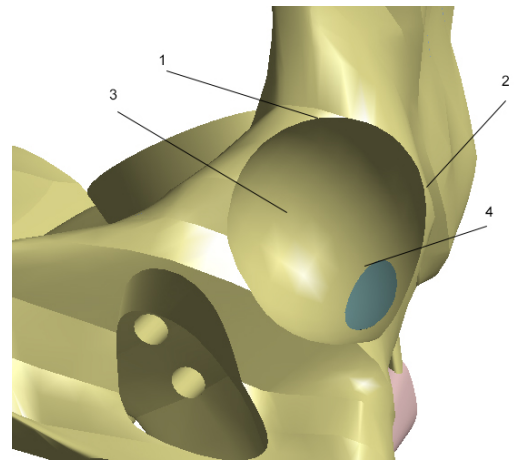
а – вид у фронтальній площині;

б – вид і сагітальній площині.

Для порівняння змін напружено-деформованого стану різних варіантів моделей, було вивчено величину механічних напружень у певних контрольних точках. Схему розташування контрольних точок, у яких проводили контроль величини напружень, наведено на рис. 2.12.



а



б

Рис. 2.12. Схема розташування контрольних точок:

а – для моделі з дефектом верхньої стінки кульшової западини;

б – для моделі з дефектом задньої стінки кульшової западини.

Контрольні точки:

1 – верхня стінка кульшової западини;

2 – задня стінка кульшової западини;

3 – дно кульшової западини;

4 – зона дефекту.

Дослідження напружено-деформованого стану моделей виконували за допомогою методу скінчених елементів. У якості критерію оцінки напруженого стану математичних моделей використовували напруження за Мізесом [153].

Моделювання виконували за допомогою системи автоматизованого проектування SolidWorks. Розрахунки напружено-деформованого стану моделей виконували за допомогою програмного комплексу CosmosM [116].

### 2.2.7. Статистичні дослідження

Для статистичної обробки результатів дослідження міцності стовпчиків цементів використовували середнє значення (M), стандартне відхилення (SD) та мінімальне і максимальне значення вибірок експериментальних даних для зразків цементів різного типу та кожної з груп препаратів кісток експериментальних тварин. Порівняння межі міцності зразків цементів та препаратів стегнових кісток проводили за допомогою одномірного дисперсійного аналізу (ANOVA) та апостеріорного тесту Дункана. Обробку даних проводили в пакеті прикладних програм IBM SPSS Statistic 20.0 [47].

Отримані при визначенні оптичної щільності та міцності стегнових кісток щурів дані обробляли статистично, розраховуючи середнє значення (M) та його стандартне відхилення (SD), максимальне та мінімальне значення вибірок. Порівняння оптичної щільності проводилося за допомогою Т-тесту для незалежних вибірок, аналіз динаміки зміни оптичної густоти проводився за допомогою алгоритму загальної лінійної моделі для повторних вимірювань. Для перевірки нульової гіпотези, що між динамікою зміни оптичної щільності різних кісток із різними матеріалами заміщення відмінностей не існує, використовували багатомірний тест Піллая [86;177]. Порівняння межі міцності зразків цементів і препаратів стегнових кісток проводили за допомогою одномірного дисперсійного аналізу (ANOVA) та апостеріорного тесту Дункана. Розрахунки проводили в програмі IBM SPSS Statistics 20.0 [23].

При аналізі числових параметрів гістологічного дослідження обчислювали середнє та стандартне відхилення. Для порівняння показників різних зразків на однаковий термін дослідження та площі сполучної тканини на різні терміни використано t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок; відмінності вважали значущими за  $p < 0,05$ . Для порівняння показників одного й того самого зразка на три терміни спостереження застосовано

однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з поправною Бонфероні, вважали значущими за  $p < 0,017$ .

**РОЗДІЛ 3**  
**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МІЦНОСТІ КІСТКОВИХ**  
**БІОДЕГРАДУЮЧИХ ЦЕМЕНТІВ НА ОСНОВІ**  
**ТРИКАЛЬЦІЙФОСФАТУ**

За результатами випробувань міцності зразків цементів розраховували показник їх межі міцності за формулою :

$$\sigma = \frac{F}{S} (1)$$

де  $F$  – величина сили, при якій відбулося руйнування зразка;

$S$  – площа поперечного перетину зразка.

Під час випробувань фіксували значення стискаючої сили, при якій відбувалось руйнування зразка, за допомогою тензOMETричного датчика SBA-100L та пристрою реєстрації CAS типу CI-2001A.

З метою визначення модуля пружності композитного матеріалу на полімерній основі з домішками трикальційфосфату та гідроксилапатиту був проведений розрахунок механічних властивостей двох обраних груп матеріалів. За основу були прийняті літературні дані [24] про механічні властивості полімерної основи, а дані про властивості ТКФ та ГА отримано за публікацією Dos Santos V.I. та співавторів (табл. 3.1). [2]

*Таблиця 3.1*

**Механічні властивості матеріалів**

<b>Матеріал</b>	<b>Модуль пружності, МПа</b>	<b>Коеф. Пуассона</b>
Трикальційфосфат	33,0	0,27
Гідроксилапатит	110,0	0,27

Були проведені дослідження межі міцності на стискання сухих зразків біодеградуючих кісткових цементів. Результати випробувань наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Величини стискаючої сили, при яких здійснилось руйнування  
зразків біодеградуючих кісткових цементів**

Кісткові цементи		Величина стискаючої сили, Н		Статистична значущість
група	склад	M±SD	min÷max	
1	ТКФ	1000±120	830÷1110	t=-3,274
2	ТКФ+ГА	1520±330	1210÷1910	p=0,021

Результати проведених випробувань показали, що зразки цементу з вмістом гідроксилапатиту мають статистично значуще ( $p=0,021$ ) вищу міцність, про свідчать показники межі їх міцності –  $(15,41 \pm 1,93)$  МПа проти  $(10,57 \pm 1,67)$  МПа зразків цементу без гідроксилапатиту. Дані про показники межі міцності на стискання сухих зразків цементів наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Величини межі міцності зразків біодеградуючих кісткових цементів**

Кісткові цементи		Межа міцності, МПа		Статистична значущість
група	склад	M±SD	min÷max	
1	ТКФ	10,57±1,67	1,51÷14,14	t=-3,273
2	ТКФ+ГА	15,41±1,93	4,23÷24,33	p=0,021

Наочне уявлення про співвідношення величин межі міцності на стискання зразків біодеградуючих кісткових цементів можна отримати за допомогою діаграми, яка наведена на рис. 3.1.

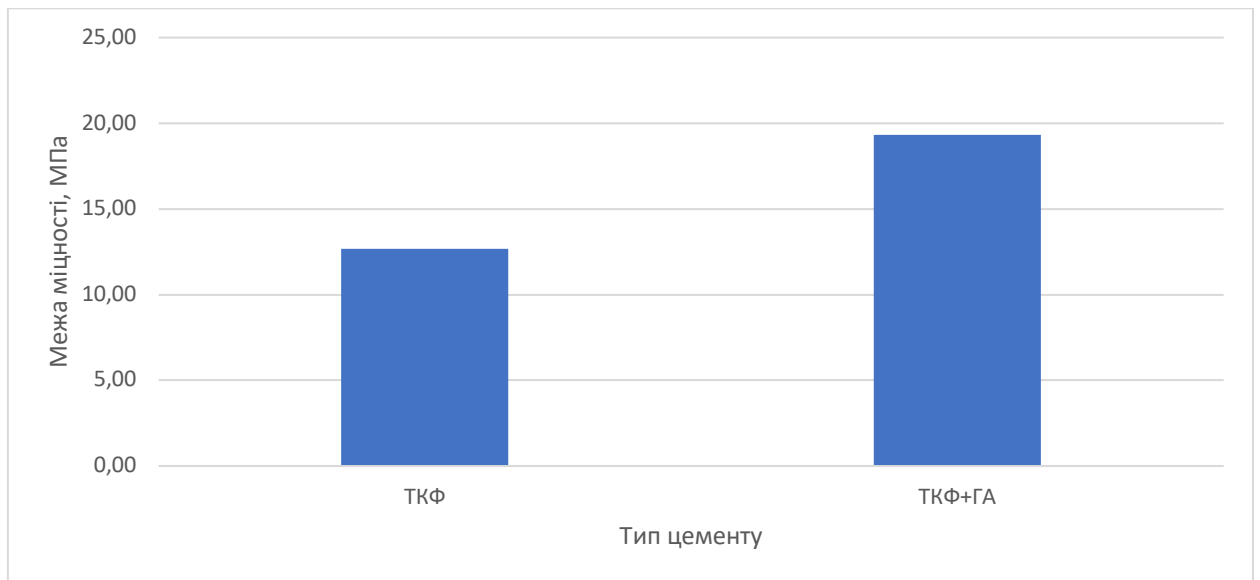


Рис. 3.1 Діаграма межі міцності зразків біодеградуєчих кісткових цементів.

Проведені дослідження показали, що первинна міцність у сухому вигляді біодеградуєчих цементів відрізняється на користь цементу зі вмістом гідроксилапатиту, і складає  $(15,41 \pm 1,93)$  МПа проти  $(10,57 \pm 1,67)$  МПа цементу без гідроксилапатиту. Це виглядає цілком очікувано, так як модуль пружності гідроксилапатиту (110 МПа) втричі вище ніж трикальційфосфату (33 МПа) [74].

Для проведення розрахунку скористуємося методикою, яка описана в науково-технічній літературі [63; 68; 46; 148]. При стисканні пружного тіла зовнішні сили виконують роботу  $A$ , яка витрачається на передачу кінетичної енергії  $K$  та накопичення потенційної енергії деформації  $U$ :

$$A = K + U$$

Припустимо, що зразок пружно стискається на величину  $\Delta l$  під дією сили  $F$ .

Якщо швидкість навантаження здійснюється досить повільно, можна вважати, що кінетична енергія  $K$  наближується до 0, а робота зовнішніх сил перетворюється виключно на потенційну енергію деформації:

$$A = U$$

Робота зовнішніх сил  $A$  визначається за формулою:

$$A = \frac{P^2 l}{2ES} \quad (3.1)$$

де  $P$  – сила стискання зразка;

$l$  – довжина зразка;

$E$  – модуль пружності матеріалу, з якого виготовлений зразок;

$S$  – площа поперечного перетину зразка.

Роботу, витрачену на деформацію зразка з композитного матеріалу, можна розглядати, як паралельну роботу по деформації кожного з матеріалів, які входять до складу даного зразка (рис. 3.2).

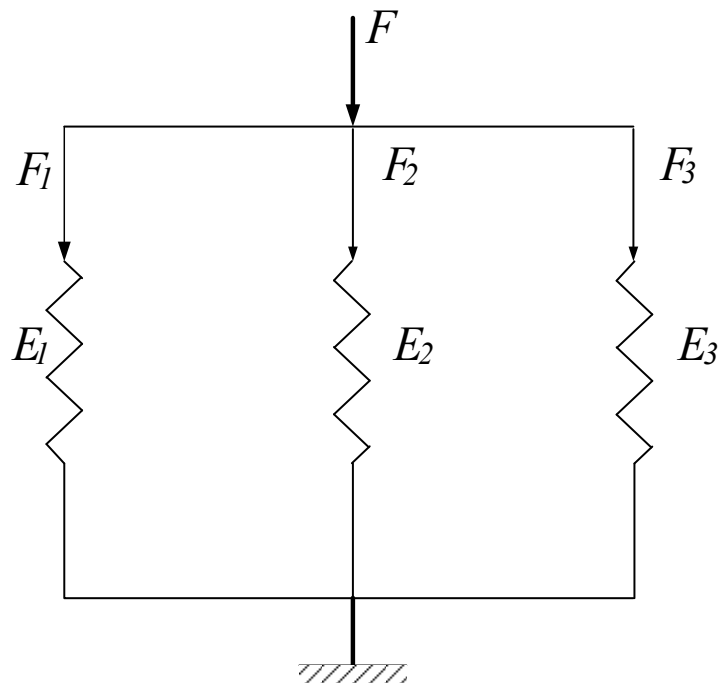


Рис. 3.2 Еквівалентна схема роботи композитного матеріалу.

У такому випадку загальну роботу деформації можна визначити за формулою:

$$A = A_T + A_G \quad (5)$$

де  $A_T$  – робота деформації для ТКФ;

$A_G$  – робота деформації для ГА.

Робота кожного зі складових компонентів композитного матеріалу буде визначатись, як:



$$A_T = \frac{P_T^2 l}{2S_T^2 E_T} = \frac{P_T^2 l}{2K_T S_T^2 E_T} \quad (6)$$

$$A_\Gamma = \frac{P_\Gamma^2 l}{2S_\Gamma^2 E_\Gamma} = \frac{P_\Gamma^2 l}{2K_\Gamma S_\Gamma^2 E_\Gamma} \quad (7)$$

отже формулу (1) можна перетворити, як:

$$\frac{P_T^2 l}{2K_T S_T^2 E_T} + \frac{P_\Gamma^2 l}{2K_\Gamma S_\Gamma^2 E_\Gamma} = \frac{P^2 l}{2S_\kappa^2 E_\kappa} \quad (8)$$

де  $E_\kappa$  - модуль пружності композитного матеріалу;

$E_T$  - модуль пружності ТКФ;

$E_\Gamma$  - модуль пружності ГА;

$K_T$  - коефіцієнт відсоткового вмісту ТКФ  $K_T = S_T/S_\kappa$ .

$K_\Gamma$  - коефіцієнт відсоткового вмісту ГА  $K_\Gamma = S_\Gamma/S_\kappa$ .

$S_T$  - площа перетину ТКФ у складі композиту;

$S_\Gamma$  - площа перетину ГА у складі композиту;

$S_\kappa$  - загальна площа перетину композитного зразка.

Якщо винесемо загальні множники і спростимо рівняння (8), отримаємо:

$$\frac{l}{2S_\kappa^2} \left( \frac{P_T^2}{K_T E_T} + \frac{P_\Gamma^2}{K_\Gamma E_\Gamma} \right) = \frac{l}{2S_\kappa^2} \frac{P^2}{E_\kappa}, \quad (9)$$

після виконання скорочення маємо:

$$\frac{P_T^2}{K_T E_T} + \frac{P_\Gamma^2}{K_\Gamma E_\Gamma} = \frac{P^2}{E_\kappa}. \quad (10)$$

Зробимо припущення, що окремі компоненти мають однакову деформацію при дії на них різних навантажень:

$$\varepsilon_T = \varepsilon_\Gamma = \varepsilon \quad (11)$$

де  $\varepsilon_T$  - деформація ТКФ;

$\varepsilon_\Gamma$  - деформація ГА.

в іншому вигляді:

$$\varepsilon_T = \frac{\sigma_T}{E_T} = \frac{P_T}{S_T E_T}, \quad (12)$$

$$\varepsilon_\Gamma = \frac{\sigma_\Gamma}{E_\Gamma} = \frac{P_\Gamma}{S_\Gamma E_\Gamma}. \quad (13)$$

і відповідно

$$\varepsilon = \frac{\sigma}{E_\kappa} = \frac{P}{S_\kappa E_\kappa} \quad (14)$$

в такому випадку:

$$P_T = P \frac{S_T E_T}{S_K E_K} = P K_T \frac{E_T}{E_K} \quad (15)$$

$$P_\Gamma = P \frac{S_\Gamma E_\Gamma}{S_K E_K} = P K_\Gamma \frac{E_\Gamma}{E_K} \quad (15)$$

Підставив значення  $F_O$ ,  $F_T$  та  $F_\Gamma$  в рівняння (10), отримаємо:

$$\frac{P^2 K_T^2 E_T^2}{K_T E_T E_K^2} + \frac{P^2 K_\Gamma^2 E_\Gamma^2}{K_\Gamma E_\Gamma E_K^2} = \frac{P^2}{E_K}. \quad (16)$$

Після виконання скорочень отримаємо наступне рівняння:

$$K_T E_T + K_\Gamma E_\Gamma = E_K. \quad (17)$$

Отже, внесок окремого компонента композитного матеріалу пропорційний площі перетину цього компонента.

При однаковому співвідношенні ТКФ та ГА в складі композитного матеріалу отримаємо:

$$0,5 E_O + 0,5 E_T = E_K. \quad (18)$$

або

$$0,5 \cdot 33,0 + 0,5 \cdot 110,0 = 71,5 \text{ МПа}. \quad (19)$$

Виконаємо експериментальний розрахунок величини модуля пружності композитного матеріалу для різних співвідношень ТКФ і ГА. Результати розрахунків наведені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Величини модуля пружності композитних матеріалів із різним співвідношенням ТКФ і ГА**

	Вміст ГА, %				
	10	20	30	40	50
Модуль пружності композитного матеріалу, МПа	40,70	48,40	56,10	63,80	71,50

Для визначення модуля пружності композитного матеріалу з будь-яким вмістом ТКФ та ГА можна скористатися графіком, наведеним на рис. 3.3.

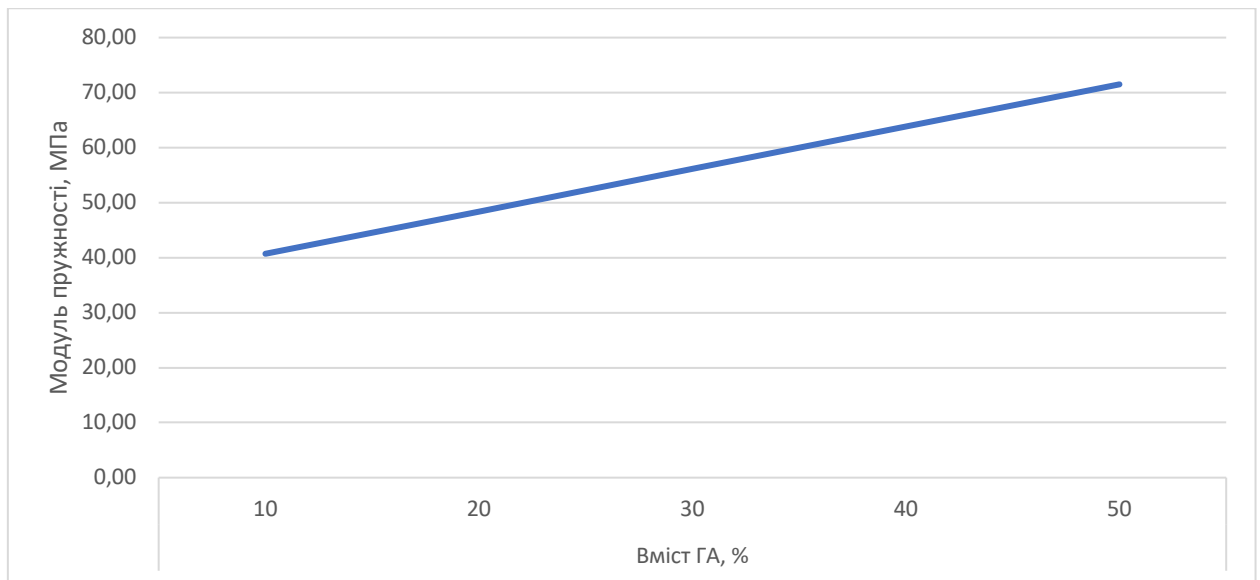


Рис. 3.3 Графік зміни величини модуля пружності кісткового цементу із різним вмістом ТКФ та ГА.

Проведені дослідження показали, що первинна міцність в сухому вигляді стовпчиків кісткових цементів відрізняється на користь цементу із вмістом ГА, і складає  $(15,41 \pm 1,93)$  МПа проти  $(10,57 \pm 1,67)$  МПа цементу І групи. Модуль пружності ГА (110 МПа) втричі вище від трикальційфосфату (33 МПа) [152, 93]. Додавання голчастих кристалів гідроксилапатиту до цементу на основі ТКФ, приводить до очікуваного покращення характеристик міцності. Для подальшого моделювання напружено-деформованого стану системи "ендопротез-кульшова западина" обираємо середнє значення модуля пружності композитного цементу, що містить ТКФ – 25,0 МПа.

Проведене експериментальне дослідження дозволило визначити механічні властивості біодеградуєчих кісткових цементів з вмістом ТКФ і ГА, а саме величини їх модуля пружності та межі міцності.

#### **За матеріалами розділу опубліковано:**

1. Poplavska, K. Experimental study of the strength of bone cement based on tricalcium phosphate reinforced with hydroxyapatite branches. Theoretical foundations of scientists and modern opinions regarding the implementation of modern trends. Матеріали XXV міжнародної науково-практичної конференції. (м. Сан-Франциско, 27-30 червня 2023 р.), Сан-Франциско, 2023 р. С.

## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ

Цей розділ присвячено опису результатів досліджень оптичної щільності та міцності стегнових кісток щурів після пластики кісткових дефектів цементами на основі ТКФ. Також у розділі описано гістологічну перебудову оперованої ділянки кісткової тканини у динаміці упродовж 3 місяців після оперативного втручання.

#### 4.1 Дослідження міцності стегнових кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини пластичними матеріалами на основі ТКФ

Були проведені випробування на міцність препаратів стегнових кісток лабораторних щурів із кістковими дефектами заповненими біодеградуєчими цементами (рис. 4.1).



Рис. 4.1 Дослідження міцності стегнової кістки щура.

Результати дослідження препаратів через 1 міс. після оперативного втручання наведені в табл. 4.1.

**Величини навантаження, при якому відбувалося руйнування препаратів  
стегнових кісток лабораторних тварин через 1 міс. після заповнення  
кісткових дефектів біодеградуючими цементами**

Група	Показник	Руйнівне навантаження, Н		
		Кінцівки		Ст.значуща різниця між кінцівками
		Інтактні	Оперовані	
$\alpha'$ -ТКФ	M $\pm$ SD	254 $\pm$ 50	214 $\pm$ 40	t=2,085
	min÷max	210÷310	160÷270	p=0,039
$\alpha'$ -ТКФ +ГА <i>голч. крист</i>	M $\pm$ SD	246 $\pm$ 30	204 $\pm$ 40	t=2,397
	min÷max	200÷290	160÷250	p=0,035
Статистична значущість між групами		t=0,311 p=0,764	t=0,401 p=0,699	

Як показали проведені дослідження, через 1 міс. після заповнення кісткового дефекту оперованих кісток біодеградуючими цементами міцність оперованих кісток визначається статистично значуще нижчою за інтактні кістки в обох групах. Статистично значущої різниці між групами в залежності від типу цементу не визначено (p=0,699), але за середніми значеннями величина руйнівної сили для групи препаратів із цементом із домішком гідроксилапатиту (204 $\pm$ 40) Н трохи нижче ніж для цементів без нього (214 $\pm$ 40) Н. Більш детально порівняти величини руйнуючої сили, при якій відбувалося руйнування препаратів стегнових кісток лабораторних тварин через 1 міс. після заповнення кісткових дефектів біодеградуючими цементами, можна за допомогою діаграми, яка наведена на рис. 4.2.

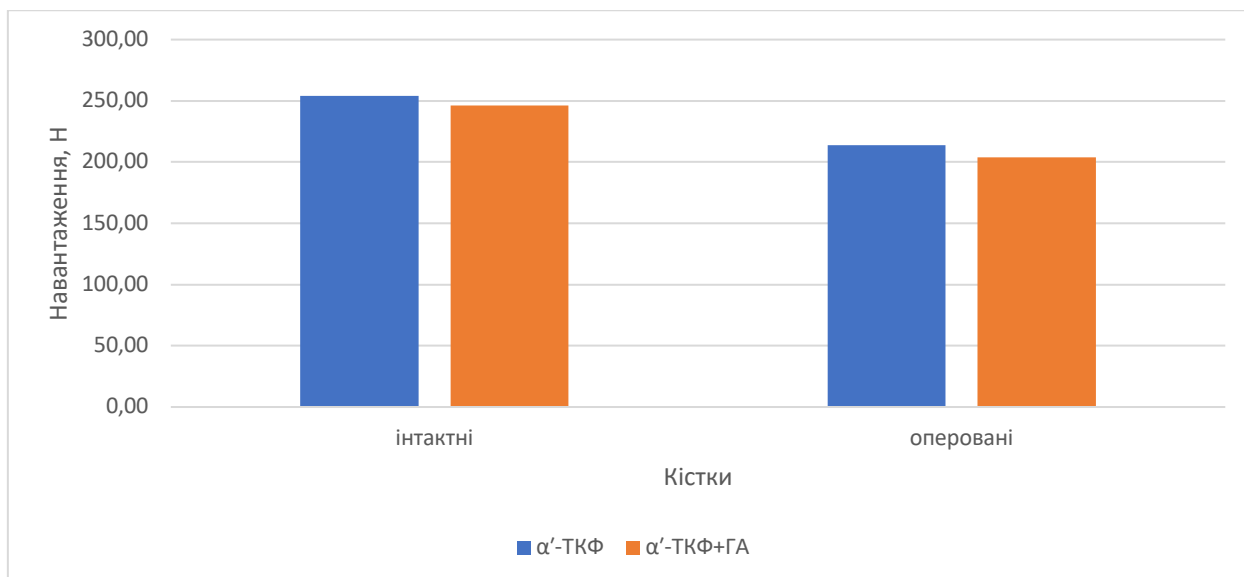


Рис. 4.2 Діаграма величин навантаження, при якому відбувалося руйнування препаратів стегнових кісток лабораторних тварин через 1 міс. після заповнення кісткових дефектів біодеградуєчими цементами.

У табл. 4.2 наведені дані про величини навантаження, при якому відбувалося руйнування препаратів стегнових кісток лабораторних тварин через 3 міс. після заповнення кісткових дефектів біодеградуєчими цементами.

Таблиця 4.2

**Величини навантаження, при якому відбувалося руйнування препаратів стегнових кісток лабораторних тварин через 3 міс. після заповнення кісткових дефектів біодеградуєчими цементами**

Група	Показник	Руйнівне навантаження, Н		
		Кінцівки		Ст.значущість різниці між кінцівками
		Інтактні	Оперовані	
$\alpha'$ -ТКФ	M $\pm$ SD	286 $\pm$ 60	230 $\pm$ 70	t=4,635
	min÷max	220÷370	120÷310	p=0,010
$\alpha'$ -ТКФ +ГА голч. крист	M $\pm$ SD	310 $\pm$ 40	226 $\pm$ 70	t=2,689
	min÷max	270÷370	140÷300	p=0,055
Статистична значущість між групами		t=-0,772 p=0,462	t=0,088 p=0,932	

Через 3 міс. після оперативного втручання зберігається статистично значуща різниця ( $p=0,010$ ) міцності інтактних та оперованих кісток у групі з цементом без гідроксилапатиту. В іншій групі тварин різниця міцності між інтактними та оперованими кістками визначається на межі значущості ( $p=0,055$ ). Як і при дослідженні через 1 міс. після операції, між групами препаратів оперованих кісток, у залежності від типу використаного цементу, статистичної значущості міцності не виявлено ( $p=0,932$ ), але за середніми значеннями показники руйнівної сили вищі в групі цементів без гідроксилапатиту ( $230\pm70$ ) Н проти ( $226\pm70$ ) Н в II групі.

Для наочного порівняння величин руйнівної сили, при якій відбувалося руйнування препаратів стегнових кісток лабораторних тварин через 3 міс. після заповнення кісткових дефектів біодеградуєчими цементами, була побудована діаграма, яка наведена на рис. 4.3.

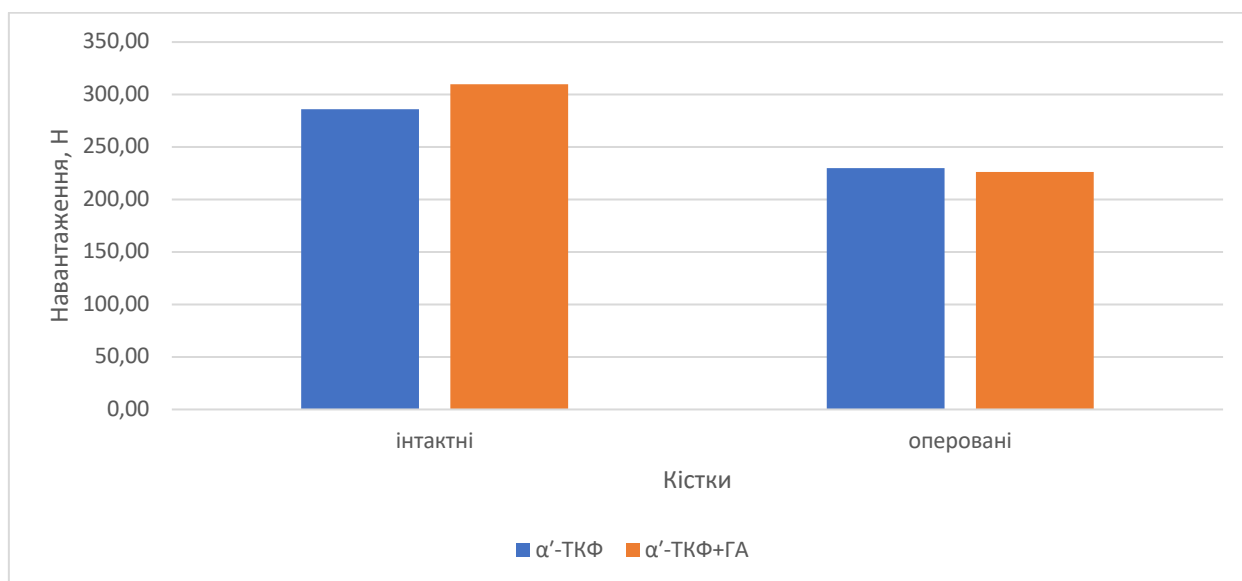


Рис. 4.3. Діаграма величин навантаження, при якому відбувалося руйнування препаратів стегнових кісток лабораторних тварин через 3 міс. після заповнення кісткових дефектів біодеградуєчими цементами.

У табл. 4.3 наведені результати порівняльного аналізу змін міцності препаратів стегнових кісток щурів, у залежності від терміну після оперативного втручання.

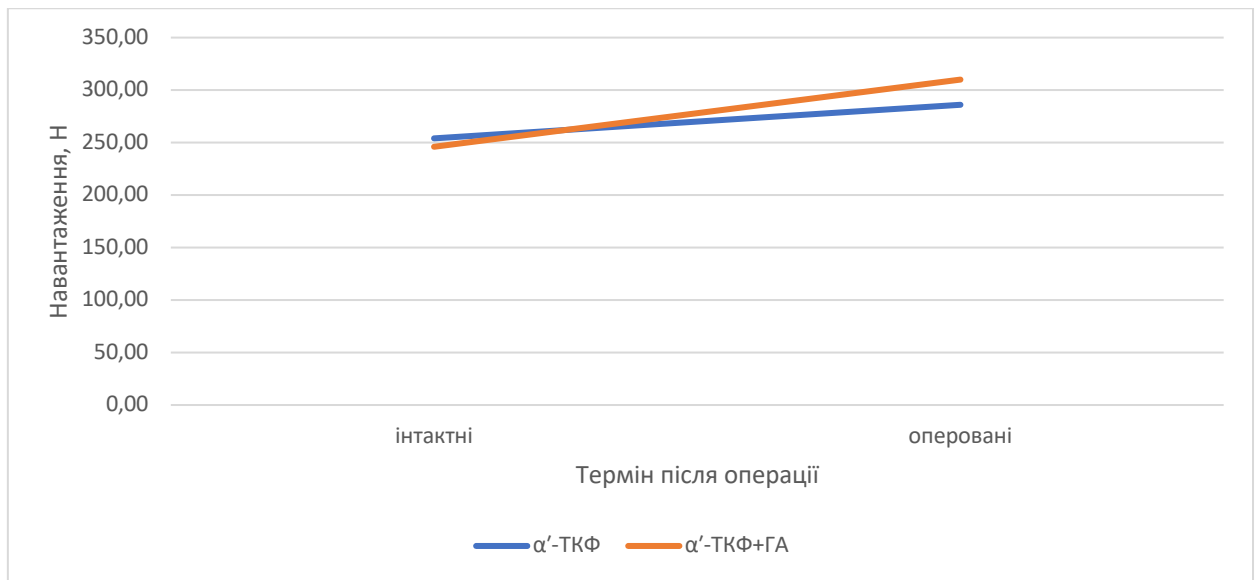
**Динаміка зміни міцності препаратів стегнових кісток щурів, у  
залежності від терміну після оперативного втручання**

Група	Термін	Руйнівна сила, Н		
			Інтактні	Оперовані
$\alpha'$ -ТКФ	1 міс.	(M±SE)	254±47	214±43
	3 міс.		286±57	230±70
	t, p		t=-0,968 p=0,361	t=-0,436 p=0,674
$\alpha'$ -ТКФ +ГА голч. крист	1 міс.	(M±SE)	246±33	204±36
	3 міс.		310±40	226±73
	t, p		t=-2,764 p=0,025	t=-0,603 p=0,563

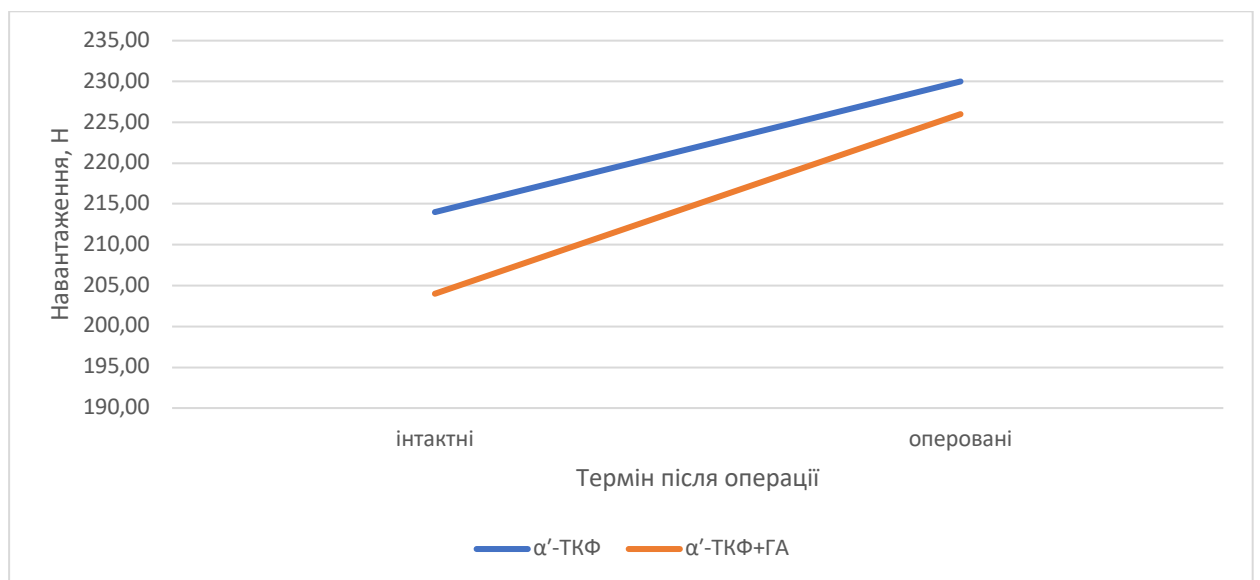
Порівняльний аналіз змін міцності препаратів стегнових кісток лабораторних щурів у залежності від терміну після оперативного втручання показав, що на 3-й місяць після операції за середніми значеннями міцність як оперованих, так й інтактних кісток збільшилась.

Графік, який наведено на рис. 4.4, наочно відображає зміни, які відбувались із міцністю стегнових кісток лабораторних тварин у залежності від терміну після оперативного втручання.





а



б

Рис. 4.4. Графіки зміни міцності препаратів стегнових кісток щурів, у залежності від терміну після оперативного втручання:

а – інтактні кістки;

б – оперовані кістки.

Міцність оперованих кісток, те статистично незначуще збільшення міцності інтактних кісток можна віднести до вікових змін у лабораторних тварин. Препарати оперованих кінцівок на першому етапі (1 міс. після оперативного втручання) статистично значуще уступають інтактним кісткам, але ближче до 3-го місяця різниця втрачає статистичну значущість. Це

свідчить на користь того, що репаративні процеси кісткової тканині відбуваються. Середні значення руйнівної сили для препаратів стегнових кісток, дефекти, в яких заповняли цементом з I групи, були декілька нижчі за препарати, в яких використовували цемент з II групи з домішками гілок ГА, з огляду на більшу початкову міцність саме зразків із цього цементу, хоча різниця і не мала статистичної значущості. Можливо припустити, що це відбувається за рахунок різної швидкості резорбції цементів, і заміщенням їх кістковою тканиною. Але для підтвердження цього припущення треба вивчити результати морфологічних досліджень.

### *Резюме*

Досліджуваний цемент з II групи, з домішками гілок ГА має первинну межу міцності ( $15,41 \pm 1,93$ ) МПа, що статистично значно вище ніж цемент з I групи ( $10,57 \pm 1,67$ ) МПа. Через 1 міс. після заповнення дефектів кісткової тканини цementsами на основі ТКФ міцність оперованих кісток визначається статистично значуще нижчою за інтактні кістки в обох групах. Що пояснюється більшою міцністю та щільністю кісткової тканини, порівняно з імплантованими матеріалами. При цьому межа міцності цементу II групи, із домішком голчастих кристалів ГА, вище від межі міцності цементу I групи. Через 3 міс. після оперативного втручання між групами препаратів оперованих кісток, у залежності від типу використаного цементу визначено зміну показників, у вигляді підвищення, порогового навантаження. З вищезазначеного переліку можна зробити висновок про те, що після імплантації, цementsи обох груп деградують, змінюючи свої характеристики. Армуючи за рахунок додавання гілок ГА до цементу на основі  $\alpha$ ТКФ, ми підвищуємо характеристики його міцності, при цьому не впливаючи негативно на перебудову імплантованого у дефект кісткової тканини матеріалу у кісткову тканину.

**4.2 Рентгенометричне дослідження оптичної щільності кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини кістковими цementsами на основі трикальційфосфату**

За отриманими рентгенографічними даними кісток тварин оцінювалася оптична щільність кортикального шару кісткової тканини інтактної та оперованої кісток на 1, 2 та 3 місяці експерименту. Результати дослідження щільності кісткової тканини в зоні дефекту через 1 міс. після його заповнення наведені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

**Результати аналізу зміни оптичної щільності кісткової тканини щурів в зоні дефекту через 1 міс. після його заповнення цементами на основі  $\alpha'$ -ТКФ**

Кістка	Матеріал заміщення		Стат.значущість різниці між імплантатами
	$\alpha'$ -ТКФ	$\alpha'$ -ТКФ + ГА	
Інтактна	90±8	89±5	t=0,169
	74÷97	78÷92	p=0,869
Оперована	101±8	113±6	t=2,843
	91÷110	103÷120	p=0,017
Стат. значущість різниці між кістками	t=-2,104 p=0,089	t=-5,915 p=0,002	

За результатами аналізу було визначено, що оптична щільність кістки у тварин в обох групах упродовж експерименту поступово змінювалася. Різниці в значенні оптичної щільності інтактних кісток не виявлено ( $p \gg 0,05$ ).

У перший місяць експерименту у тварин при заміщенні дефекту  $\alpha'$ -ТКФ, армованого голчастими кристалами ГА, відмічали статистично значущо ( $p=0,017$ ) більшу оптичну щільність оперованої кістки (113±6) од., ніж при заміщенні  $\alpha'$ -ТКФ (101±8) од. При цьому було визначено, що оптична щільність зони заміщення дефекту  $\alpha'$ -ТКФ, армованого голчастими кристалами ГА, була статистично ( $p=0,002$ ) більшою, ніж ідентичний рівень на інтактній кістці. Оптична щільність кісток із заміщенням кістковим цементом на основі  $\alpha'$ -ТКФ була близькою до аналогічної зони інтактної кістки ( $p=0,089$ ).

Наочне уявлення про співвідношення показників оптичної щільності кісткової тканини щурів у зоні дефекту через 1 міс. після його заповнення можна отримати за допомогою діаграми, яка наведена на рис. 4.5.

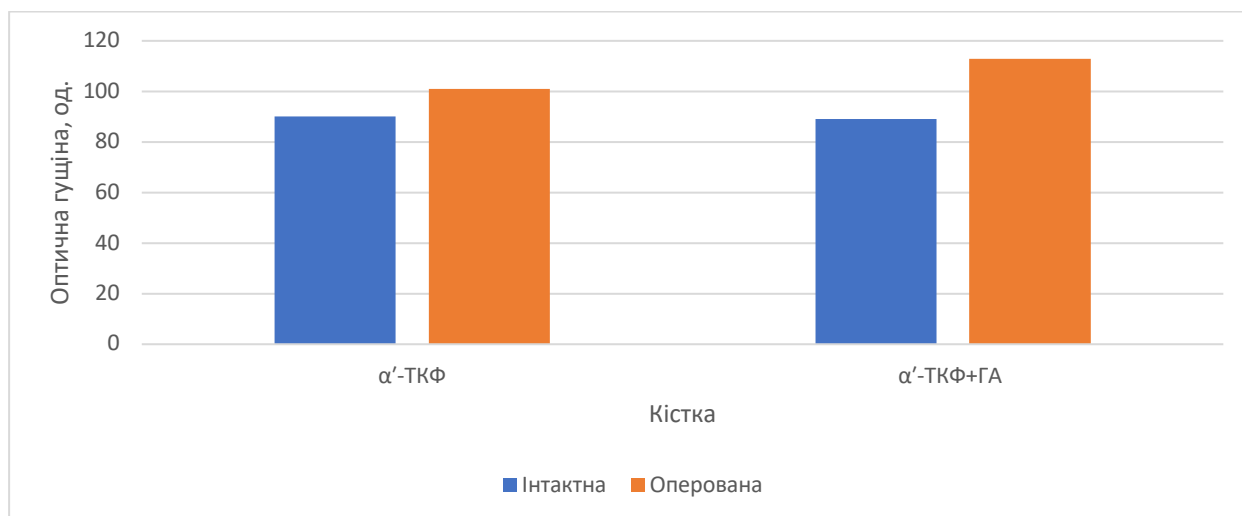


Рис. 4.5. Діаграма зміни оптичної щільності кісткової тканини щурів у зоні дефекту через 1 міс. після його заповнення кістковими цементами

Результати дослідження щільності кісткової тканини в зоні дефекту через 2 міс. після його заповнення кістковими цементами наведені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

**Результати аналізу зміни оптичної щільності кісткової тканини щурів у зоні дефекту через 2 міс. після його заповнення кістковими цементами**

Кістка	Матеріал заміщення		Стат. значущість різниці між імплантатами
	α'-ТКФ	α'-ТКФ + ГА	
Інтактна	95±6 89÷105	96±4 89÷100	t=0,498 p=0,629
Оперована	92±10 74÷102	93±10 78÷104	t=0,293 p=0,776
Стат. значущість різниці між кістками	t=0,557 p=0,602	t=0,729 p=0,499	

Через 2 місяці після проведення експериментального оперативного втручання відмічається зменшення оптичної щільності зони заміщення до

практично однакового рівня: при заміщенні  $\alpha'$ -ТКФ – до  $(92\pm10)$  од, при заміщенні  $\alpha'$ -ТКФ + ГА – до  $(93\pm10)$  од. Статистична різниця не відмічається ( $p=0,797$ ). Оптична щільність інтактних і оперованих кісток на рівні зони заміщення дефекту кісткової тканини в обох групах була статистично однаковою.

Для наочного уявлення про співвідношення показників оптичної щільності кісткової тканини щурів у зоні дефекту через 2 міс. після його заповнення кістковими цементами була побудована діаграма, яка наведена на рис. 4.6.

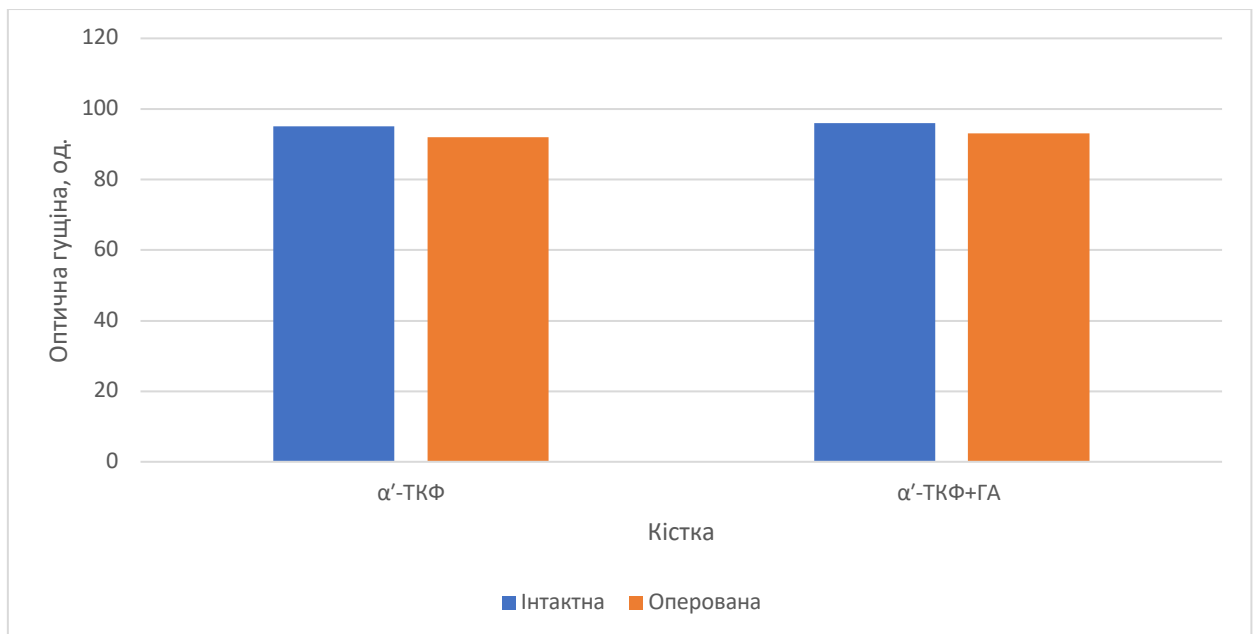


Рис. 4.6. Діаграма зміни оптичної щільності кісткової тканини щурів у зоні дефекту через 2 міс. після його заповнення кістковими цементами.

У табл. 4.6 наведені результати дослідження щільності кісткової тканини в зоні дефекту через 3 міс. після його заповнення кістковими цементами.

Таблиця 4.6

**Результати аналізу зміни оптичної щільності кісткової тканини щурів у зоні дефекту через 3 міс. після його заповнення біодеградуючими цементами**

Кістка	Матеріал заміщення		Стат.значущість різниці між імплантатами
	$\alpha'$ -ТКФ	$\alpha'$ -ТКФ + ГА	
Інтактна	98±7	100±12	t=0,264
	89÷108	85÷115	p=0,797
Оперована	98±6	98±5	t=0,206
	88÷104	93÷106	p=0,841
<b>Стат. значущість різниці між кістками</b>	t=0,113 p=0,915	t=0,218 p=0,836	

На 3 місяць після проведеного експерименту спостерігається збільшення оптичної щільності як інтактних, так і оперованих кісток, при цьому різниці між ними не виявлено. Як і не виявлено статистичної різниці оптичної щільності кісток різних груп.

Наочно порівняти співвідношення показників оптичної щільності кісткової тканини щурів у зоні дефекту через 3 міс. після його заповнення кістковими цементами можна отримати за допомогою діаграми, яка наведена на рис. 4.7.

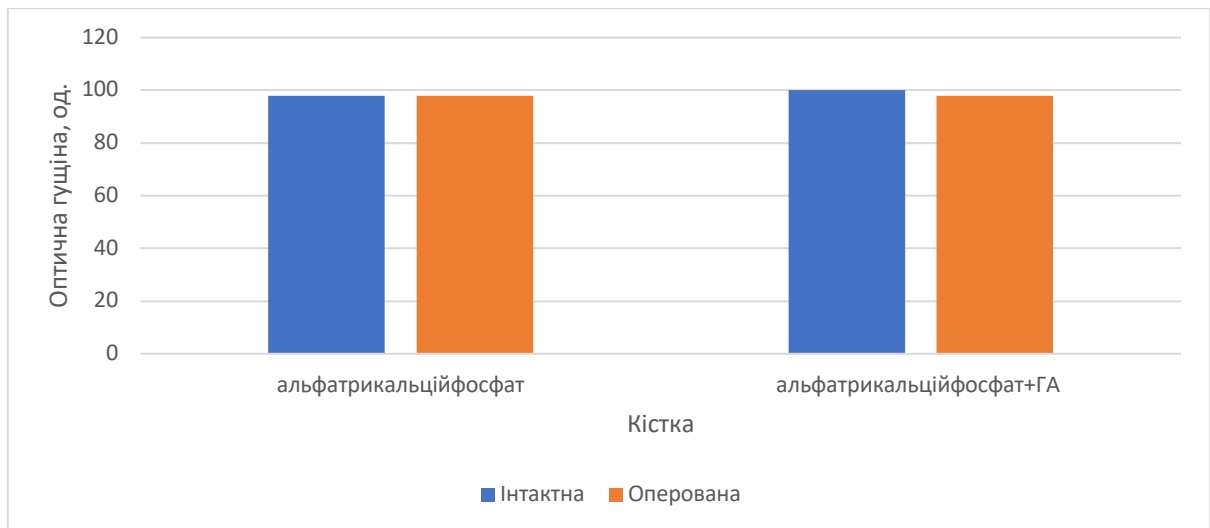
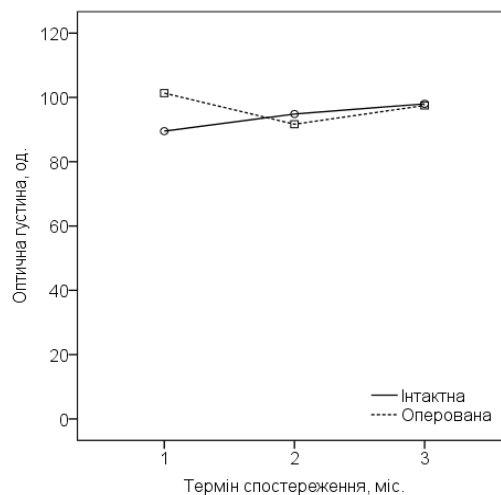


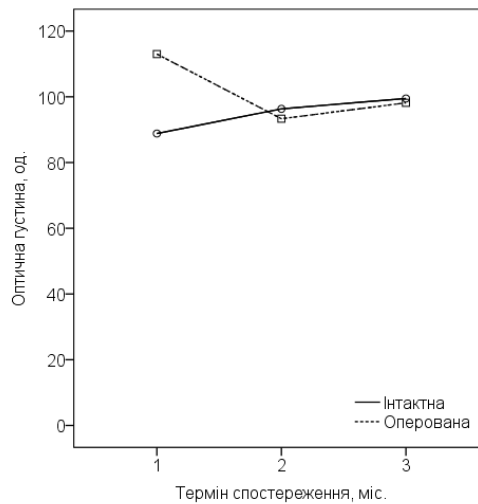
Рис. 4.7. Діаграма зміни оптичної щільності кісткової тканини щурів у зоні дефекту через 3 міс. після його заповнення кістковими цементами.

Проведений багатомірний тест Піллая показав, що в динаміці зміни оптичної щільності кісткової тканини тварин не простежується значущої різниці ( $F=1,390$ ;  $p=0,298$ ).

На графіках (рис. 4.8) відображено динаміку зміни оптичної щільності кісток щурів упродовж експерименту.



а



б

Рис. 4.8. Динаміка зміни оптичної щільності кісткової тканини щурів у зоні дефекту кістки після його заповнення біодерадуючими цементами:

а)  $\alpha'$ -ТКФ,

б)  $\alpha'$ -ТКФ армований голчастими кристалами ГА.

На означених діаграмах динаміка зміни оптичної щільності кісток тварин, починаючи з 2 місяця експерименту, однакова, що підтверджує рівень оцінки міжгрупових факторів –  $F=2,193$ ;  $p=0,196$ .

#### *Резюме.*

Таким чином, зважаючи на те, що на первинному етапі матеріал заміщення на основі  $\alpha'$ -ТКФ + ГА має більшу оптичну щільність, у подальшому він деградує і заміщується кістковою тканиною, оптична щільність якої наближається до рівня інтактної кістки.

### **4.3. Гістологічна оцінка репаративного остеогенезу та перебудови імплантатів у метафізарних дефектах стегнових кісток щурів після пластики цементами на основі метастабільного ТКФ**

*4.3.1 Морфологія стегнових кісток щурів після імплантації в дефект у дистальному метафізі кальцій-фосфатного цементу з кристалічною фазою з порошку  $\alpha'$ -ТКФ*



Поведінка тварин після операції відповідала нормальній: вони повністю навантажували оперовану кінцівку на всі терміни спостереження, характеризувалися нормальною руховою активністю, споживанням їжі та води. Ускладнень у післяопераційному періоді не спостерігали.

#### *14 діб після операції*

Макроскопічно ділянку дефекту виявлено за наявності порожнини в кортексі, заповненої білуватим вмістом.

Під час гістологічного дослідження після імплантації керамічний матеріал чітко візуалізували на препаратах, він займав більшу частину території дефекту (рис. 4.9, табл. 4.7 — наведено результати гістоморфологічного дослідження відносних площ сполучної та кісткової тканин, кераміки).

По периметру матеріалу визначено утворення сполучної та кісткової тканин в різних співвідношеннях. Новоутворені кісткові трабекули розташовувалися переважно з боку дефекту в губчастій кістці та без будь-якої межі з'єднувалися материнською кісткою. У них визначено значну кількість яскраво забарвлених остеоцитів.

*Таблиця 4.7*

#### **Відносні площі тканин у дефектах дистального метафіза стегнової кістки щурів по термінах спостереження**

Площа, %	Група щурів	Термін спостереження, доба		
		14	30	60
Кераміка	1	52,77 ± 14,74	51,93 ± 11,60 p <sub>2</sub> = 1,000	26,83 ± 7,07 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001
	2	50,22 ± 11,13 p <sub>1</sub> = 0,605	54,39 ± 9,04 p <sub>1</sub> = 0,473 p <sub>2</sub> = 0,621	29,93 ± 8,37 p <sub>1</sub> = 0,214 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001
Сполучна тканина	1	7,30 ± 4,07	9,18 ± 8,64	—

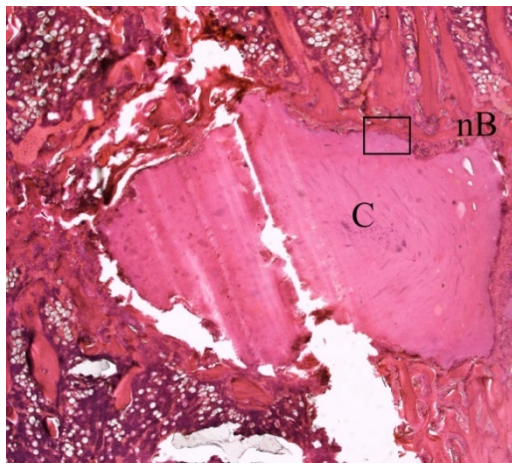
			$p_2 = 0,448$	
	2	$14,91 \pm 7,49$ $p_1 = 0,004$	$1,59 \pm 2,22$ $p_1 = 0,004$ $p_2 < 0,000$	—
Кісткова тканина	1	$39,93 \pm 14,41$	$38,89 \pm 10,52$ $p_2 = 1,000$	$73,16 \pm 7,07$ $p_2 < 0,000$ $p_3 < 0,000$
	2	$34,86 \pm 11,67$ $p_1 = 0,306$	$44,01 \pm 9,66$ $p_1 = 0,135$ $p_2 = 0,029$	$70,06 \pm 8,37$ $p_1 = 0,214$ $p_2 < 0,000$ $p_3 < 0,000$

Примітки:  $p_1$  – порівняння відносної площини одного типу тканини або кераміки на однаковий термін між групами тварин;

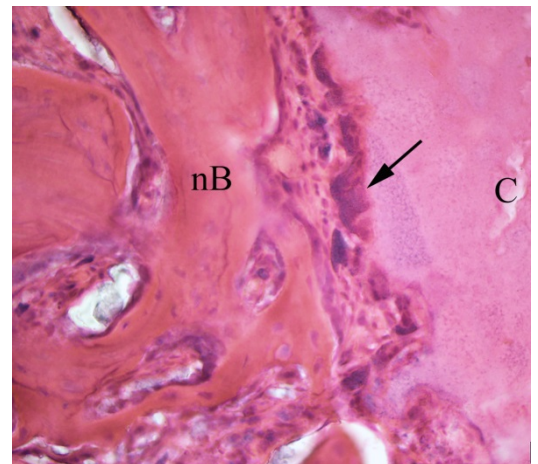
$p_2$  – порівняння відносної площини одного типу тканини або кераміки з 14-ю добою спостереження в межах однієї групи тварин;

$p_3$  – порівняння відносної площини одного типу тканини або кераміки з 30-ю добою спостереження в межах однієї групи тварин.

По зовнішній поверхні новоутворених кісткових трабекул відмічений шар із остеобластів із апікальним розміщенням ядер, розвинутою базофільною цитоплазмою, які тісно контактували між собою. Описані характеристики відображують функціональну активність цих клітин і, відповідно, активну фазу репаративного остеогенезу. Також на поверхні деяких молодих кісткових трабекул помічені резорбційні лакуни з остеокластами, що відображує перебіг процесу ремоделювання регенерату (рис. 4.9). Це є важливим чинником загоєння кісткового дефекту, оскільки від швидкості інкорпорації остеопластичного матеріалу або його заміщення кістковою тканиною пластинчастої структури залежить рівень і час функціонального навантаження оперованого сегмента скелета. Ці процеси залежать від біосумісності та остеотропності матеріалу імплантата, його фізико-хімічних властивостей, якості кісткової тканини, виду хірургічного втручання та умов навантаження.



а



б

Рис. 4.9. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 14 діб після імплантації з твердою фазою  $\alpha'$ -ТКФ: С – кераміка, nB — новоутворена кісткова тканина, F — сполучна тканина, стрілки — багатоядерні клітини чужорідних тіл типу остеокластів. Рис. 4.9 б є фрагментом рис. 4.9 а. Гематоксилін та еозин.

У сполучній тканині, яка розташовувалася переважно в зоні дефекту кортекса, густина клітин і кровоносних капілярів була високою. Переважали функціонально активні клітини остеобластичного та фібробластичного диферонів. Вони мали витягнуту форму, містили великі гіпохромні ядра, розвинуту базофільну цитоплазму та розташовувалися між пучками колагенових волокон.

На поверхні керамічного матеріалу, окрім новоутворених кісткових трабекул, розміщувалися багатоядерні клітини чужорідних тіл типу остеокластів (рис. 4.9 б, 4.10, вказано стрілками), які беруть участь у його клітинній біорезорбції.

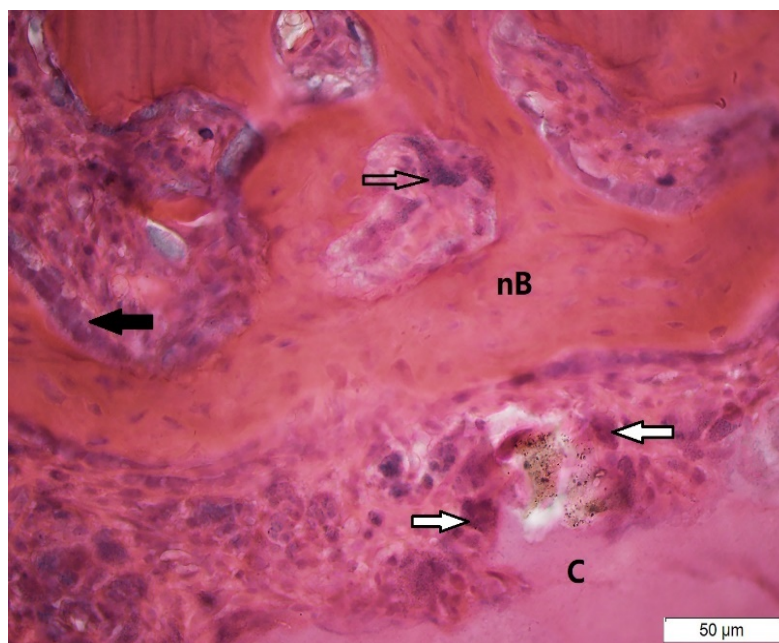


Рис. 4.10. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 14 діб після імплантації КФЦ з твердою фазою  $\alpha'$ -ТКФ: С – кераміка, nB — новоутворена кісткова тканина, білі стрілки — багатоядерні клітини чужорідних тіл типу остеокластів на поверхні кераміки, прозора стрілка — остеокласт на новоутвореній кістковій трабекулі, чорна стрілка — функціонально активні остеобласти. Гематоксилін та еозин.

У прилеглих до ділянки імплантації материнських кісткових трабекулах і кірковому шарі (компактна кістка) виявлено ознаки звичайної реакції на травматичне ушкодження, а саме: території без клітин, демаскування цементних ліній, тріщини, розширені судини капілярного типу в міжтрабекулярних просторах. Процес кісткового ремоделювання відображувало нашарування остеїду на материнських кісткових трабекулах, наявність на деяких із них резорбційних лакун із остеокластами, утворення дрібнопетлястих кісткових трабекул у міжтрабекулярних просторах. На відділенні від дефекту структура стегнової кістки була характерною для норми.

### *30 діб після операції*

Як і в попередній термін дослідження, керамічний матеріал добре визначався на гістологічних препаратах, його відносна площа статистично

значуще не змінилася порівняно з 14-ю добою (табл. 4.7). Проте по всьому периметру імплантованої кераміки фіксували ознаки перебудови: проростання кровоносних судин та новоутвореної кісткової тканини (рис. 4.11).

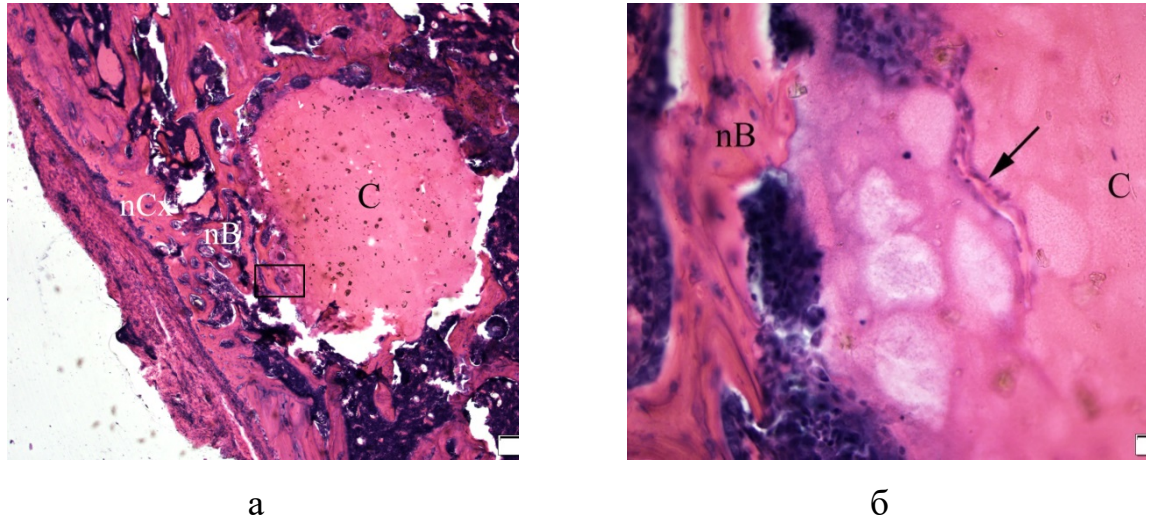


Рис. 4.11. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 30 діб після імплантації КФЦ з твердою фазою  $\alpha'$ -ТКФ: С – кераміка, nB — новоутворена кісткова тканина, F — сполучна тканина, стрілка — проростання кровоносної судини в керамічний зразок. Рис. 4.11 б є фрагментом рис. 4.11 а. Гематоксилін та еозин.

Відносна площа новоутвореної кісткової тканини в дефекті суттєво не відрізнялась порівняно з 14-ю добою (табл. 4.7). Проте слід зауважити на утворення кісткової тканини в ділянці дефекту кіркового шару. На цей термін спостереження це була губчаста кісткова тканина пластинчастої будови. Вона відрізнялася наявністю значної кількості клітин – остеобластів та остеоцитів, різною спрямованістю кісткових трабекул; у міжтрабекулярних просторах містився червоний кістковий мозок. Межа між нею та материнським корексом визначалася за гістологічною структурою, а також за наявністю невеличких ділянок без клітин у прилеглому кірковому шарі. Крім того, слід зауважити на наявність у ньому уламкових структур остеонів, розширених судинних каналів, що свідчить про ремоделювання кісткової тканини (рис. 4.12).



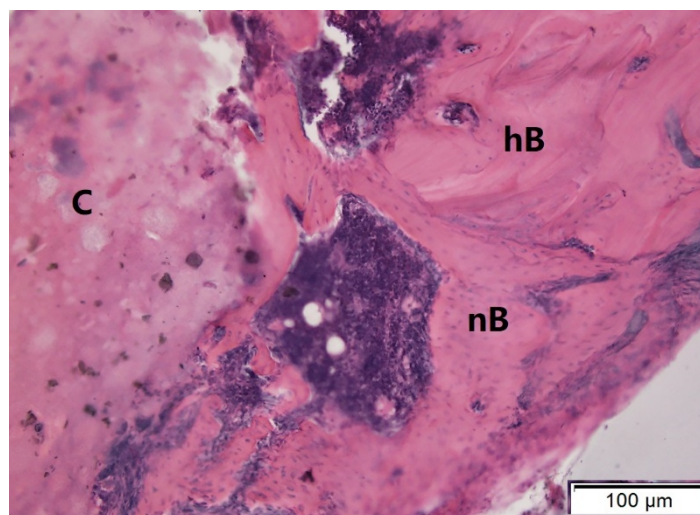


Рис. 4.12. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 30 діб після імплантації КФЦ з твердою фазою  $\alpha'$ -ТКФ: С – кераміка, nB — новоутворена кісткова тканина, hB — материнський кортекс. Гематоксилін та еозин.

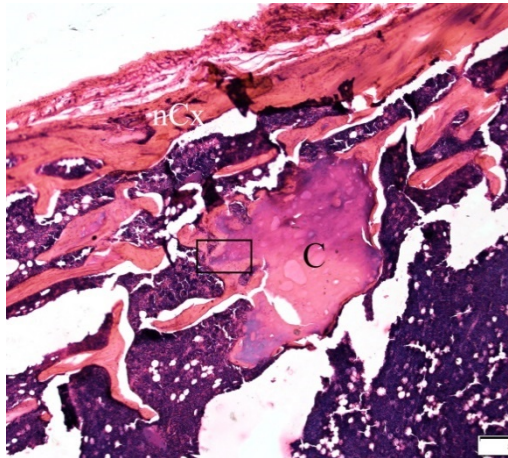
Подекуди в ділянці дефекту залишались осередки сполучної тканини, відносна площа якої суттєво не змінилася порівняно з 14-ю добою спостереження (табл. 4.7).

#### *60 діб після операції*

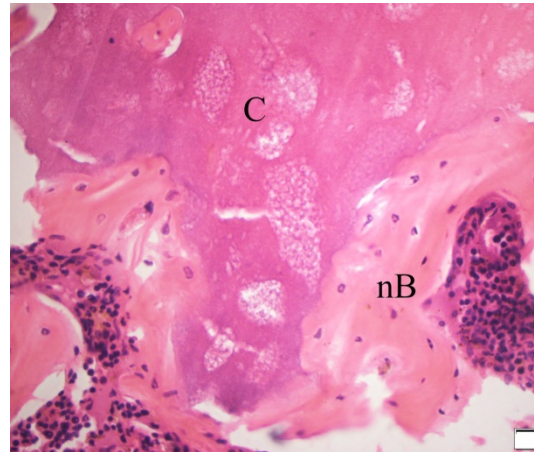
Виявлено, що у двох щурів із п'яти (40 %) керамічний матеріал перебудувався повністю зі заміщенням кістковою тканиною. Ділянка дефекту в кортексі була заповнена компактною кістковою тканиною, а в губчастій кістці її можна було визначити лише за неупорядкованим розташуванням кісткових трабекул.

У решти тварин (60 %) виявлено залишки кераміки, відносна площа якої зменшилась порівняно з 30-ю добою спостереження в 1,94 раза ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.7). Навколо кальцій-фосфатного цементу утворилася кісткова тканина пластинчастої структури. Вона також проростала всередину кераміки, роз'єднуючи її фрагменти між собою. Це дає змогу сподіватися на повне заміщення залишків кальцій-фосфатного цементу з плином часу з утворенням кісткової тканини. Кортекс був сформований компактною кістковою

тканиною з дещо розширеними судинними каналами та уламковими структурами остеонів, що свідчить про пролонгацію процесу реорганізації регенерату. Періост був дещо розширений за рахунок остеобластичного шару (рис. 4.13).



а



б

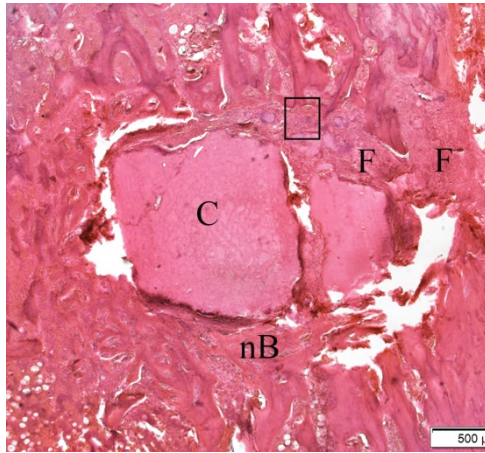
Рис. 4.13 Фрагмент дистального метафіза стегнових кісток щурів через 60 діб після імплантації КФЦ з твердою фазою  $\alpha'$ -ТКФ: С – кераміка, nB — новоутворена кісткова тканина. Рис. 4.13 б є фрагментом рис. 4.13 а. Гематоксилін та еозин.

*4.3.2 Особливості будови стегнових кісток щурів після імплантації в дефект у дистальному метафізі кальцій-фосфатного цементу з кристалічною фазою з порошку  $\alpha'$ -ТКФ, зміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту*

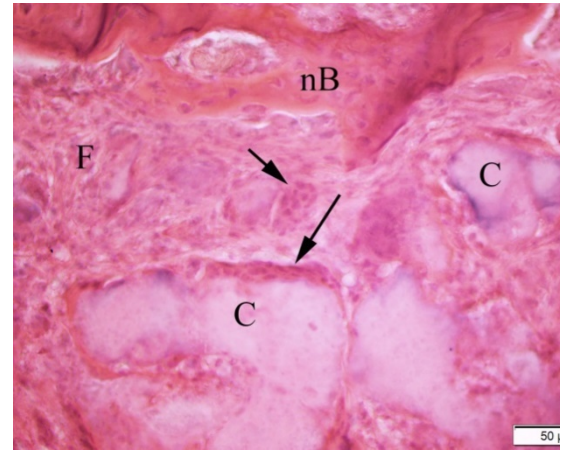
Як і в Групі 1, щури упродовж експерименту повністю навантажували оперовану кінцівку, мали нормальну рухову активність, споживали їжу та воду в повному обсязі. Ускладнень у післяопераційному періоді не спостерігали.

*14 діб після операції*

Мікроскопічно в ділянці дефекту, як і у щурів Групи 1, виявлено керамічний матеріал, який майже повністю заповнював його (рис. 4.14).



а



б

Рис. 4.14. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 14 діб після імплантації КФЦ з твердою фазою з  $\alpha'$ -ТКФ, зміцненого голчастим ГА: С – кераміка, nB — новоутворена кісткова тканина, F — сполучна тканина, стрілки — багатоядерні клітини чужорідних тіл типу остеокластів. Рис. 4.14 б є фрагментом рис. 4.14 а. Гематоксилін та еозин.

По периметру кальцій-фосфатного цементу містилися сполучна та кісткова тканини в різних співвідношеннях. Новоутворені кісткові трабекули утворювалися безпосередньо на поверхні імплантованого матеріалу та проростали в його середину (ознака його остеотропності та остеокондукції), характеризувалися значною кількістю великих, яскраво забарвлених остеоцитів.

У сполучній тканині, більша частка якої припадала на ділянку дефекту в кірковому шарі, густина клітин (фібробластів та остеобластів) була високою.

Як і в дефектах щурів Групи 1, на поверхні керамічного матеріалу розміщувалися багатоядерні клітини чужорідних тіл типу остеокластів (рис. 4.14, б; вказано стрілками), що відображує клітинну резорбцію.

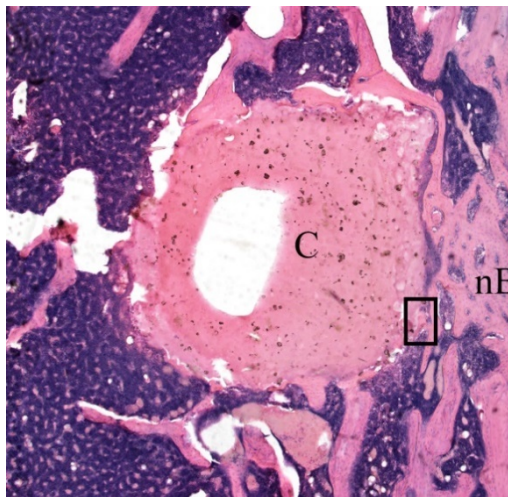
За результатами гістоморфологічного дослідження відносні площі кераміки та кісткової тканини в дефектах стегнових кісток статистично значуще не відрізнялись від показників Групи 1. Відносна площа сполучної тканини була у 2,04 раза більшою ( $p = 0,004$ ), ніж у Групі 1 (табл. 4.7).



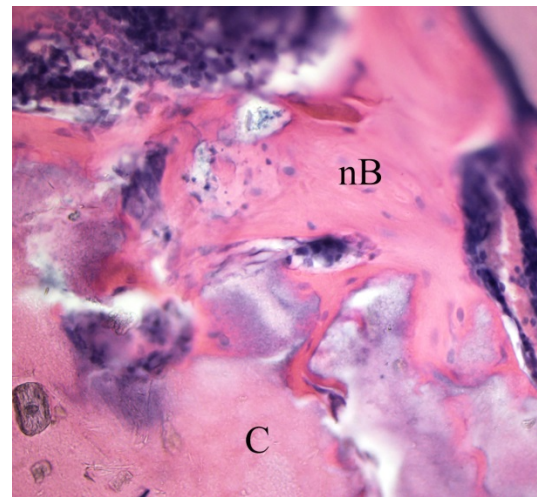
Материнська кістка була з ознаками перебудови, характерними для випадків моделювання дірчастих дефектів у дистальному метафізі стегнової кістки: виявлено нашарування остеоїду на кісткових трабекулах, утворення в міжтрабекулярних просторах ретикуло-фіброзної тканини та молодих кісткових трабекул.

### *30 діб після операції*

Залишки кальцій-фосфатного цементу, як і на 14-ту добу спостереження і у щурів Групи 1, візуалізувалися на гістологічних препаратах, а його відносна площа статистично значуще не змінилася порівняно з 14-ю добою (табл. 4.7). Проте по всьому периметру керамічного матеріалу фіксували ознаки перебудови: проростання кровоносних судин у глибші відділи, новоутвореної кісткової тканини – у поверхневі. При цьому новоутворені кісткові трабекули та кістковий мозок тісно контактували з остеопластичним матеріалом, дрібні його часточки виявилися замуrowаними в кістковій тканині (рис. 4.15). Не спостерігали будь-якої негативної реакції клітин кісткового, розташованих безпосередньо на керамічному імплантаті. Це слід розглядати як позитивну характеристику досліджуваного зразка – його високу біосумічність, оскільки кістковий мозок є важливою ланкою кровотворення та функціонування імунної системи, а його порушення може призвести до негативних наслідків на рівні організму загалом



а



б

Рис. 4.15. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 30 діб після імплантації КФЦ з твердою фазою з  $\alpha'$ -ТКФ, зміцненого голчастим ГА: С — кераміка, nB — новоутворена кісткова тканина, F — сполучна тканина. Рис. 4.15 б є фрагментом рис. 4.15 а; на ньому показано проростання кісткової тканини поміж часточками кераміки. Гематоксилін та еозин.

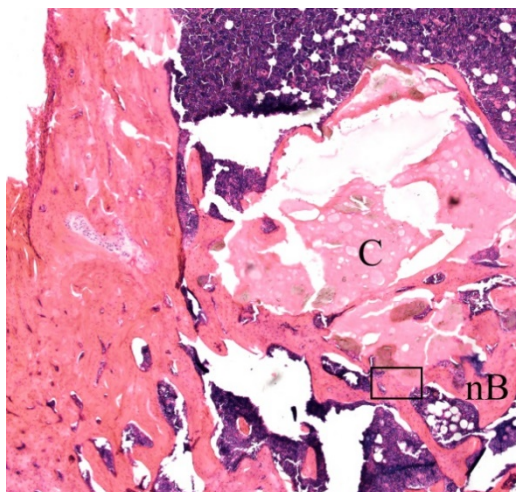
За результатами гістоморфометрії визначено, що відносна площа кісткової тканини в ділянці дефекту статистично значуще не відрізнялась порівняно з 14-ю добою та з показником у щурів Групи 1 (табл. 4.7). Проте в ділянці дефекту кіркового шару визначено формування губчастої кісткової тканини пластинчастої будови (як і в Групі 1). Цей шар новоутворений кісткової тканини був нерівномірним за шириною, характеризувався наявністю розширених міжтрабкулярних просторів, в яких містився червоний кістковий мозок (рис. 4.15 а, позначено nB). Періост був сформований, але розширений за рахунок остеобластичного шару.

Відносна площа сполучної тканини в ділянці дефекту значно зменшилася порівняно з 14-ю добою — в 9,38 раза ( $p < 0,001$ ) і була меншою порівняно з показником Групи 1 в 5,77 раза ( $p = 0,004$ ) (табл. 4.7).

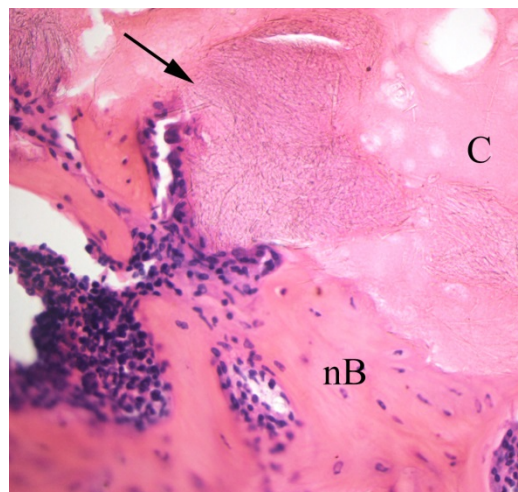
### *60 діб після операції*

У результаті гістологічного аналізу встановлено, що у 3 (60 %) щурів цієї групи керамічний матеріал перебудувався повністю – не виявлено його залишків на території дефекту, який можна було ідентифікувати за неупорядкованим розташуванням кісткових трабекул та їхньої підвищеної щільності порівняно з рештою діяфіза. У цих тварин ділянка дефекту в кортексі була заповнена компактною кістковою тканиною, над нею виявлено періост нормальної будови.

У решти тварин (2, 40 %) виявлено залишки кальцій-фосфатного цементу, відносна площа якого зменшилась порівняно з 30-ю добою спостереження в 1,82 раза ( $p < 0,001$ ). Відмінностей за цим показником між групами не встановлено (табл. 4.7). Навколо остеопластичного матеріалу, безпосередньо на його поверхні, як і в Групі 1, утворилася кісткова тканина пластинчастої структури. Вона також проростала всередину кераміки, заміщуючи її, що свідчить не лише про остеокондуктивні, а й остеоіндуктивні властивості. Дефект у ділянці кортексу був заповнений переважно компактною кістковою тканиною, проте виявлено й осередки губчастої в стадій реорганізації регенерату (рис. 4.16).



а



б

Рис. 4.16. Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 60 діб після імплантації КФЦ з твердою фазою з  $\alpha'$ -ТКФ, зміцненого голчастим ГА: С – кераміка, nB – новоутворена кісткова тканина, стрілка – голчастий ГА. Рис. 4.16 б є фрагментом рис. 4.16 а. Гематоксилін та еозин.

Тож, проаналізувавши дані, отримані у цьому розділі, можна вважати, що кальцій-фосфатні цементи можливо використовувати для заповнення дефектів кісток, адже, по-перше рідка форма дає змогу заповнювати порожнини неправильної конфігурації, по друге, – є спорідненими з кістковою тканиною, здатними до біорезорбції. Наші дані підтверджуються підсумками наукових праць вітчизняних науковців Коржа М.О., Зимана З.З. та співавторів [6,7]. Ми встановили, що обидва досліджувані КФЦ ( $\alpha'$ -ТКФ та  $\alpha'$ -ТКФ, зміцнений голчастими кристалами ГА) є біосумісними, про що свідчить відсутність запальної реакції у всі терміни спостереження. Також матеріали мають остеоіндуктивні якості: кісткова тканина утворювалася безпосередньо на їхній поверхні, остеорепарація перебігала відповідно до загальновідомих стадій [19] з утворенням кісткової тканини пластинчастої структури на кінцевий термін дослідження (60 діб). Обидва остеопластичні матеріали підлягають резорбції зі заміщенням кістковою тканиною: через 60 діб після введення в ділянці дефекту залишилось 26,83 % і 29,93 % кераміки в Групі 1 і Групі 2 відповідно. Незважаючи на те, що  $\alpha$ -ТКФ

характеризується більшою швидкістю резорбції, ніж ГА, ми не встановили суттєвої різниці між групами за вмістом керамічного матеріалу в зоні імплантації. Також не встановлено значущих відмінностей між групами щодо відносної площі кісткової тканини через 60 діб після операції.

#### 4.4 Резюме

1. Біодеградуєчий цемент із домішками гідроксилопатиту має первинну межу міцності ( $15,41 \pm 1,93$ ) МПа, що статистично значно вище ніж цемент з  $\alpha'$ -ТКФ ( $10,57 \pm 1,67$ ) МПа.

2. Через 1 міс. після заповнення кісткового дефекту оперованих кісток біодеградуєчими цementsами міцність оперованих кісток визначається статистично значуще нижчою за інтактні кістки в обох групах. Статистично значущої різниці між групами в залежності від типу цементу не визначено ( $p=0,699$ ).

3. Через 3 міс. після оперативного втручання втрачається статистично значуща різниця міцності інтактних та оперованих кісток. Між групами препаратів оперованих кісток, у залежності від типу використаного цементу, статистичної значущості міцності також не визначено ( $p=0,932$ ).

4. Оптична щільність інтактно́ї кістки у тварин в обох групах упродовж експерименту поступово збільшувалася від ( $90 \pm 8$ ) од. до ( $98 \pm 7$ ) од. у групі з  $\alpha'$ -ТКФ та від ( $89 \pm 5$ ) од. до ( $100 \pm 7$ ) од. у групі з  $\alpha'$ -ТКФ + ГА, але статистично значущої різниці в значенні оптичної щільності інтактних кісток не виявлено ( $p \gg 0,05$ ).

5. Через 1 місяць після заміщення дефекту  $\alpha'$ -ТКФ + ГА відмічали статистично значущо ( $p=0,017$ ) більшу оптичну щільність оперованої кістки ( $113 \pm 6$ ) од., ніж при заміщенні  $\alpha'$ -ТКФ ( $101 \pm 8$ ) од.

6. Через 2 місяці після початку експерименту оптична щільність інтактних і оперованих кісток на рівні зони заміщення дефекту в обох групах була статистично однаковою, що підтвердилося й через 3 місяці. Це може свідчити про заміщення заповнювача кістковою тканиною.

7. Досліджувані кальцій-фосфатні цементи, тверда фаза яких складається з  $\alpha'$ -ТКФ або  $\alpha'$ -ТКФ, армованого голчастими кристалами ГА, є біосумісними, мають остеоіндуктивні й остеокондуктивні якості.

8. Обидва матеріали є біорезорбтивними – поступово заміщуються кістковою тканиною. Не встановлено відмінностей між ними за швидкістю біодеградації чи утворення кісткової тканини.

### **За матеріалами розділу опубліковано:**

1. Поплавська, К. С., & Ашукіна, Н. О. (2023). Регенерація кістки після імплантації цементів на основі метастабільного трикальційфосфату (експериментальне дослідження in vivo). *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 41-48. <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872023141-48>

2. Поплавська, К. С., Філіпенко, В. А., Карпінська, О. Д. & Карпінський М. Ю. (2022). Рентгенометричне дослідження оптичної щільності кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини кістковими цементами на основі трикальційфосфату. *Травма*, 23 (3), 23-28. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.3.23.2022.896>

3. Поплавська, К.С. & Ашукіна, Н. О. (2023). Регенерація кістки після імплантації цементів на основі метастабільного трикальційфосфату (експериментальне дослідження in vivo). *Orthopaedics, Traumatology & Prosthetics*, 1, 41-48. doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872023141-48>.

3. V.A. Filipenko, K.S. Poplavska, O.D. Karpinskaya, M.Yu. Karpinsky (2022). Study of strength of femoral bone of rats after filling bone tissue defects with bone cement based on tricalcium phosphate. *Світ Медицини та Біології*, 1(79), 227-231. doi: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231>.

4. Поплавська, К. С. Карпінський, М. Ю. & Карпінська, О. Д. Дослідження міцності стегнових кісток щурів після заповнення кісткових дефектів біодеградуєчими кістковими цементами. *Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування: Матеріали п'ятої*

всеукраїнської науково-практичної конференції. (м. Запоріжжя, 2-4 вересня 2021 р.), Запоріжжя, 2021. С.70.

7. Поплавська, К.С. Регенерація кістки після імплантації цементів на основі метастабільного трикальційфосфату ( експериментальне дослідження). *Promising ways of improving science and scientific solutions*. Матеріали XXV міжнародної науково-практичної конференції. (м. Варшава, 26-28 червня 2023 р.), Варшава, 2023. С.

8. Poplavska, K. The dynamics of changes in the optical density of cement based on TCF reinforced with needle crystals of hydroxylapatite, after filling the cavity defects of the femurs of rats. *Scientific Community: Interdisciplinary Research*. Матеріали IV науково-практичної конференції. (м. Гамбург, 6-8 липня 2023 р.), Гамбург, 2023. С..

## РОЗДІЛ 5

### ЗМІНИ НАПРУЖЕНО-ДЕФОРМОВАНОГО СТАНУ СИСТЕМИ "ТАЗ-ЕНДОПРОТЕЗ" ПРИ ЗАПОВНЕННІ ПОРОЖНИННОГО ДЕФЕКТУ КУЛЬШОВОЇ ЗАПАДИНИ КІСТКОВИМИ ЦЕМЕНТАМИ НА ОСНОВІ ТКФ

Першим етапом роботи досліджували напружено-деформований стан моделі тазу з ендопротезом кульшового суглоба без дефекту кульшової западини. Розподіл напружень в моделі можна спостерігати на рис. 5.1.

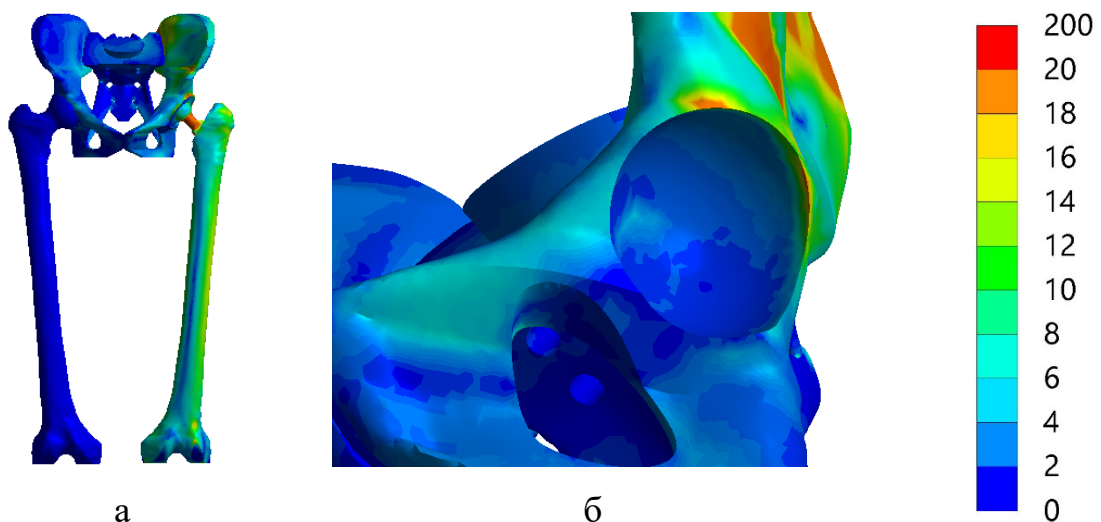


Рис. 5.1. Картина розподілу напружень у моделі тазу з ендопротезом кульшового суглоба без кісткових дефектів:

- а – загальний вигляд;
- б – кульшова западина.

Проведене моделювання показало, що при тотальному ендопротезуванні кульшового суглоба без дефектів кульшової западини найбільш навантаженою є її верхня стінка, де напруження сягають позначки 23,7 МПа. Трохи менші показники напруження 19,7 МПа виникають у задній стінці кульшової западини. На дні кульшової западини та зонах передбаченого розташування порожнинних дефектів рівень напружень незначний і не перевищує позначок 3,4 МПа та 1,5 МПа, відповідно.



Наступним етапом роботи вивчали напружено-деформований стан моделей з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини. Картину розподілу напружень в моделі з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини без її заповнення штучними матеріалами наведено на рис. 5.2.

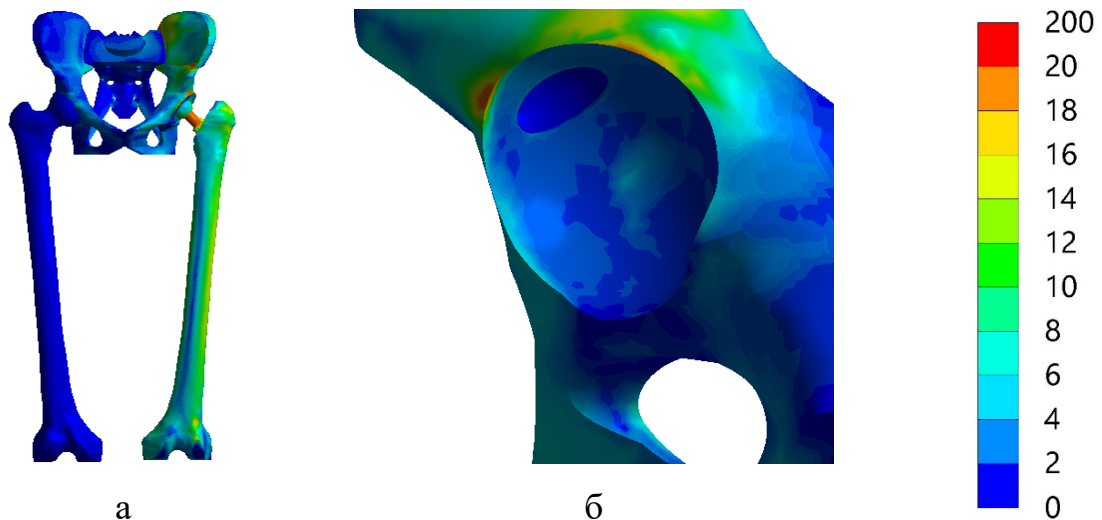


Рис. 5.2. Картина розподілу напружень в моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини:

- а – загальний вигляд;
- б – кульшова западина.

У результаті проведеного дослідження визначено, що наявність порожнинного дефекту верхньої стінки кульшової западини призводить до підвищення рівня напружень у всіх контрольних точках моделі. Так, напруження в ділянці верхньої стінки кульшової западини зростають до 24,3 МПа, в задній – до 20,5 МПа, в дні кульшової западини – до 3,7 МПа і навколо дефекту – до 2,7 МПа.

Дані про величини напружень у контрольних точках моделі без дефекту і в моделі з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини наведені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

**Величини напружень в контрольних точках моделі без дефекту і в моделі з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини.**

Контрольні точки	Напруження, МПа	
	без дефекту	без заповнення
1	23,7	24,3
2	19,7	20,5
3	3,4	3,7
4	1,5	2,7

Діаграма, яка наведена на рис. 5.3, надає наочне уявлення про співвідношення величин напружень у моделях без дефекту і з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини.

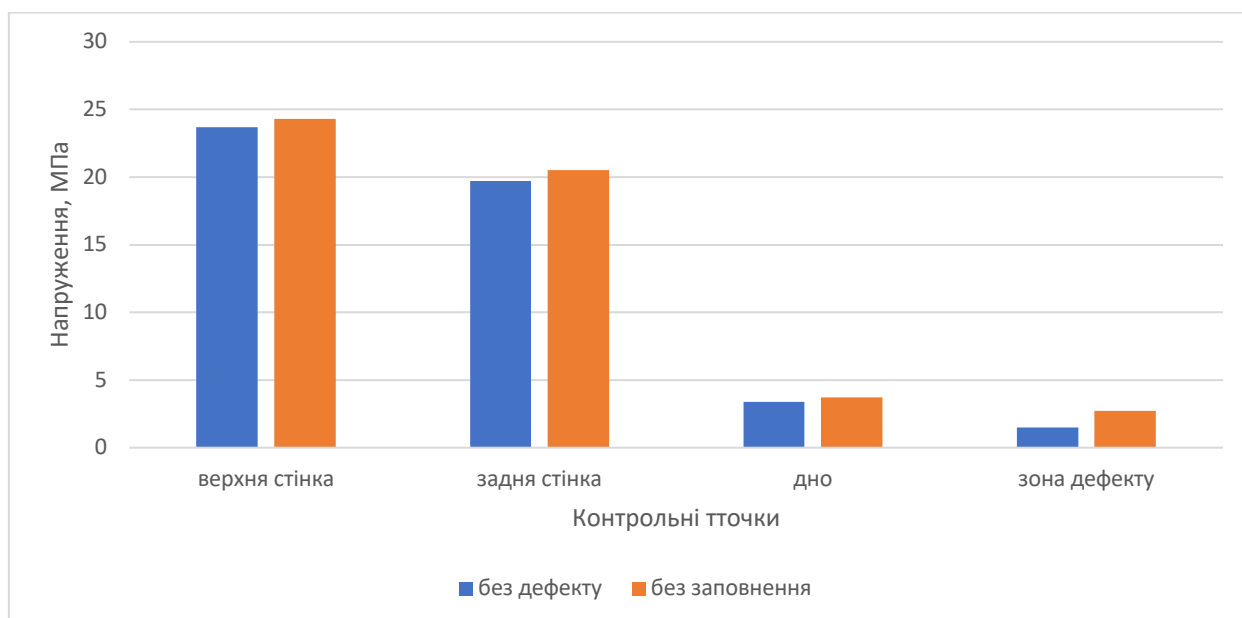


Рис. 5.3. Діаграма величин напружень у контрольних точках моделі без дефекту і в моделі з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини.

Як показано на діаграмі, наявність порожнинного дефекту верхньої стінки кульшової западини призводить до підвищення величин напружень, як навколо дефекту, так і в інших ділянках кульшової западини.

Розглянемо, як змінюється напружено-деформований стан моделі після заповнення порожнинного дефекту верхньої стінки кульшової западини.

На рис. 5.4 наведено розподіл напружень у моделі з дефектом верхньої стінки кульшової западини, заповненим біодеградуєчим цементом на основі ТКФ.

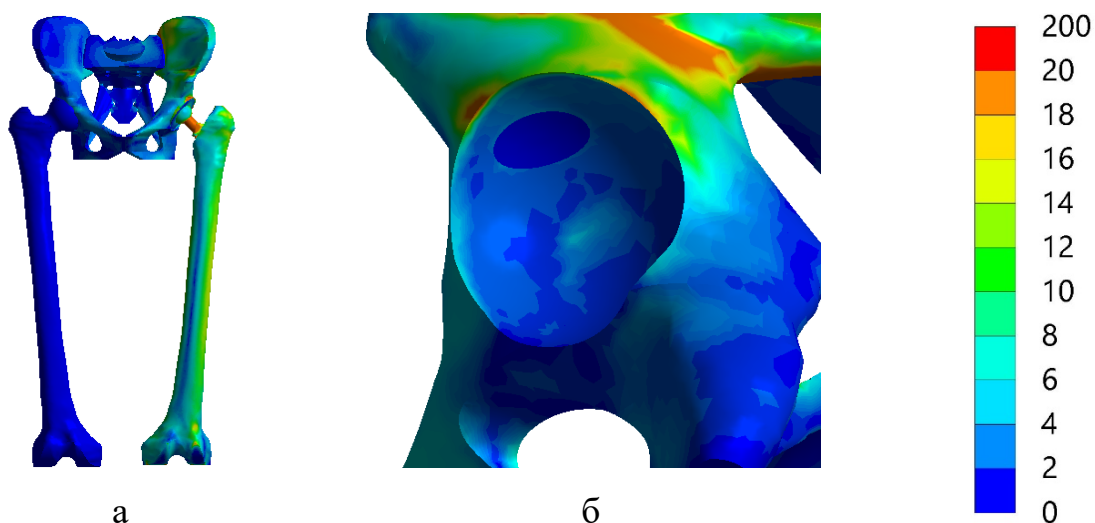


Рис. 5.4. Картина розподілу напружень у моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ:

- а – загальний вигляд;
- б – кульшова западина.

Після заповнення порожнинного дефекту верхньої стінки кульшової западини цементом на основі ТКФ, рівень напружень у контрольних точках моделей декілька знизився в порівнянні з моделлю без заповнення дефекту. Напруження, що виникало в верхній стінці кульшової западини, було визначено на рівні 24,0 МПа, по задній стінці – 20,3 МПа, на дні кульшової западини – 3,6 МПа, в зоні дефекту – 2,4 МПа.

У табл. 5.2 наведені дані про величини напружень у моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ у порівнянні з моделлю з незаповненим дефектом.

**Величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ у порівнянні з моделлю з незаповненим дефектом**

Контрольні точки	Напруження, МПа	
	без заповнення	ТКФ
1	24,3	24,0
2	20,5	20,3
3	3,7	3,6
4	2,7	2,4

Наочно порівняти величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ з моделлю з незаповненим дефектом дозволяє діаграма, яка наведена на рис. 5.5.

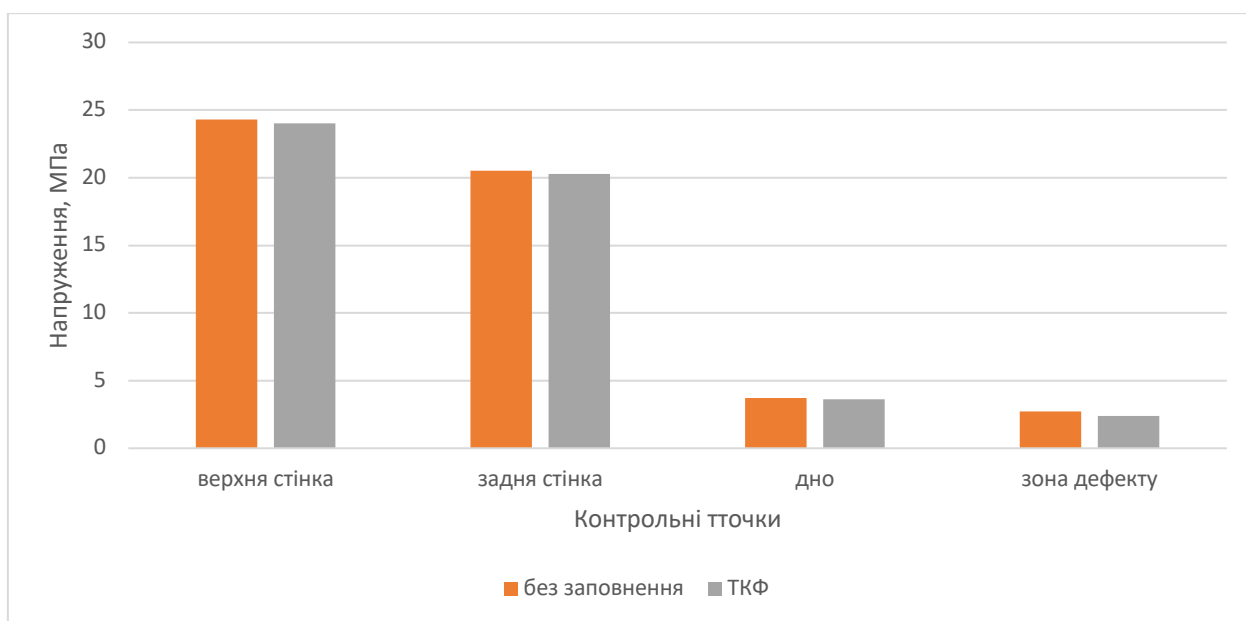


Рис. 5.5. Діаграма величин напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ в порівнянні з моделлю з незаповненим дефектом.

Як бачимо, заповнення порожнинного дефекту верхньої стінки кульшової западини кістковим біодеградуєчим цементом на основі ТКФ приводить до незначного зниження рівня напружень на всіх ділянках кульшової западини.

Напружено-деформований стан моделі з дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненої цементом на основі ТКФ з додаванням ГА наведено на рис. 5.6.

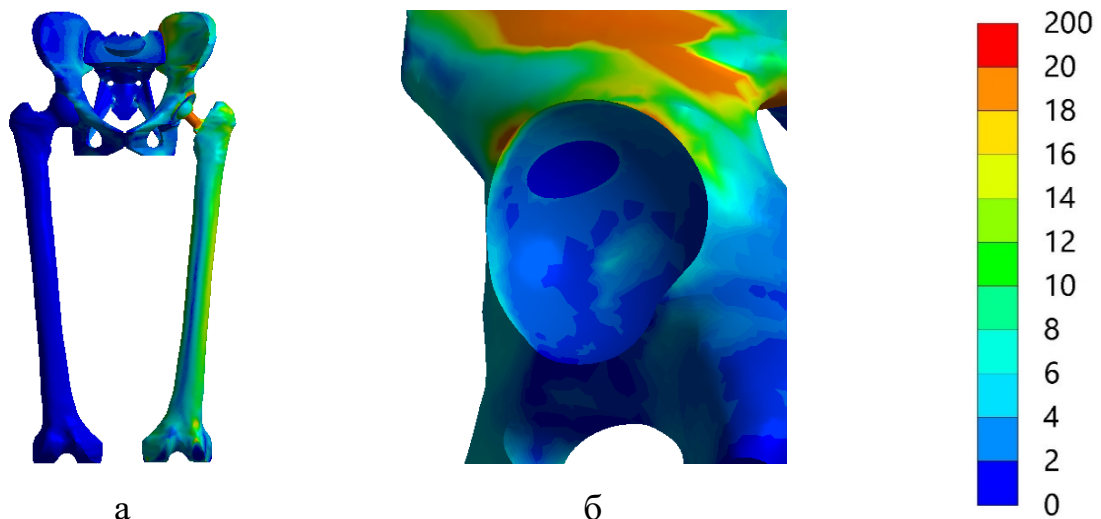


Рис. 5.6. Картина розподілу напружень у моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ+ГА:

а – загальний вигляд;

б – кульшова западина.

Цемент на основі ТКФ посилений голчастими кристалами ГА при заповненні порожнинного дефекту верхньої стінки кульшової западини дозволяє знизити рівень напружень у неї практично до рівня моделі без дефекту, а саме, на верхній стінці – до 23,8 МПа, на задній стінці – до 20,1 МПа, на дні кульшової западини – до 3,5 МПа, в зоні дефекту – до 2,1 МПа.

У табл. 5.3 наведені дані про величини напружень у моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ із додаванням ГА в порівнянні з моделлю з незаповненим дефектом.

**Величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ з додаванням ГА в порівнянні з моделлю з незаповненим дефектом.**

Контрольні точки	Напруження, МПа	
	без заповнення	ТКФ+ГА
1	24,3	23,8
2	20,5	20,1
3	3,7	3,5
4	2,7	2,1

Наочно порівняти величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ із моделлю з незаповненим дефектом дозволяє діаграма, яка наведена на рис. 5.7.

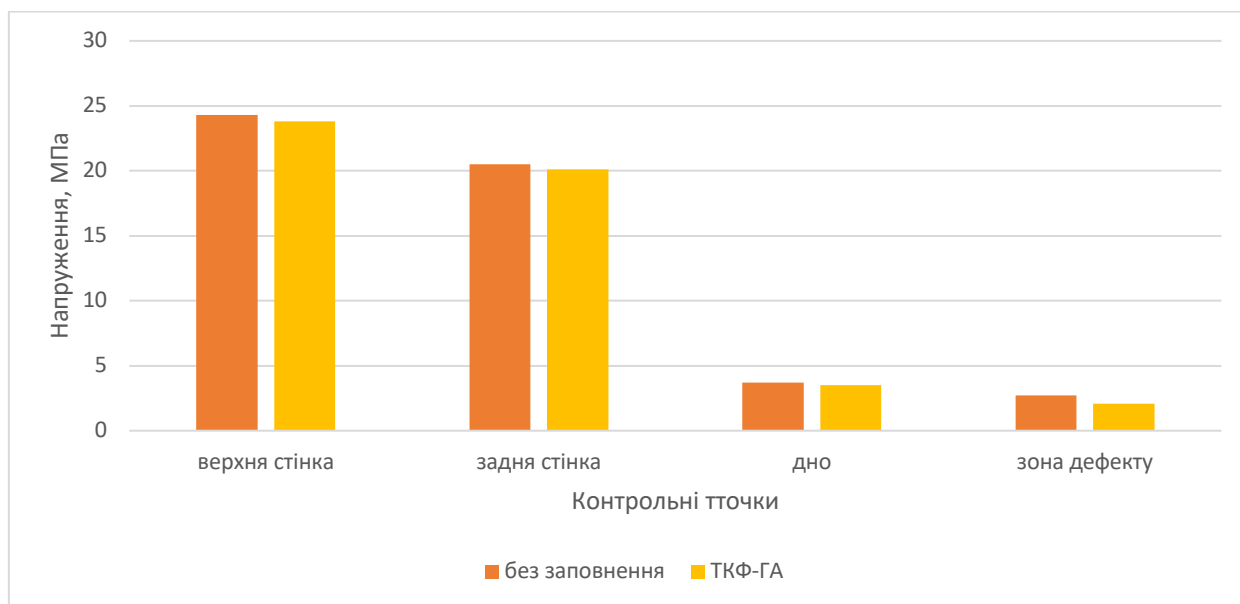


Рис. 5.7. Діаграма величин напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ з додавання ГА в порівнянні з моделлю з незаповненим дефектом

Наведена діаграма дає наочне уявлення про те, що заповнення порожнинного дефекту верхньої стінки кульшової западини кістковим біодеградуєчим цементом на основі ТКФ із додаванням ГА приводить до зниження рівня напружень на всіх ділянках кульшової западини.

Для порівняння змін напружено-деформованого стану моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини в результаті її заповнення різними біодеградуєчими цементами дані про величини напружень у моделях було зведено в табл. 5.4.

*Таблиця 5.4*

**Величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ та цементом із додаванням ГА**

Контрольні точки	Напруження, МПа	
	ТКФ	ТКФ+ГА
1	24,0	23,8
2	20,3	20,1
3	3,6	3,5
4	2,4	2,1

Отримати наочне уявлення про співвідношення величин напружень у різних зонах кульшової западини в моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини після його заповнення кістковим цементом на основі ТКФ та цементом із додаванням ГА можна за допомогою діаграми, яка наведена на рис. 5.8.

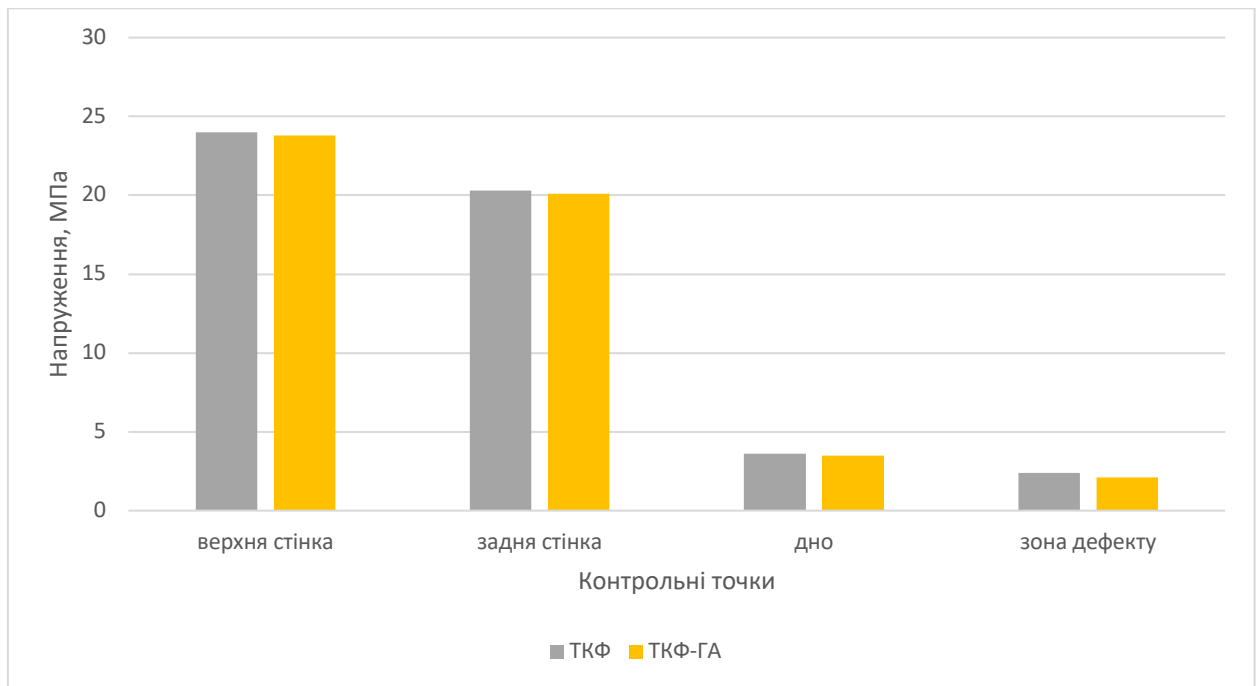


Рис. 5.8. Діаграма величин напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ та цементом із додаванням ГА.

Як бачимо на діаграмі, використання біодеградуємого цементу на основі ТКФ посиленого голчастими кристалами ГА для заповнення порожнинного дефекту верхньої стінки кульшової западини при ендопротезуванні дозволяє отримати дещо кращий результат із точки зору зниження величин напружень у кульшовій западині, ніж використання цементу без ГА.

Дані про величини напружень у контрольних точках всіх варіантів моделей із порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини наведені в табл. 5.5.



**Величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини**

Контрольні точки	Напруження, МПа			
	без дефекту	без заповнення	ТКФ	ТКФ+ГА
1	23,7	24,3	24,0	23,8
2	19,7	20,5	20,3	20,1
3	3,4	3,7	3,6	3,5
4	1,5	2,7	2,4	2,1

Наочно порівняти рівень напружень у різних варіантах моделей таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини дозволяє діаграма, яка наведена на рис. 5.9.

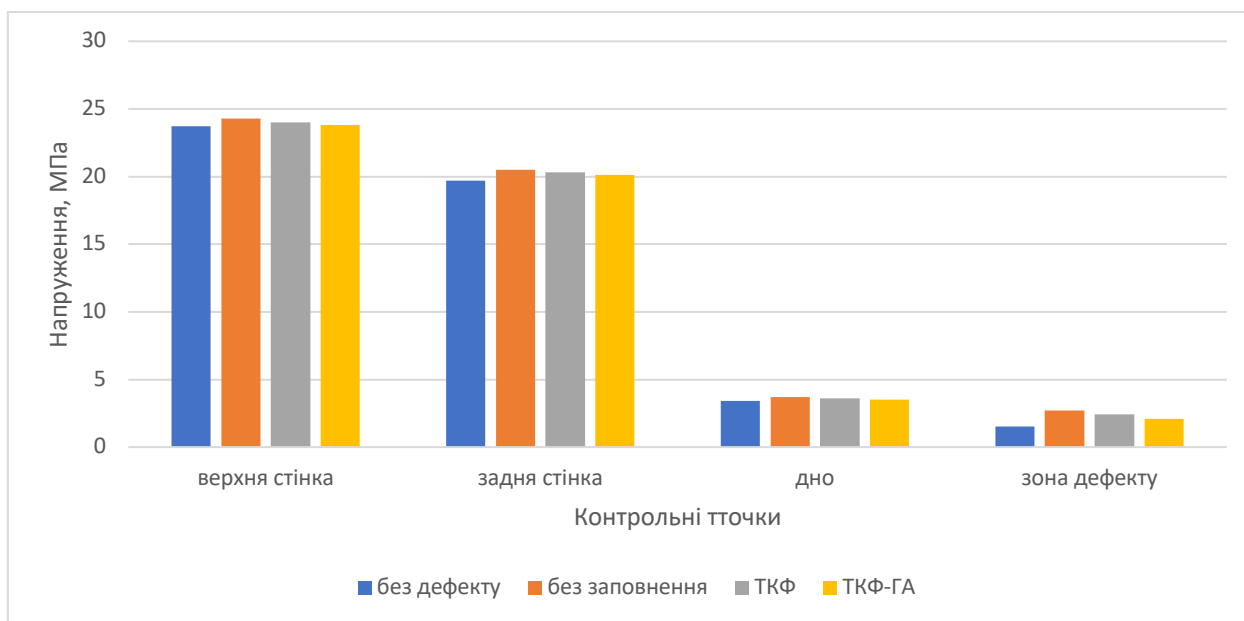


Рис. 5.9. Діаграма величин напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом верхньої стінки кульшової западини.

Як бачимо на діаграмі, наявність порожнинного дефекту верхньої стінки кульшової западини призводить до підвищення рівня напружень у неї у всіх досліджених зонах. Використання кісткових цементів для заповнення дефекту дозволяє знизити рівень напружень у всіх контрольних точках западини, при

цьому використання цементу на основі ТКФ із додаванням ГА дозволяє максимально наблизити рівень напружень у моделі до показників моделі без дефекту.

Заключним етапом роботи досліджували напружено-деформований стан моделей із порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини. Картину розподілу напружень у моделі без заповнення дефекту наведено на рис. 5.10.

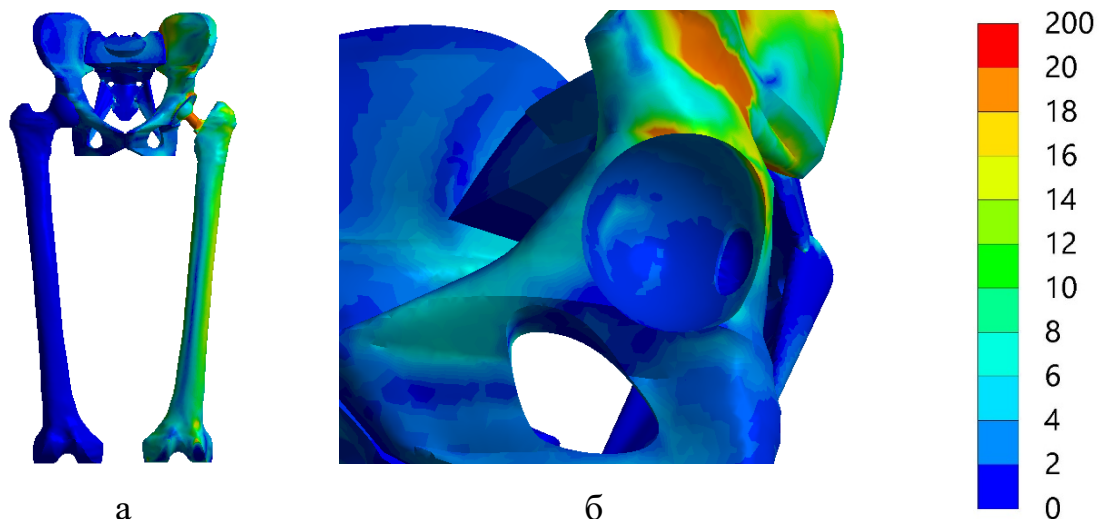


Рис. 5.10. Картина розподілу напружень у моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини:

а – загальний вигляд;

б – кульшова западина.

При ендопротезуванні кульшового суглоба з незаповненим порожнинним дефектом кульшової западини напруження в її верхній стінці визначаються на рівні 24,0 МПа, що вище ніж у моделі без дефекту. Також підвищений рівень напружень спостерігається і на інших ділянках кульшової западини, а сама, на її задній стінці – 21,3 МПа, на дні кульшової западини – 3,8 МПа, в зоні дефекту – 3,0 МПа.

Дані про величини напружень у контрольних точках моделі без дефекту і в моделі з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини наведені в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

**Величини напружень у контрольних точках моделі без дефекту і в моделі з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини**

Контрольні точки	Напруження, МПа	
	без дефекту	без заповнення
1	23,7	24,0
2	19,7	21,3
3	3,4	3,8
4	1,8	3,0

Діаграма, яка наведена на рис. 5.11, надає наочне уявлення про співвідношення величин напружень у моделях без дефекту і з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини.

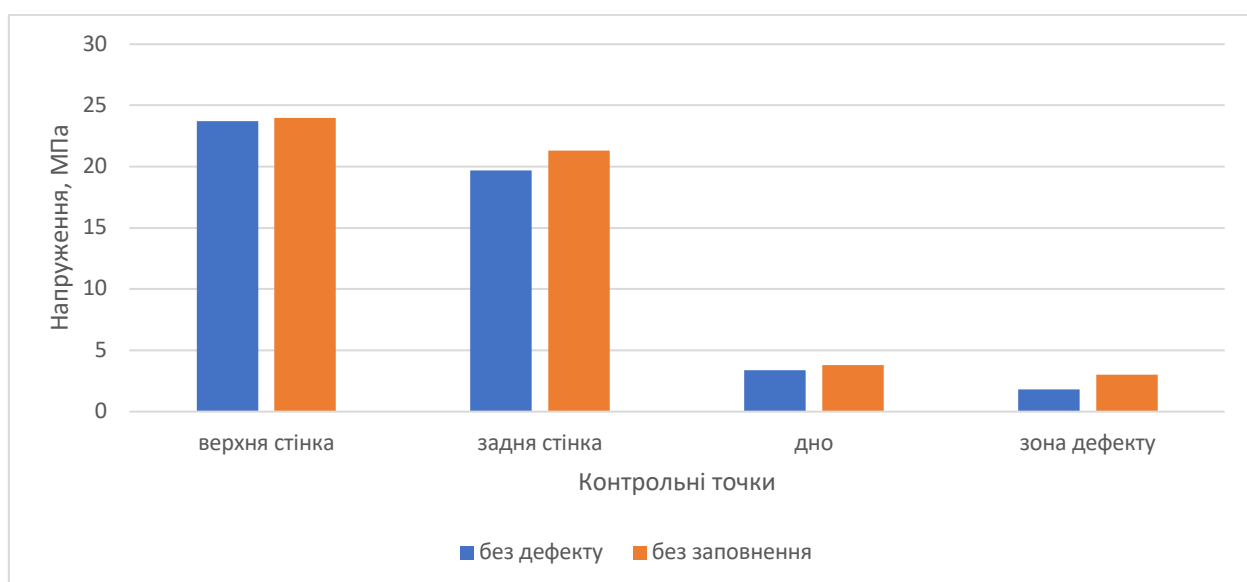


Рис. 5.11. Діаграма величин напружень у контрольних точках моделі без дефекту і в моделі з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини.

Як показано на діаграмі, наявність порожнинного дефекту задньої стінки кульшової западини призводить до підвищення величин напружень, як навколо дефекту, так і в інших ділянках кульшової западини.

Розглянемо, як впливає на рівень напружень у моделі заповнення порожнинного дефекту задньої стінки кульшової западини біодеградуєчим

кістковим цементом на основі ТКФ. Розподіл напружень у моделі можна спостерігати на рис. 5.12.

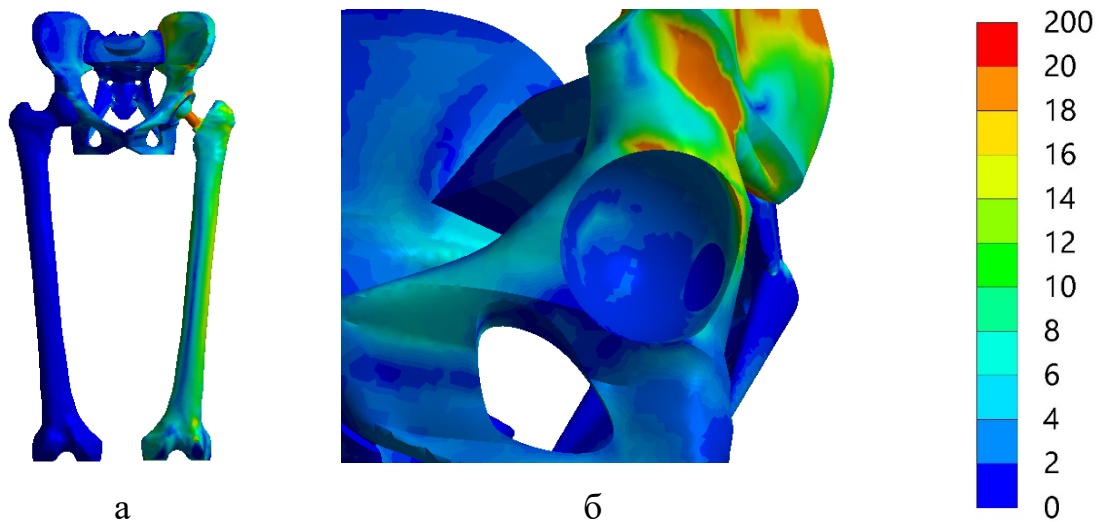


Рис. 5.12. Картина розподілу напружень у моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ:

- а – загальний вигляд;
- б – кульшова западина.

У результаті заповнення порожнинного дефекту задньої стінки кульшової западини біодеградуєчим кістковим цементом на основі ТКФ рівень напружень у контрольних точках моделі знижується і визначається на таких позначках: верхня стінка – 23,8 МПа, задня стінка – 20,4 МПа, на дні кульшової западини – 3,6 МПа, зона дефекту – 2,3 МПа.

У табл. 5.7 наведені дані про величини напружень у моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ у порівнянні з моделлю з незаповненим дефектом.

Таблиця 5.7

**Величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ в порівнянні з моделлю з незаповненим дефектом**

Контрольні точки	Напруження, МПа	
	без заповнення	ТКФ
1	24,0	23,8
2	21,3	20,7
3	3,8	3,6
4	3,0	2,8

Наочно порівняти величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ із моделлю з незаповненим дефектом дозволяє діаграма, яка наведена на рис. 5.13.

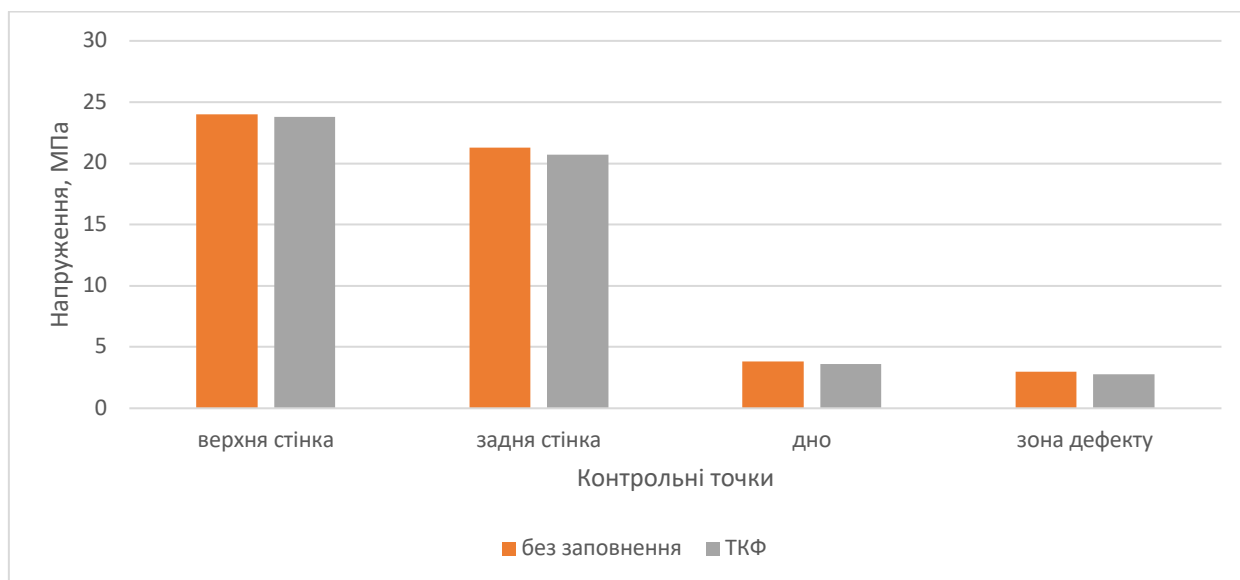


Рис. 5.13. Діаграма величин напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ у порівнянні з моделлю з незаповненим дефектом.

Як бачимо, заповнення порожнинного дефекту верхньої стінки кульшової западини кістковим біодеградуєчим цементом на основі ТКФ приводить до незначного зниження рівня напружень на всіх ділянках кульшової западини.

На рис. 5.14 відображено напружено-деформований стан моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба при наявності порожнинного дефекту задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ+ГА.

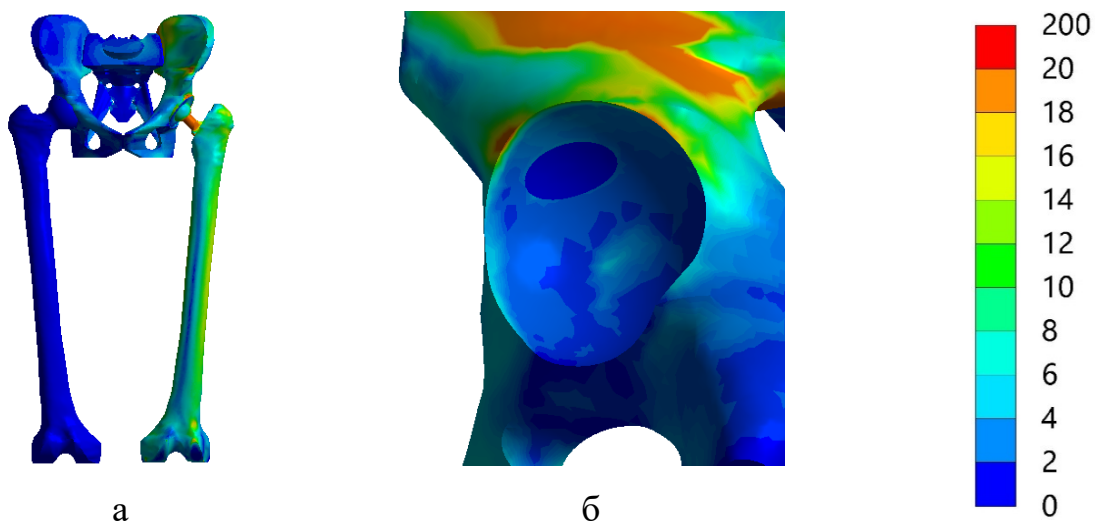


Рис. 5.14. Картина розподілу напружень у моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ+ГА:

- а – загальний вигляд;
- б – кульшова западина.

Як і при моделюванні дефекту верхньої стінки кульшової западини, використання цементу на основі ТКФ із додаванням ГА для заповнення порожнинного дефекту задньої стінки також дозволяє знизити рівень напружень у кульшової западини практично до показників моделі без дефекту. Отже, в ділянці верхньої стінки напруження визначають на рівні 23,7 МПа, задньої стінки – 20,4 МПа, на дні кульшової западини – 3,5 МПа, в зоні дефекту – 2,3 МПа.

У табл. 5.8 наведені дані про величини напружень у моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ із додаванням ГА в порівнянні з моделлю з незаповненим дефектом.

*Таблиця 5.8*

**Величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ із додаванням ГА в порівнянні з моделлю з незаповненим дефектом**

Контрольні точки	Напруження, МПа	
	без заповнення	ТКФ+ГА
1	24,0	23,8
2	21,3	20,1
3	3,8	3,5
4	3,0	2,1

Наочно порівняти величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ із моделлю з незаповненим дефектом дозволяє діаграма, яка наведена на рис. 5.15.

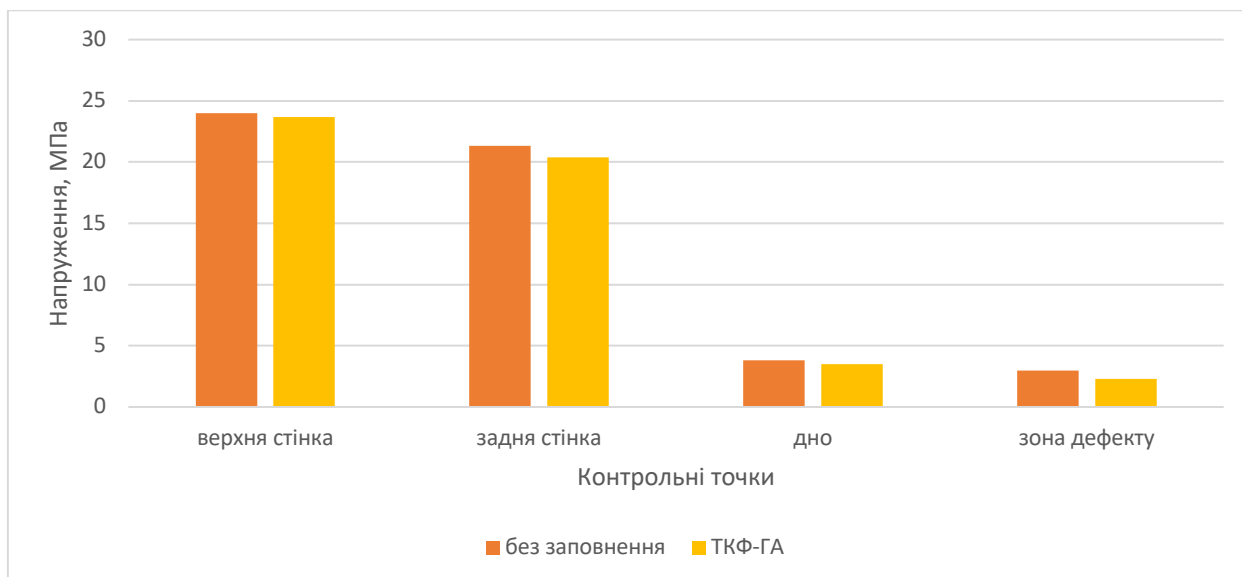


Рис. 5.15. Діаграма величин напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ із додавання ГА в порівнянні з моделлю з незаповненим дефектом

Наведена діаграма дає наочне уявлення про те, що заповнення порожнинного дефекту задньої стінки кульшової западини кістковим біодеградуєчим цементом на основі ТКФ із додаванням ГА приводить до зниження рівня напружень на всіх ділянках кульшової западини.

Для порівняння змін напружено-деформованого стану моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини в результаті її заповнення різними біодеградуєчими цементами дані про величини напружень у моделях було зведено в табл. 5.9.

Таблиця 5.9

**Величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ та цементом із додаванням ГА**

Контрольні точки	Напруження, МПа	
	ТКФ	ТКФ+ГА



1	23,8	23,7
2	20,7	20,4
3	3,6	3,5
4	2,8	2,3

Отримати наочне уявлення про співвідношення величин напружень у різних зонах кульшової западини в м моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини після його заповнення кістковим цементом на основі ТКФ та цементом із додаванням ГА можна за допомогою діаграми, яка наведена на рис. 5.16.

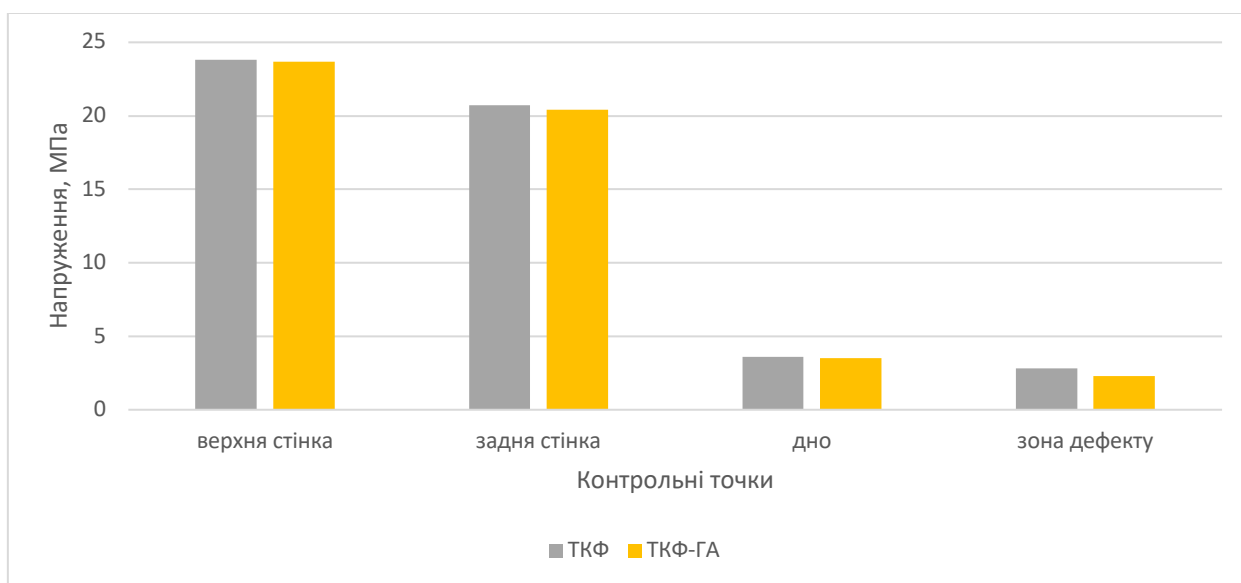


Рис. 5.16. Діаграма величин напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини заповненим кістковим цементом на основі ТКФ та цементом з додаванням ГА.

Як бачимо на діаграмі, використання біодеградуємого цементу на основі ТКФ із додаванням ГА для заповнення порожнинного дефекту задньої стінки кульшової западини при ендопротезуванні дозволяє отримати кращий результат із точки зору зниження величин напружень у кульшової западині, ніж використання цементу без ГА.

У табл. 5.10 наведені дані про величини напружень в контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини.

Таблиця 5.10

**Величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини**

Контрольні точки	Напруження, МПа			
	без дефекту	без заповнення	ТКФ	ТКФ+ГА
1	23,7	24,0	23,8	23,7
2	19,7	21,3	20,7	20,4
3	3,4	3,8	3,6	3,5
4	1,8	3,0	2,8	2,3

Діаграма, яка наведена на рис. 5.17, дозволяє наочно порівняти величини напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини.

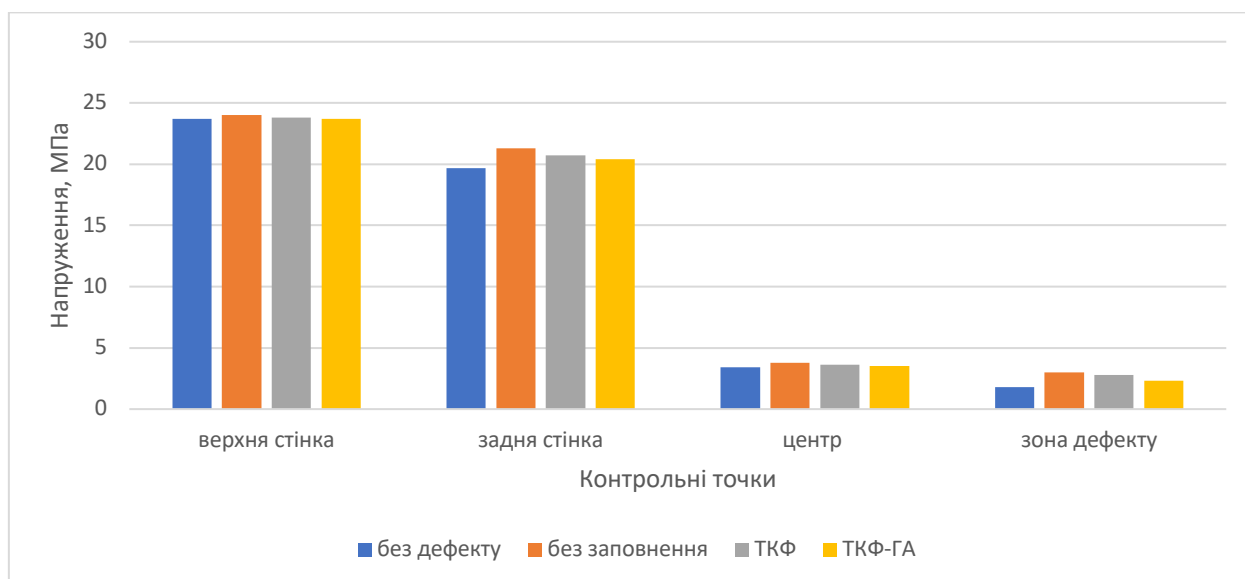


Рис. 5.17. Діаграма величин напружень у контрольних точках моделі таза з ендопротезом кульшового суглоба з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини.

Дана діаграма надає уявлення про те, що перерозподіл напружень у моделі з порожнинним дефектом задньої стінки кульшової западини при заповненні його різними цементами відбувається аналогічно до моделей із дефектом верхньої стінки.

### *Резюме*

Наявність порожнинних дефектів кульшової западини при проведенні артропластики призводить до перерозподілу навантажень на певні частини конструкції ендопротезу, в залежності від локалізації дефекту. Відповідно проведеним дослідженням виникає підвищення рівня напружень у всіх зонах кульшової западини, що в свою чергу впливає на стабільність чашки ендопротезу в подальшому.

Заповнення порожнинних дефектів кульшової западини впливає на зменшення рівня напружень у контрольних точках, а при умовах використання як матеріалу для заповнення цементу на основі ТКФ із додаванням ГА показники напружень у кульшовій западині наближуються до рівня моделі без дефекту, створюючи умови до формування повноцінного контакту на межі ендопротез/кісткова тканина.

### **За матеріалами розділу опубліковано:**

1. Поплавська, К. С., Філіпенко, В. А., Карпінський М. Ю. & Яресько О.В. (2023). Дослідження напружено-деформованого стану системи "таз-ендопротез" при заповненні порожнинного дефекту кульшової западини біодеградуєчими цементами. *Вісник проблем медицини та біології*, 1(79), 227-231. doi: 10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231.

2. Поплавська К.С. Клінічний приклад використання кісткового цементу на основі трикальційфосфату, зміцненого голчастими кристалами гідроксилапатита. *Традиційні та інноваційні підходи до наукових досліджень. Матеріали V міжнародної наукової конференції.* (м. Тернопіль, 7 липня 2023 р.), Тернопіль, 2023 р. С.

## ВИСНОВКИ

1. У сучасній ортопедичній практиці існує великий арсенал матеріалів для заміщення порожнинних кісткових дефектів, та вони різняться між собою за певними характеристиками. Через різну конфігурацію та розміри дефектів кістки актуальним є дослідження матеріалу, що може набувати форми утвореного дефекту. Завдяки своєму потенціалу біоматеріали несуть в собі альтернативні підходи до лікування дефектів кісткової тканини, в будь-яких проявах. Остеоіндуктивні каркаси стимулюють диференціювання клітин, стимулюючи регенерацію кісток. Матеріали на основі трикальційфосфату є синтетичною платформою для формування нової кісткової тканини, проте міцнісні характеристики цього матеріалу в чистому вигляді не відповідають потребам матеріалу для активного використання в ортопедичній практиці. Додавання армуючих голок гідроксилапатиту певною мірою впливає та характеристики матеріалу.

2. У результаті експериментального біомеханічного дослідження доведено, що механічні характеристики (міцність) метастабільного цементу на основі  $\alpha'$ -трикальцій фосфату, зміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту в сухому вигляді більше, ніж у незміцненого цементу і складає  $(15,41 \pm 1,93)$  МПа проти  $(10,57 \pm 1,67)$  МПа.

3. За умов введення в метафізарні дефекти стегнової кістки щурів метастабільного цементу на основі  $\alpha'$ -трикальцій фосфату, зміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту визначено, що за рахунок додавання гілок ГА цемент змінює свої міцнісні характеристики у вигляді підвищення порогу навантаження.

4. При рентгенометричному аналізі щільність оперованої кістки у тварин у обох групах упродовж експерименту поступово змінювала свої показники від  $(92 \pm 8)$  од. до  $(101 \pm 7)$  од. у групі з  $\alpha'$ -ТКФ та від  $(92 \pm 5)$  од. до  $(113 \pm 7)$  од. у групі з  $\alpha'$ -ТКФ + ГА. На 1 місяці дослідження оптична щільність

оперованих кісток була вищою за інтактні, проте на 2 місяці показники знижуються, що може свідчити про наявність резорбції досліджуваного матеріалу. На 3 місяць оптична щільність наблизилася до показників щільності здорової кісткової тканини. Таким чином, отримані результати доводять наявність перебудови досліджуваного кісткового цементу в матеріал, щільність якого дорівнює кістковій тканині.

5. На підставі експерименту *in-vivo* гістологічно доведено, що, із додаванням армуючих голок ГА до досліджуваного кісткового цементу на основі  $\alpha'$ -ТКФ, не втрачаються його біорезорбтивні властивості. Кісткові цементі обох груп поступово заміщуються кістковою тканиною.

6. Із використанням методів скінчених елементів, на математичній моделі доведено необхідність заповнення порожнинних дефектів кісткової тканини при ендорпротезуванні кульшового суглоба, та обґрунтовано можливість використання цементу на основі  $\alpha'$ -трикальційфосфату, зміцненого голкоподібними кристалами гідроксилапатиту.

7. Експериментально обґрунтовано можливість використання в якості матеріалу для заповнення порожнинних дефектів кісткової тканини метастабільного цементу на основі трикальційфосфату, посиленого голками гідроксилапатиту.

Вдосконалено та запропоновано методику заміщення порожнинних дефектів кістки з використанням метастабільного цементу на основі  $\alpha'$ -трикальційфосфату, зміцненого голкоподібними кристалами ГА, в пацієнтів із порожнинними дефектами кісткової тканини.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Березовский, В.А. & Колотилев, Н.Н. (1990). *Биофизические характеристики тканей человека*: Справочник. Київ: Наукова думка, 224.
2. Бондаренко, С.Є., Денисенко, С.А., Карпінський, М.Ю. & Яреско, О.В. (2021). Дослідження впливу чашок ендопротезів кульшових суглобів із пористого титану на розподіл напружень у кістковій тканині (математичне моделювання). *Травма*, 22(3), 28-37. doi: 10.22141/1608-1706.3.22.2021.236320
3. Васюк, В.Л., Коваль, О.А., Карпінський, М.Ю. & Яреско, О.В. (2019). Математичне моделювання варіантів остеосинтезу переломів дистального метаепіфіза великогомілкової кістки типу С1. *Травма*, 20(1), 37-46. doi: [10.22141/1608-1706.1.20.2019.158666](https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.20.2019.158666)
4. Верховна Рада України. (2006). *Закон України № 3447-IV Про захист тварин від жорстокого поводження*. Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15>.
5. Вирва, О.Є., Головіна, Я.О., Малик, Р.В., Карпінський, М.Ю. & Карпінська, О.Д. (2020). Рентгенометричне дослідження кісткової щільності у разі алокомпозитного ендопротезування (експеримент *in vivo*). *Ортопедия, травматология и протезирование*, 4, 18-24. doi: 10.15674/0030-59872020418-24.
6. Корж, М. О., Філіпенко, В. А. & Танькут, В. О. (2012, січень). Сучасний стан проблеми ендопротезування суглобів в Україні. *Біль, суглоби, хребет*. № 1 (5), 48–50. Retrieved from [https://www.researchgate.net/publication/323014431\\_Sucasnij\\_stan\\_problemi\\_i\\_endoprotezuвання\\_suglobiv\\_v\\_Ukraini](https://www.researchgate.net/publication/323014431_Sucasnij_stan_problemi_i_endoprotezuвання_suglobiv_v_Ukraini)
7. Корж, М.О., Романенко, К.К., Прозоровський, Д.В., Карпінський, М.Ю. & Яреско О.В. (2016). Математичне моделювання впливу деформації кісток гомілки на навантаження суглобів нижньої кінцівки. *Травма*, 17(3), 23-24.

8. Корж, М. О., Філіпенко В. А., Поплавська, К. С. & Ашукіна, Н.О. (2021). Матеріали на основі трикальційфосфату для заміщення дефектів кісток(огляд літератури). *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2, 100-107. doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720212>
9. Nedoma, & Stehlík, & Hlaváček, & Daněk, Josef & Dostalova, Tatjana & Přečková,. (2011). Mathematical and Computational Methods in Biomechanics of Human Skeletal Systems: An Introduction. 10.1002/9781118006474.
- 10.Пастух, В.В., Павлов, О.Д., Карпінський, М.Ю., Карпінська О.Д. & Сикал, О.О. (2008). Экспериментально-теоретическое обоснование состава композитного материала для заполнения костных дефектов. *Медицина*, 3 (21).
- 11.Писаренко, Г. С., Квітка, О. Л. & Уманський, Е. С. (1993). *Опір матеріалів*. Київ: Вища школа, 655 с.
- 12.Писаренко, Г.С., Квітка, О.Л. & Уманський, Е.С. (2004). *Опір матеріалів: Підручник*. Київ: Вища школа, 655 с.
13. Поплавська, К. С., Філіпенко, В. А., Карпінська, О. Д. & Карпінський М. Ю. (2022). Рентгенометричне дослідження оптичної щільності кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини кістковими цементами на основі трикальційфосфату. *Травма*, 23 (3), 23-28. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.3.23.2022.896>
14. Поплавська, К.С. & Ашукіна, Н. О. (2023). Регенерація кістки після імплантації цементів на основі метастабільного трикальційфосфату (експериментальне дослідження in vivo). *Orthopaedics, Traumatology & Prosthetics*, 1, 41-48. doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872023141-48>.
- 15.Поплавська, К. С., Філіпенко, В. А., Карпінський М. Ю. & Яресько О.В. (2023). Дослідження напружено-деформованого стану системи "таз-ендопротез" при заповненні порожнинного дефекту кульшової западини біодеградуєчими цементами. *Вісник проблем медицини та біології*. 1(79), 227-231. doi: 10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231.



16. Поплавська, К. С. Карпінський, М. Ю. & Карпінська, О. Д. (2021). Дослідження міцності стегнових кісток щурів після заповнення кісткових дефектів біодеградуєчими кістковими цементами. *Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування: Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції*. Запоріжжя, С. 70.
17. Поплавська, К.С. (2023). Регенерація кістки після імплантації цементів на основі метастабільного трикальційфосфату (експериментальне дослідження). *Promising ways of improving science and scientific solutions*. Матеріали XXV міжнародної науково-практичної конференції. (м. Варшава, 26-28 червня 2023 р.), Варшава, С. 96
18. Поплавська К.С. (2023). Клінічний приклад використання кісткового цементу на основі трикальційфосфату, зміцненого голчастими кристалами гідроксилапатита. *Традиційні та інноваційні підходи до наукових досліджень*. Матеріали V міжнародної наукової конференції. (м. Тернопіль, 7 липня 2023 р.), Тернопіль, С. 216
19. Попсуйшапка, К. О. (2016). Метааналіз результатів лікування вибухових переломів нижньогрудного та поперекового відділів хребта. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (4), 134-142.
20. Продан, А. И., Грунтовский, Г. Х., Попов, А. И., Карпинский, М. Ю., Суббота, И. А., & Карпинская, Е. Д. (2006). Биомеханическое обоснование оптимального состава композитного материала для чрескожной вертебропластики. *Хирургия позвоночника*, 2, 68-74.
21. Тимошенко, О. П, Карпинский, М.Ю. & Верецун, А.Г. (2001). Исследование диагностических возможностей программного комплекса "X-rays". *Медицина*, 1, 62-64.
22. Тяжелов, О., Філіппенко, В., Яресько, О., Бондаренко, С. (2015). Математична модель таза для розрахунку його напружено-деформованого стану. *Ортопедія, травматологія і протезування*. 1, 25–33. doi: 10.15674/0030-59872015125-33.

23. Тяжелов, А.А., Карпинский, М.Ю., Карпинская, Е.Д., Гончарова, Л.Д. & Климовицкий Р.В. (2017). Моделирование работы мышц тазового пояса после эндопротезирования тазобедренного сустава при различной величине общего бедренного офсета. *Травма*, 18 (6): 133-140. doi: 10.22141/1608-1706.6.18.2017.121191
24. Филиппенко, В. А., Танькут, В. А., Бондаренко, С. Е., Стауде, В. А., Яреско, А. В. & Аконджом М. (2015). Напряженно-деформированное состояние модели таза и тазобедренного сустава в различных фазах шага. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 4, 31-36.
25. Хвисюк, О.М., Павлов, О.Д., Карпінський, М.Ю. & Карпінська О.Д. (2020). Розрахунок міцнісних характеристик композитного матеріалу на основі полілактиду трикальційфосфату та гідроксіапатиту. *Травма*.21(1), 85-91. doi: 10.22141/1608-1706.1.21.2020.197802
26. Agarwal, R., & García, A. J. (2015). Biomaterial strategies for engineering implants for enhanced osseointegration and bone repair. *Advanced drug delivery reviews*, 94, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.03.013>
27. Ahlfeld, T., Doberenz, F., Kilian, D., Vater, C., Korn, P., Lauer, G., Lode, A., & Gelinsky, M. (2018). Bioprinting of mineralized constructs utilizing multichannel plotting of a self-setting calcium phosphate cement and a cell-laden bioink. *Biofabrication*, 10(4), 045002. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aad36d>
28. Albee, F. H. (1923). Fundamentals in bone transplantation: experiences in three thousand bone graft operations. *Journal of the American Medical Association*, 81(17), 1429-1432.
29. Al-Haddad, A., & Che Ab Aziz, Z. A. (2016). Bioceramic-Based Root Canal Sealers: A Review. *International journal of biomaterials*. 9753210. <https://doi.org/10.1155/2016/9753210>
30. Alves Cardoso, D., Jansen, J. A., & Leeuwenburgh, S. C. (2012). Synthesis and application of nanostructured calcium phosphate ceramics for bone

- regeneration. *Journal of biomedical materials research*. Part B, Applied biomaterials, 100(8), 2316–2326. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.32794>
31. Alves de Carvalho, I. F., Santos Marques, T. M., Araújo, F. M., Azevedo, L. F., Donato, H., & Correia, A. (2018). Clinical Performance of CAD/CAM Tooth-Supported Ceramic Restorations: A Systematic Review. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*, 38(4), e68–e78. <https://doi.org/10.11607/prd.3519>
  32. Bagherifard, A., Ghandhari, H., Jabalameli, M., Rahbar, M., Hadi, H., Moayedfar, M., Sajadi, M. M., & Karimpour, A. (2017). Autograft versus allograft reconstruction of acute tibial plateau fractures: a comparative study of complications and outcome. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology: orthopedie traumatologie*, 27(5), 665–671. <https://doi.org/10.1007/s00590-016-1863-y>
  33. Bahraminasab, M., Arab, S., Safari, M., Talebi, A., Kavakebian, F., & Doostmohammadi, N. (2021). In vivo performance of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Ti bone implants in the rat femur. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 16(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02226-7>
  34. Baldwin, P., Li, D. J., Auston, D. A., Mir, H. S., Yoon, R. S., & Koval, K. J. (2019). Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery. *Journal of orthopaedic trauma*, 33(4), 203–213. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001420>
  35. Beckmann, N. A., Mueller, S., Gondan, M., Jaeger, S., Reiner, T., & Bitsch, R. G. (2015). Treatment of severe bone defects during revision total knee arthroplasty with structural allografts and porous metal cones-a systematic review. *The Journal of arthroplasty*, 30(2), 249–253. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.09.016>
  36. Bei, T., Yang, L., Huang, Q., Wu, J., & Liu, J. (2022). Effectiveness of bone substitute materials in opening wedge high tibial osteotomy: a systematic

- review and meta-analysis. *Annals of medicine*, 54(1), 565–577.  
<https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2036805>
37. Bei, T., Yang, L., Huang, Q., Wu, J., & Liu, J. (2022). Effectiveness of bone substitute materials in opening wedge high tibial osteotomy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine*, 54(1), 565–577.  
<https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2036805>
  38. Berezka, M. & Lapshyn D. (2019). The role of intraoperative microbiology examination in case of infectious complication prevention after the arthroplasty. *XVIII zizd ortopediv-travmatolohiv Ukrainy. Zbirnyk naukovykh prats.* 236. Ivano-Frankivsk. Retrieved from [http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/1136/1/18-uaos-congress-book-of-abstracts-on-line\\_page-0001.pdf](http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/1136/1/18-uaos-congress-book-of-abstracts-on-line_page-0001.pdf)
  39. Besleaga, C., Nan, B., Popa, A. C., Balescu, L. M., Nedelcu, L., Neto, A. S., Pasuk, I., Leonat, L., Popescu-Pelin, G., Ferreira, J. M. F., & Stan, G. E. (2022). Sr and Mg Doped Bi-Phasic Calcium Phosphate Macroporous Bone Graft Substitutes Fabricated by Robocasting: A Structural and Cytocompatibility Assessment. *Journal of functional biomaterials*, 13(3), 123.  
<https://doi.org/10.3390/jfb13030123>
  40. Bigi, A., & Boanini, E. (2017). Functionalized biomimetic calcium phosphates for bone tissue repair. *Journal of applied biomaterials & functional materials*, 15(4), e313–e325. <https://doi.org/10.5301/jabfm.5000367>
  41. Bigi, A., & Boanini, E. (2017). Functionalized biomimetic calcium phosphates for bone tissue repair. *Journal of applied biomaterials & functional materials*, 15(4), e313–e325. <https://doi.org/10.5301/jabfm.5000367>
  42. Boehm, A. V., Meininger, S., Gbureck, U., & Müller, F. A. (2020). Self-healing capacity of fiber-reinforced calcium phosphate cements. *Scientific reports*, 10(1), 9430. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66207-2>
  43. Boehm, A. V., Meininger, S., Tesch, A., Gbureck, U., & Müller, F. A. (2018). The Mechanical Properties of Biocompatible Apatite Bone Cement

- Reinforced with Chemically Activated Carbon Fibers. *Materials* (Basel, Switzerland), 11(2), 192. <https://doi.org/10.3390/ma11020192>
44. Bohner, M., Santoni, B. L. G., & Döbelin, N. (2020).  $\beta$ -tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties. *Acta biomaterialia*, 113, 23–41. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.022>
  45. Bracey, D. N., Cignetti, N. E., Jinnah, A. H., Stone, A. V., Gyr, B. M., Whitlock, P. W., & Scott, A. T. (2020). Bone xenotransplantation: *A review of the history, orthopedic clinical literature, and a single-center case series*. *Xenotransplantation*, 27(5), e12600. <https://doi.org/10.1111/xen.12600>
  46. Bryman, A. & Cramer, D. (2011). Quantitative Data Analysis with IBM SPSS 17, 18 and 19: *A Guide for Social Scientists*. New York: Routledge. ISBN 978-0-415-57918-6.].
  47. Bryman, A; Cramer, R. & Duncan, C. (2011). Quantitative Data Analysis with IBM SPSS 17, 18 and 19: *A Guide for Social Scientists*. New York: Routledge. ISBN 978-0-415-57918-6
  48. 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>
  49. Cannada L. K. (2010). Viable bone and circulatory factors required for survival of bone grafts. *The Orthopedic clinics of North America*, 41(1), . <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2009.07.008>
  50. Carrodeguas, R. G., & De Aza, S. (2011).  $\alpha$ -Tricalcium phosphate: synthesis, properties and biomedical applications. *Acta biomaterialia*, 7(10), 3536–3546. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.06.019>
  51. Camelia, Cerbu & Ursache, Stefania & Botis, Marius & Hadar, Anton. (2021). Simulation of the Hybrid Carbon-Aramid Composite Materials Based on Mechanical Characterization by Digital Image Correlation Method. *Polymers*. 13. 4184. [10.3390/polym13234184](https://doi.org/10.3390/polym13234184).

52. Chun, C. H., Kim, J. W., Kim, S. H., Kim, B. G., Chun, K. C., & Kim, K. M. (2014). Clinical and radiological results of femoral head structural allograft for severe bone defects in revision TKA-a minimum 8-year follow-up. *The Knee*, 21(2), 420–423. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2013.04.012>
53. Council of Europe. (1986). *European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Mar 18. Retrieved from <http://www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html>.
54. Deev, R. V., Drobyshev, A. Y., Bozo, I. Y., & Isaev, A. A. (2015). Ordinary and Activated Bone Grafts: Applied Classification and the Main Features. *BioMed research international*, 2015, 365050. <https://doi.org/10.1155/2015/365050>
55. Del Deo, V., Fico, A., Marini, C., Senese, S., & Gasparini, G. (2018). In-Site Monocyte Implantation in Bone Grafting for Maxillary Atrophy Reconstruction: A Preliminary Observational Proof of Concept Study. *Implant dentistry*, 27(5), 529–541. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000813>
56. Dong, J., Cui, G., Bi, L., Li, J., & Lei, W. (2013). The mechanical and biological studies of calcium phosphate cement-fibrin glue for bone reconstruction of rabbit femoral defects. *International journal of nanomedicine*, 8, 1317–1324. <https://doi.org/10.2147/IJN.S42862>
57. Dorozhkin S. V. (2013). Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics. *Materials* (Basel, Switzerland), 6(9), 3840–3942. <https://doi.org/10.3390/ma6093840>
58. Dorozhkin S. V. (2013). Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics. *Materials*. (Basel, Switzerland), 6(9), 3840–3942. <https://doi.org/10.3390/ma6093840>
59. Dorozhkin S. V. (2013). Self-setting calcium orthophosphate formulations. *Journal of functional biomaterials*, 4(4), 209–311. <https://doi.org/10.3390/jfb4040209>

60. Dorozhkin, S. V. (2009). Calcium orthophosphate cements and concretes. *Materials*. 2, 221–291.
61. Dos Santos, V.I., Merlini, C., Aragonés, Á., Cesca, K. & Fredel, M.C. (2020). In vitro evaluation of bilayer membranes of PLGA/hydroxyapatite/ $\beta$ -tricalcium phosphate for guided bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.*, 112:110849. doi: 10.1016/j.msec.2020.110849.
62. Dziadkowiak, E., Nowakowska-Kotas, M., Budrewicz, S., & Koszewicz, M. (2022). Pathology of Initial Axon Segments in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Related Disorders. *International journal of molecular sciences*. 23(21), 13621. <https://doi.org/10.3390/ijms232113621>
63. Digtar, A. V., Karpinsky, M. Y. & Karpinska, O.D. (2019). Experimental study of the strength of bone cement depending on the antibiotic content. *Trauma.*; 20(1), 88-92. DOI: 10.22141/1608-1706.1.20.2019.158674
64. Elgali, I., Omar, O., Dahlin, C., & Thomsen, P. (2017). Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. *European journal of oral sciences*. 125(5), 315–337. <https://doi.org/10.1111/eos.12364>
65. Eliaz, N., & Metoki, N. (2017). Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of Their History, Structure, Properties, Coating Technologies and Biomedical Applications. *Materials*. (Basel, Switzerland), 10(4), 334. <https://doi.org/10.3390/ma10040334>
66. 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>
67. Entezari, A., Roohani-Esfahani, S. I., Zhang, Z., Zreiqat, H., Dunstan, C. R., & Li, Q. (2016). Fracture behaviors of ceramic tissue scaffolds for load bearing applications. *Scientific reports*. 6, 28816. <https://doi.org/10.1038/srep28816>
68. Everitt B.S. (2006). *The Cambridge Dictionary of Statistics*. Ed. 3. The Syndicate of the Press of the University of Cambridge. England, 736.

69. Fang, C. H., Lin, Y. W., Sun, J. S., & Lin, F. H. (2019). The chitosan/tri-calcium phosphate bio-composite bone cement promotes better osteo-integration: an in vitro and in vivo study. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 14(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1201-2>
70. Feng, W., Fu, L., Liu, J., Li, D., & Qi, X. (2013). The use of deep frozen and irradiated bone allografts in the reconstruction of tibial plateau fractures. *Cell and tissue banking*. 14(3), 375–380. <https://doi.org/10.1007/s10561-012-9342-0>
71. Fernandez de Grado, G., Keller, L., Idoux-Gillet, Y., Wagner, Q., Musset, A. M., Benkirane-Jessel, N., Bornert, F., & Offner, D. (2018). Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *Journal of tissue engineering*. 9, 2041731418776819. <https://doi.org/10.1177/2041731418776819>
72. Ferreira, G. F., Costa, J. H. A., Domingues, G., Lima, J. P. B. C., Sanhudo, J. A. V., & Pereira Filho, M. V. (2022). Low Donor Site Morbidity Associated With Tricortical Calcaneal Bone Graft. *Foot & ankle international*. 43(1), 49–54. <https://doi.org/10.1177/10711007211032665>
73. Filipenko, V. A., Bondarenko, S. E., Staude, V. A., Moisey, A. O., & Badnaui, A. A. (2017). Peculiarities of the rehabilitation of patients from the aftermath of injuries in the cultivator's loam after endoprosthetics. *Ortopediya, travmatolohiya i protezuvannya*. 3 (608), 91-98. doi: /10.15674/0030-59872017391-98
74. Filipenko, V. A., Vorontsov, P. M., Husak, V. S., Arutunan, Z. A., Samoylova, K. M., Slota, O. M. & Mezentsev, V. O. (2020). Bone alloplasty in the case of revision hip joint replacement under conditions of aseptic instability of the acetabular component. *Ortopediya, travmatolohiya i protezuvannya*. №4, 5-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-5987202045-11>
75. Filipenko, V. A., Zlatnik, R. V., Bondarenko, S. Y., & Akonjom, M. (2015). Peculiarities of X-ray anatomical changes in the cysts of the kulsha soug after



- injuries. *Ortopediya, travmatolohiya i protezuvannya*. 3 (600), 55- 60. doi: 10.15674/0030-59872015355-60.
76. Filipenko, V.A., Poplavska, K.S., Karpinskaya, O.D. & Karpinsky, M.Yu. (2022). Study of strength of femoral bone of rats after filling bone tissue defects with bone cement based on tricalcium phosphate. *World of Medicine and Biology*, 79(1): 227-231. doi: [10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231)
  77. Filippenko, V. A., Mezentsev, V. O., Karpinsky, M. Yu. & Karpinska O. D. (2020). Experimental study of mechanical properties of materials in the form of granules and chips for filling bone defects. *Trauma*, 21(1), 3-30. doi: 10.22141/1608-1706.1.21.2020.197795
  78. Fillingham, Y., & Jacobs, J. (2016). Bone grafts and their substitutes. *The bone & joint journal*. 98-B(1 Suppl A), 6–9. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B.36350>
  79. Fosca, M., Rau, J. V., & Uskoković, V. (2021). Factors influencing the drug release from calcium phosphate cements. *Bioactive materials*. 7, 341–363. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.05.032>
  80. Friesenbichler, J., Maurer-Ertl, W., Sadoghi, P., Pirker-Fruehauf, U., Bodo, K., & Leithner, A. (2014). Adverse reactions of artificial bone graft substitutes: lessons learned from using tricalcium phosphate geneX®. *Clinical orthopaedics and related research*. 472(3), 976–982. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3305-z>
  81. Fuchs, A., Kreczy, D., Brückner, T., Gbureck, U., Stahlhut, P., Bengel, M., Hoess, A., Nies, B., Bator, J., Klammert, U., Linz, C., & Ewald, A. (2022). Bone regeneration capacity of newly developed spherical magnesium phosphate cement granules. *Clinical oral investigations*. 26(3), 2619–2633. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04231-w>
  82. Gaikwad, A. M., Joshi, A. A., Padhye, A. M., & Nadgere, J. B. (2021). Autogenous bone ring for vertical bone augmentation procedure with simultaneous implant placement: A systematic review of histologic and

- histomorphometric outcomes in animal studies. *The Journal of prosthetic dentistry*. 126(5), 626–635. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.09.001>
83. García-Gareta, E., Coathup, M. J., & Blunn, G. W. (2015). Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. *Bone*, 81, 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.07.007>
84. Gere, J.M. & Timoshenko, S.P. (1997). *Mechanics of Material*. 912.
85. Gill, S., Prakash, M., Forghany, M., & Vaderhobli, R. M. (2022). An ethical perspective to using bone grafts in dentistry. *Journal of the American Dental Association*.(1939), 153(1), 88–91. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.09.011>
86. Goncharenko, A., Zyman, Z. & Epple, M. (2020). Structure-property relationships in a reinforced calcium phosphate cement based on metastable  $\alpha'$ -tricalcium phosphate. Joint Polish-German Crystallographic Meeting, *Book of abstracts*. 29.
87. Graney, P. L., Roohani-Esfahani, S. I., Zreiqat, H., & Spiller, K. L. (2016). In vitro response of macrophages to ceramic scaffolds used for bone regeneration. *Journal of the Royal Society. Interface*. 13(120), 20160346. <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0346>
88. Grigoryan, A. S., & Fidarov, A. F. (2016). Sovremennoe sostoianie i osnovnye napravleniia razvitiia issledovaniĭ, posviashchennykh razrabotke osteoplasticheskikh materialov [State and perspectives of studies on osteoplastic materials]. *Stomatologiya*. 95(5), 69–74. <https://doi.org/10.17116/stomat201695569-74>
89. Gu, X., Li, Y., Qi, C., & Cai, K. (2022). Biodegradable magnesium phosphates in biomedical applications. *Journal of materials chemistry. B*, 10(13), 2097–2112. <https://doi.org/10.1039/d1tb02836g>
90. Guillaume B. (2017). Filling bone defects with  $\beta$ -TCP in maxillofacial surgery: A review. *Morphologie : bulletin de l'Association des anatomistes*. 101(334), 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2017.05.002>
91. Verwilghen, Cedric & Rio, Sebastien & Nzihou, Ange & Gauthier, D. & Flamant, Gilles & Sharrock, Patrick. (2007). Preparation of High Specific

- Surface Area Hydroxyapatite for Environmental Applications. *Journal of Materials Science*. 42. 6062-6066. 10.1007/s10853-006-1160-y.
92. He, L. H., Xiao, E., An, J. G., He, Y., Chen, S., Zhao, L., Zhang, T., & Zhang, Y. (2017). Role of Bone Marrow Stromal Cells in Impaired Bone Repair from BRONJ Osseous Lesions. *Journal of dental research*. 96(5), 539–546. <https://doi.org/10.1177/0022034517691507>
  93. Hernigou, P., Dubory, A., Pariat, J., Potage, D., Roubineau, F., Jammal, S., & Flouzat Lachaniette, C. H. (2017). Beta-tricalcium phosphate for orthopedic reconstructions as an alternative to autogenous bone graft. *Morphologie : bulletin de l'Association des anatomistes*. 101(334), 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2017.03.005>
  94. Hernigou, P., Dubory, A., Pariat, J., Potage, D., Roubineau, F., Jammal, S., & Flouzat Lachaniette, C. H. (2017). Beta-tricalcium phosphate for orthopedic reconstructions as an alternative to autogenous bone graft. *Morphologie : bulletin de l'Association des anatomistes*. 101(334), 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2017.03.005> ctbio.2021.03.050
  95. Horowitz, Robert & Leventis, Minas & Rohrer, Michael & Prasad, Hari. (2014). Bone grafting: History, rationale, and selection of materials and techniques. *Compendium of continuing education in dentistry*. (Jamesburg, N.J. : 1995). 35. 1-6; quiz 7.
  96. Hosseini, F. S., Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2021). Inductive Materials for Regenerative Engineering. *Journal of dental research*. 100(10), 1011–1019. <https://doi.org/10.1177/00220345211010436>
  97. Hou, X., Zhang, L., Zhou, Z., Luo, X., Wang, T., Zhao, X., Lu, B., Chen, F., & Zheng, L. (2022). Calcium Phosphate-Based Biomaterials for Bone Repair. *Journal of functional biomaterials*. 13(4), 187. <https://doi.org/10.3390/jfb13040187>
  98. Hu, G., Xiao, L., Fu, H., Bi, D., Ma, H., & Tong, P. (2010). Study on injectable and degradable cement of calcium sulphate and calcium phosphate for bone

- repair. *Journal of materials science. Materials in medicine*. 21(2), 627–634.  
<https://doi.org/10.1007/s10856-009-3885-z>
99. Hutchens, S. A., Champion, C., Assad, M., Chagnon, M., & Hing, K. A. (2016). Efficacy of silicate-substituted calcium phosphate with enhanced strut porosity as a standalone bone graft substitute and autograft extender in an ovine distal femoral critical defect model. *Journal of materials science. Materials in medicine*. 27(1), 20. <https://doi.org/10.1007/s10856-015-5559-3> \
  100. Inzana, J. A., Olvera, D., Fuller, S. M., Kelly, J. P., Graeve, O. A., Schwarz, E. M., Kates, S. L., & Awad, H. A. (2014). 3D printing of composite calcium phosphate and collagen scaffolds for bone regeneration. *Biomaterials*. 35(13), 4026–4034. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.01.064>
  101. J, B., M M, B., & Chanda, K. (2019). Evolutionary approaches in protein engineering towards biomaterial construction. *RSC advances*. 9(60), 34720–34734. <https://doi.org/10.1039/c9ra06807d>
  102. Jakubietz, M. G., Gruenert, J. G., & Jakubietz, R. G. (2011). The use of beta-tricalcium phosphate bone graft substitute in dorsally plated, comminuted distal radius fractures. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 6, 24. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-6-24>
  103. Jardini, Maria & Ferreira, Camila & Ursi, Weber & Filho, Antonio & Santamaria, Mauro. (2017). Relative positional change of a dental implant in the esthetic zone after 12 years: A case report. *General Dentistry*. 65. e1-e4.
  104. Johnson, E. O., Troupis, T., & Soucacos, P. N. (2011). Tissue-engineered vascularized bone grafts: basic science and clinical relevance to trauma and reconstructive microsurgery. *Microsurgery*. 31(3), 176–182. <https://doi.org/10.1002/micr.20821>
  105. Kaiser, F., Schröter, L., Stein, S., Krüger, B., Weichhold, J., Stahlhut, P., Ignatius, A., & Gbureck, U. (2022). Accelerated bone regeneration through rational design of magnesium phosphate cements. *Acta biomaterialia*. 145, 358–371. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.04.019>

106. Karadjian, M., Essers, C., Tsitlakidis, S., Reible, B., Moghaddam, A., Boccaccini, A. R., & 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>
107. Karalashvili, L., Kakabadze, A., Uhryn, M., Vyshnevskaya, H., Ediberidze, K., & Kakabadze, Z. (2018). Bone grafts for reconstruction of bone defects (review). *Georgian medical news*. (282), 44–49.
108. Keshri, S., & Biswas, S. (2022). Synthesis, physical properties, and biomedical applications of magnetic nanoparticles: a review. *Progress in biomaterials*. 11(4), 347–372. <https://doi.org/10.1007/s40204-022-00204-8>
109. Khan, A. F., Saleem, M., Afzal, A., Ali, A., Khan, A., & Khan, A. R. (2014). Bioactive behavior of silicon substituted calcium phosphate based bioceramics for bone regeneration. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 35, 245–252. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.11.013>
110. Khan, S. N., Cammisa, F. P., Jr, Sandhu, H. S., Diwan, A. D., Girardi, F. P., & Lane, J. M. (2005). The biology of bone grafting. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 13(1), 77–86.
111. Khan, Y., Arora, S., Kashyap, A., Patralekh, M. K., & Maini, L. (2022). Bone defect classifications in revision total knee arthroplasty, their reliability and utility: a systematic review. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 10.1007/s00402-022-04517-y. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00402-022-04517-y>
112. Kofina, V., Demirer, M., Erdal, B. S., Eubank, T. D., Yildiz, V. O., Tatakis, D. N., & Leblebicioglu, B. (2021). Bone grafting history affects soft tissue healing following implant placement. *Journal of periodontology*. 92(2), 234–243. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0709>
113. Kohlhof, H., Ziebarth, K., Gravius, S., Wirtz, D. C., & Siebenrock, K. A. (2013). Die operative Versorgung der sekundären Coxarthrose bei

- kongenitaler Hüftluxation (Crowe Typ IV) [Operative treatment of congenital hip osteoarthritis with high hip luxation (Crowe type IV)]. *Operative Orthopädie und Traumatologie*. 25(5), 469–482. <https://doi.org/10.1007/s00064-013-0241-8>
114. Kostenko, Y., Mochalov, I., Kaminsky, R., Nakashidze, G., Bun, Y., & Goncharuk-Khomyn, M. (2018). Application of synthetic osteoplastic material easygraft® in maxilla subantral augmentation (sinus-lift). *Georgian medical news*. (285), 32–36.
  115. Kowalewicz, K., Waselau, A. C., Feichtner, F., Schmitt, A. M., Brückner, M., Vorndran, E., & Meyer-Lindenberg, A. (2022). Comparison of degradation behavior and osseointegration of 3D powder-printed calcium magnesium phosphate cement scaffolds with alkaline or acid post-treatment. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 10, 998254. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.998254>
  116. Kumar, K., Zindani, D. & Davim, J.P. (2020). Mastering SolidWorks. Practical Examples. *Springer Cham*, 316. doi: 10.1007/978-3-030-38901-7
  117. Kurien, T., Pearson, R. G., & Scammell, B. E. (2013). Bone graft substitutes currently available in orthopaedic practice: the evidence for their use. *The bone & joint journal*. 95-B(5), 583–597. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B5.30286>
  118. Laycock, P. A., & Cooper, J. J. (2014). Adverse reactions of artificial bone graft substitutes: lessons learned from using tricalcium phosphate geneX®. *Clinical orthopaedics and related research*. 472(2), 765–766. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3420-x>
  119. Lei, L., Han, J., Wen, J., Yu, Y., Ke, T., Wu, Y., Yang, X., Chen, L., & Gou, Z. (2020). Biphasic ceramic biomaterials with tunable spatiotemporal evolution for highly efficient alveolar bone repair. *Journal of materials chemistry. B*, 8(35), 8037–8049. <https://doi.org/10.1039/d0tb01447h>
  120. Li, J. J., Dunstan, C. R., Entezari, A., Li, Q., Steck, R., Saifzadeh, S., Sadeghpour, A., Field, J. R., Akey, A., Vielreicher, M., Friedrich, O., Roohani-

- Esfahani, S. I., & Zreiqat, H. (2019). A Novel Bone Substitute with High Bioactivity, Strength, and Porosity for Repairing Large and Load-Bearing Bone Defects. *Advanced healthcare materials*. 8(13), e1900641. <https://doi.org/10.1002/adhm.201900641>
121. Li, J., Zhu, Y., Zhao, K., Zhang, J., Meng, H., Jin, Z., Ma, J., & Zhang, Y. (2020). Incidence and risks for surgical site infection after closed tibial plateau fractures in adults treated by open reduction and internal fixation: a prospective study. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 15(1), 349. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01885-2>
  122. Li, W. J., Cooper, J. A., Jr, Mauck, R. L., & Tuan, R. S. (2006). Fabrication and characterization of six electrospun poly(alpha-hydroxy ester)-based fibrous scaffolds for tissue engineering applications. *Acta biomaterialia*. 2(4), 377–385. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2006.02.005>
  123. Li, X., Feng, G., Zhu, S., Li, J., Luo, E., & Hu, J. (2012). Osteogenesis response to implanted materials in endocortical bone in rat femora. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 17(5), 626–633. <https://doi.org/10.1007/s00776-012-0254-4>
  124. Li, Z., & Kawashita, M. (2011). Current progress in inorganic artificial biomaterials. *Journal of artificial organs : the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs*. 14(3), 163–170. <https://doi.org/10.1007/s10047-011-0585-5>
  125. Lim, C. T., Ng, D. Q. K., Tan, K. J., Ramruttun, A. K., Wang, W., & Chong, D. Y. R. (2016). A biomechanical study of proximal tibia bone grafting through the lateral approach. *Injury*. 47(11), 2407–2414. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.09.017>
  126. Liu, B., & Lun, D. X. (2012). Current application of  $\beta$ -tricalcium phosphate composites in orthopaedics. *Orthopaedic surgery*, 4(3), 139–144. <https://doi.org/10.1111/j.1757-7861.2012.00189.x>
  127. Liu, Q., Wang, J., Sun, Y., & Han, S. (2019). Chondroitin sulfate from sturgeon bone protects chondrocytes via inhibiting apoptosis in osteoarthritis.

- International journal of biological macromolecules*. 134, 1113–1119.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.05.110>
128. Lu, J., Wang, Z., Zhang, H., Xu, W., Zhang, C., Yang, Y., Zheng, X., & Xu, J. (2022). Bone Graft Materials for Alveolar Bone Defects in Orthodontic Tooth Movement. *Tissue engineering. Part B, Reviews*, 28(1), 35–51. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0212>
  129. Lu, Z., Roohani-Esfahani, S. I., & Zreiqat, H. (2014). Mimicking bone microenvironment for directing adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into osteogenic differentiation. *Methods in molecular biology*. (Clifton, N.J.), 1202, 161–171. [https://doi.org/10.1007/7651\\_2013\\_38](https://doi.org/10.1007/7651_2013_38)
  130. Lumetti, S., Galli, C., Manfredi, E., Consolo, U., Marchetti, C., Ghiacci, G., Toffoli, A., Bonanini, M., Salgarelli, A., & Macaluso, G. M. (2014). Correlation between density and resorption of fresh-frozen and autogenous bone grafts. *BioMed research international*. 2014, 508328. <https://doi.org/10.1155/2014/508328>
  131. Ma, G., Wu, C., & Shao, M. (2021). Simultaneous implant placement with autogenous onlay bone grafts: a systematic review and meta-analysis. *International journal of implant dentistry*. 7(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00311-4>
  132. Ma, Y. X., Hoff, S. E., Huang, X. Q., Liu, J., Wan, Q. Q., Song, Q., Gu, J. T., Heinz, H., Tay, F. R., & Niu, L. N. (2021). Involvement of prenucleation clusters in calcium phosphate mineralization of collagen. *Acta biomaterialia*. 120, 213–223. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.07.038>
  133. Maharanaa, T., Mohanty, B. & Negi, Y.S. (2009). Melt-solid polycondensation of lactic acid and its biodegradability; *Progress in Polymer Science*. 34, 99—124.
  134. Mansour, A., Abu Nada, L., El-Hadad, A. A., Mezour, M. A., Ersheidat, A., Al-Subaie, A., Moussa, H., Laurenti, M., Kaartinen, M. T., & Tamimi, F. (2021). Biomimetic trace metals improve bone regenerative properties of



- calcium phosphate bioceramics. *Journal of biomedical materials research*. Part A, 109(5), 666–681. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37051>
135. Martin, W. B., Sicard, R., Namin, S. M., & Ganey, T. (2019). Methods of Cryoprotectant Preservation: Allogeneic Cellular Bone Grafts and Potential Effects. *BioMed research international*. 5025398. <https://doi.org/10.1155/2019/5025398>
  136. Mata, D., Horovistiz, A. L., Branco, I., Ferro, M., Ferreira, N. M., Belmonte, M., Lopes, M. A., Silva, R. F., & Oliveira, F. J. (2014). Carbon nanotube-based bioceramic grafts for electrotherapy of bone. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*. 34, 360–368. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.09.028>
  137. Tabrizian, Maryam. (2016). Expression of Concern: Nanodimensional and Nanocrystalline Apatites and Other Calcium Orthophosphates in Biomedical Engineering, Biology and Medicine. *Materials* 2009, 2, 1975–2045. *Materials*. 9. 752. [10.3390/ma9090752](https://doi.org/10.3390/ma9090752).
  138. Meininger, S., Blum, C., Schamel, M., Barralet, J. E., Ignatius, A., & Gbureck, U. (2017). Phytic acid as alternative setting retarder enhanced biological performance of dicalcium phosphate cement in vitro. *Scientific reports*. 7(1), 558. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00731-6>
  139. Meiser, S., Arora, R., Petersen, J., Keiler, A., Liebensteiner, M. C., Pallua, J. D., & Wurm, A. (2022). Radiographic and clinical outcome of tibial plateau fractures treated with bone allograft. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 1–8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00402-022-04461-x>
  140. Mirzaali, M.J., Schwiedrzik, J.J., Thaiwichai, S., Best, J.P., Michler, J., Zysset, P.K., Wolfram, U. Mechanical properties of cortical bone and their relationships with age, gender, composition and microindentation properties in the elderly. *Bone*. 2016 Dec; 93:196-211. doi: 10.1016/j.bone.2015.11.018. Epub 2015 Dec 4. PMID: 26656135.

141. Müller, M. A., Frank, A., Briel, M., Valderrabano, V., Vavken, P., Entezari, V., & Mehrkens, A. (2013). Substitutes of structural and non-structural autologous bone grafts in hindfoot arthrodeses and osteotomies: a systematic review. *BMC musculoskeletal disorders*. 14, 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-59>
142. No, Y. J., Roohani-Esfahani, S. I., & Zreiqat, H. (2014). Nanomaterials: the next step in injectable bone cements. *Nanomedicine*. (London, England), 9(11), 1745–1764. <https://doi.org/10.2217/nnm.14.109>
143. Onisor, F., Bran, S., Mester, A., & Voina-Tonea, A. (2022). Efficiency of Hyaluronic Acid in Infrabony Defects: A Systematic Review of Human Clinical Trials. *Medicina*. (Kaunas, Lithuania), 58(5), 580. <https://doi.org/10.3390/medicina58050580>
144. Paknahad, A., Kucko, N. W., Leeuwenburgh, S. C. G., & Sluys, L. J. (2020). Experimental and numerical analysis on bending and tensile failure behavior of calcium phosphate cements. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 103, 103565. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103565>
145. Papageorgiou, S. N., Papageorgiou, P. N., Deschner, J., & Götz, W. (2016). Comparative effectiveness of natural and synthetic bone grafts in oral and maxillofacial surgery prior to insertion of dental implants: Systematic review and network meta-analysis of parallel and cluster randomized controlled trials. *Journal of dentistry*. 48, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.03.010>
146. Park, J. Y., Choi, J. C., Shim, J. H., Lee, J. S., Park, H., Kim, S. W., Doh, J., & Cho, D. W. (2014). A comparative study on collagen type I and hyaluronic acid dependent cell behavior for osteochondral tissue bioprinting. *Biofabrication*. 6(3), 035004. <https://doi.org/10.1088/1758-5082/6/3/035004>
147. Perić Kačarević, Ž., Rider, P., Alkildani, S., Retnasingh, S., Pejakić, M., Schnettler, R., Gosau, M., Smeets, R., Jung, O., & Barbeck, M. (2020).

- An introduction to bone tissue engineering. *The International journal of artificial organs*. 43(2), 69–86. <https://doi.org/10.1177/0391398819876286>
148. Polaris Market Research. (2018). Bone Grafts and Substitutes Market Size, Share & Trends Analysis Report by Material Type (Natural, Synthetic), by Application Type (Spinal Fusion, Craniomaxillofacial, Long Bone), by Region, and Segment Forecasts, 2018–2025. Retrieved from <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/bone-grafts-substitutes-market>
  149. Poplavska, K. The dynamics of changes in the optical density of cement based on TCF reinforced with needle crystals of hydroxylapatite, after filling the cavity defects of the femurs of rats. Scientific Community: *Interdisciplinary Research. Materials IV scientific and practical conference*. (Hamburg, July 6-8, 2023), Hamburg. 2023. P. 117
  150. Poplavska, K. Experimental study of the strength of bone cement based on tricalcium phosphate reinforced with hydroxylapatite branches. *Theoretical foundations of scientists and modern opinions regarding the implementation of modern trends*. Materials XXV international scientific and practical conference. (San Francisco, June 27-30, 2023), San Francisco. 2023. P. 181
  151. Qadir, M., Li, Y., & Wen, C. (2019). Ion-substituted calcium phosphate coatings by physical vapor deposition magnetron sputtering for biomedical applications: A review. *Acta biomaterialia*. 89, 14–32. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.03.006>
  152. Ra, G., & Wo, Q. (2021). Bone regeneration in dentistry: an overview. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 35(1 Suppl. 1), 37–46.
  153. Rao S.S. (2010). The Finite Element Method in Engineering: Fifth Edition. *Editeur: Elsevier Science*. 726. ISBN: 978-1-85617-661-3.
  154. Rasheed, T., Bilal, M., Zhao, Y., Raza, A., Shah, S. Z. H., & Iqbal, H. M. N. (2019). Physiochemical characteristics and bone/cartilage tissue engineering potentialities of protein-based macromolecules - A review.

- International journal of biological macromolecules.* 121, 13–22.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.009>
155. Rincón-López, J. A., Hermann-Muñoz, J. A., Giraldo-Betancur, A. L., De Vizcaya-Ruiz, A., Alvarado-Orozco, J. M., & Muñoz-Saldaña, J. (2018). Synthesis, Characterization and In Vitro Study of Synthetic and Bovine-Derived Hydroxyapatite Ceramics: A Comparison. *Materials* (Basel, Switzerland), 11(3), 333. <https://doi.org/10.3390/ma11030333>
  156. Roohani-Esfahani, S. I., & Zreiqat, H. (2017). Nanoparticles: a promising new therapeutic platform for bone regeneration?. *Nanomedicine* (London, England). 12(5), 419–422. <https://doi.org/10.2217/nnm-2016-0423>
  157. Roohani-Esfahani, S. I., Dunstan, C. R., Li, J. J., Lu, Z., Davies, B., Pearce, S., Field, J., Williams, R., & Zreiqat, H. (2013). Unique microstructural design of ceramic scaffolds for bone regeneration under load. *Acta biomaterialia.* 9(6), 7014–7024. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.02.039>
  158. Rosso, F., Cottino, U., Dettoni, F., Bruzzzone, M., Bonasia, D. E., & Rossi, R. (2019). Revision total knee arthroplasty (TKA): mid-term outcomes and bone loss/quality evaluation and treatment. *Journal of orthopaedic surgery and research.* 14(1), 280. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1328-1>
  159. Sahli-Vivicorsi S, Alavi Z, Bran W, Cadieu R, Meriot P, Leclere JC, Marianowski R. Mid-term outcomes of mastoid obliteration with biological hydroxyapatite versus bioglass: a radiological and clinical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022 Sep; 279(9):4379-4388. doi: 10.1007/s00405-022-07262-5. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35038026
  160. Samavedi, S., Whittington, A. R., & Goldstein, A. S. (2013). Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: a review of properties and their influence on cell behavior. *Acta biomaterialia.* 9(9), 8037–8045. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.06.014>
  161. Samavedi, S., Whittington, A. R., & Goldstein, A. S. (2013). Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: a review of properties and

- their influence on cell behavior. *Acta biomaterialia*. 9(9), 8037–8045.  
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.06.014>
162. Santana, W. M., Sousa, D. N., Ferreira, V. M., & Duarte, W. R. (2016). Simvastatin and biphasic calcium phosphate affects bone formation in critical-sized rat calvarial defects. *Acta cirurgica brasileira*. 31(5), 300–307.  
<https://doi.org/10.1590/S0102-8650201600500000002>
  163. Shah, R., Gowda, T. M., Thomas, R., Kumar, T., & Mehta, D. S. (2019). Biological activation of bone grafts using injectable platelet-rich fibrin. *The Journal of prosthetic dentistry*. 121(3), 391–393.  
<https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.03.027>
  164. Shariff, K. A., Tsuru, K., & Ishikawa, K. (2016). Fabrication of interconnected pore forming  $\alpha$ -tricalcium phosphate foam granules cement. *Journal of biomaterials applications*. 30(6), 838–845.  
<https://doi.org/10.1177/0885328215601939>
  165. Sharifi, M., Kheradmandi, R., Salehi, M., Alizadeh, M., Ten Hagen, T. L. M., & Falahati, M. (2022). Criteria, Challenges, and Opportunities for Acellularized Allogeneic/Xenogeneic Bone Grafts in Bone Repairing. *ACS biomaterials science & engineering*. 8(8), 3199–3219.  
<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.2c00194>
  166. Shrivats A. R. et al. (2014). Bone regeneration. *Principles of Tissue Engineering*. Academic Press. C. 1201-1221.
  167. Sirak, S. V., Giesenhagen, B., Kozhel, I. V., Schau, I., Shchetinin, E. V., Sletov, A. A., Vukovic, M. A., & Grimm, W. D. (2019). Osteogenic Potential of Porous Titanium. An Experimental Study in Sheep. *Journal of the National Medical Association*. 111(3), 310–319.  
<https://doi.org/10.1016/j.jnma.2018.11.003>
  168. Sohn, H. S., & Oh, J. K. (2019). Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries. *Biomaterials research*. 23, 9.  
<https://doi.org/10.1186/s40824-019-0157-y>

169. Sparks, D. S., Wagels, M., & Taylor, G. I. (2018). Bone reconstruction: A history of vascularized bone transfer. *Microsurgery*. 38(1), 7–13. <https://doi.org/10.1002/micr.30260>
170. Tamura, M., Kurokawa, N., & Hotta, A. (2022). Compensation for Orientation Birefringence of PMMA by Blending Bottlebrush Polymers Composed of Well-Controlled Graft Chains. *ACS macro letters*. 11(6), 799–804. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.2c00270>
171. Tankut, O. V. & Dudko, O. G. (2019). Replacement of bone defects during total knee arthroplasty (literature review). (In Ukr.) *Ortopediya, travmatolohiya i protezuvannya*. № 3, 97–103. DOI: 10.15674/0030-59872019397-103.
172. Tansavatdi, K., & Mangat, D. S. (2011). Calcium hydroxyapatite fillers. *Facial plastic surgery : FPS*, 27(6), 510–516. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298783>
173. Tarasenko, S. V., & Ershova, A. M. (2017). Primenenie sinteticheskikh osteoplasticheskikh materialov dlia uvelicheniia parametrov al'veoliarnoï kosti cheliusteï pered dental'noï implantatsiei [Synthetic osteoplastic materials for alveolar bone augmentation before dental implantation]. *Stomatologiya*. 96(2), 70–74. <https://doi.org/10.17116/stomat201796270-74>
174. Tonetti, M., Palmer, R., & Working Group 2 of the VIII European Workshop on Periodontology (2012). Clinical research in implant dentistry: study design, reporting and outcome measurements: consensus report of Working Group 2 of the VIII European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology*. 39 Suppl 12, 73–80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01843.x>
175. Tronco, M. C., Cassel, J. B., & Dos Santos, L. A. (2022).  $\alpha$ -TCP-based calcium phosphate cements: A critical review. *Acta biomaterialia*. 151, 70–87. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.08.040>

176. Turan, A., Kostakoğlu, N., Tuncel, U., Gökçe, E., & Markoç, F. (2016). Scapular Bone Grafts: Good Options for Craniofacial Defects? *Annals of plastic surgery* 76(5), 509–516.  
<https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000357>
177. Vasilyev, A. V., Kuznetsova, V. S., Bukharova, T. B., Grigoriev, T. E., Zagoskin, Y., Korolenkova, M. V., Zorina, O. A., Chvalun, S. N., Goldshtein, D. V., & Kulakov, A. A. (2020). Development prospects of curable osteoplastic materials in dentistry and maxillofacial surgery. *Heliyon*. 6(8), e04686. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04686>
178. Vezenkova, A., & Locs, J. (2022). Sudoku of porous, injectable calcium phosphate cements - Path to osteoinductivity. *Bioactive materials*. 17, 109–124. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.01.001>
179. Vivan Cardoso, M., Vandamme, K., Chaudhari, A., De Rycker, J., Van Meerbeek, B., Naert, I., & Duyck, J. (2015). Dental Implant Macro-Design Features Can Impact the Dynamics of Osseointegration. *Clinical implant dentistry and related research*. 17(4), 639–645. <https://doi.org/10.1111/cid.12178>
180. Wang, T., Bai, J., Lu, M., Huang, C., Geng, D., Chen, G., Wang, L., Qi, J., Cui, W., & Deng, L. (2022). Engineering immunomodulatory and osteoinductive implant surfaces via mussel adhesion-mediated ion coordination and molecular clicking. *Nature communications*. 13(1), 160. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27816-1>
181. Westhauser, F., Karadjian, M., Essers, C., Senger, A. S., Hagmann, S., Schmidmaier, G., & Moghaddam, A. (2019). Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells is enhanced in a 45S5-supplemented  $\beta$ -TCP composite scaffold: an in-vitro comparison of Vitoss and Vitoss BA. *PloS one*. 14(2), e0212799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212799>
182. Willems, W. F., Kremer, T., Friedrich, P., & Bishop, A. T. (2014). Surgical revascularization in structural orthotopic bone allograft increases

- bone remodeling. *Clinical orthopaedics and related research*. 472(9), 2870–2877. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3658-y>
183. Xiao, D., Zhang, J., Zhang, C., Barbieri, D., Yuan, H., Moroni, L., & Feng, G. (2020). The role of calcium phosphate surface structure in osteogenesis and the mechanisms involved. *Acta biomaterialia*. 106, 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.12.034>
  184. Xue, N., Ding, X., Huang, R., Jiang, R., Huang, H., Pan, X., Min, W., Chen, J., Duan, J. A., Liu, P., & Wang, Y. (2022). Bone Tissue Engineering in the Treatment of Bone Defects. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland). 15(7), 879. <https://doi.org/10.3390/ph15070879>
  185. Yamada, M., Shiota, M., Yamashita, Y., & Kasugai, S. (2007). Histological and histomorphometrical comparative study of the degradation and osteoconductive characteristics of alpha- and beta-tricalcium phosphate in block grafts. *Journal of biomedical materials research*. Part B, Applied biomaterials, 82(1), 139–148. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30715>
  186. Yang, J., Zhang, K., Zhang, S., Fan, J., Guo, X., Dong, W., Wang, S., Chen, Y., & Yu, B. (2015). Preparation of calcium phosphate cement and polymethyl methacrylate for biological composite bone cements. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 21, 1162–1172. <https://doi.org/10.12659/MSM.893845>
  187. Yousefi, K., Manesh, H. D., Khalifeh, A. R., & Gholami, A. (2021). Fabrication and Characterization of a Nanofast Cement for Dental Restorations. *BioMed research international*. 2021, 7343147. <https://doi.org/10.1155/2021/7343147>
  188. Yuan, H., Fernandes, H., Habibovic, P., de Boer, J., Barradas, A. M., de Ruiter, A., Walsh, W. R., van Blitterswijk, C. A., & de Bruijn, J. D. (2010). Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 107(31), 13614–13619. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003600107>



189. Yuan, Y., Wang, L., & Gao, L. (2020). Nano-Sized Iron Sulfide: Structure, Synthesis, Properties, and Biomedical Applications. *Frontiers in chemistry*. 8, 818. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00818>
190. Zhang, L. Y., Bi, Q., Zhao, C., Chen, J. Y., Cai, M. H., & Chen, X. Y. (2020). Recent Advances in Biomaterials for the Treatment of Bone Defects. *Organogenesis*. 16(4), 113–125. <https://doi.org/10.1080/15476278.2020.1808428>
191. Zhao, R., Yang, R., Cooper, P. R., Khurshid, Z., Shavandi, A., & Ratnayake, J. (2021). Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments. *Molecules* (Basel, Switzerland). 26(10), 3007. <https://doi.org/10.3390/molecules26103007>
192. Zhou, H., Yang, L., Gbureck, U., Bhaduri, S. B., & Sikder, P. (2021). Monetite, an important calcium phosphate compound-Its synthesis, properties and applications in orthopedics. *Acta biomaterialia*. 127, 41–55. <https://doi.org/10.1016/j.a>
193. Zimel, M. N., Hwang, S., Riedel, E. R., & Healey, J. H. (2015). Carbon fiber intramedullary nails reduce artifact in postoperative advanced imaging. *Skeletal radiology*. 44(9), 1317–1325. <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2158-9>
194. Zyman, Z. Z. (2018). *Calcium-phosphate biomaterials* : Textbook. Kharkiv: V. N. Karazin University. 156 p.
195. Zyman, Z., Epple, M. & Glushko V. (2006). Hydroxyapatite whiskers by hydrothermal synthesis. *Biomaterialen*. 7 (3), 252.
196. Zyman, Z., Goncharenko, A. & Khavroniuk, O. (2020). Crystallization of metastable and stable phases from hydrolyzed by rinsing precipitated amorphous calcium phosphates with a given Ca/P ratio of 1:1. *Journal of Crystal Growth*. 535, 125547.
197. Wieder-Anheilung einer ganz abgehauenen Nase (P. 521-235, 1 Taf.); Nachricht über die Anheilung einer, zwei Stunden lang völlig abgetrennten Nase; ein Sendschreiben des R. Markiewicz an CFGraefe. P. 536-537. 1985 p.

198. Vigano, Anna & Tomba, Patrizia & Merlini, Luciano. (2000). A manuscript worth a villa - Vittorio Putti's acquisition of the Guy de Chauliac manuscript. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 70. 531-5.  
10.3109/17453679908997838.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Поплавська, К. С., Філіпенко, В. А., Карпінська, О. Д. & Карпінський М. Ю. (2022). Рентгенометричне дослідження оптичної щільності кісток щурів після заповнення дефектів кісткової тканини кістковими цементами на основі трикальційфосфату. Травма, 23 (3), 23-28. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.3.23.2022.896> *(Здобувачка проводила збір та аналіз матеріалу, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення статті.)*

2. Поплавська, К.С. & Ашукіна, Н. О. (2023). Регенерація кістки після імплантації цементів на основі метастабільного трикальційфосфату (експериментальне дослідження in vivo). Orthopaedics, Traumatology & Prosthetics, 1, 41-48. doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872023141-48>. *(Здобувачка проводила експериментальне дослідження регенеративних властивостей кісток щурів після імплантації в кістковий дефект цементів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення статті.)*

3. V.A. Filipenko, K.S. Poplavska, O.D. Karpinskaya, M.Yu. Karpinsky (2022). Study of strength of femoral bone of rats after filling bone tissue defects with bone cement based on tricalcium phosphate. Світ Медицини та Біології, 1(79), 227-231. doi: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231>. *(Здобувачка досліджувала міцнісні властивості кісток щурів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення статті.)*

4. Поплавська, К. С., Філіпенко, В. А., Карпінський М. Ю. & Ярецько О.В. (2023). Дослідження напружено-деформованого стану системи "таз-ендопротез" при заповненні порожнинного дефекту кульшової западини біодеградуєчими цементами. Вісник проблем медицини та біології, 1(79), 227-231. doi: [10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-227-231). *(Здобувачка здійснювала комп'ютерне моделювання дефекту кульшової западини та проводила вимірювання величини напруження, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення статті.)*

*Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації*

5. Корж, М. О., Філіпенко В. А., Поплавська, К. С. & Ашукіна, Н.О. (2021). Матеріали на основі трикальційфосфату для заміщення дефектів кісток(огляд літератури). Ортопедия, травматология и протезирование, 2, 100-107. doi:

<http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720212> (Здобувачка проводила збір та глибинний аналіз літературних джерел, здійснювала оформлення статті.)

*Друковані роботи, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи*

6. Поплавська, К. С. Карпінський, М. Ю. & Карпінська, О. Д. Дослідження міцності стегнових кісток щурів після заповнення кісткових дефектів біодеградуєчими кістковими цементами. Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування: Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції. (м. Запоріжжя, 2-4 вересня 2021 р.), Запоріжжя, 2021. С.70. (Здобувачка проводила аналіз міцності досліджуваних цементів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів.)

7. Поплавська, К.С. Регенерація кістки після імплантації цементів на основі метастабільного трикальційфосфату ( експериментальне дослідження). Promising ways of improving science and scientific solutions. Матеріали XXV міжнародної науково-практичної конференції. (м. Варшава, 26-28 червня 2023 р.), Варшава, 2023. С.96

8. Poplavska, K. The dynamics of changes in the optical density of cement based on TCF reinforced with needle crystals of hydroxylapatite, after filling the cavity defects of the femurs of rats. Scientific Community: Interdisciplinary Research. Матеріали IV науково-практичної конференції. (м. Гамбург, 6-8 липня 2023 р.), Гамбург, 2023. С.117

9. Poplavska, K. Experimental study of the strength of bone cement based on tricalcium phosphate reinforced with hydroxylapatite branches. Theoretical foundations of scientists and modern opinions regarding the implementation of modern trends. Матеріали XXV міжнародної науково-практичної конференції. (м. Сан-Франциско, 27-30 червня 2023 р.), Сан-Франциско, 2023 р. С.181

10. Поплавська К.С. Клінічний приклад використання кісткового цементу на основі трикальційфосфату, зміцненого голчастими кристалами гідроксилапатита. Традиційні та інноваційні підходи до наукових досліджень. Матеріали V міжнародної наукової конференції. (м. Тернопіль, 7 липня 2023 р.), Тернопіль, 2023 р. С.216