

УДК 611.018.4-092.9 : 612.76 (615.465+616.71)

УКПШ


№ держреєстрації 0119U102449

Інв. №

**Державна установа**  
**«Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка**  
**Національної академії медичних наук України»**

61024, м. Харків, вул. Пушкінська 80,  
тел. (057) 725-14-27

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
Заступника директора  
з наукової роботи  
ДУ «ІПХС ім. проф.  
М.І.Ситенка НАМН»  
д-р мед. наук, професор  
В.О.Радченко  
2022.12.28




**З В І Т**

**ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ**

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ РЕАКЦІЙ КІСТКОВОЇ  
ТКАНИНИ ТА БІОМЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СИСТЕМИ  
«ІМПЛАНТАТ – КІСТКА» У РАЗІ ВИКОРИСТАННЯ ІННОВАЦІЙНИХ  
3D-ДРУКОВАНИХ МАТЕРІАЛІВ З ПОЛІМОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ ТА  
ТРАБЕКУЛЯРНОГО ТИТАНУ  
(остаточний)**

Науковий керівник НДР  
д-р мед. наук, професор

  
М.О.Корж

Нормоконтролер

  
Л.А.Васильцова

2022

Рукопис закінчено грудня 2022 р.

Результат цієї роботи розглянуто Вченою Радою ІПХС протокол  
від 28 грудня 2022 р. № 8

## СПИСОК АВТОРІВ

Керівник НДР,  
Зав. відділом травматології  
опорно-рухової системи,  
доктор мед. наук, професор



М.О.Корж  
(вступ, висновки)

Відповідальні виконавці:  
зав. відділом патології суглобів,  
доктор мед. наук, професор



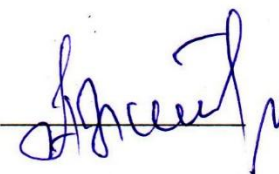
В.А.Філіпенко  
(вступ, висновки)

Лікар відділення ортопедичної  
артрології та ендопротезування,  
канд. мед. наук



О.О.Підгайська  
(розділ 1)

Виконавці:  
Голов. наук. співробітник  
відділу патології суглобів,  
доктор мед. наук



А.І.Жигун  
(підрозділ 2.9)

Голов. наук. співробітник  
відділу патології суглобів,  
доктор мед. наук



С.Є.Бондаренко  
(підрозділи 1.1;3.3.5)

Зав. лабораторії морфології  
сполучної тканини,  
канд. біол. наук



Н.О.Ашукіна  
(підрозділ 3.3)

Зав. відділом лабораторної  
діагностики та імунології,  
канд. біол. наук



Ф.С.Леонтєва  
(підрозділ 3.4)

Старш. науковий співробітник  
відділу лабораторної діагностики  
та імунології,  
доктор. вет. наук



Д.В.Морозенко  
(підрозділ 3.4)

Старш. науковий співробітник  
відділу трансплантології  
та експериментального  
моделювання,  
канд. біол. наук



О.А.Нікольченко  
(підрозділи 2.3-2.5)

Зав. науково-організаційним відділом  
з редакційно-видавницькою групою,  
доктор мед. наук, професор



В.О.Танькут  
(розділ 3)

Старш. науковий співробітник  
науково-організаційного відділу  
з редакційно-видавницькою групою,  
канд. мед. наук



К.В.Беренов  
(розділ 3)

Старш. науковий співробітник  
науково-організаційного відділу  
з редакційно-видавницькою групою



І.В.Голубєва  
(підрозділ 1.3)

Докторант,  
канд. мед. наук



В.О.Мезенцев  
(розділ 3)

Молодший наук. співробітник  
лабораторії біомеханіки



І.А.Суббота  
(підрозділи 2.1-2.2)

Очний аспірант



К.С.Поплавська  
(підрозділ 2.4)

Очний аспірант



А.А. Баднауї  
(підрозділи 2.5;3.3.5)

Провідний метролог



Л.А. Васильцова  
(метрологічна  
експертиза НДР)





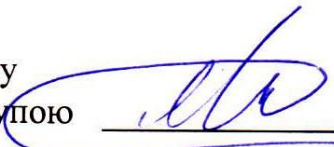



## ЛІКАРСЬКО-КЛІНІЧНИЙ ШТАТ

Лікар відділення ортопедичної  
артрології та ендопротезування,  
канд. мед. наук



О.В.Танькут  
(підрозділ 3.2)

## НАУКОВО-ДОПОМІЖНИЙ ШТАТ

Лікар-ветеринар, лаборант II кат. експериментально-біологічної клініки		С.Б.Гречишнікова (підрозділи 1.1;3.4.2)
Технік I категорії науково-організаційного відділу з редакційно-видавницькою групою		С.Ф. Єфремова (підрозділ 1.3)
Технік I категорії відділу патології суглобів		І.В.Гуліда (розділ 1, реферат)
Лаборант б/к експериментально- біологічної клініки		О.В.Карнаух (підрозділи 1.1;3.4.1)
Лаборант б\к науково-організаційного відділу з редакційно-видавницькою групою		В.О.Мальцева (підрозділ 1.2)
Лаборант відділу лабораторної діагностики та імунології		О.В.Носач (підрозділ 1.5)
Лаборант лабораторії морфології сполучної тканини.		О.О. Остапенко (підрозділи 1.4; 2.4)
Лаборант без категорії відділу лабораторної діагностики та імунології		В.К.Попова (підрозділи 1.2; 2.5)

**СПІВВИКОНАВЦІ**

Лікар ортопед-травматолог  
канд.мед.наук



В.Б.Макаров  
(розділ 3, висновки,  
ДЗ «Спеціалізована  
багатопрофільна  
лікарня № 1,  
м.Дніпро)

## РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 115 с., 12 табл., 52 рис., 44 джерела.

ПОЛІЛАКТИД, 3D ДРУК, ТИТАНОВІ ІМПЛАНТАТИ, ПЛЕЧОВА КІСТКА, НАПРУЖЕНО-ДЕФОРМОВАНИЙ СТАН, РЕАКЦІЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ, ОСТЕОІНТЕГРАЦІЯ, БІОСУМІСНІСТЬ.

Створені за допомогою 3D друку імпланти з полілактиду та титану. В подальшому, для вивчення можливості їх застосування в ортопедії та травматології були проведені серії біомеханічних досліджень в експериментальній лабораторії, дослідження розподілу напружень методом кінцевих елементів, експериментальних досліджень на щурах. В подальшому проведено клінічну апробацію імплантів, що виготовлені за допомогою 3D друку. Дослідження показали, що надруковані 3D імпланти не мають негативного впливу на гематологічні, біохімічні показники крові тварин, вони є біосумісними та мають біоінтеграційні якості. Титанові 3D-імпланти з різною структурою поверхні відрізнялися остеоінтегративними якостями. Найкращі показники остеоінтеграції були отримані в експерименті із застосуванням пористого титану та пористого танталу. Результати розрахунків показали, що використання двох імплантів з полімолочної кислоти дозволяють зменшити напруження в пластині і гвинтах, збільшити жорсткість системи «кістка-імплантат». У пацієнтів з переломом проксимального відділу плечової кістки при наявності остеопорозу виконано відкриту репозицію та накістковий металоостеосинтез пластиною PHILOS та з додатковим використанням 3D PLA імплантів з метою зміцнення фіксації. Іншим хворим проведено первинне реверсивне тотальне ендопротезування плечового зуглоба розробленим тотальним реверсивним ендопротезом, який виготовлений за допомогою індивідуального 3D друку з титанового порошку. За допомогою морфометричного оцінювання були вивчені ознаки остеоінтеграції металевих 3D імплантів.



2.3	Експериментальне моделювання на тваринах із застосуванням імплантатів з полілактиду	41
2.4	Експериментальне моделювання на тваринах із застосуванням імплантатів з титану та танталу	45
2.5	Експериментальне дослідження формування кісткової тканини навколо чотирьох типів металевих пористих імплантатів, виготовлених за допомогою 3D друку за умов наявності остеопорозу.	46
2.6	Гістологічні дослідження	49
2.7	Біохімічні дослідження сироватки крові щурів після імплантації 3D-надрукованих імплантатів з полілактиду, трабекулярного титану	49
2.8	Статистичні методи	51
2.9	Клінічна апробація використання адитивних технологій 3D друку	52
3	Результати досліджень	57
3.1	Результати дослідження міцнісних властивостей зразків з полілактиду	57
3.2	Результати математичного моделювання в системі «імплант-кістка» при переломі проксимального відділу плечової кістки у разі накісткового остеосинтезу та застосування імплантів з полілактиду	61

3.3 Морфологічні та метаболічні особливості регенерації кістки за умов використання 3D друківаних імплантатів із полімолочної кислоти, трабекулярного титану та імплантатів з алмазоподібним вуглецевим напиленням в експерименті .....	66
3.3.1 Перебудова кістки навколо полілактиду, імплантованого у метадіафіз стегнової кістки щурів .....	67
3.3.2 Перебудова кістки навколо полілактиду, імплантованого у діафіз стегнової кістки щурів .....	73
3.3.3 Особливості остеорепації у разі імплантації 3D-друкованого матеріалу з трабекулярного титану .....	80
3.3.4 Перебудова кістки навколо титанових 3D-друкованих імплантатів із різною структурою поверхні .....	80
3.3.5 Результати морфологічного дослідження на щурах із використанням пористих імплантатів виготовлених за допомогою 3D друку при наявності остеопорузу. ....	87
3.4 Динаміка показників крові щурів після імплантації біополімеру на основі полілактиду у стегнову кістку .....	90
3.4.1 Клініко-лабораторна оцінка токсичної дії на організм щурів біополімеру на основі полілактиду після імплантації у стегнову кістку .....	90

3.4.2 Біохімічні маркери сполучної тканини у сироватці крові щурів після імплантації біополімеру на основі полілактиду .....	92
3.4.3 Динаміка показників крові щурів після імплантації 3D надрукованих імплантатів з трабекулярного титану у стегнову кістку .....	94
3.4.4 Результати клінічної апробації використання 3D друкованих матеріалів .....	97
Висновки .....	106
Перелік джерел посилань .....	110

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

АВБ – алмазоподібні вуглецеві біоімпланти

Д – динамометр

Е - модуль пружності (модуль Юнга)

КЕ - кінцево елементна модель

М – мікрометр

МКЕ - метод кінцевих елементів

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

НДС - напружено – деформований стан

ППВПК – перелом проксимального відділу плечової кістки

РТЕПС – реверсійне тотальне ендопротезування плечового суглоба

ТЕКС – тотальне ендопротезування кульшового суглоба

F–сила навантаження

PLA – полілактид

$\nu$  - коефіцієнт Пуассона

$\Delta l$  – величина деформації зразка

## ВСТУП

До пріоритетних розділів сучасної клінічної медицини, зокрема оперативної травматології та ортопедії, відноситься проблема заміщення дефектів кісткової тканини, яка зустрічається при хірургічному лікуванні внутрішньо- і навколосуглобових переломів, при дегенеративних захворюваннях великих суглобів, ортопедичної патології нетравматичного генезу і оперативної онкології опорно-рухового апарату. При виконанні операцій у пацієнтів з наявністю остеопороза дуже важливим і складним завданням є стабільна фіксація металевої конструкції [14,15]. Одним з можливих шляхів вирішення проблеми нестабільності фіксації фрагментів переломів при остеопорозі є використання різних ауто- або алоімплантатів, а також кісткового цементу. В експериментальних та клінічних дослідженнях доведено, що в умовах остеопорозу використання вуглецевих імплантатів з кутовою стабільністю не забезпечує стабільність та надійність фіксації кісткових відламків [14]. На підставі експериментальних результатів в якості підтримуючого і армуючого імплантату пропонується використовувати полілактид. Автори довели, що імплантати повинні відповідати трьом вимогам:

- надійне з'єднувати кісткові фрагменти, при цьому надійність з'єднання повинна мати значний запас міцності й не повинна втрачатись з часом;

- відновлення функції верхньої кінцівки якомога швидше, в ідеалі – відразу ж після операції;

- мати біологічну сумісність; у літніх пацієнтів імплантат повинен знаходитись у тканинах організму людини тривалий час, часто до кінця життя.

Тому питання про біологічну сумісність та біологічну інертність матеріалу, з якого виготовлено імплантат є дуже важливими.

Вивчення жорсткості фіксації переломів при остеопорозі металевими конструкціями разом із біополімерними імплантатами в якості підтримуючого і армуючого елемента є актуальним і заслуговує подальшого вивчення.

**Мета:** дослідити в експерименті на тваринах морфо-функціональні особливості кісткової тканини та вивчити біомеханічні властивості системі «імплантат-кістка» у разі використання 3D надрукованих матеріалів із полімолочної кислоти та трабекулярного титану; провести клінічну апробацію новітніх імплантатів.

**Завдання:**

- Створення 3D надрукованих імплантатів з полімолочної кислоти, вивчення їх міцнісних характеристик.
- Проведення математичного моделювання роботи системи «кістка-імплантат» у разі використання накісткових пластин з кутовою стабільністю та імплантатів з полімолочної кислоти на тривимірній комп'ютерній моделі плечової кістки.
- Провести експериментальне біомеханічне дослідження жорсткості різних імплантатів з полімолочної кислоти.
- Дослідити в експериментах на тваринах біосумісність 3D-імплантатів з полімолочної кислоти та трабекулярного титану.
- Вивчити структурно-механічні особливості стегнових кісток щурів із модельованим остеопорозом за умов встановлення в дистальній метафізі металевих імплантатів, виготовлених за допомогою 3 D друку із високопористими поверхнями.
- Вивчити динаміку біохімічних маркерів крові, що характеризують стан сполучної тканини в експериментальних тваринах.
- Провести клінічну апробацію імплантатів з 3-D друкованим полілактидом та пористим титаном.
- Назва проміжних звітів: 2020 р. - «Аналіз міцнісних характеристик 3D імплантатів з полімолочної кислоти та розподілу напружень в системі

«кістка - 3D імплант» при моделюванні перелому плечової кістки»; 2021 р. -  
«Дослідження біосумісності 3D-імплантів з полімолочної кислоти та трабекулярного титану в експерименті на тваринах».

## 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 3D-друк ортопедичних імплантатів з полілактиду, пористого титану

Адитивне виробництво, також широко відоме як 3D-друк, являє собою групу процесів, які об'єднують матеріали для виготовлення тривимірних (3D) об'єктів, як правило, шар за шаром, на відміну від звичайних виробничих технологій. В останні роки були проведені численні дослідження щодо застосування 3D-друку в медицині, і в ортопедії і травматології, зокрема. З розвитком техніки і матеріалів для 3D-друку, функціональність виробництва ортопедичних імплантатів була розширена до такої міри, що вони вже не мають конструктивних обмежень через складність геометрії. Крім того, 3D-друк не вимагає ніяких інструментів або форм, дозволяє включити виготовлення декількох імплантатів в одній партії для кількох пацієнтів, забезпечує більшу свободу для дизайну розробникам імплантатів і значно знижує вартість виготовлення. Один з найважливіших аспектів у виробництві хірургічних імплантатів - підбір матеріалів, які не будуть викликати небажані реакції з боку оточуючих клітин і тканин. Властивості матеріалу дуже сильно впливають на поведінку клітин, їх функціональні і морфологічні зміни. Реакція організму пацієнта на імплантат залежить від хімічних і фізичних характеристик використаного матеріалу. Таким чином, питання можливості тривалості функціонування імплантатів з трабекулярного титану, полімолочної кислоти, особливо питання їх механічного руйнування, біосумісності вимагають подальшого вивчення, що стало предметом нашої розробки та дослідження.

При виконанні операцій у пацієнтів з наявністю остеопороза дуже важливим і складним завданням є стабільна фіксація металевої конструкції. У міру зростання тривалості життя, потреба в біоматеріалах, безумовно, продовжує зростати, що стимулює ринок і науково-дослідний прогрес в цій області. У разі оперативної травматології та ортопедії важливим вектором

розвитку імплантології є розробка та вивчення нових остеотропних біоматеріалів на основі знання про будову і властивості трабекулярної кісткової тканини, знань щодо репаративних процесів, що відбуваються на межі контакту «імплантат-кістка» [3, 22]. Важливим є розуміння біомеханічних змін, а саме змін напружено-деформованих станів, які можуть впливати на стимулювання процесів остеорепарації або погіршувати процес ремоделювання кісткової тканини, активуючи процеси остеорезорбції, що можуть приводити до нестабільності імплантата [37].

Одним з можливих шляхів вирішення проблеми нестабільності фіксації фрагментів переломів при остеопорозі є використання різних ауто- або аллоімплантатів, а також кісткового цементу [30].

В останні роки в ортопедії та травматології поряд із металевими фіксаторами для остеосинтезу певну нішу займають матеріали з якостями біодеградації з подальшим заміщенням їх кістковою тканиною. Найбільш часто використовують матеріали на основі полілактидів та полігліколідів. Особливістю цих матеріалів є біодеградація в тканинах з формуванням продуктів метаболізму, що нетоксичні для організму – молочної кислоти з подальшим розщепленням до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . Однак опубліковані також дані про негативні тканинні реакції на деградуючі полімери (запалення, остеолізіс навколо імплантату), що є основним недоліком і обмежує їх клінічне застосування [21]. Тому матеріали на основі полілактидів модифікують і оцінюють їх вплив на біологічні об'єкти.

Полімери були першими матеріалами для імплантації, які почали використовувати як біодеградуючі. В останні роки увагу ортопедів-травматологів залучають синтетичні речовини, що пов'язано з простотою їх виготовлення на основі хімічної модифікації структури, гарними остеокондуктивними якостями, біосумісністю, а також контрольованою здатністю до osteointegraції, що забезпечує механічні властивості в залежності від хімічного складу і технології отримання [8, 13]. Серед таких матеріалів є полілактид - рентген-прозорі матеріали, прості в стерилізації, що

володіють після імплантації в кістку різної кінетикою біодеградації (в залежності від молекулярної маси) з утворенням  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  - природних продуктів метаболічних процесів, що протікають в організмі [2, 40]. У 1966 році були проведені перші експерименти з вивчення біосумісності і перебудови кістки після використання полілактидів, що біодеградують. В умовах фіксації пластинами або гвинтами кісток у тварин автори встановили, що ці матеріали нетоксичні, не викликають імунологічних реакцій, характеризуються здатністю до біодеградації з заміщенням кісткової тканиною, можуть бути використані при остеопорозі. Однак дослідження показали, що механічні властивості матеріалів на основі полімолочної кислоти відносно швидко втрачаються після імплантації через прискорену біодеградацію [30, 33, 37].

Peltoniemi Н.Н. з співавторами (1999) вивчали на 20 ростучих ягнятах консолідацію симетричних білатеральних краніотомій синтезованих полі-L-лактидними пластинами і полігліколідними гвинтами в порівнянні з фіксацією титановими гвинтами і мініпластинами в терміни від 4 до 104 тижнів за допомогою рентгенологічних, гістологічних, гістоморфологічних та МРТ досліджень. Автори не відмічалось зміщення, нестабільності, реакції на стороннє тіло і дійшли до висновку, що консолідація переломів при застосуванні напівжорсткої фіксації конструкціями, які розсмоктуються, не гірша ніж при металоостеосинтезі.

Сьогодні застосовують полігліколеву (PGA) і полімолочну (PLA) кислоти як в чистому вигляді, так і в комбінації з керамікою (композитні матеріали). Перевагою полімерів є стійкість до хімічних, фізичних зовнішніх чинників, довговічність, відносна дешевизна, як правило, нескладний технологічний процес виготовлення та утилізації.

Полілактиди існують в формі двох ізомерів: полі-D-лактид та полі-L-лактид, які відрізняються динамікою біодеградації, з більшим терміном для полі-L-лактиду [24]. Полілактиди використовують як імплантати, також на їх основі створюють композити [36]. В останні роки в медицині, в тому числі й в

ортопедії та травматології, для виготовлення імплантатів використовують 3D-принтер. Полілактиди є ідеальним біоматеріалом для створення кісткових імплантатів в умовах друкування на 3D-принтері, особливо імплантатів складної форми й різних розмірів [18, 28].

Друковані імплантати з PLA забезпечують механічну стабільність, мають високу біосумісність та остеокондуктивність [2]. Дослідження з перевіркою рівня забруднення ендотоксинами PLA, друкованого на 3D-принтері, продемонструвало низькі межові рівні, визначені FDA (Food and Drug Administration) [18]. Наведені дані розширюють можливості використання матеріалу з PLA, імплантати з якого можуть бути надруковані на 3D-принтері в разі проведення операцій на кістках. Ці імплантати використовують у кістковій хірургії та як підкладку у регенераторній медицині, зокрема, й для заміщення кісткових дефектів. У деяких дослідженнях [7-9] визначено, що перші імплантати з PLA мали високий модуль пружності від 3,5 ГПа до 3,8 ГПа та міцність на розрив від 48 МПа до 110 МПа, однак їм буди притаманні крихкість і низька жорсткість, що обмежувало їх застосування. В наслідок цього були розроблені композитні полімери.

У разі використання при хірургічних втручаннях в області колінного, гомілковостопного, плечового та ліктьового суглобів, в кістах ступні, зап'ястку, таза отримано задовільні результати [2]. Визначено, що фіксація переломів матеріалами, які біодеградують, є ефективною, як і використання традиційних засобів (металів), однак вони не потребують видалення. Якщо раніше PLA розглядали як ідеальний біоматеріал для застосування в ділянках скелета, що не несуть навантаження [22], то на сьогодні, можливо створення різних композитів на основі PLA, що можливо дасть змогу широко використовувати їх в ортопедичній практиці в ділянках скелету з різним навантаженням.

3D-друк дозволяє виготовляти на основі полілактиду імплантати будь-якої форми, що дозволяє здійснювати індивідуальний підхід до лікування

кожного пацієнта. В якості підтримуючого і армуючого імплантату пропонується використовувати полілактид [7]. За даними літератури до 80 % переломів проксимального відділу плечової кістки (ППВПК) представляють собою двохфрагментарні переломи за класифікацією Neer [41] або тип А2 / А3 за класифікацією АО/ОТА [19,20,26,41]. У 20 % пацієнтів мають місце трьох- і чотирьохфрагментарні ППВПК (тип В і С по АО / ОТА), лікування яких представляє собою складну проблему, особливо у хворих старше 60 років на тлі остеопорозу [29]. Консервативні методи лікування ППВПК застосовуються в разі незначного зміщення уламків [27,29,34], при хронічних соматичних захворюваннях з високим ризиком для життя при проведенні оперативного лікування. В інших випадках показана відкрита репозиція і внутрішня фіксація ППВПК, яка може бути неефективною через остеопороз. Незважаючи на широке впровадження в клінічну практику нових конструкцій для остеосинтезу (пластин з кутовою стабільністю, інтрамедулярних блокованих стрижнів, канюлірованих гвинтів) і ряду публікацій, які свідчать про ефективність їх застосування [25,34,37,31,32], залишається високим ризик розвитку аваскулярного некрозу головки плечової кістки, незрощення фрагментів, вторинного зміщення фрагментів і міграції металоконструкцій (за даними різних авторів до 30 %) [25,34,37,31,32,42].

Для трьох- і чотирьохфрагментарних ППВПК розроблені мінімально травматичні «черезшкірні» методи остеосинтезу за допомогою 3-4 мм спиць або канюлірованих гвинтів, щоб уникнути додаткового пошкодження м'яких тканин і максимально зберегти кровопостачання головки плечової кістки. Однак немає переконливих доказів про їх ефективність [17]. У ряді робіт [30,43,44] вивчалася механічна стабільність різних методів фіксації, в той же час, отримані результати важко порівнювати, так як в кожному дослідженні застосовувалася своя методологія. Частина авторів вважає, що одним з можливих шляхів вирішення проблеми нестабільності фіксації фрагментів головки плечової кістки при остеопорозі є використання різних ауто- або алоімплантатів, а також кісткового цементу [30]. На підставі

експериментальних результатів [11] в якості підтримуючого і армуючого імплантату нами пропонується використовувати полілактид Ingeo™ Biopolymer 4032D.

Питання міцнісних властивостей композитних PLA та вивчення жорсткості фіксації переломів при остеопорозі металевими конструкціями разом із біополімерними імплантатами в якості підтримуючого і армуючого елемента є актуальним і заслуговує подальшого вивчення.

Сучасний дизайн ендопротезів, які заміщують суглобові поверхні плечового або кульшового суглобів, спрямовані на покращення їхньої біологічної фіксації. Це передбачає, що фіксація встановленої з використанням «press-fit» техніки чашки в западині відбувається завдяки проростанню в пори матеріалу кісткової тканини (рис. 1.1). Відповідно, за умов застосування безцементної фіксації перевагу мають пористі імплантати.

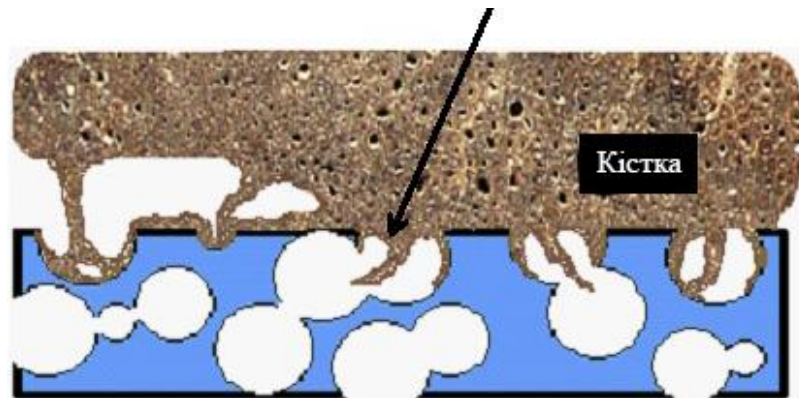
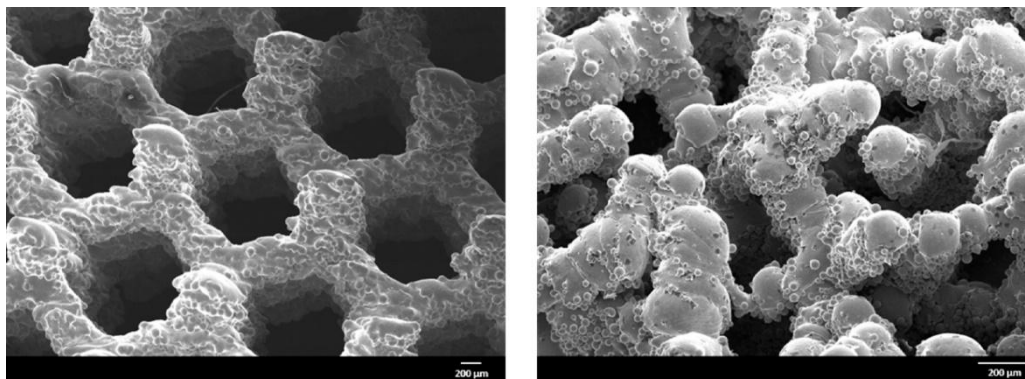


Рисунок 1.1 – Схема проростання кісткової тканини в пори чашки ендопротеза. Адаптовано за А. Nouri і співавт. [130].

Розроблення пористих ацетабулярних компонентів полягає в імітації структури кісткової тканини. Їх створюють із пористістю від 60 % до 80 %, що наближається до показника губчастої кісткової тканини від 75 % до 90 %. Певний розмір пор (понад 500 мкм) та їхня форма мають значення для проростання кісткової тканини й подальшої біологічної фіксації. Крім того, матеріал, з якого виготовлено чашку, також може мати остеointegraційні

властивості. Зокрема, тантал сприяє диференціації остеобластів із клітин-попередників. Ацетабулярні компоненти виготовляють з пластику, кераміки або металевих сплавів (хром-кобальт-молібден і кобальт-нікель-хром-молібден, титанові сплави (Ti-6%, Al-4%V) та сплави цирконія і тантала).

Пористі металеві ацетабулярні компоненти виготовляють шляхом 3D-друку з використанням адитивної технології переважно зі сплаву титану Ti6Al4V. Ця технологія дозволяє виготовити імпланти різноманітної форми з певним розміром, формою та розміщенням пор у структурі, що сприяє надійній фіксації у кістці (рис. 1.2).



а

б

Рисунок 1.2 – Варіанти дизайну (розмір пор, їх розташування) пористих титанових ацетабулярних компонентів: а) Trabecular Titanium, TT; Lima Corporate, Udine, Italy; б) Tritanium; Stryker, Mahwah, NJ, USA.

Скануюча електронна мікроскопія.

Важливою проблемою є виживаність ацетабулярних чашок у пацієнтів із низькою кістковою масою (остеопенія чи остеопороз). Розподіл пор у таких імплантатах імітує нормальну кісткову тканину, а у хворих на остеопороз відстань між кістковими трабекулами є більшою через скорочення їхньої кількості. Розроблення пористого матеріалу для імплантатів спрямоване не лише на покращення osteointegration, а й на зменшення ризику розвитку «stress-shielding» синдрому. Проте невідомо, як це працює за умов остеопоротичних змін у кістковій тканині. Також у пацієнтів з остеопорозом

або остеопенією еластичність кістки є нижчою за нормальну. Пористі імплантати мають низький модуль Юнга, максимально наближений до показника губчастої кістки в нормі. Невідомо, який ацетабулярний компонент найбільше відповідає фізичним характеристикам кістки кульшової западини хворого з низькою МЦКТ.

Більшість сучасних безцементних ацетабулярних компонентів встановлюють із використанням «pressfit» техніки, що передбачає досягнення відстані між кісткою та чашкою менше ніж 1 мм. Особливо важливим це є за наявності остеопорозу. Ця відстань обумовлює біологічну фіксацію й тривалу виживаність імплантата, мікрорухомість якого в межах 40–70 мкм сприяє проростанню кісткової тканини. Збільшення мікрорухомості до 150 мкм призводить до утворення фіброзної тканини. В експериментальному дослідженні на собаках виявлено, що мікрорухомість титанових імплантатів із покриттям із гідроксилапатиту в межах 500 мкм спричинює формування волокнистого хряща на їхній поверхні через 4 тижні після операції. Утворення кісткової тканини в таких випадках пригнічується. У пацієнтів із низькою кістковою масою порушено ремоделювання кісткової тканини з посиленням остеорезорбції, що, імовірно, може призвести до збільшення відстані між чашкою та кісткою. Це, у свою чергу, підвищить мікрорухомість імплантата і, відповідно, ймовірність утворення на його поверхні фіброзної тканини замість кісткової. Зокрема, у жінок із постменопаузальним остеопорозом і пацієнтів із ревматоїдним артритом підтверджено високий рівень у крові TGF- $\beta$ , прозапального цитокіна, який активує диференціацію остеокластів із попередників через RANKL та призводить до підвищення процесу резорбції кістки.

Це формує питання призначення лікування пацієнтам зі встановленим остеопорозом перед ТЕКС. У одному з клінічних досліджень виявлено, що через 5 років після ТЕКС 64,4 % (125 з 194 осіб) пацієнтів мали остеопороз та лише 29,9 % отримували відповідне лікування. Бісфосфонати уповільнюють втрату кісткової тканини навколо ніжки ендопротеза. Зокрема, золендронава

кислота може знизити перипротезну втрату кісткової тканини в пацієнтів з остеопорозом після ТЕКС у зоні Gruen 1 та зоні Gruen 7. Проте не зменшує міграцію ніжки ендопротеза в перші 3-6 місяців після ТЕКС. Але вплив лікування бісфосфонатами на втрату кісткової тканини навколо чашки повністю незрозумілий.

В експериментальних дослідженнях порівняно різні види пористих металевих матеріалів, які використовують для виготовлення ацетабулярних компонентів за умов нормальної кісткової тканини та в разі моделювання остеопорозу шляхом оваріоектомії. Доведено високі osteointegrative якості різновидів пористих титану і танталу. Проте формування кістки та показник osteointegrative цих матеріалів були нижчими в разі моделювання остеопорозу, ніж у тварин із нормальною будовою кістки, а найбільші руйнівні навантаження витримувала кісткова тканина з імплантатами з пористого танталу. Також опубліковані роботи щодо використання титанових матеріалів для дентальної імплантології в експериментах на моделі з дефіцитом естрогенів (модель остеопорозу/остеопенії) та показано, що за цих умов пригнічується формування губчастої кісткової тканини навколо імплантату в терміни 4-24 тижні після встановлення. Це є важливим для розуміння osteointegrative ацетабулярних компонентів у кульшову западину, яка переважно представлена губчастою кістковою тканиною.

Подальші дослідження в цьому напрямі потребують з'ясування механізмів кісткової перебудови навколо пористих імплантів у пацієнтів зі зменшеною МЦКТ.

## **1.2 Біосумісність полілактидів**

Прогрес у створенні нових матеріалів для медичного застосування значною мірою визначається знанням механізму їх взаємодії з тканинами та органами. В останні роки увагу ортопедів-травматологів привертають синтетичні матеріали, що пов'язано з простотою їх виготовлення на основі хімічної модифікації структури, хорошими osteoconductive якостями,

біосумісністю, а також контрольованою здатністю до остеointegraції, що забезпечує механічні властивості залежно від хімічного складу та технології отримання [6, 44].

Серед таких матеріалів у полі зору фахівців знаходяться полілактиди – рентген-прозорі, прості в стерилізації, що мають після імплантації в кістку різну кінетику біодеградацію залежно від молекулярної маси та деградують до CO<sub>2</sub> та H<sub>2</sub>O – природних продуктів метаболічних процесів, що протікають в організмі [4,8,25,45].

У 1966 році були проведені перші експериментальні дослідження з вивчення біосумісності та перебудови кістки після використання біодегратованих полілактидів [16,36].

В умовах фіксації уламків кісток після переломів у тварин пластинами або гвинтами з полілактиду автори встановили, що цей матеріал нетоксичний, не викликає імунологічних реакцій, характеризується здатністю біодеградувати із заміщенням кістковою тканиною, може бути використаний для фіксації кісток у хворих з остеопорозом. Проте дослідження показали, що їх механічні властивості відносно швидко губляться після імплантації через прискорену біодеградацію [36].

Авторами було зроблено висновок, що, незважаючи на високу біосумісність, відсутність токсичних властивостей, тропність до кісткової тканини, клінічне застосування пристроїв для остеосинтезу, виготовлених з цих полімерів, може бути обмежене через низькі механічні властивості.

Прогрес в галузі використання біорезорбованих матеріалів намітився після створення кополімерів на основі полігліколевої та полілактидної кислот, що показали після імплантації в колінний суглоб здатність до біодеградації та підвищені механічні властивості. [22].

На сьогоднішній день використання в медицині різних модифікацій полілактидів та їх складових полімерних матеріалів схвалено FDA [18].

Біодеградовані полімерні матеріали на основі полілактидів та їх композитів застосовують як фіксуючі пристрої, гвинти, скоби, штифти, стрижні при різних переломах кісток, у тому числі і на тлі остеопорозу [2].

Полілактиди існують в формі двох ізомерів: полі-D-лактид та полі-L-лактид, які відрізняються динамікою біодеградації, з більшим терміном для полі-L-лактиду [19]. Полілактиди є ідеальним біоматеріалом для створення кісткових імплантатів в умовах друкування на 3D-принтері, особливо імплантатів складної форми й різних розмірів [32,38].

За останні роки проведено багато досліджень стосовно використання різних біоматеріалів, що можуть біодеградувати в тканинах організму, бути біосумісними та мати унікальні механічні властивості [4,14].

Найбільша кількість досліджень та використань у клінічних умовах припадає на полілактиди і полігліколіди та їх сополімери [3,4,12,27,28,35,37,43].

Однак у літературі є дані про негативні тканинні реакції деградованих полімерів (зокрема, запальна реакція, остеолізіс навколо імплантату), що є основним недоліком і обмежує їх клінічне застосування. У зв'язку з цим матеріали на основі полілактидів постійно модифікують. Для оцінки впливу на біологічні об'єкти біодеградованих матеріалів, що створюються, проводять експериментальні дослідження з вивчення їхньої поведінки в різних тканинах [13,17]. Низькі механічні властивості комерційних матеріалів, побічні ефекти потребують детального вивчення поведінки біоматеріалів, особливо за умов імплантації в кістку [34]. Для кісткових імплантатів дослідження зазвичай пов'язані з вивченням тканинних реакцій та їх перебудови у губчастій та компактній кістках.

Відома ціла низка чинників, властивих біорозчинним імплантатам, що впливають на його поведінку в тканинах організму, це – хімічний склад, молекулярна маса, орієнтація волокон, концентрація мономерів (для сополімерів), стереоізомерія, матеріальна фаза, конформація, обсяг та якість поверхні, наявність пор, можливі добавки та домішки, метод стерилізації та механізм деградації (ферментний або гідролізний) [12,34].

Поряд із чинниками імплантатів велике значення має ділянка імплантації, тип тканини, навантаження, а також васкуляризація ложа. Більшість експериментальних досліджень проведена після імплантації біоматеріалів у метафізарні дефекти, однак діафізарні дефекти відрізняються васкуляризацією, присутністю стромальних клітин, навантаженням. У зв'язку з цим, необхідні поширені дослідження поведінки біоматеріалів у кістках за різних умов.

### **1.3 Біосумісність трабекулярного титану**

Титан (Ti) і його сплави мають чудову корозійну стійкість і високу біосумісність, що зумовило їх широке використання як матеріал для ортопедичних і стоматологічних імплантатів. В останні роки, поряд з титаном, лідируючі позиції у вертебрології та ендопротезуванні займають і імплантати з танталу [29,30].

Незважаючи на широке використання цих біоматеріалів, роботи з удосконалення імплантатів продовжуються. Одним із напрямків є модифікації поверхні імплантатів (шорсткість, пористість та ін.), а також створення пористих каркасів, що сприяє ранній механічній стабільності за рахунок можливості прямого контакту імплантату з кісткою, тісної адгезії та вrostання клітин та судин у пори [33,46].

Значного прогресу досягнуто при використанні біоміметичних методів моделювання, тобто створення таких композитних наноструктур та матеріалів із заданими властивостями та характеристиками поверхні, на якій, внаслідок процесів взаємодії імплантату з навколишніми тканинами та їх середовищем, можуть утворюватися біологічно активні субстрати [24]. При розробці імплантатів та впровадження їх у клінічну практику головним критерієм оцінки є остеоінтеграція.

Остеоінтеграція - ключове поняття в ортопедії та травматології, оскільки різні неприродні біоматеріали широко використовують при хірургічному лікуванні пацієнтів. Завдяки працям Brånemark та Albrektsson, на основі

результатів дослідження титанових імплантатів у кістці було сформульовано уявлення про остеоінтеграцію. [11,21].

Остеоінтеграція первинно була представлена як прямий контакт між живою кісткою та імплантатом. Пізніше остеоінтеграцію розглядають як структурний, механічний та функціональний зв'язок, яка визначається як залежить від часу процес загоєння, що призводить до жорсткої фіксації алопластичних матеріалів у кістки з їхньою здатністю до функціонального навантаження [31].

Нині уявлення про остеоінтеграцію розширилися. Цей термін був інтерпретований з нової точки зору, тобто остеоінтеграцію можна розглядати як демаркаційну реакцію на стороннє тіло, обумовлене імунітетом і класифіковане як гіперчутливість уповільненого типу (IV типу), яка проявляється як реакція на ліки та сторонні тіла [9,10]. Таким чином, автори розглядають остеоінтеграцію як імуномодулюючий запальний процес, що на ранній стадії сприяє залученню клітин до поверхні імплантату.

Остеоінтеграція – це складний процес, на який можуть впливати багато факторів. Процес остеоінтеграція включає біосумісність матеріалу, дизайн імплантату з особливою увагою на його поверхню та внутрішню структуру, біомеханічні характеристики інтерфейсу «кістка-імплантат», якість матеріалу та умови навантаження.

В останні роки у зв'язку з впровадженням 3D-принтерів розширилися можливості створення імплантатів з різними якостями, у тому числі і заданою структурою поверхні. Саме модифіковані поверхні розглядають як шлях до підвищення остеоінтеграційних якостей імплантатів [11].

Це перспективний напрямок для майбутніх досліджень, оскільки рельєф поверхні та її біохімічна модифікація можуть бути ключовими факторами у цитосумісності та остеоіндуктивних якостях біоматеріалу. [33,42,50].

Організація поверхні та топографія імплантату визначають його остаточну здатність інтегрувати з навколишньою кістковою тканиною [31].

Міграція, адгезія та проліферація клітин на поверхню імплантату, формування тканин є важливими передумовами для ініціювання процесу регенерації кістки та формування інтерфейсу «кістка-імплантат» [51].

Більшість імплантатів, що проходять експериментальні дослідження та використовуються в клінічних умовах, мають пористу структуру, оскільки розмір пори та загальний відсоток пористості є визначальними факторами остеогенезу. Крім того, пористі імплантати дають можливість використовувати антибіотики та біологічно активні речовини для насичення пір та профілактики запалення та стимуляції періімплантаційного остеогенезу [40,48].

На основі проведеного аналізу дентальних імплантатів з включенням пористих матеріалів з розмірами пор 100 мкм, 150 мкм, було визнано, що пори такого розміру є прийнятними для проростання кісткової тканини, проте в інших дослідженнях пори 300 мкм були представлені як ідеальні для підтримки проростання кісткової тканини, і судин всередину матеріалу [47]. Перебіг процесу остеоінтеграції інтерпретують у кількох аспектах, розглядають контактний та дистанційний остеогенез (contact and distance osteogenesis), а також прогнозування довгострокової стабільності імплантату на основі дослідження BIV [23].

Якщо початковий етап остеоінтеграції забезпечує зв'язок у сфері інтерфейсу «імплантат-кістка», то довгостроковий прогноз імплантації, стабільність імплантату залежить від успіху ремоделювання кісткової тканини навколо імплантату на віддалені терміни. Гістологічні дослідження розглядають як золотий стандарт в експериментальних дослідженнях, оскільки вони дають можливість оцінити контактну та дистанційну остеоінтеграцію, а також дати прогноз стабільності імплантату [15].

#### **1.4 Вплив полімолочної кислоти та титанових імплантатів на метаболізм кісткової тканини**

Біодеградуючі полімери на основі полілактиду сьогодні широко використовуються для виготовлення імплантатів [1]. Також відомо, що одним із критеріїв під час вибору імплантатів для ортопедичної хірургії є те, що імплантат не потребує видалення, тобто, повторного оперативного втручання [2, 3]. Біополімери на основі полілактиду вважаються одними із найкращих завдяки їх гарній біосумісності та резорбційним характеристикам. Полімолочна кислота за хімічною структурою є аліфатичним полієфіром, який найчастіше використовується у біомедичній інженерії. Ця органічна сполука має низьку алергенність, низьку токсичність, високу біосумісність та передбачувану кінетику деградації, а також не має впливу на геном [4, 5].

Полімолочна кислота (полілактид) – це біологічний полімер з унікальними властивостями, який був дуже широко вивчений за останні 25 років. Можливість використання пристроїв в організмі людини з мінімальною запальною реакцією та інфікуванням для відновлення змусила дослідників шукати біосумісні матеріали [6, 7]. Властивості біополімерів, такі, як біосумісність та можливість розкладатися збільшують їх потенційне використання у якості імплантів. Ці нові матеріали мають велике значення у медицині, оскільки синтетичні матеріали не відповідають потребам живих систем [8]. Полілактид є одним з найбільш перспективним біополімерів, який використовується у медицині, зокрема, у стоматології та ортопедії як компонент кісткових імплантів [9, 10].

Особливо актуальним питанням сучасної ортопедії і травматології є вплив полімолочної кислоти на кісткову регенерацію, зокрема, про її роль у відновленні пошкодженої кістки як у людини, так і у моделях на тваринах [11, 12]. Відомо, що виповнення кісткового дефекту резорбуючим композитом на основі гідроксиапатиту та полілактиду зменшує деструктивні процеси та пришвидшує формування первинної та вторинної кісткової мозолі [13].

Існують також дані, що присутність полімолочної кислоти у тканинах збільшує життєздатність клітин [14].

В свою чергу, травматизація кістки призводить до активації як процесів синтезу, так і резорбції кісткової тканини, які дозволяють звільнити місце травми від "старої" кістки і відновити дефект за рахунок новосформованої, функціонально повноцінної кісткової тканини. Всі ці процеси регулюються як на рівні організму, так і на локальному рівні за рахунок гормонів і цілої низки речовин білкової природи, велика частина яких відносяться до неколагенових протеїнів кісткового матриксу. Порушення синтезу, чутливості до них клітин-мішеней, уповільнення або прискорення утилізації даних речовин призводить до порушень остеогенезу, які можуть проявлятися у вигляді широкого діапазону клінічних синдромів і хвороб [15]. Таким чином, можна вважати актуальним напрям досліджень щодо визначення в експерименті змін біохімічних маркерів сироватки крові щурів для оцінки перебігу регенерації кісткової тканини після імплантації біополімеру на основі полілактиду.

Поряд із полілактидом успішно використовуються в сучасній клінічній медицині й титанові імплантати, зокрема, в ортопедії, стоматології та щелепо-лицевій хірургії [16–18]. Особливу увагу дослідників привертає питання остеоїнтеграції титанових імплантатів, яка пов'язана з їх впливом на кісткову тканину після введення у кістки, оскільки ремоделювання кістки включає в себе взаємодію між кісткою та імплантатом. Модифікація поверхні імплантатів, як правило, прискорює процеси остеоїнтеграції титанових імплантатів, що неодноразово продемонстровано в експериментах на тваринах [19, 20].

Із розвитком цифрових технологій в медичній інженерії сьогодні використовують 3D-друковані імплантати, що робить актуальним вивчення їх остеоїнтеграції в експериментальних дослідженнях [21, 22]. Було встановлено, що в експерименті на собаках пористі імплантати, надруковані на 3D-принтері, демонстрували високу здатність до остеоїнтеграції та механічну міцність [23].

Таким чином, можна вважати актуальним дослідження щодо визначення динаміки біохімічних маркерів крові, що характеризують стан сполучної тканини кісток після імплантації, у щурів після введення в стегнову кістку полілактиду та 3D-надрукованих імплантатів з пористого та непористого трабекулярного титану.

### **1.5 Біосумісність сталевих імплантатів з алмазоподібним вуглецевим покриттям**

Новим технологічним рішенням захисту тканин, які оточують металеві імплантати, є розробка алмазоподібних покриттів (DLC– diamond like carbon). Відомо, що  $sp^3$ -гібридизація валентних електронів визначає формування тетраедричних зв'язків алмазної структури, а  $sp^2$ -гібридизація – тригональних зв'язків графітової структури. Залежно від співвідношення концентрацій обох типів зв'язку покриття характеризуються безперервним набором механічних, електричних та інших властивостей від алмазу до графіту. Високе відношення  $sp^3 / sp^2$  призводить до алмазоподібних властивостей покриттів. Хоча покриття, нанесені на метал різними методами і складом DLC, широко вивчаються, проблеми, пов'язані з нестабільністю покриттів, високими рівнями залишкового напруження і різної адгезії з кісткою, вимагають експериментальних досліджень новостворених покриттів.

У сфері ортопедії і травматології існує попит на нові перспективні біоматеріали, які могли б замінити або розширити спектр широко використовуваних сплавів металів на основі титану, кобальту, хрому, сталі та інших. Одним із шляхів є розробка та вдосконалення покриттів, що захищають метали від корозії та негативної дії на організм [1, 2]. Аналіз науково-періодичних видань та інформаційних інтернет-ресурсів достовірно свідчить про актуальність створення покриттів, серед яких значне місце посідають алмазоподібні вуглецеві біоматеріали (АВБ) [3-8]. Поєднання високих експлуатаційних характеристик та досить низька собівартість їх виробництва дозволяє впроваджувати DLC у медицину як перспективні матеріали для

створення біосумісних, антибактеріальних, захисних зносостійких функціональних покриттів на металеві зразки. Однак цей матеріал має безліч структурних модифікацій, що відрізняються концентрацією алмазних ( $sp^3$ )- та графітових ( $sp^2$ )-гібридизованих зв'язків атомів вуглецю, концентрацією атомів водню або металевих домішок. Залежно від цих структурних параметрів у широкому діапазоні змінюється структура та властивості покриттів, що синтезуються, що відбивається на їх функціональних характеристиках (міцності, опорі, зносостійкості, адгезії до основи тощо). Проблема оптимізації структурного стану аморфних алмазоподібних плівок є важливим науковим завданням як у вивченні конкретних процесів осадження АВБ покриттів, так і їх практичного застосування в медицині. Біосумісність полікристалічного алмазу та АВБ підтверджена великою кількістю опублікованих результатів експериментальних та клінічних досліджень [4, 9, 10]. Однак, через велику різноманітність структурних станів АВБ покриттів, які можуть бути використані в медицині, необхідне проведення всебічного експериментального дослідження їхньої поведінки в живому організмі на відсутність імунологічних порушень, зокрема реакції на стороннє тіло [11].

В ортопедії та травматології лідируючі позиції займають імплантати з різних металевих сплавів [16, 17]. Розробки щодо їх удосконалення ведуться у двох напрямках: зміна структури поверхні або створення покриттів, що захищають тканини від цитотоксичної дії внаслідок корозійного зношування, що супроводжується міграцією частинок або іонів металів у навколишні тканини. В останні роки активно проводиться пошук, розробка та дослідження різних покриттів на металеві імплантати, які широко використовують у ортопедії та травматології. У зв'язку з цим велике значення мають доклінічні дослідження біоматеріалів на тваринах [18, 19].

Одним із напрямків є розробка та оцінка АВБ плівок як покриття на металеві частини ендопротезів. Вони мають унікальне поєднання міцності, порівнянної із міцністю алмазу, високу зносостійкість та корозійну стійкість, низький коефіцієнт тертя, хімічно інертні, біосумісні, відрізняються високим

електроопіром [3], що розширює можливості їх використання в ортопедії та травматології.

Основним показником взаємодії кісткової тканини та імплантату є остеointegraція. На сьогоднішній день остеointegraцію розглядають як стабільність імплантату при функціональних навантаженнях, відсутність рухливості імплантату в ложі, формування кістки та її перебудова залежно від поверхні імплантату без включення сполучної тканини, збереження кістки та кісткового мозку [20]. Однак, незважаючи на розробку методів візуалізації остеointegraції за допомогою мікрокомп'ютерної томографії [15] та ультразвукової діагностики [21], золотим стандартом для аналізу остеointegraції є гістологічні дослідження з оцінкою частки кісткової тканини серед тканин, що оточують імплантат [15].

## 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

### 2.1 Дослідження полілактиду в експериментальних дослідженнях

Полілактиди існують в формі двох ізомерів: полі-D-лактид та полі-L-лактид, які відрізняються динамікою біодеградації, з більшим терміном для полі-L-лактиду. Для виготовлення імплантатів використано полілактид, що являє собою продукт полімеризації L- і D-форм лактиду (співвідношення від 24:1 до 32:1). Імплантати у вигляді гвинтів створені за допомогою персонального 3D-принтера «Ultimaker3» (рис. 2.1). Технологія друку – методом наплавлення, товщина шару від 0,1 мм до 0,2 мм.

Експериментальні дослідження на міцність зразків з полілактиду (Ingeo™ Biopolymer 4032D) були проведені у “Науково-випробувальному центрі "Надійність" Національного технічного університету України "КПІ ім. Ігоря Сікорського”.

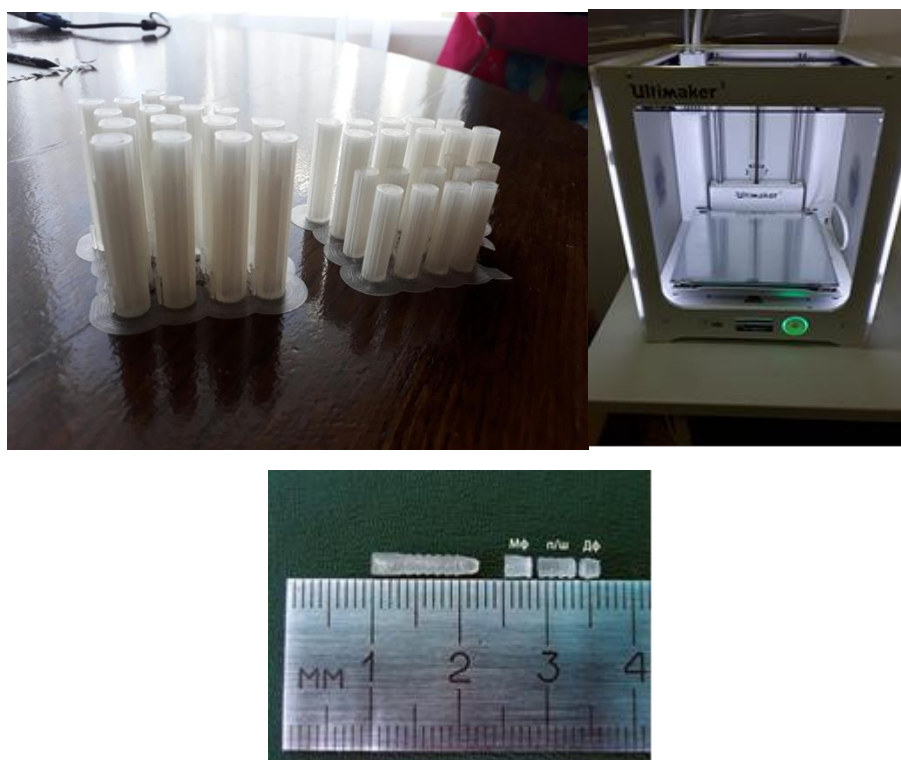


Рисунок 2.1 – Зовнішній вигляд 3D-принтера та надрукованого з полілактиду гвинта.

Випробування зразків на міцність проводили під впливом трьох видів навантаження: на розтяг, стиск та згин. Випробування проводили згідно діючих стандартів [4,5].

Випробування на розтяг та стиск проводили на випробувальній машині TIRATEST-2300, на згин – TIRATEST-2151. Вимірювання величини деформації зразків здійснювали за допомогою мікрометра з цифровою індексацією відліку.

Випробування на розтяг (рис. 2.2) проводили на 8 зразках з полілактиду діаметром 10 мм і довжину 50 мм.

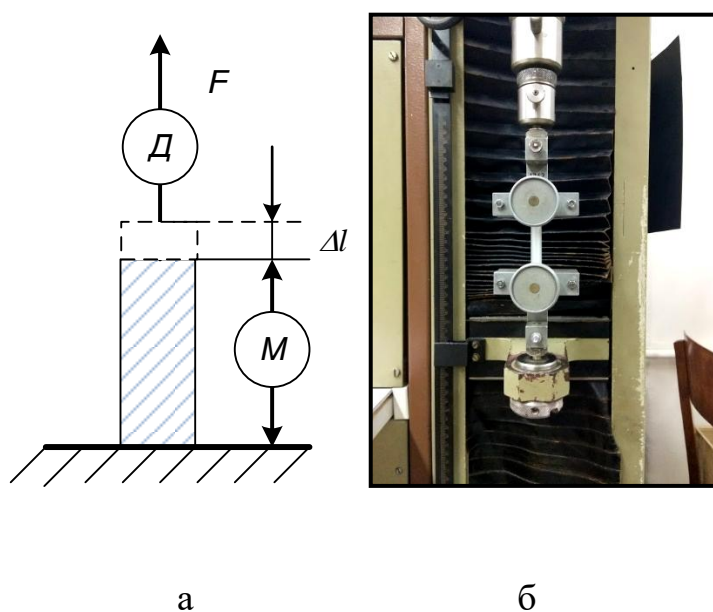


Рисунок 2.2 – Випробування зразків з полілактиду на розтяг: а – схема експерименту; б – зразок на випробувальному стенді.

Випробування на стиск (рис. 2.3) проводили на 20 зразках з полілактиду діаметром 10 мм і довжиною 25 мм.

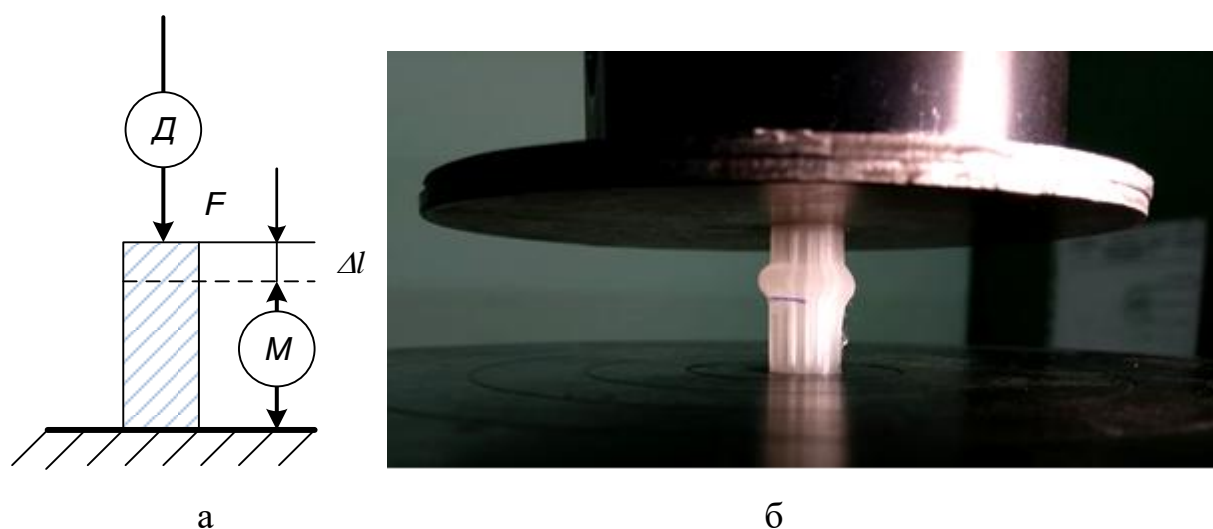


Рисунок 2.3 – Випробування зразків з полілактиду на стиск:  
а – схема експерименту; б – зразок на випробувальному стенді.

На схемі (рис. 2.3 а) та на всіх інших схемах: Д – динамометр; М – мікрометр; F – сила навантаження;  $\Delta l$  – величина деформації зразка.

Випробування на згин (рис. 2.4) проводили на 20 зразках з полілактиду діаметром 10 мм та довжиною 50 мм. Відстань між опорами при проведенні випробувань дорівнювала 35 мм.

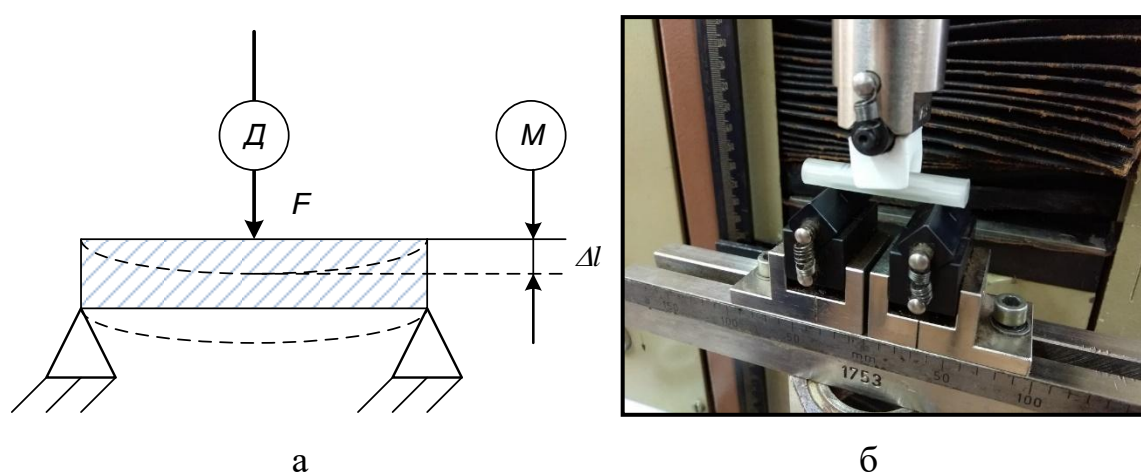


Рисунок 2.4 – Випробування зразків з полілактиду на згин:  
а – схема експерименту;  
б – зразок на випробувальному стенді.

В процесі випробувань навантаження на зразки збільшували поступово з постійною швидкістю до повного руйнування зразка. Фіксували величину навантаження в момент руйнування зразка та величину його деформації.

При обробці результатів випробувань зразків розраховували величину межі міцності на розтяг та стиск за існуючими формулами [4, 5, 10].

За результатами експериментальних випробувань був проведений статистичний аналіз отриманих даних. Аналіз проводили методами описової статистики (середнє та стандартне відхилення). Порівняння 2-х груп виконували за допомогою Т-тесту для незалежних вибірок, а 3-х – за допомогою дисперсійного аналізу з апостеріорним тестом Дункана.

## **2.2 Математичне моделювання роботи системи «кістка-імплантат» у разі використання накісткових пластин з кутовою стабільністю та імплантатів з полімолочної кислоти**

Для математичного моделювання обрано дві системи «кістка-імплантат» з трьохфрагментарним переломом плечової кістки за класифікацією Neer (тип 11-C1 за класифікацією АО / ОТА):

- накістковий металлоостеосинтез пластиною з кутовою стабільністю PHILOS і 3,5 мм блокуючими кортикальними і спонгіозними гвинтами з нержавіючої сталі без імплантатів;

- накістковий металлоостеосинтез пластиною з кутовою стабільністю PHILOS і 3,5 мм блокуючими кортикальними і спонгіозними гвинтами з нержавіючої сталі з додатковим армуванням фрагмента головки плечової кістки двома імплантатами з полімолочної кислоти (PLA - полілактид Ingeo™ Biopolymer 4032D). Нами запропоновано використовувати полілактид (PLA) Ingeo™ Biopolymer 4032D для попередження вторинного зміщення фрагментів головки плечової кістки і перфорації її фрагментів гвинтами. Армування головки плечової кістки цим матеріалом забезпечує заповнення пустот і підтримку суглобової поверхні протидіючи її колапсу. Модель

плечової кістки побудована за 3D скануванням композитної моделі #3404 лівої плечової кістки фірми «Sawbones» (Europe AB, Мальме, Швеція) [38], а модель трьохфрагментарного перелому аналогічна моделі в роботі.

У той же час, можливості сучасних адитивних технологій дозволяють створювати структурні пористі імплантати з PLA. Солідні імплантати з PLA у вигляді суцільного циліндра мають постійну площу поверхні, яка з часом розчинення імплантату зменшується, але, незважаючи на це збільшує час розсмоктування PLA в кістки пацієнта. Тому було проведено біомеханічний аналіз розподілу напружень в системі «кістка-імплантат» у разі застосування імплантата PLA у вигляді циліндра з заокругленням одного кінця циліндра радіусом рівним половині діаметра, що має всередині гратчасті порожнини. Адитивні технології (3D друк) дозволяють виготовити імплантат даної форми, що збільшує площу контакту імплантату PLA.

Виконано експериментальне дослідження, в якій оцінювалися:

- а) жорсткості системи «кістка-фіксатор» для різних випадків навантаження;
- б) значення максимальної сили при якій відбувається руйнування кістки для найбільш несприятливого випадку навантаження і відповідної деформації;
- в) величина енергії деформування, що витрачена для руйнування кістки по зонам і руйнування моделі «кістка-фіксатор».

В роботі для всіх матеріалів при моделюванні використана ізотропна лінійна модель з наступними фізико-механічними характеристиками: для кортикальної кістки - модуль Юнга  $E = 12,65$  ГПа, коефіцієнт Пуассона  $\nu = 0,3$ , щільність  $\rho = 1640$  кг / м<sup>3</sup>, допустиме напруження  $[\sigma] = 157$  МПа; для спонгіозної кістки -  $E = 47$  МПа,  $\nu = 0,48$ ,  $\rho = 200$  кг / м<sup>3</sup>,  $[\sigma] = 3,9$  МПа; для імплантату з полімолочної кислоти (PLA) -  $E = 1,28$  ГПа,  $\nu = 0,36$ ,  $\rho = 1\,252$  кг / м<sup>3</sup>,  $[\sigma] = 70$  МПа; для сталі EN14301 -  $E = 200$  ГПа,  $\nu = 0,28$ ,  $\rho = 7800$  кг / м<sup>3</sup>,  $[\sigma] = 220,0$  МПа [1,].

Для трьохвимірного моделювання системи «кістка-імплантат» використана програма SolidWorks 2019 SP 1.0 с подальшим математичним

модельованням методом кінцевих елементів і аналізом напружено-деформованого стану в пакеті прикладних програм Ansys 2017 (ANSYS, Inc., Canonsburg, PA, USA) [12]. Моделі досліджуваних систем «кістка-імплантат» представлені на рис. 2.5.

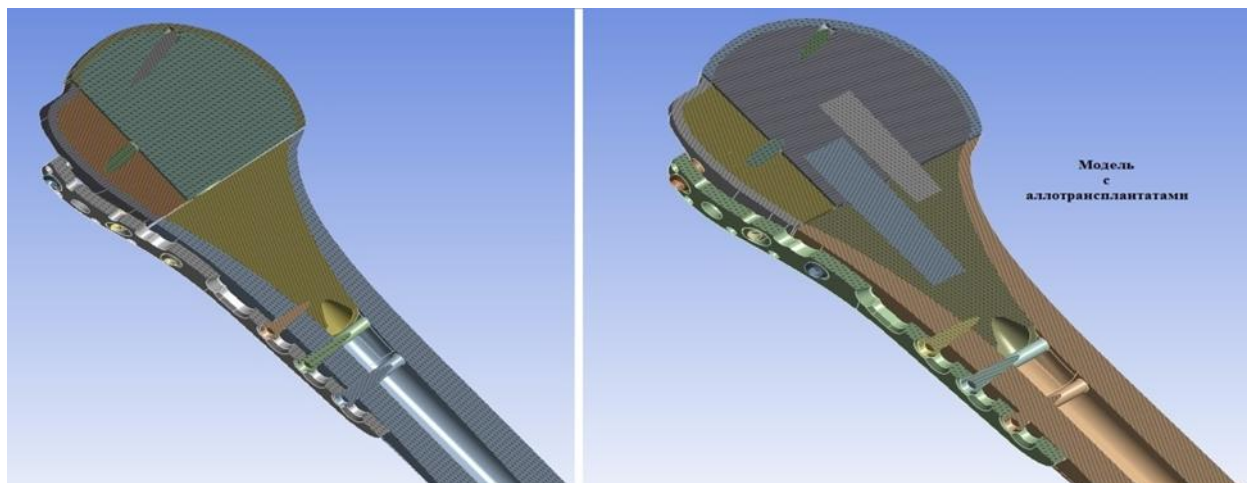


Рисунок 2.5 – Моделі систем «кістка-імплантат»: а) трьохфрагментарний ППВПК і металлоостеосинтез пластиною PHILOS; б) трьохфрагментарний ППВПК і металлоостеосинтез пластиною PHILOS з імплантатами з PLA.

Для аналізу використаний наступний розрахунковий випадок: обидві моделі були нахилені на  $52,5^\circ$  до вертикалі аналогічно роботі і до суглобової поверхні прикладена розподілене навантаження з результируючою силою в 543 Н (рис. 2.6). Кінець плечової кістки зафіксований в просторі.

Розглянутий розрахунковий випадок наближено повторює фізіологічні навантаження на проксимальну частину плечової кістки згідно з даними роботи.

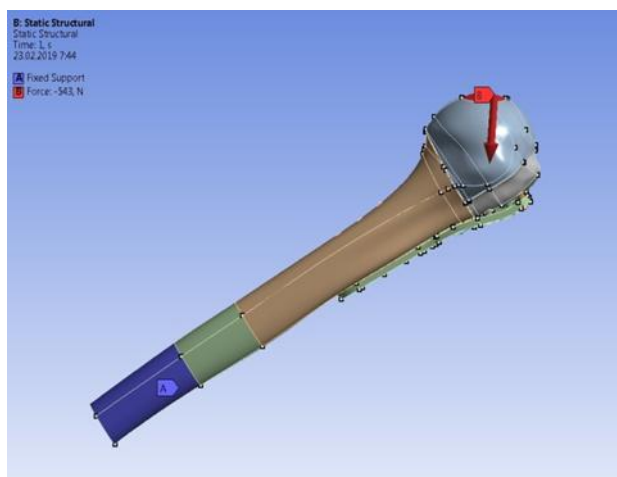


Рисунок 2.6 – Розрахункова навантажень і закріплень.

Для вирішення завдання виконано побудову кінцево-елементної сітки з розміром сторони тетраедра в 1 мм. На рис. 2.7 представлена кінцево-елементна модель накісткового металоостеосинтеза пластиною з кутовою стабільністю PHILOS і 3,5 мм, що блокується кортикальними і спонгіозними гвинтами з нержавіючої сталі без імплантатів PLA.



Рисунок 2.7 – Кінцево-елементна модель.

Також змодельована пластина з кутовою стабільністю PHILOS (з нержавіючої сталі), трьохфрагментарний перелом ППВПК з використанням або 2-х солідних, або 2-х пористих імплантатів PLA з ґратчастими порожнинами. На рис. 2.8 представлені фрагменти 3D моделі системи «кістка-

імплантат» з різними імплантатами PLA. У моделі з модифікованими пористими імплантатами PLA додатково враховано вплив плазми крові у вигляді заданого всередині порожнин модифікованого циліндра тиску рівного 8 кПа.

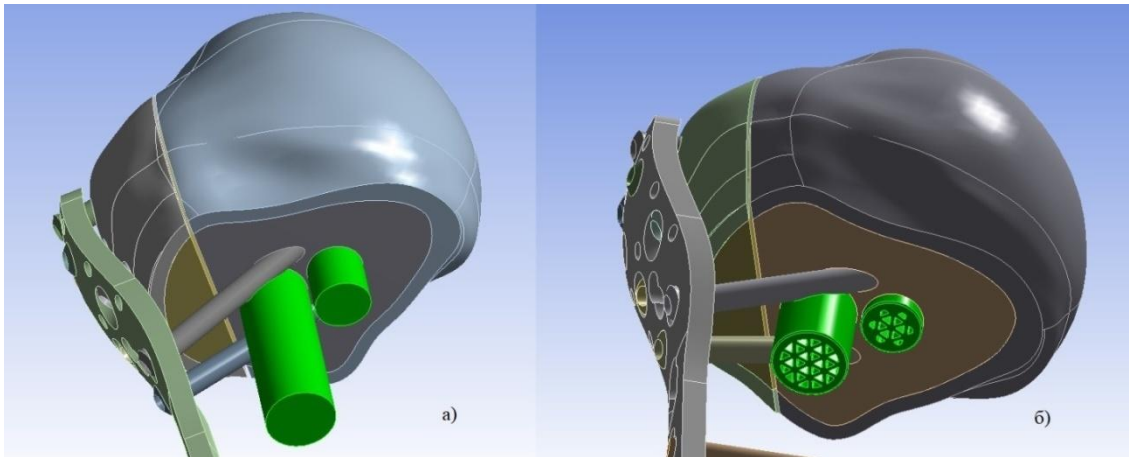


Рисунок 2.8 – Фрагменти системи «кістка-імплантат»: а) з циліндричними солідними 3D імплантатами PLA; б) з модифікованими циліндричними пористими 3D імплантатами PLA.

Оцінка напружено-деформованого стану моделей «кістка-імплантат» виконана за допомогою порівняння еквівалентного напруження по Мізесу для різних елементів з'єднання і частин кістки.

### **2.3 Експериментальне моделювання на тваринах із застосуванням імплантатів з полілактиду**

Експериментальні дослідження з використанням тварин проводили в атестованих підрозділах інституту – відділі трансплантології та експериментального моделювання з експериментально-біологічною клінікою (Свідоцтво про відповідність системі вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0020/2019 від 8 лютого 2019 р., чинно до 8 лютого 2022 р.); відділі лабораторної діагностики та імунології з клінічною діагностикою (Свідоцтво про відповідність системі вимірювань вимогам ДСТУ ISO

10012:2005 № 01-0019/2019 від 8 лютого 2019 р., чинно до 8 лютого 2022 р.), лабораторії морфології сполучної тканини (Свідоцтво про відповідність системі вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0021/2019 від 8 лютого 2019 р., чинно до 8 лютого 2022 р.).

Експериментальні дослідження проведено з дотриманням міжнародних та національних вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986), Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.), Наказом МОНмолодьспорт України «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (№ 249 від 01.03.2012 р.), а також відповідно до стандарту ДСТУ EN ISO 10993-6:2015 «Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 6. Випробування на локальні ефекти після імплантації». План експериментальних досліджень ухвалено комітетом з біоетики при ДУ «ІНХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (протокол № 191 від 22.04.2019 року).

У роботі використані нелінійні білі щури-самці 6-місячного віку з популяції експериментально-біологічної клініки ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України». Хірургічні втручання виконано в умовах асептики й антисептики під загальним знеболюванням (кетамін, 50 мг/кг живої маси, внутрішньом'язово). Для виведення тварин з експерименту обраний спосіб декапітації (під відкритим інгаляційним наркозом діетиловим ефіром) у зв'язку з необхідністю отримання крові для подальших клінічних та біохімічних досліджень.

Експериментальні дослідження проведені у двох серіях.

У першій серії використано 35 щурів, яким для заповнення стандартних дірчастих дефектів застосовані 3D-друковані імплантати з полілактиду Ingeo™ Biopolymer 4032D (NatureWorks LLC) з метою вивчення остеointegraції, біосумісності та біодеградації цього матеріалу в різних за складом ділянках кістки (компактній та губчастій) на ранніх та віддалених

строках дослідження. Тварин виводили з експерименту на 15 діб та 1,3,6, 9 місяців після операції (по 7 тварин на кожний строк). Додатково було використано 3 інтактних щури для отримання контрольних значень досліджуваних біохімічних та клінічних показників.

Досліджуваний полілактид являє собою продукт полімеризації L- і D-форм лактиду (співвідношення від 24:1 до 32:1) [34,39]. За допомогою персонального 3D-принтера «Ultimaker<sup>3</sup>» (технологія друку методом наплавлення, товщина шару біополімеру 0,1-0,2 мм) створені гвинти, з яких були виготовлені імпланти для заповнення ними стандартних дірчастих дефектів у дистальному метадіафізі та середній частині діафіза стегнових кісток щурів (рис. 2.9). Порівняльне дослідження проведено в двох групах у відповідності з ділянкою імплантації зразка полілактиду:

- 1-ша група – моделювання дефекту в метадіафізі стегнової кістки;
- 2-га група – моделювання дефекту в діафізі стегнової кістки.

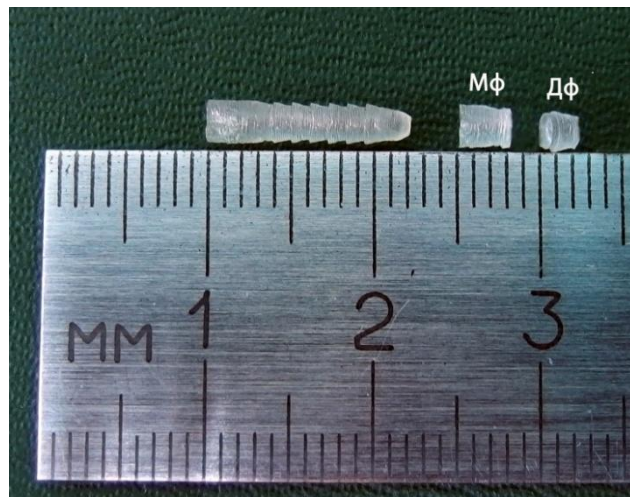
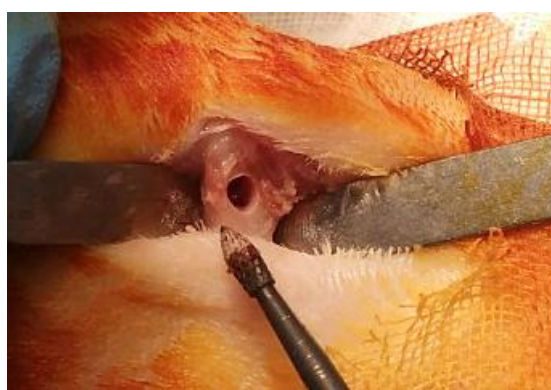


Рисунок 2.9 — 3D-друкований із полілактиду гвинт, з якого виготовлені зразки імплантів для заповнення стандартних дірчастих дефектів у метадіафізі (Мф) та діафізі (Дф) стегнової кістки щурів.

*Техніка виконання хірургічного втручання.* Після гоління шерсті на обох тазових кінцівках й оброблення антисептиком Бетадин<sup>®</sup> передньо-

латеральним доступом у дистальному метадіафізі лівої стегнової кістки за допомогою стоматологічного бора моделювали дірчастий дефект діаметром 2 мм та глибиною 3 мм, у середній частині діафіза правої стегнової кістки – діаметром 2 мм та глибиною 2 мм. Дефекти струминно обробляли антисептиком Декасан<sup>®</sup> та імпантували досліджуваний зразок відповідного розміру (рис. 2.10). Після місцевої обробки антибіотиком Біцилін<sup>®</sup>-3 м'язи та шкірну рану пошарового зашивали одиночними вузловими швами, ділянку хірургічного втручання обробляли антисептиком Бетадин<sup>®</sup>.



а



б



в

Рисунок 2.10 — Стандартний дірчастий дефект, створений у метадіафізі стегнової кістки щура (а) та зразки 3D-друкованих із полілактиду імплантатів, введених у дефект у метадіафізі (б) і діафізі (в).

#### **2.4 Експериментальне моделювання на тваринах із застосуванням імплантатів з титану та танталу**

У другій серії використано 62 щурів, яким для заповнення стандартних дірчастих дефектів у дистальному метафізі застосовані 3D-друковані титанові імплантати з різною структурою поверхні (непористою та пористою) з метою вивчення остеоінтеграції та біосумісності цього матеріалу у порівнянні з танталовими імплантатами, використаними в якості контролю. Щурів виводили з експерименту на 7, 14, 30 та 90 добу після операції (по 5-6 тварин на кожний строк дослідження). Додатково було використано 5 інтактних щурів для отримання контрольних значень досліджуваних біохімічних показників.

Титанові імплантати були виготовлені за допомогою 3D-принтера «Arcam EBM Q20 plus» (Arcam a SE Additive Company, Швеція) та титанового порошку марки Ti6Al4V (виробник ТОВ «Виробниче підприємство «ДЕБОРА-ЕЛЕКТРО», Дніпро, Україна). Два типи імплантатів різнилися структурою поверхні – були шорсткі (не пористі) та різьблені (пористі). Порівняльне дослідження проведено в двох дослідних групах та одній контрольній групі.

Групи щурів в експерименті відповідно досліджуваним імплантатам:

1-ша група (дослід 1) – титан трабекулярний непористий (довжина 3 мм, діаметр 2 мм);

2-га група (дослід 2) – титан трабекулярний пористий (довжина 3 мм, діаметр 3 мм);

3-я група (контроль) – тантал трабекулярний (довжина – 3 мм, діаметр – 2 мм, виготовлено з матеріалу Tantalum Trabecular Metal чашки ендопротеза Zimmer, США).

Хірургічне втручання було таким самим як у першій серії експерименту в разі імплантації досліджуваних зразків у дефект дистального метадіафіза лівої стегнової кістки (рис. 2.11).



а

б

в

Рисунок 2.11 — Стандартний дірчастий дефект, створений у метадіафізі стегнової кістки щура та досліджувані види зразків: а) 3D-друкований титановий імплантат з шорсткою поверхнею (непористою); б) 3D-друкований титановий імплантат з різьбленою поверхнею (пористою); в) імплантат з танталу трабекулярного.

## **2.5 Експериментальне дослідження формування кісткової тканини навколо чотирьох типів металевих пористих імплантатів, виготовлених за допомогою 3D друку за умов наявності остеопорозу**

Дослідження формування кісткової тканини навколо чотирьох типів металевих пористих імплантатів виконали на 56 білих лабораторних самках щурів віком 6 місяців на початок експерименту зі середньою масою тіла ( $300 \pm 25$ ) г.

Щурів випадковим чином розподілили до однієї з двох груп: контрольна та група оваріоектомії. Хірургічні втручання виконували під загальною внутрішньом'язовою анестезією — кетамін 50 мг/кг. Оваріоектомію виконано 28 тваринам: через невеликий (до 1,5 см) поперечний розріз шкіри нижньої третини живота, після відокремлювання шкіри від очеревини, із міжм'язового бічного доступу пінцетом виділяли роги матки, перев'язували їх шовною ниткою та відсікали (методику відтворено за Park і співавт. [133]). Рану пошарово зашивали. Оскільки оваріоектомію у щурів найчастіше використовують для моделювання постменопаузального остеопорозу,

методика є добре відомою і легко відтворюваною, а структурні зміни у губчастій і компактній кістці описані в багатьох роботах і класифіковані як остеопоротичні, ми не проводили додаткових досліджень для їхнього доведення. У контрольній групі оваріоектомію не виконували.

Через 3 міс після оваріоектомії, коли розвилися остеопоротичні зміни в кістковій тканині, щурам обох груп (і контрольної, і після оваріоектомії) в дистальний метафіз стегнової кістки імплантували чотири пористі матеріали:

- TANTALUM – пористий танталовий Trabecular Metal (Zimmer, Warsaw, IN, USA);
- TTM (AK Medical, Beijing, China);
- CONCELOC (Smith & Nephew, Memphis, TN, USA);
- ATLANT (TITAN-MED, Kyiv, Ukraine).

Останні три матеріали виготовлені з титанового сплаву Ti6Al4V з використанням адитивних технологій. Усі використані матеріали були порівнянні за пористістю — 80 % або вище. TANTALUM має модуль пружності 3 ГПа, який дорівнює показникам модулю пружності між компактною та губчастою кістковою тканиною та є подібним до субхондральної кістки. Модуль пружності інших трьох матеріалів становив 12,9 ГПа для TTM 4,3 ГПа для CONCELOC і 113 ГПа для ATLANT. Матеріали для виготовлення імплантатів (діаметр 2,5 мм, висота 3 мм) отримані від компаній-виробників.

Хірургічні втручання з імплантації досліджуваних зразків виконані в асептичних умовах під загальним знеболюванням (кетамін 50 мг/кг). Шорстку на лівій нижній кінцівці в ділянці колінного суглоба голили, шкіру обробляли розчином Бетадину, після чого виконували розріз шкіри та через латеральний доступ досягали до дистального метафіза стегнової кістки. Потім за допомогою стоматологічного бору відтворювали транскортикальний дефект (діаметр 2,5 мм, глибина 3 мм) (рис. 2.12 а, б).

Підготовлені імплантати (TANTALUM, TTM, CONCELOC та ATLANT) розміщували в дефектах з використанням «press-fit» технології. Рану було

оброблено антибіотиком та пошарово зашито. Безпосередньо після операції всім тваринам виконували контрольну рентгенографію (рис. 2,12 в) для перевірки розташування імплантатів та полегшення подальших гістологічних досліджень.

Евтаназію щурів виконали на 45-у добу після імплантації зразків за допомогою летальної дози тіопенталу натрію (90 мг/кг внутрішньом'язово) та виконували гістологічний аналіз матеріалу (рис. 2,12 г). Цей термін спостереження було обрано через те, що іншими дослідниками виконано подібні експериментальні дослідження з саме такими термінами, а також згідно з результатами попереднього дослідження, виконаного в ДУ «ПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», де встановлено, що протягом цього періоду (45 діб) у щурів за нормальних умов ділянка дефекту в дистальному метафізі стегнової кістки загоюється, замінюючись новоутвореною зрілою кістковою тканиною.

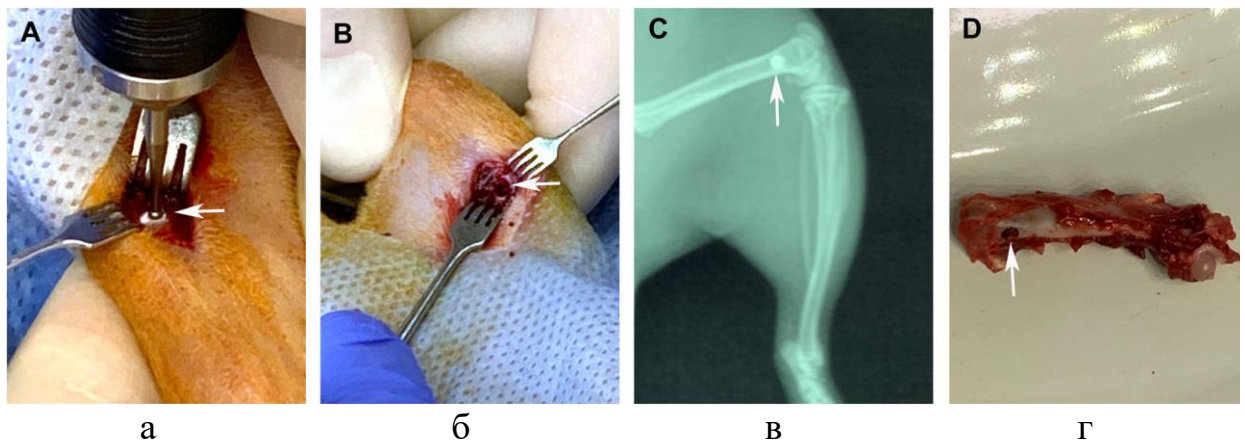


Рисунок 2.12 – Відтворення дефекту (стрілка) в дистальному відділі стегнової кістки щура (а). Відтворений дефект (стрілка) (б). Рентгенограма стегнової кістки щура з імплантатом (стрілка) безпосередньо після хірургічного втручання (в). Стегнова кістка щура після евтаназії з наявним в кістці імплантом через 45 діб після операції (стрілка) (г).

## 2.6 Гістологічні дослідження

Для гістологічного дослідження в щурів виділяли прооперовані стегнові кістки, очищували їх від м'яких тканин і фіксували у розчині нейтрального формаліну з масовою часткою 10 %, декальцинували у розчині мурашиної кислоти з масовою часткою 10 %, з кісток щурів другої серії видаляли металеві імплантати, потім обробляли за стандартною методикою із заливанням целоїдином [7]. Зрізи виготовляли у фронтальній площині на санному мікроскопі Reichert, забарвлювали гематоксиліном та еозином, а також пікрофуксином за Ван - Гізоном.

Структуру тканин навколо досліджуваних імплантатів аналізували у світловому мікроскопі Olympus VX63 (Japan) щонайменше в трьох гістологічних зрізах від кожної тварини.

Для морфометричного оцінювання остеоінтеграції імплантатів застосовували планіметричну окулярну сітку. В полі зору світлового мікроскопа MICROS (Австрія) при збільшенні 100 та за допомогою програмного забезпечення камери ДСМ 800 (Україна) з виведенням зображення на комп'ютер окремо підраховували кількість точок (перетинів сторін квадратів сітки), що припадали на периметр імплантата у кістковому ложі (область періосту не враховували) та на кісткову тканину на межі з імплантатом. Показник останньої, представлений у відсотках від показника периметра імплантата, є індексом остеоінтеграції [1]. Отримані дані представлено у вигляді середнього значення (M) та стандартної похибки (m).

## **2.7 Біохімічні дослідження сироватки крові щурів після імплантації 3D-надрукованих імплантатів з полілактиду, трабекулярного титану**

Біохімічні показники крові щурів після імплантації біополімеру на основі полілактиду у стегнову кістку. Тваринам проводили імплантацію штифтів з L-полімолочної кислоти у стегнову кістку. Експеримент було проведено на 38 щурах-самцях, вік тварин – 4,5 місяці. На кожному терміні спостереження у щурів (n=7) відбирали кров для дослідження – на 15, 30, 90, 180 та 270 добу після імплантації. Контрольну групу тварин склали інтактні

щурів ( $n=3$ ). Тваринам проводили загальний клінічний (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити і лейкограму) та біохімічний аналізи крові. В сироватці крові щурів досліджували активність АлАТ, АсАТ і ГГТП, глюкозу, загальний білок, сечовину, креатинін та загальний білірубін, а також вміст глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів, активність лужної фосфатази та загальний кальцій [1, 2].

Дослідження біохімічних маркерів сполучної тканини в крові щурів після імплантації 3D-надрукованих імплантатів з трабекулярного титану. В експерименті було використано 62 щурів-самців віком 6–7 місяців на початку експерименту. Всі маніпуляції та тваринах було виконано із дотриманням біоетичних вимог згідно «Європейської конвенції про захист домашніх тварин» (1987), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), а також «Загальних принципів експериментів на тваринах», схвалених V Національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), наказу МОН України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Експериментальні дослідження було розглянуто і схвалено комітетом з біоетики ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (протоколи № 190 від 08.04.2019 р. та № 191 від 22.04.2019 р.).

Експериментальна модель полягала у тестуванні *in vivo*.

3D-надрукованих імплантатів з титану шляхом імплантації дослідного зразка у дірчастий дефект у дистальному метафізі стегнової кістки під загальною анестезією. Всього в експерименті було використано 62 щурів, в кожній групі – по 5 тварин, інтактна група додатково складала 5 тварин. Тваринам після імплантації дослідних і контрольних зразків на 7, 14, 30 та 90 діб було проведено евтаназію шляхом декапітації під відкритим інгаляційним наркозом діетиловим ефіром із подальшим отриманням крові для біохімічних досліджень. В сироватці крові щурів визначали наступні біохімічні показники: глікопротеїни, хондроїтинсульфати, загальний кальцій та лужна фосфатаза [1, 2].

Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп тварин у динаміці проводилося за непараметричним критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів [3].

Методи, за якими визначали біохімічні показники крові:

— вміст глікопротеїдів за модифікованим методом О.П. Штенберга та Я.Н. Доценко (реакція з молібдатом амонію у сірчанокислотному середовищі);

— вміст хондроїтинсульфатів за методом Nemeth–Csoka у модифікації Л.І. Слущького (реакція з риванолом);

— вміст загального білка біуретовим методом за допомогою набору

— вміст кальцію потенціометричним методом з використанням аналізатора електролітів АЕК-01;

— активність лужної фосфатази кінетичним колориметричним методом за допомогою набору «ALP–DEA–DAC» («DAC–SpectroMed», Молдова);

Дослідження виконані з використанням електрофотокolorиметру «КФК-3» та аналізатора біохімічного «GBG STAT FAX 1904 Plus».

## **2.8 Статистичні методи**

Нормальність розподілу отриманих гістоморфометричних показників перевіряли з використанням методу аналізу Колмогорова-Смірнова. Порівняння результатів різних груп виконували за методом t-критерій Стьюдента (порівняння двох груп). Різницю вважали статистично значущою за умови якщо  $p < 0,05$ .

## **2.9 Клінічна апробація використання адитивних технологій 3D друку**

Проведено вивчення анатомо-функціональних результатів оперативного лікування пацієнтів 102 пацієнтів віком від 50 років з остеопорозом з трьох- та чотирьохфрагментарними ППВПК за класифікацією Neer або типу АО/ОТА 11-В, 11-С. Усі пацієнти було розподілені на три групи.

У першій групі (I) 50 пацієнтам віком від 50 до 76 років (16 чоловіків та 34 жінок) у період 2009-2022 рр. виконано відкриту репозицію, накістковий металоостеосинтез пластиною PHILOS. У 32 пацієнтів – трьохфрагментарний перелом за класифікацією Neer (АО/ОТА 11-В) та у 18 – чотирьохфрагментарний (АО/ОТА 11-С). У 4-х пацієнтів I групи внаслідок несприятливого результату ORIF (відсутності ознак консолідації, міграцією металоконструкції з розвитком аваскулярного некрозу головки плечової кістки) виконано RTSA (UNIC, Evolutis, France) у термін від 6 до 12 міс. після первинного оперативного втручання.

У другій групі (II) у період 2015-2022 рр. 44 пацієнтам з остеопорозом віком від 50 до 78 років (8 чоловіків та 36 жінок) виконано відкриту репозицію та накістковий металоостеосинтез пластиною PHILOS з використанням 3D PLA імплантатів [14,15, 29]. У 32 пацієнтів діагностовано трьохфрагментарний перелом за класифікацією Neer (АО/ОТА 11-В) та у 6 – чотирьохфрагментарний (АО/ОТА 11-С).

В третій групі (III) 8 пацієнтам (2 чоловіків та 6 жінок) в період з 2020 р. по 2022 р. проведено первинне RTSA розробленим тотальним реверсивним ендопротезом [30]. Показанням у всіх випадках до проведення RTSA був перелом типу АО/ОТА 11-В (2 пацієнта) та у 6 – перелом типу АО/ОТА 11-С на фоні вираженого остеопорозу.

У перед- та післяопераційному періоді всім пацієнтам проводили стандартну клінічну оцінку та рентгенографію. Спіральну комп'ютерну томографію проводили в деяких випадках при багатофрагментарних переломовивихах, для визначення дефекту суглобової поверхні. Ступінь виразності остеопорозу оцінювали за рентгенограмами плечової кістки у передньозадній проекції з обчисленням кортикального індексу (КІ) [31,32].

Рентгенографічне стандартне дослідження проксимального відділу плечової кістки у 2-х проекціях виконувалось через 1, 3, 6, 12 місяців. Результати лікування оцінювали за системою Constant-Murley Shoulder Score через 3, 6 та 12 місяців після хірургічного втручання [33].

Усі операції виконувались у положенні «пляжного крісла» під загальною та провідниковою анестезією. У всіх пацієнтів забезпечувався інтраопераційний рентгенконтроль за допомогою C-arm. У 85 пацієнтів було використано дельтопекторальний доступ, а у 23 - передньолатеральний доступ.

У пацієнтів II групи в більшості випадків використовували два пористих 3D PLA імплантати діаметром 8 або 10 мм та довжиною від 20 до 45 мм. При вираженому остеопорозі ( $KI \leq 0,29$ ) [31,32] та великому діаметрі каналу плечової кістки (понад 15 мм) третій 3D PLA імплантат діаметром від 12 мм до 15 мм попередньо імплантували в канал як опору для двох інших. У ряді випадків, при значному посттравматичному дефекті спонгіозної тканини головки плечової кістки простір між 3D PLA імплантатами додатково заповнювали алокісткою – кортикально-губчастим гранулятом «ОМС-А-КГГ» кісткового банку ГУ «Інституту патології хребта та суглобів. проф. М.І. Ситенко НАМН України».

У випадку первинного або ревізійного RTSA використовувався стандартний дельтопекторальний доступ. Імобілізація у пов'язці Дезо – від 4 тижнів до 6 тижнів з можливістю коливальних і маятникових рухів у плечовому та ліктьовому суглобах з невеликою амплітудою від  $10^\circ$  до  $20^\circ$ . Вакуумний дренаж проводився протягом від 24 годин до 48 годин. Активні рухи у ліктьовому суглобі дозволяли виконувати на 2 або 3 добу після операції, пасивні рухи у плечовому суглобі на 3 або 5 добу. Активні рухи у плечовому суглобі дозволяли, як правило, через 4 тижні після операції, а при значних посттравматичних дефектах головки плечової кістки та вираженому остеопорозі ( $KI \leq 0,29$ ) – через 6 тижнів.

Пацієнтам III групи проведено хірургічне втручання з використанням розробленого реверсивного тотального модульного ендопротезу плечового суглоба [30]. За основу вдосконалення конструкції ендопротезу покладні завдання:

- підвищити стабільність фіксації в кістці;
- збільшити довговічність її роботи;
- підвищити термін роботи пари тертя для попередження можливого розвитку асептичної нестабільності внаслідок зносу поліетилену вкладишу.

Використання адитивних технологій дозволяє друкувати із заданою пористістю частини ендопротезів складних геометричних форм. В ендопротезі, запропонованому авторами, гленоїдальна опорна пластина надрукована на 3Д принтері з титанового порошку (аналог ВТ-5) та має центральний стрижень, покритий конусоподібними ребрами та порами з довжиною ребра пори від 350 мкм до 500 мкм. Поверхня гленоїдальної опорної поверхні також повністю виконана з порами з довжиною ребра пори від 350 мкм до 500 мкм на глибину 2 мм. Зовнішня поверхня гленоїдальної опорної пластини виконана у вигляді конуса Морзе під посадку гленоїдальної голівки, що з внутрішньої сторони має також поверхню під конус Морзе (рис. 2.13, 2.14).

Запропонований ендопротез містить гленоїдальну голівку (напівсферу) виконану або з титанового сплаву, покритого алмазоподібним покриттям (рис. 2.14), або з поліетеретеркетону (PEEK), що через центральний отвір фіксується гвинтом до гленоїдальної опорної пластини.

Покриття зовнішніх поверхонь тертя гленоїдальної голівки алмазоподібним вуглецевим покриттям з фільтрованої вакуумно-дугової катодної плазми з подачею на осаджувані поверхні високовольтних імпульсних потенціалів негативного зсуву забезпечують високу адгезію цих покриттів до поверхонь, що захищаються, низький рівень внутрішніх

напружень при забезпеченні високої твердості не нижче 40 ГПа та низький коефіцієнт тертя  $\sim 0,1$  [34,35].

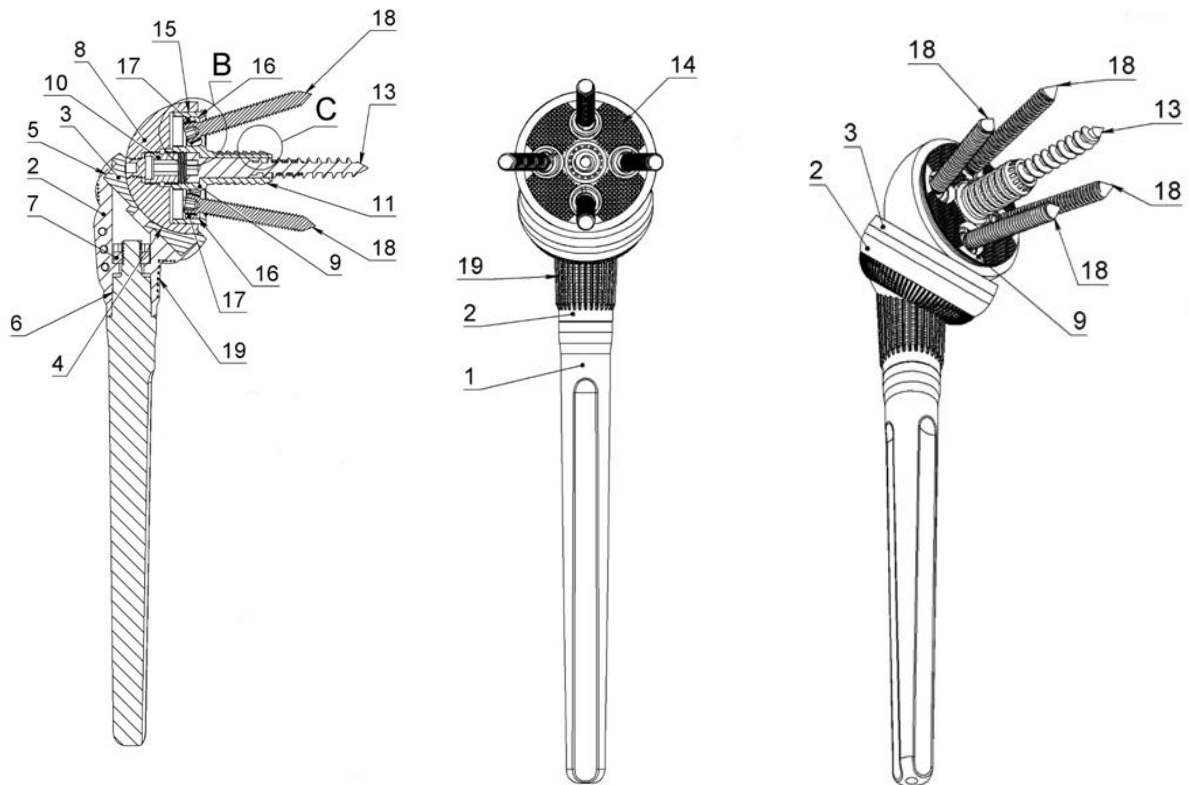


Рисунок 2.13 – Реверсивний модульний ендопротез плечового суглоба: 1 – ніжка, що виготовлена у вигляді конусного трьохлопаткового стрижня; 2 – пориста проксимальна частина, надрукована на 3Д принтері з титанового порошку (аналог ВТ-5); 3 – вкладиш, що виготовлений з РЕЕК у вигляді конічного циліндра; 4 – увігнутої сферичною поверхнею вкладиша; 5 – конус Морзе; 6 – проксимальна частина ендопротезу фіксується за допомогою конуса Морзе до проксимальної частини ніжки; 7 – фіксуюча гайка; 8 – гленоїдальна головка; 9 – гленоїдальна опорна пластина; 9 – зовнішній край опорної пластини, виконаний у вигляді конуса Морзе 10 – фіксуючий гвинт; 11 – центральний стержень; 12 – конусоподібні ребра з довжиною ребра пори 350-500 мкм; 13 – центральний гвинт; 14 – поверхня гленоїдальної опорної виконана пористою з довжиною ребра пори 350-500 мкм на глибину 2 мм; 15 – зовнішня поверхня гленоїдальної опорної пластини виконана у вигляді конуса Морзе; 16 – сферичні отвори гленоїдальної опори; 17 – сферичні шайби; 18 – гвинти; 19 – проксимальна частина з ребристою пористою зовнішньою поверхнею [30].

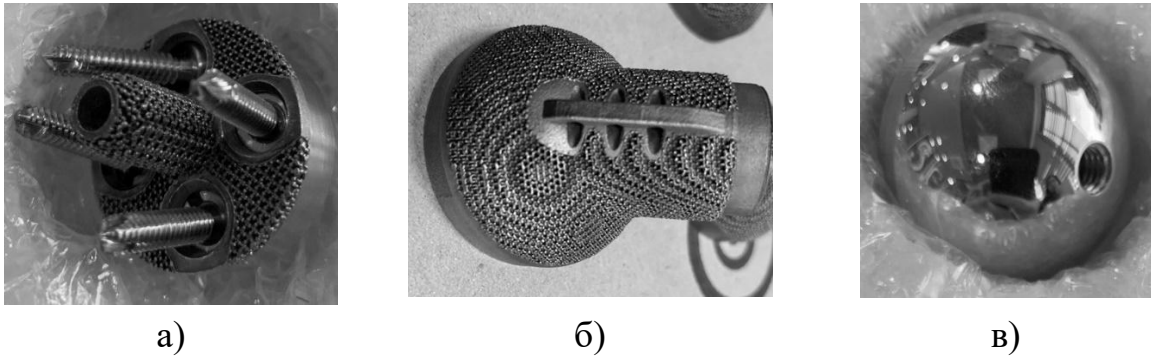


Рисунок 2.14 – Зовнішній вигляд реверсивного модульного ендопротеза плечового суглоба: а) гленоїдальна опорна пластина; б) пориста проксимальна частина; в) гленоїдальна головка.

При ковзанні цього покриття по покриттю з нітриду титану коефіцієнт тертя між ними зменшується у декілька разів і дорівнює величини  $< 0,1$ . Товщина захисних покриттів з алмазоподібного вуглецевого покриття не менша, ніж 1,5 мкм забезпечує не тільки надійний захист поверхні металу від електрохімічної корозії, а й достатньо високий ресурс їх роботи завдяки суттєвому зменшенню коефіцієнта тертя цих поверхонь при їх взаємному ковзанні.

## 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 3.1 Результати дослідження міцнісних властивостей зразків з полілактиду

Результати дослідження міцнісних властивостей зразків з полілактиду представлено в табл. 3.1, та на рис. 3.1.

Таблиця 3.1 – Показники навантажень та деформації зразків з полілактиду, які отримані в результаті експериментальних випробувань

Величина	Показник	Вид навантаження		
		Розтяг	Стиск	Згин
Навантаження, Н	M±SD	969,33±175,52	5613,00±942,86	514,59±153,63
	min÷max	829,90÷1292,00	4492,00÷6641,00	324,30÷867,70
Деформація, мм	M±SD	2,15±0,36	1,24±0,08	0,89±0,24
	min÷max	1,76÷2,71	1,10÷1,36	0,42÷1,30

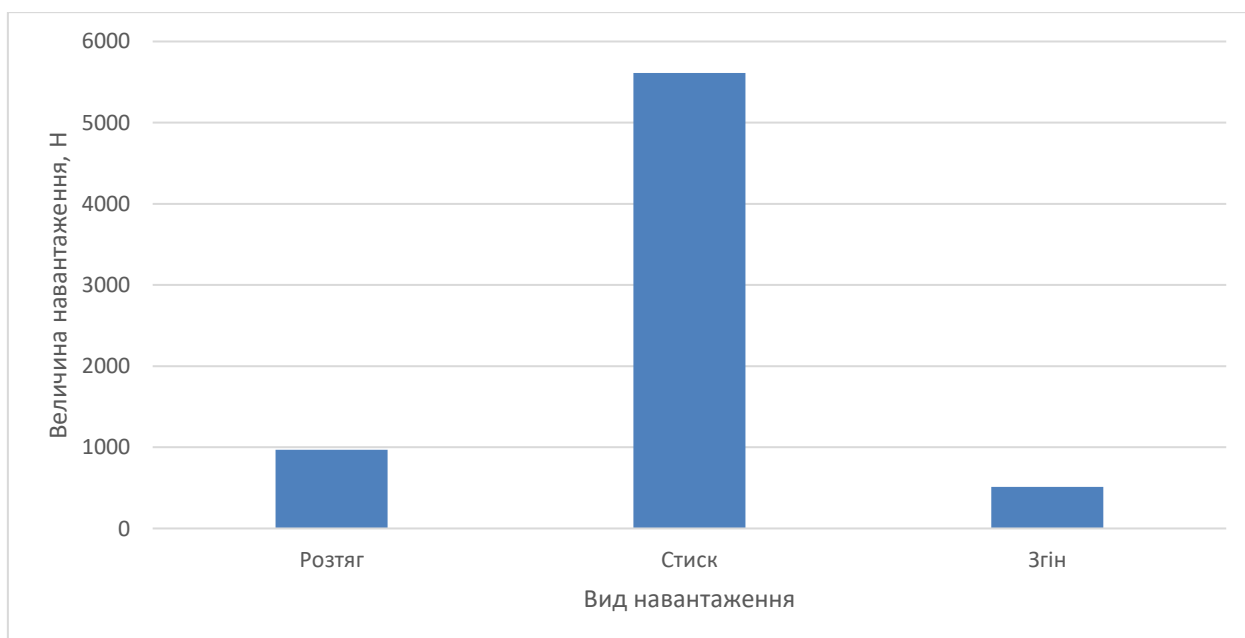


Рисунок 3.1 – Показники навантажень зразків з полілактиду, які отримані в результаті експериментальних випробувань.

Як свідчать дані найбільші навантаження до  $(5613,00 \pm 942,86)$  Н витримують зразки з полілактиду на стиск, найменші –  $(514,59 \pm 153,63)$  Н при навантаженнях на згин. У разі дослідження зразків на розтяг отримані проміжні значення між показниками стиску та згину.

При навантаженнях на стиск та згин модуль пружності полілактиду відрізняється незначно, і складає  $(1596,58 \pm 114,96)$  МПа та  $(1702,11 \pm 439,67)$  МПа, відповідно. Найменшу пружність полілактид має при навантаженнях на розтяг, при якому модуль пружності дорівнює  $(329,73 \pm 35,51)$  МПа (рис. 3.2).

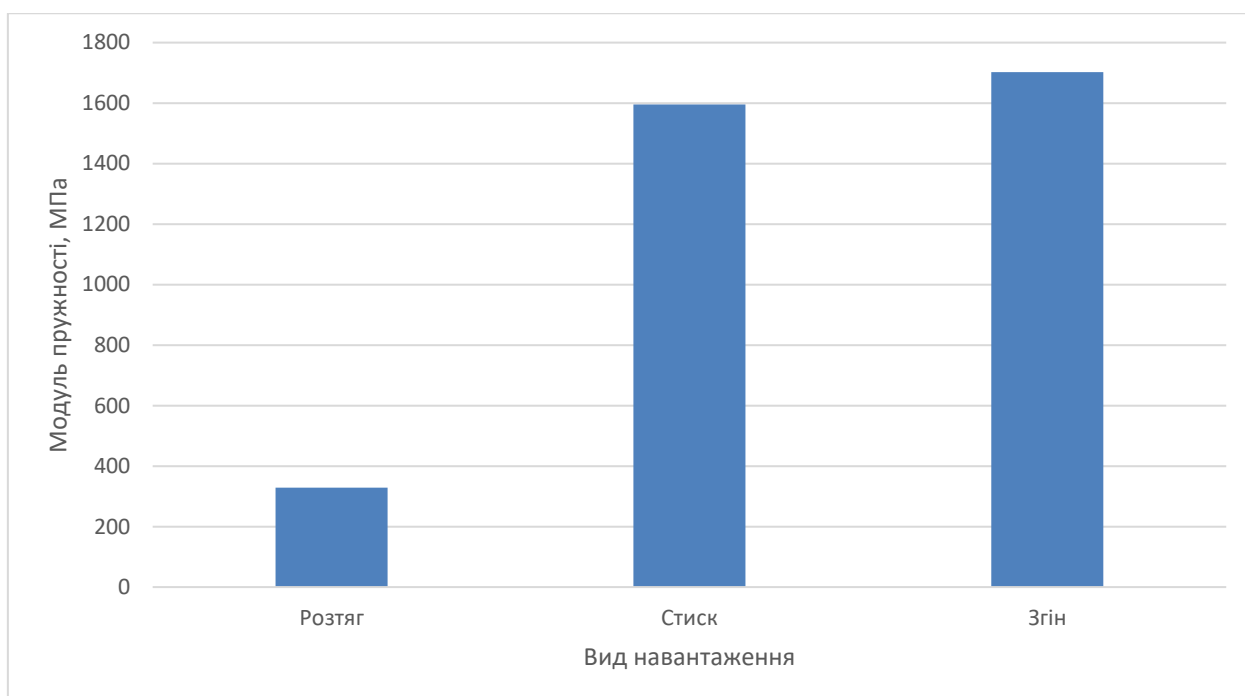


Рисунок 3.2 – Показники модулю пружності зразків з полілактиду, які отримані в результаті експериментальних випробувань.

В подальшому ми визначили величини межі міцності та модулю пружності полілактиду при різних видах навантаження (табл. 3.2, рис 3.3).

Таблиця 3.2 – Величини межі міцності та модулю пружності зразків з полілактиду, які отримані в результаті експериментальних випробувань

Величина	Показник	Вид навантаження		
		Розтяг	Стиск	Згин
Межа міцності, МПа	M±SD	15,62±3,78	88,63±10,31	63,58±18,46
	min÷max	10,98÷22,79	80,90÷127,35	31,18÷91,70
Модуль пружності, МПа	M±SD	329,73±35,51	1596,58±114,96	1702,11±439,67
	min÷max	281,43÷394,48	1490,73÷2054,01	1141,09÷2335,15

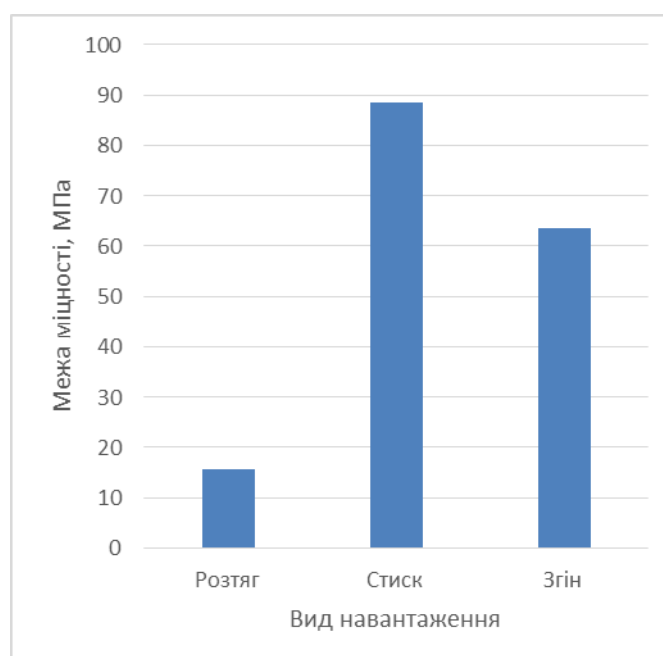


Рисунок 3.3 – Показники межі міцності зразків з полілактиду, які отримані в результаті експериментальних випробувань.

Проведені розрахунки показали, що найбільшу міцність (88,63±10,31) МПа полілактид демонструє при навантаженнях на стиск, найменшу – (15,62±3,78) МПа при навантаженнях на розтяг. При навантаженнях на згин показник межі міцності полілактиду

( $63,58 \pm 18,46$ ) МПа займає середнє положення. При навантаженні на згин верхня частина зразка відчуває стискаючі напруження, а нижня – розтягуючі (рис. 3.4).

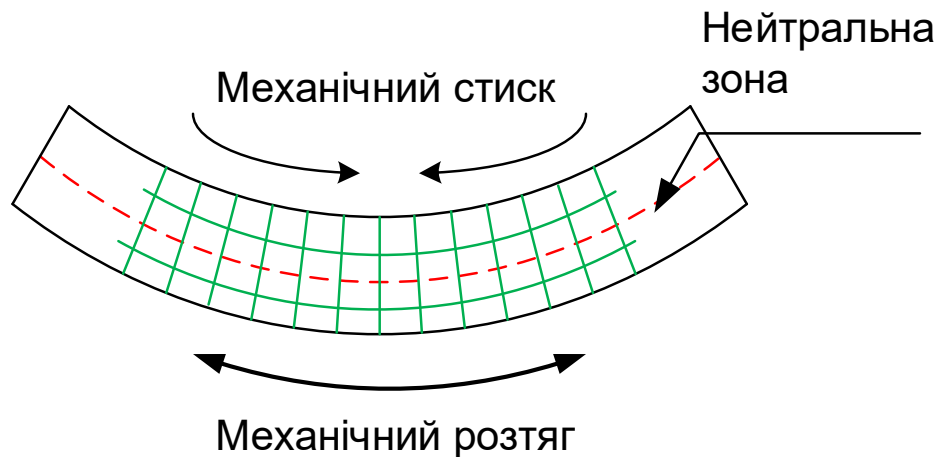


Рисунок 3.4 – Схема розподілу напружень в зразках при згинанні.

Проведений порівняльний аналіз (табл. 3.3) величин межі міцності зразків з полілактиду та кістки за різними видами навантаження дозволив визначити відмінності їх міцнісних показників. Величини межі міцності кістки при навантаженнях на розтяг, стиск та згин обрано за даними літератури [1].

Таблиця 3.3 – Показники межі міцності зразків з полілактиду та кісткової тканини при різних видах навантаження

Матеріал вірогідність	Межа міцності, МПа		
	Вид навантаження		
	Розтяг	Стиск	Згин
Полілактид	$15,6 \pm 3,8$	$88,6 \pm 10,3$	$63,6 \pm 18,5$
Кістка	$105,1 \pm 11,0$	$154,7 \pm 22,4$	$69,9 \pm 12,4$
Статистична вірогідність	$t=-21,755$ $p=0,001$	$t=-12,046$ $p=0,001$	$t=-1,269$ $p=0,213$

Проведений порівняльний аналіз показав, що показник еластичності кістки (на розтяг) перевищує в 6,7 рази ( $p=0,001$ ) в порівнянні із зразками з

полілактиду. Показники стиску також в 1,7 рази вище у кістці порівняно з полілактидом ( $p=0,001$ ). У разі випробуванні зразків на згин вірогідних відмінностей між показниками кістки та зразками з полілактиду не виявлено.

### 3.2 Результати математичного моделювання в системі «імпланта-кістка» при переломі проксимального відділу плечової кістки у разі накісткового остеосинтезу та застосування імплантів з полілактиду

Розподіл еквівалентних напружень по Мізесу в пластині в двох розглянутих системах «кістка-імплатат» представлено на рис. 3.5.

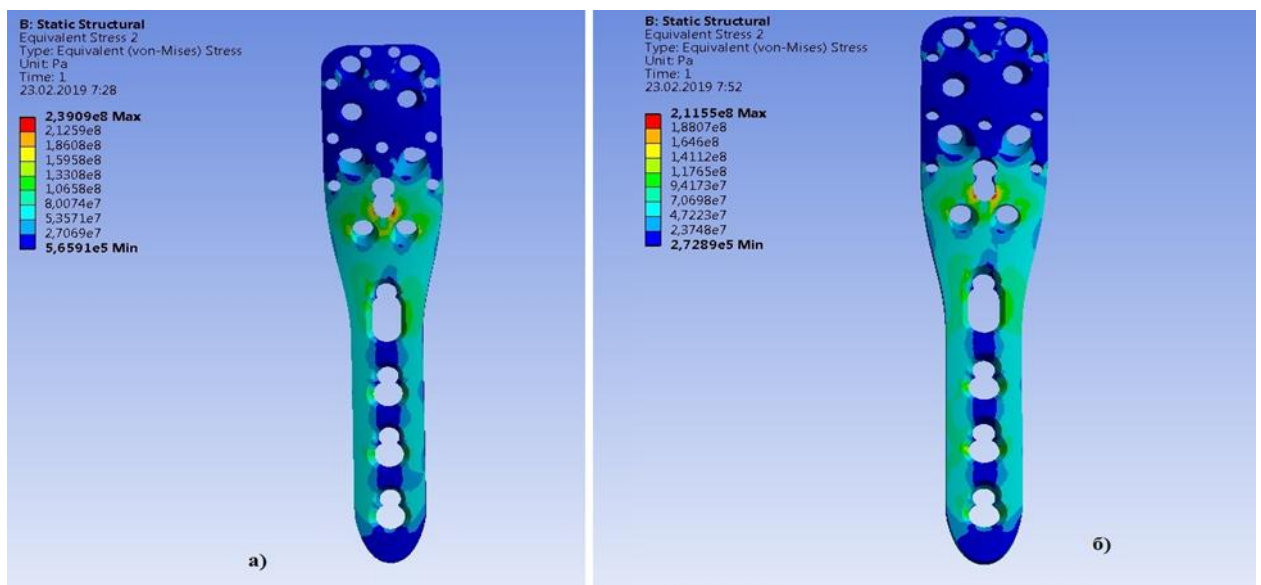


Рисунок 3.5 – Розподіл еквівалентних напружень по Мізесу в пластині: а) без імплантів PLA; б) з імплантатами PLA.

Розподіл еквівалентних напружень по Мізесу у фрагменті ППВПК, представленого великим горбком головки плечової кістки, представлено на рис. 3.6.

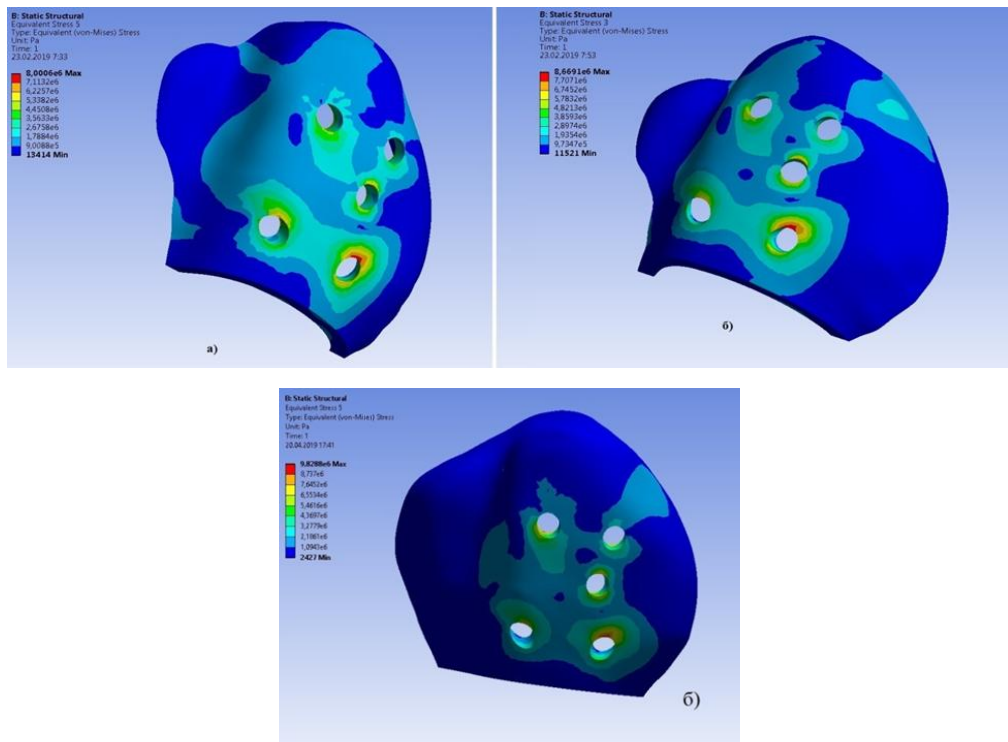


Рисунок 3.6 – Розподіл еквівалентних напружень по Мизесу у великому горбку головки плечової кістки: а) без імплантатів PLA; б) з імплантатами PLA; в) з модифікованими циліндричними пористими 3D імплантатами PLA.

Розподіл еквівалентних напружень по Мизесу в голівці плечової кістки представлено на рис. 3.7.

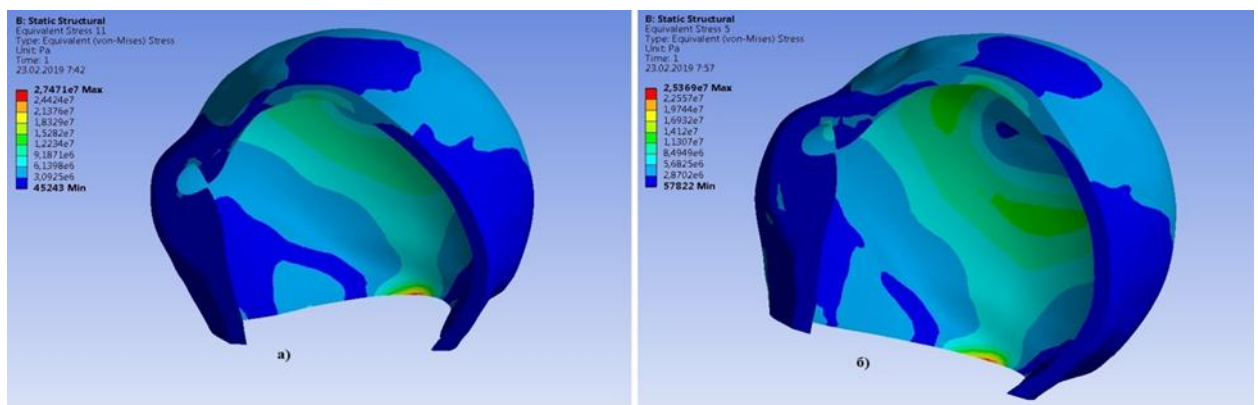


Рисунок 3.7 – Розподіл еквівалентних напружень по Мизесу в голівці плечової кістки: а) без імплантатів PLA; б) з імплантатами PLA.

Розподіл еквівалентних напружень по Мизесу в голівці плечової кістки по лінії перелому на рівні хірургічної шийки представлені на рис. 3.8.

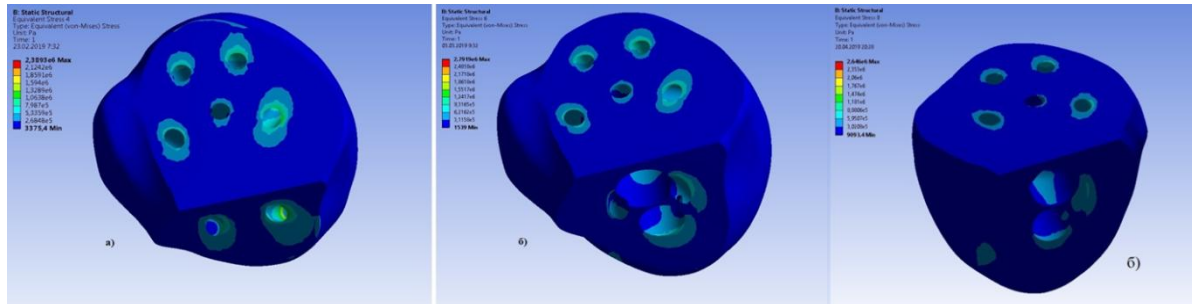


Рисунок 3.8 – Розподіл еквівалентних напружень по Мизесу в голівці плечової кістки по лінії перелому на рівні хірургічної шийки: а) без імплантатів PLA; б) з імплантатами PLA; в) з модифікованими циліндричними пористими 3D імплантатами PLA.

Розподіл еквівалентних напружень по Мизесу в дистальному фрагменті плечової кістки по лінії перелому на рівні хірургічної шийки представлено на рис. 3.9.

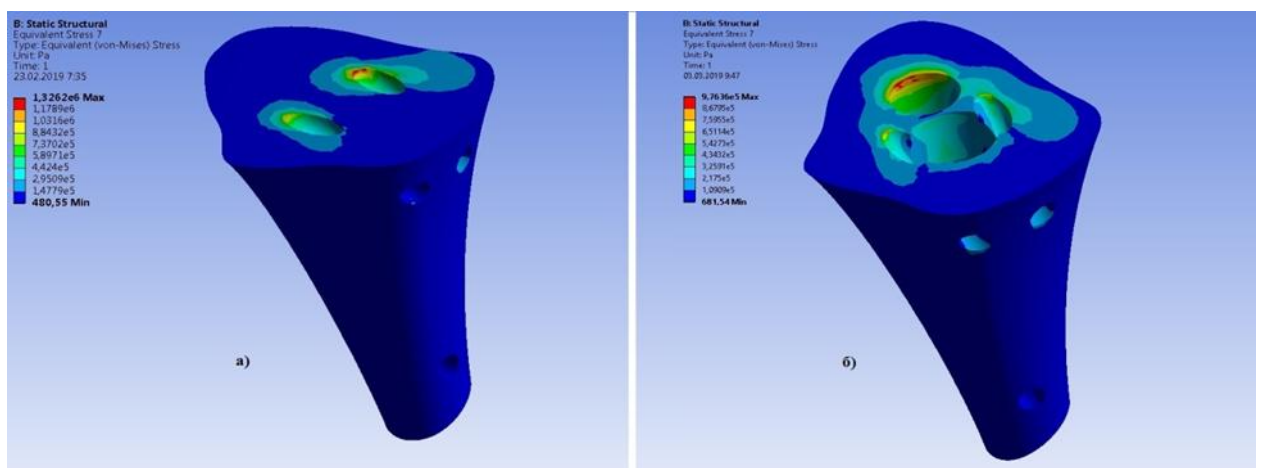


Рисунок 3.9 – Розподіл еквівалентних напружень по Мизесу в дистальному фрагменті плечової кістки по лінії перелому на рівні хірургічної шийки: а) без імплантатів PLA; б) з імплантатами PLA.

Розподіл еквівалентних напружень по Мизесу в імплантатах PLA представлені на рис. 3.10.

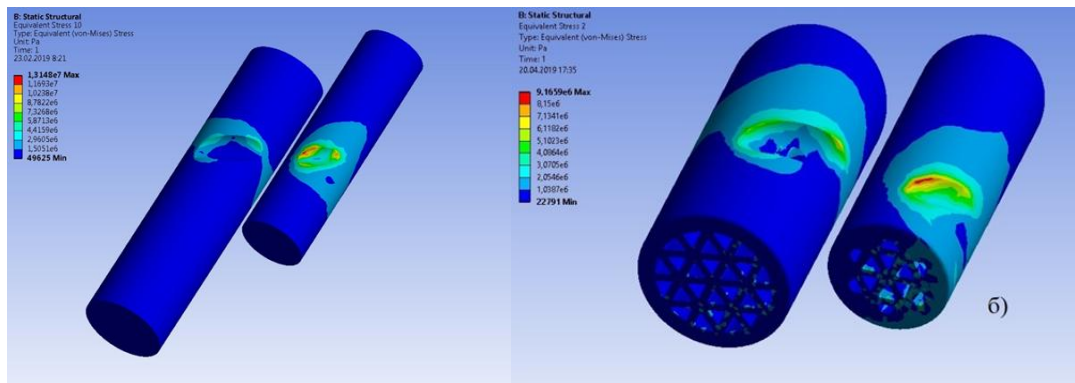


Рисунок 3.10 – Розподіл еквівалентних напружень в а) солідних циліндричних імплантатах PLA; б) модифікованих циліндричних пористих імплантатах PLA.

Порівняльний аналіз в розглянутому діапазоні навантаження показав, що жорсткість і значення деформацій системи не змінюється в трьох випадках. Імплантати з полімолочної кислоти виконують додаткову (армуючу) функцію фіксації гвинтів в голівці плечової кістки. Порівняльний аналіз представлених результатів математичного моделювання напружено-деформованого стану систем «кістка-імплантат» показав, що при заданих обмеженнях (відведення руки до  $90^\circ$ ), використання двох імплантатів з полімолочної кислоти дозволяють зменшити напруження в пластині і гвинтах. Зменшення максимальних еквівалентних напружень по Мизесу в пластині склало 11%, а в гвинтах - відповідно 6%. Встановлено, що два нижніх кортикальних гвинта схильні до мінімального напруження. Кортикальні гвинти за рахунок з'єднання з імплантатами з PLA мають велику контактну поверхню фіксації,

що призводить до зменшення можливого числа ступенів свободи гвинта при фіксації перелому плечової кістки, ослабленою остеопорозом.

Порівняльний аналіз показав, що відбувається зменшення напружень в системі «кістка-імплантат» з модифікованим пористим 3D імплантатом PLA для наступних елементів:

- в пластині PHILOS напруження зменшилися на 5 МПа;
- по периферичній поверхні (кортикальної кістки) головки плечової кістки в області великого горбка напруження зменшилися на 9 МПа;
- напруження в спонгіозній кістці на рівні хірургічної шийки плечової кістки зменшилися на 0,3 МПа;
- напруження в спонгіозній кістці головки плечової кістки зменшилися на 0,12 МПа;
- в модифікованих пористих 3D імплантатах PLA в порівнянні з циліндричними солідними 3D імплантатами PLA напруження зменшилася на 4 МПа.

Слід зазначити, що функція фіксації кортикальних гвинтів призводить до збільшення локального впливу пластини на кортикальну кістку для розглянутого розрахункового випадку. Навантаження кортикальної кістки в розглянутих випадках призводить до однакового збільшення максимальних напружень на 12%. Однак дане збільшення напружень не впливає на міцність з'єднання. Контакт спонгіозна гвинтів з імплантатами PLA не викликає значних змін напружено-деформованого стану ні в кортикальній кістці, ні в спонгіозній кістці фрагментів головки плечової кістки. Значення напружень в спонгіозній кістці в зоні розташування імплантату PLA збільшилася на 0,4 МПа, а в інших аналізованих областях відхилення не перевищило 0,01 МПа. У нижній частині головки плечової кістки на рівні перелому в області хірургічної шийки відбувся перерозподіл зон напружень зі зменшенням значення максимального напруження в разі використання імплантатів PLA. Значення напружень, що виникають в імплантатах PLA, не впливають на міцність з'єднання і вони менше допустимих для PLA в 5 разів.

Встановлено збільшення напружень в системі «кістка-імплантат» з модифікованим пористим 3D імплантатом PLA для наступних елементів:

- гвинти - на 6 МПа;
- в нижній частині кортикальної кістки на 0,1 МПа;
- в кортикальної кістки більшого горбка на 1,2 МПа;
- в спонгиозній кістки епіметафізарних частини на 0,4 МПа.

Наші експериментальні дослідження показали, що використання двох імплантатів з полімолочної кислоти дозволяють збільшити жорсткість системи «кістка-імплантат». Використання модифікованого пористого 3D імплантату PLA є більш доцільним, так дозволяє збільшити площу контакту 3D імплантату PLA. Проведене порівняльне вивчення напружено-деформованого стану підтвердило експериментальні дані, що дозволяє рекомендувати використовувати цей відносно недорогий і простий в обробці матеріал в якості армуючого імплантату при проведенні металоостеосинтезу трьох- і чотирьохфрагментарних переломів проксимального відділу плечової кістки, особливо в разі наявності остеопорузу.

### **3.3 Морфологічні та метаболічні особливості регенерації кістки за умов використання 3D друкованих імплантатів із полімолочної кислоти, трабекулярного титану та імплантатів з алмазоподібним вуглецевим наповненням в експерименті**

Оцінювання остеointegraції, біосумісності та біодеградації 3D-друкованого матеріалу з полімолочної кислоти Ingeo™ Biopolymer 4032D (далі – полілактиду) проведено після його імплантації у стандартні транскортикальні (дірчасті) дефекти в метадіафізі та діафізі стегнової кістки щурів, тобто у різні за структурою ділянки, які побудовані з губчастої та компактною кістки.

### 3.3.1 Перебудова кістки навколо полілактиду, імплантованого у метадіафіз стегнової кістки щурів

За макроскопічною оцінкою стану ділянки імплантації досліджуваних зразків полілактиду встановлено, що на всіх строках експерименту матеріал був щільно розташований у створеному кістковому дефекті. Ознак запалення та деструкції прилеглих м'яких тканин не виявлено.

Через 15 діб після імплантації на гістологічних зрізах чітко визначалась ділянка імплантації зразка полілактиду, який мав невеликі зони щільного прилягання до материнської кістки без формування проміжних тканин, однак на більшості територій між кортексом та імплантатом знаходилась незріла кісткова тканина з невеликими прошарками сполучної тканини або остеїду (рис. 3.11). Грубоволокнисті кісткові трабекули містили преостеоцити, які не були оточені капсулами (рис. 3.12). На невеликих ділянках між імплантатом та кортексом у вигляді осередку присутній шар остеобластів, з яких сформовано остеїд.

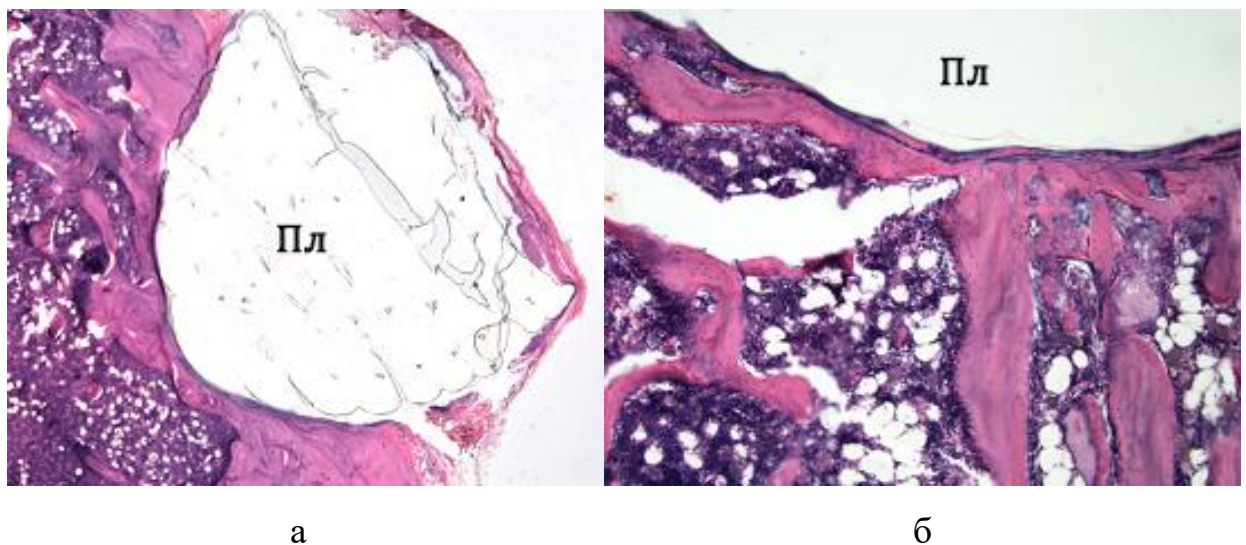


Рисунок 3.11 — Імплантат з полілактиду (Пл) у кістковому ложі створеного дефекту в метадіафізі стегнової кістки щура: а) нашарування сполучної тканини на поверхні імплантата; б) вузькі прошарки грубоволокнистої кісткової тканини між імплантатом та материнськими трабекулами. 15 діб після імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення: а) 40; б) 100.

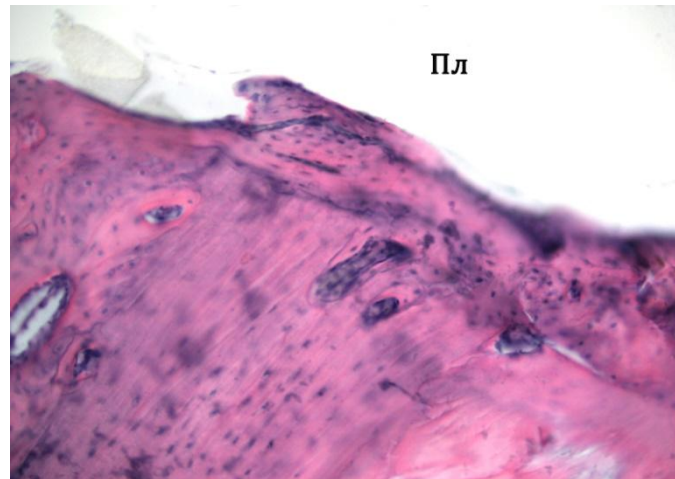


Рисунок 3.12 — Новосформовані кісткові трабекули між кортексом та імплантатом з полілактиду (Пл). Нашарування грубоволокнистої кісткової тканини на материнську кістку у метадіафізарному дефекті. Невеликі ділянки без клітин у кортексі. 15 діб після імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення 400.

У кортексі материнської кістки на межі з імплантатом виявлені ділянки без клітин та з порушенням забарвлення матриксу, що може бути наслідком створення дефекту хірургічним шляхом. Проте на більшій території спостерігали репаративні прояви, а саме формування кісткової тканини по стінкам остеонів і вrostання фіброретикулярної тканини у тріщини.

У ділянці материнської трабекулярної кістки імплантати були щільно оточені тонким шаром новосформованої грубоволокнистої (незрілої) кісткової тканини з високою щільністю остеобластів, що сприяло утворенню контактів з трабекулами. У кістковому мозку міжтрабекулярних просторів, що місцями безпосередньо контактував з імплантатом, не виявлено порушень клітинного складу або наявності осередків клітинного детриту.

На поверхні імплантата, що вистає із кістки, зафіксовано формування періосту, який представлений вузьким шаром сполучної тканини з колагеновими волокнами та поодинокими фібробластами між ними (див. рис. 3.11 а).

Відомо, що після імплантації реакцією на біосумісні матеріали є запалення, яке триває не більше двох тижнів, та персистенція запалення більше трьох тижнів свідчить про негативний бік імплантата. Особливістю локальної реакції на чужорідне тіло є присутність багатоядерних клітин, що можуть виконувати функцію резорбції імплантата [5,49]. У нашому дослідженні на 15 добу ознак запальної реакції не зафіксовано ні на поверхні імплантата, а ні в кістковому мозку міжтрабекулярних просторів губчастої кістки, а також не встановлено появи багатоядерних клітин чужорідних тіл, що свідчить про відсутність токсичності біоматеріалу та його добру біосумісність.

Через 1 місяць після імплантації зразки полілактиду зберігали форму, щільно розташовувалися в дефекті, практично по всьому периметру були оточені новосформованою кістковою тканиною, яка нашаровувалась на материнський кортекс, і межа їх контакту не мала чіткого контуру, що свідчить про добрі остеointегративні властивості полілактиду (рис. 3.13 а).

Щільний контакт імплантата виявлено і в ділянці губчастої кістки. Поверхня полілактиду була вкрита вузьким шаром пластинчастої (зрілої) кісткової тканини, лише на невеликих територіях спостерігали ділянки контакту з кістковим мозком міжтрабекулярних просторів, прошарки сполучної тканини та остеїду (рис. 3.13, 3.14).

Сформований над імплантатом періост був представлений паралельно розташованими пучками колагенових волокон та одиничними фібробластами. Між періостом та поверхнею імплантата виявлені вузькі прошарки пластинчастої (зрілої) кісткової тканини (рис. 3.13 а).

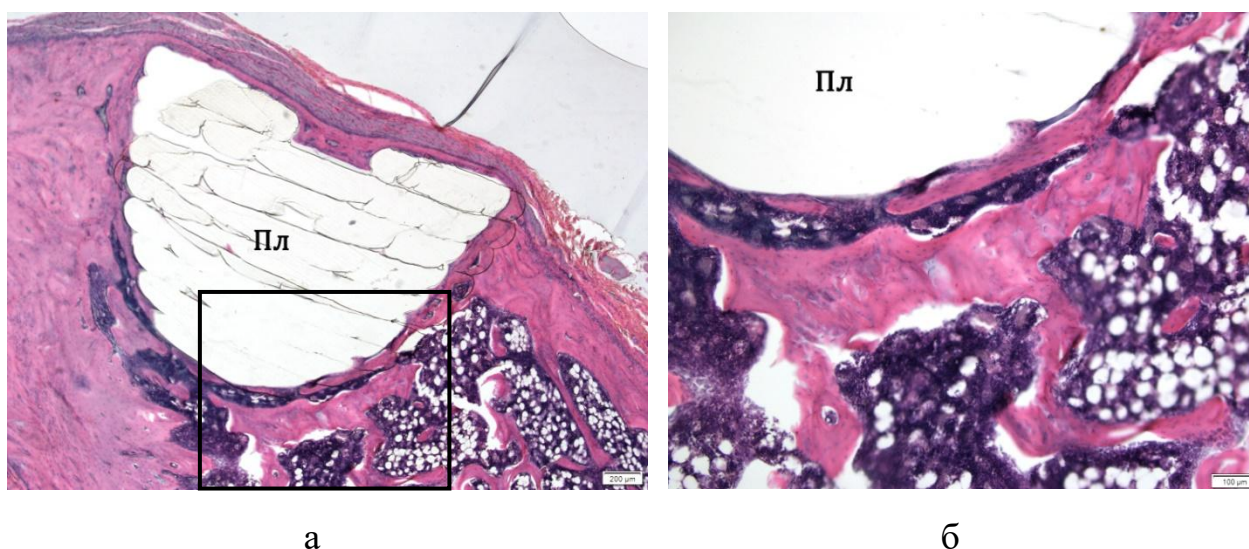


Рисунок 3.13 — Імплантат із полілактиду (Пл) в метадіафізарному дефекті стегнової кістки щура: а) новосформована кісткова тканина навколо імплантата; б) фрагмент рисунка 3.13 а, ділянка губчастої кістки, кісткові трабекули та невеликі осередки кісткового мозку на поверхні імплантата. 1 місяць після імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення: а) 40; б) 100.

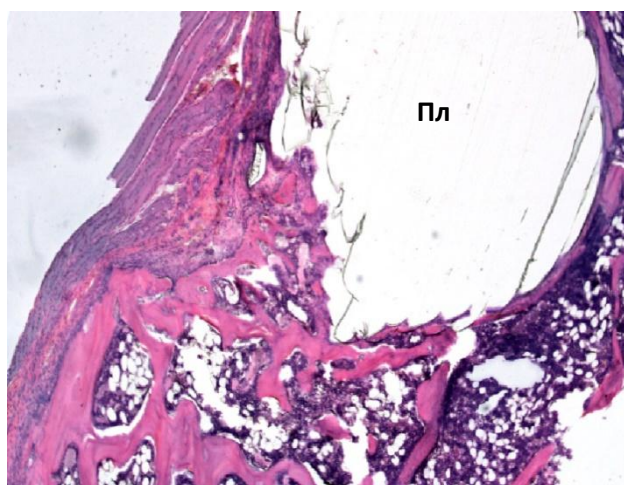


Рисунок 3.14 —. Полілактид (Пл), оточений губчастою кісткою зі щільною сіткою кісткових трабекул, у метадіафізарному дефекті. 1 місяць після імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення 40.

Через 3 місяці після імплантації зразки полілактиду, як і на попередній строк дослідження, були «замурованими» у кісткову тканину, і різницю в

структурній організації кістки та її розташуванні на поверхні імплантатів не встановлено. Імплантат зберіг форму, ознаки його деформації відсутні.

Територія, яку займала кісткова тканина навколо імплантата, була більшою порівняно з попереднім строком дослідження. Контур розмежування материнської від новосформованої кісткової тканини навколо полілактиду не візуалізувався. Навколо імплантата та на відстані від нього деструктивних порушень у ділянці кортексу та губчастої кістки не виявлено.

На подальших строках дослідження (через 6 та 9 місяців після імплантації) зразки полілактиду знаходились щільно розташованими у створеному метафізарному дефекті (рис. 3.15). Відмінних рис у перебудові кісткової тканини навколо імплантатів не відзначено. Вони були оточені пластинчастою (зрілою) кістковою тканиною з низькою щільністю остеоцитів, які знаходились у вузьких лакунах. Матрикс кортексу забарвлений рівномірно, що свідчить про відсутність ділянок остеолізу. Кісткові трабекули формували дрібнопетлясту сітку, що вказує на відсутність локальних остеопоротичних змін (рис. 3.16).

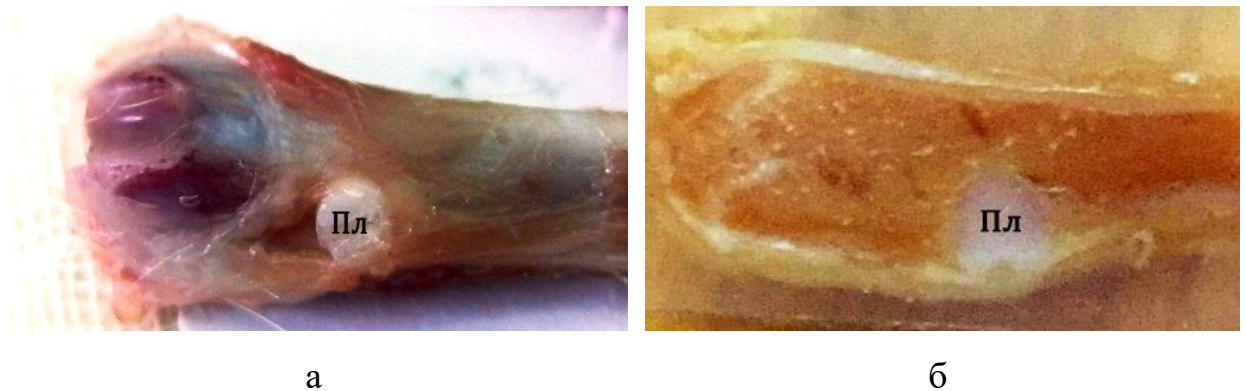


Рисунок 3.15 — Імплантат із полілактиду (Пл) у дистальному метадіафізі стегнової кістки щура: а) біоматеріал, виділений для гістологічного дослідження; б) ділянка гістологічного зрізу біоматеріалу, залитого целоїдином. 9 місяців після імплантації.

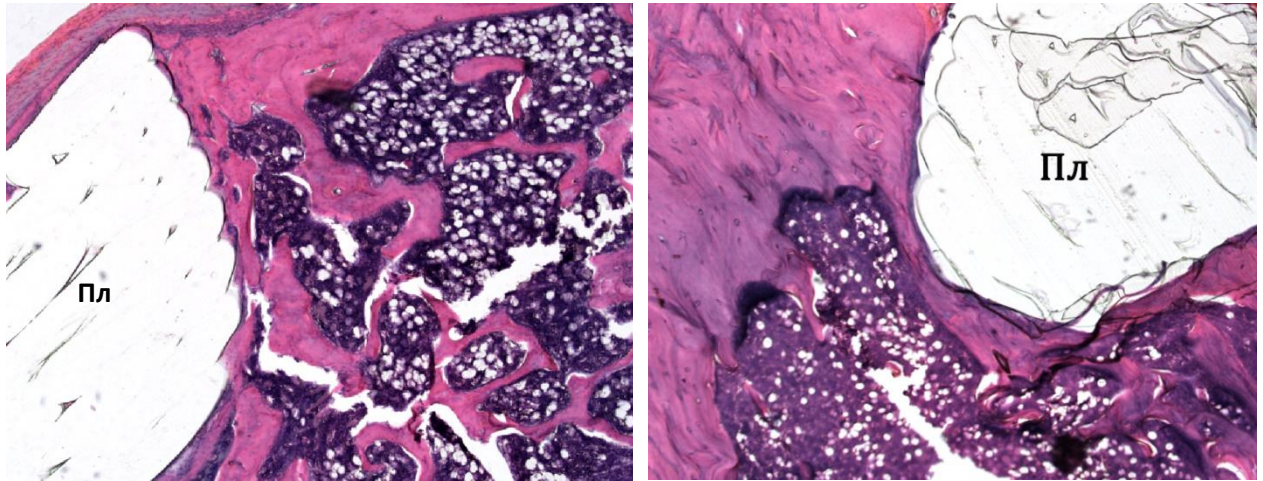


Рисунок 3.16 — Імплантат із полілактиду (Пл), оточений зрілою кістковою тканиною. Метадіафізарний дефект. 9 місяців після імплантації.

Гематоксилін та еозин. Збільшення 100.

Імплантати з полілактиду зберігали цілісність, ознак їх деструкції не знайдено, лише у окремих крайових ділянках виявлено вrostання кісткової тканини, що сприяє підвищенню остеointегративних властивостей досліджуваного полілактиду.

За результатами гістоморфометричного дослідження з визначення показників індексу остеointеграції на різних строках експерименту доведено, що вже на 15 добу індекс остеointеграції полілактиду достатньо високий ( $46,6 \pm 1,1$ ) %, і через 1 місяць зафіксовано його збільшення в 1,55 разів, що відповідає його щільному розташуванню у ділянці імплантації в оточенні кісткової тканини. Через 3 місяці відбулось збільшення індексу остеointеграції в 1,2 разів порівняно с 1 місяцем ( $P < 0,05$ ). Не виявлено статистично значущих відмінностей при порівнянні показників між собою через 3, 6 та 9 місяців (рис. 3.17).

Низька швидкість резорбції досліджуваного нами полілактиду Ingeo™ Biopolymer 4032D, високий індекс остеointеграції (97 % на термінальний строк експерименту 9 місяців) свідчать про можливість його використання у якості матеріалу для виготовлення фіксуючих пристроїв, що призначені на тривалий період фіксації.

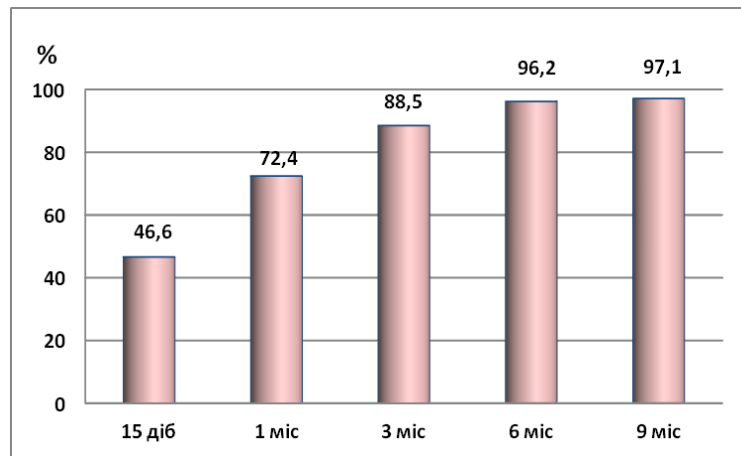


Рисунок 3.17 — Діаграма індексу остеоінтеграції (%) полілактиду Ingeo™ Biopolymer 4032D, імплантованого в метадіафізарний дефект стегнової кістки щурів.

### 3.3.2 Перебудова кістки навколо полілактиду, імплантованого у діафіз стегнової кістки щурів

На всіх строках експерименту зразки полілактиду чітко візуалізувалися у створеному діафізарному дефекті стегнової кістки. Вони щільно розташовані у ділянці імплантації. Прилеглі до полілактиду м'які тканини були без ознак запалення та деструкції.

Через 15 діб після імплантації полілактид практично по всьому периметру оточений тонким шаром незрілої грубоволокнистої кісткової тканини. У ділянці кортексу мало місце формування мережі тонких кісткових трабекул як на поверхні імплантата, так і на відстані від нього. У ділянці кістково-мозкового каналу новостворена кісткова тканина оточувала імплантат тонким шаром та відокремлювала його від кісткового мозку, лише на невеликих ділянках полілактид безпосередньо контактував з кістковим мозком, з боку якого нема ознак щодо порушення клітинного складу або наявності клітинного детриту (рис. 3.18 а).

У прилеглому до імплантата материнському кортексі виявлені ознаки перебудови, а саме були присутні території без клітин та невеликі резорбційні

порожнини, що можна розцінити як наслідок хірургічного втручання для створення дефекту (рис. 3.18 б).

Над поверхнею імплантата був сформований періост, представлений сполучною тканиною, і лише у двох щурів – новосформованою грубоволокнистою кістковою тканиною, осередки якої в основному розташовувалися між імплантатом та кортексом.

На цей строк дослідження не виявлено ні багатоядерних клітин чужорідних тіл, ні осередків запалення навколо полілактиду, імплантованого у діафізарний дефект стегнової кістки щура, що підтверджує аналогічний результат у разі імплантації полілактиду в метадіафізарний дефект і свідчить про високу біосумісність досліджуваного матеріалу.

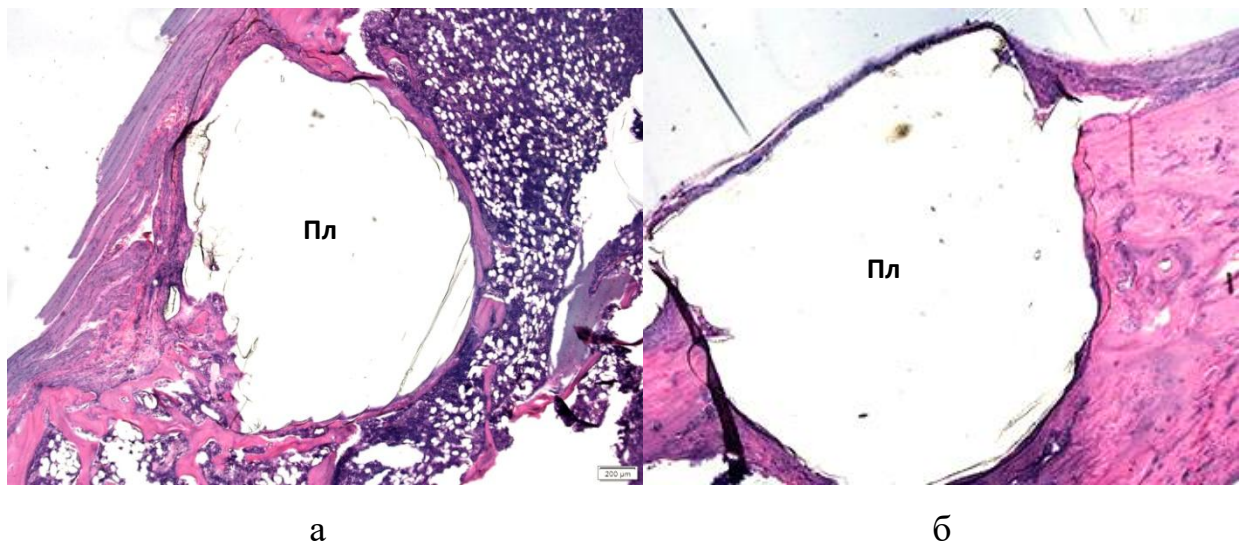


Рисунок 3.18 — Імплантат з полілактиду (Пл) у діафізарному дефекті стегнової кістки щура: а) мережа новостворених кісткових трабекул у ділянці кортексу та тонкий шар кісткових трабекул, що оточують імплантат у ділянці кістково-мозкового каналу; б) території без клітин та невеликі резорбційні порожнини у материнському кортексі, прилеглому до імплантата. 15 діб після імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення: а) 40; б) 60.

Через 1 місяць після імплантації зразки полілактиду зберігали форму, були щільно розташовані в дефекті, оточені тонким шаром пластинчастої кісткової тканини і в кортексі, і в кістково-мозковому каналі (рис. 3.19).

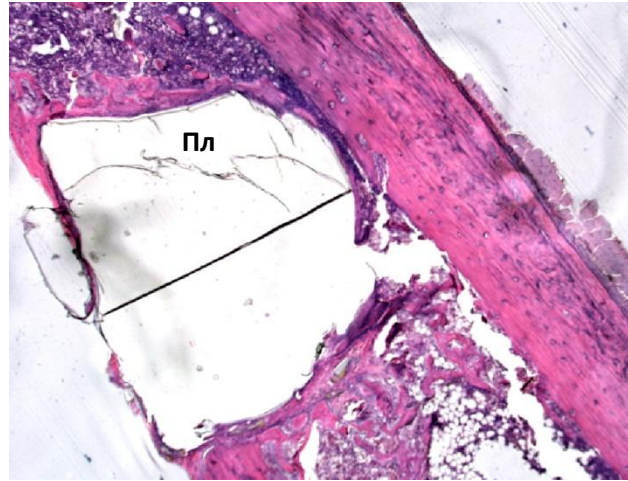


Рисунок 3.19 — Імплантат із полілактиду (Пл) по периметру оточений зрілою кістковою тканиною в діафізарному дефекті. 1 місяць після імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення 40.

Періост над імплантатом представлений сполучною тканиною з тонким волокнистим шаром, тоді як остеобластичний шар був відсутнім, що свідчить про формування періосту за умов відсутності подразнення.

На даний строк дослідження не виявлено частинок деградації полілактиду – полімеру, що за своїми властивостями є матеріалом, який біодеградує.

Через 3 місяці після імплантації полілактид по всьому периметру оточений пластинчастою (зрілою) кістковою тканиною, і лише у крайових відділах імплантати мали невеликі ознаки деградації (рис. 3.20 а). Кісткова тканина мала яскраво забарвлений матрикс із базофільними лініями, що відокремлювали генерації кісткової тканини. Щільність остеоцитів була високою, вони розташовувалися в вузьких лакунах.

У ділянці кортексу пластинчаста кісткова тканина просякала в імплантат у вигляді стрічок, та на невеликих територіях будова новоствореної кістки

відрізнялася від материнської. У таких зонах виявлено формування мікротріщин.

У ділянці кістково-мозкового каналу навколо імплантатів зберігалось стрічкоподібне нашарування кісткової тканини на імплантат (рис. 3.20 б).

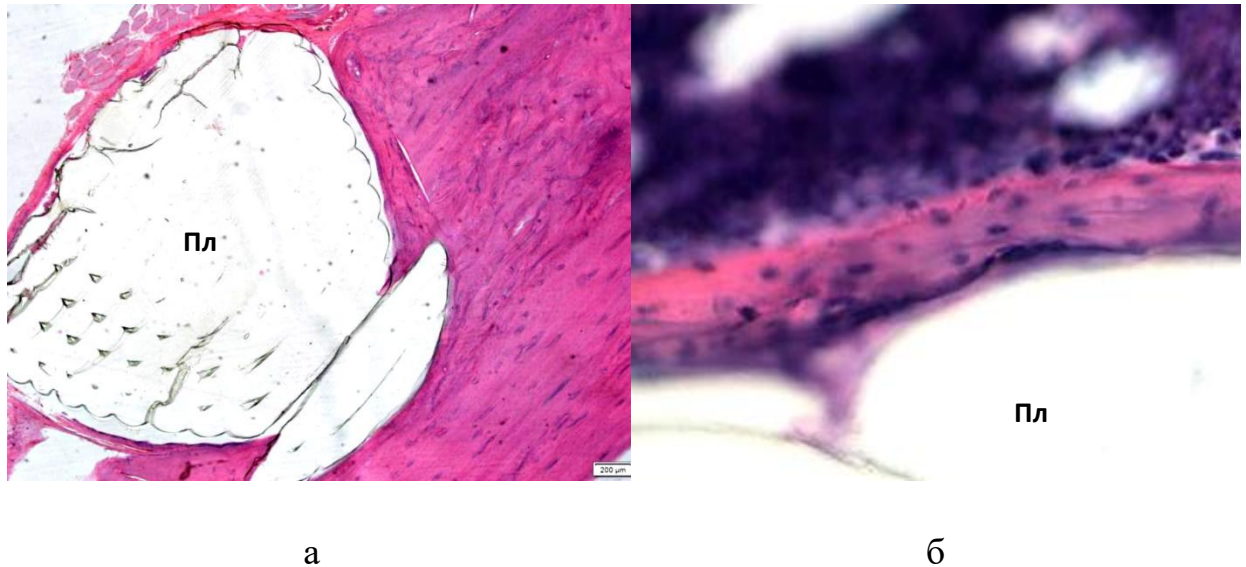
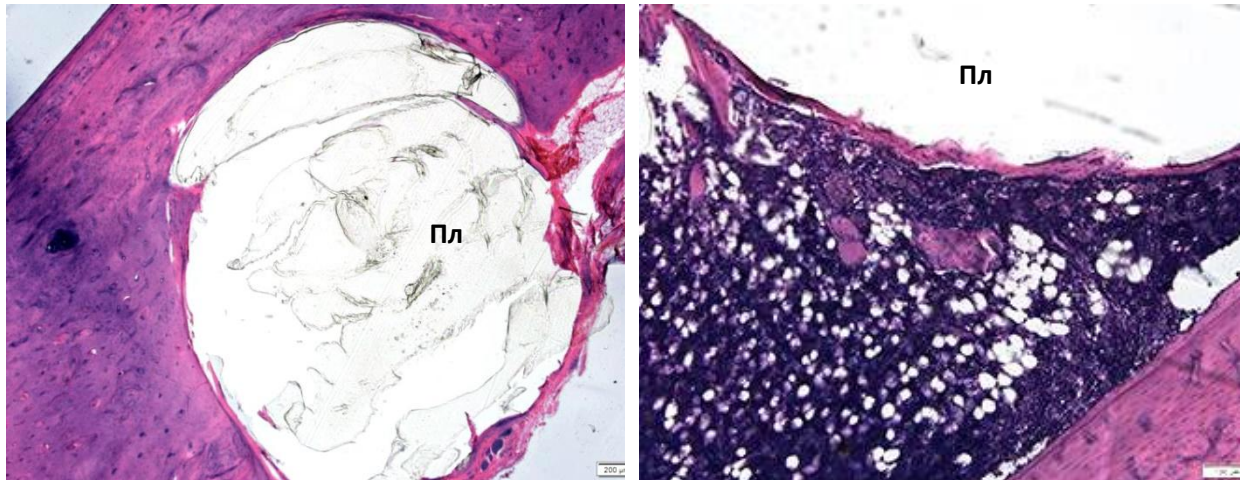


Рисунок 3.20 — Імплантат з полілактиду (Пл) у діафізарному дефекті стегнової кістки щура: а) пластинчаста кісткова тканина, що вросла у крайові відділи імплантата; б) кісткова тканина на поверхні імплантата у ділянці кістково-мозкового каналу. З місяці після імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення: а) 40; б) 400.

Періост над імплантатами представлений нашаруванням сполучної тканини у вигляді вузької смужки.

Через 6 місяців після імплантації полілактид, як і на попередні строки дослідження, чітко візуалізувався та був щільно розташованим у кістці (рис. 3.21 а). Вони в основному зберігали форму, однак в крайових відділах знаходились невеликі ділянки, в які вросла кісткова тканина, та поширення таких ділянок, порівняно з попереднім строком, не виявлено. Контур розмежування новоствореної кісткової тканини від материнської не визначався. Імплантат був щільно «замурований» у компактну кістку діафіза,

резорбційних порожнин у кортексі не виявлено. В кістково-мозковому каналі на межі «кістковий мозок – імплантат» розташовані вузькі кісткові трабекули, що оточували імплантат (рис. 3.21 б).



а

б

Рисунок 3.21 — Імплантат з полілактиду (Пл) у діафізарному дефекті стегнової кістки щура: а) щільне розташування імплантата у ділянці кортекса; б) вузький шар кісткової тканини навколо імплантата у ділянці кістково-мозкового каналу. 6 місяців після імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення: а) 40; б) 200.

Через 9 місяців після імплантації зразки полілактиду чітко визначалися у дефекті, створеному у діафізі стегнової кістки (рис. 3.22 а). На гістологічних зрізах імплантати не мали ознак деструкції. Полілактид, розташований у діафізарних дефектах, щільно контактував з кортексом, матрикс якого був забарвлений рівномірно, що свідчить про відсутність ділянок остеолізу. В ділянках кістково-мозкового каналу полілактид був оточений вузьким шаром зрілої кісткової тканини з низькою щільністю остеоцитів, що знаходились у вузьких лакунах (рис. 3.22 б).

Відомо, що найбільш критичними для визначення стабільності імплантатів є ранні та пізні строки, у зв'язку з цим найбільш показовими є дані про індекс остеоінтеграції досліджуваного полілактиду через 15 діб та

9 місяців після імплантації. За результатами гістоморфометричного дослідження індекс остеоінтеграції полілактиду в діяфізі на термінальній строк експерименту був статично більший в 2,3 разу порівняно з 15 добою (табл. 3.4). Це свідчить про високі остеоінтегративні якості досліджуваного імплантаційного матеріалу.

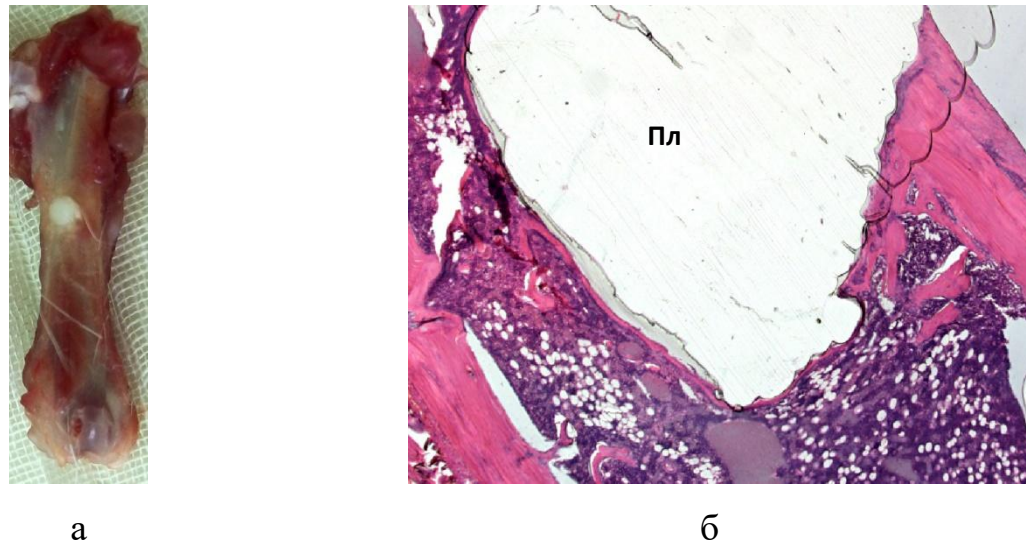


Рисунок 3.22 — Імплантат з полілактиду (Пл) у діяфізарному дефекті стегнової кістки щура: а) біоматеріал, виділений для гістологічного дослідження; б) вузький шар кісткової тканини по периметру імплантата.

9 місяців після імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення 40.

Таблиця 3.4 — Індекс остеоінтеграції імплантатів із полілактиду в різних ділянках дефектів стегнової кістки ( $M \pm m$ , %)

Ділянка стегнової кістки	Строк дослідження після імплантації полілактиду		Статистична значущість, P
	15 діб	9 місяців	
Метадіяфізарний дефект	$46,6 \pm 1,1$	$97,1 \pm 6,2$	$<0,001$
Діяфізарний дефект	$40,2 \pm 1,8$	$94,3 \pm 5,1$	$<0,001$

Виявлені особливості перебудови кістки навколо імплантата із полілактиду в діафізарних дефектах стегнової кістки є подібними до тих, що спостерігалися в метадіафізарних дефектах, отже мають односпрямований характер формування кісткової тканини. Не встановлено статистично значущої різниці між показниками індекса остеоінтеграції полілактиду у метадіафізарних та діафізарних дефектах на термінальний строк експерименту – 9 місяців (див. табл. 3.4).

Таким чином, за результатами морфологічного дослідження встановлено, що 3D-друкований матеріал з полімолочної кислоти Ingeo™ Biopolymer 4032D, використаний для заповнення метафіафізарних та діафізарних дефектів у стегновій кістці щурів, характеризується високою біосумісністю, має високі остеоінтегративні якості та низьку швидкість біодеградації.

В обох відділах стегнової кістки на ранній строк дослідження (15 доба) навколо даного полілактиду була сформована незріла грубоволокниста кісткова тканина, не виявлено ознак запального процесу та деградації біоматеріалу. Через 1 місяць імплантат був оточений зрілою пластинчастою кістковою тканиною, не виявлено багатоядерних клітин чужорідних тіл та часток деградації полілактиду. Через 3, 6 та 9 місяців імплантати практично зберігали форму, лише в їх крайових відділах виявлені невеликі осередки вrostання кісткової тканини в імплантати, що свідчить про початкові прояви біодеградації з синхронним заміщенням таких ділянок кістковою тканиною. На термінальний строк експерименту (9 місяців) індекс остеоінтеграції був статично більший порівняно з 15 добою в 2,2 та 2,3 разу в метафізарних та діафізарних дефектах, відповідно.

Відомо, що частою реакцією кістки на імплантати є формування локальних ділянок лізису навколо них [41]. У нашому дослідженні характерних змін у вигляді розрідження трабекулярної сітки губчастої кістки в ділянках метадіафіза та резорбційних порожнин у компактній кістці кортексу в ділянках діафіза не виявлено. Це свідчить, що в умовах імплантації

досліджуваного полілактиду в різні відділи стегнової кістки (у губчасту та компактну кістку) він не призводить до остеопоротичних змін.

### **3.3.3 Особливості остеорепації у разі імплантації 3D-друкованого матеріалу з трабекулярного титану**

Більшість імплантатів, які досліджують в експерименті та застосовують у клініці, мають пористу структуру, тому що розмір пор та загальний відсоток пористості є визначальними факторами репаративного остеогенезу. Структура поверхні імплантата є важливою передумовою для ініціювання процесу остеорепації та стабілізації імплантата.

Для оцінювання вивчення остеоінтеграції та біосумісності інноваційних 3D-друкованих матеріалів з титанового порошку марки Ti6Al4V (трабекулярний титан), що мають різну структуру поверхні, проведена їх імплантація у стандартні транскортикальні (дірчасті) дефекти в дистальному метафізі стегнової кістки щурів. В якості контролю використані імплантати з трабекулярного танталу Tantalum Trabecular Metal (Zimmer, США).

### **3.3.4 Перебудова кістки навколо титанових 3D-друкованих імплантатів із різною структурою поверхні**

Через 7 днів після імплантації не визначено відмінностей у стані тканин, розташованих навколо всіх трьох типів досліджуваних імплантатів. По всьому периметру вони були оточені грануляційною тканиною, що перемежована зі сполучною тканиною. Навколо імплантатів у ділянці губчастої кістки знаходились материнські кісткові трабекули з ознаками деструктивних змін. Вони мали нерівні краї, у крайових відділах виявлялися території без остеоцитів.

У міжтрабекулярних просторах містився червоний кістковий мозок з осередками клітинного детриту, а також новосформована грануляційна тканина з ознаками набряку, яка містила фібробласти, лімфоцити та поодинокі макрофаги. Виявлені розширені синусоїди та судини капілярного типу. На

окремих материнських кісткових трабекулах було нашарування новосформованої грубоволокнистої кісткової тканини та у міжтрабекулярних просторах спостерігались поодинокі вузькі новосформовані кісткові трабекули.

У ділянці контакту з кортексом імплантати щільно прилягало до кістки без формування проміжних тканин. У кортексу наявні деструктивні порушення, мактрикс забарвлений нерівномірно, спостерігаються лакуни без остеоцитів, мікротріщини та невеликі резорбційні порожнини.

Через 14 діб після імплантації на поверхні всіх трьох видів імплантатів знаходилась сполучна тканина у вигляді стрічок різної ширини з колагеновими волокнами, розташованими паралельно імплантату, та невеликими територіями незрілої грубоволокнистої кісткової тканини, яка нашарована на кісткові трабекули. На невеликих ділянках виявлено формування тонких грубоволокнистих кісткових трабекул, прилеглих до кортексу. Ці трабекули мали високу щільність клітин, контактували з материнськими трабекулами та поверхнею імплантатів. Міжтрабекулярні простори містили червоний кістковий мозок, а в ділянках поблизу імплантата знаходилась пухка сполучна тканина.

У ділянці кортексу на межі «імплантат – кістка» зафіксовано ремоделювання компактної кістки з формуванням вузького прошарку сполучної тканини остеогенного типу, яка містила остеобласти. В кортексі, як і на попередній строк дослідження, виявлені невеликі резорбційні порожнини та зберігались території без остеоцитів.

Через 30 діб вздовж поверхні всіх досліджених імплантатів у ділянці губчастої кістки знаходились новосформовані кісткові трабекули, які утворювали густу мережу (рис. 3.23, 3.24, 3.25). У міжтрабекулярних просторах містився червоний кістковий мозок. Через нерівність поверхні імплантатів виявлені ділянки з виступоподібним розташуванням новосформованої кісткової або сполучної тканини. Міжтрабекулярні простори були звужені, кісткові трабекули на ділянках формували мережу,

переплітаючись із материнськими кістковими трабекулами, окремі з них були потовщеними.

Навколо імплантатів у ділянці кортексу була сформована пластинчаста (зріла) кісткова тканина.

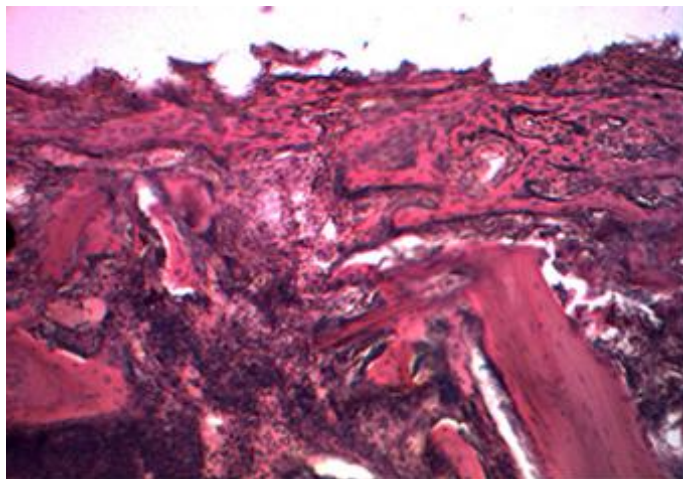


Рисунок 3.23 — Мережа новосформованих кісткових трабекул, прилеглих до 3D-друкованого титанового імплантата з шорсткою (непористою) поверхнею. 30 днів після імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення 100.

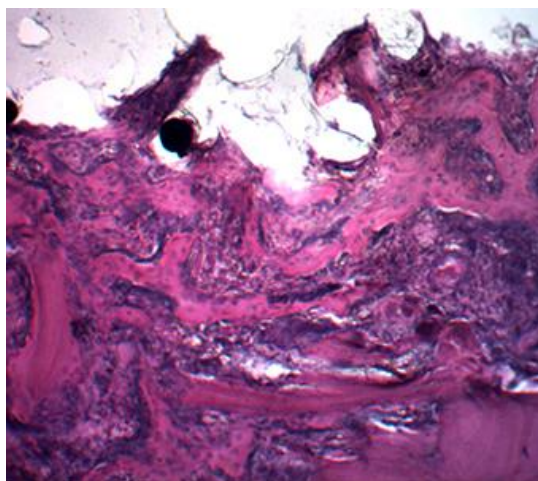


Рисунок 3.24 — Мережа новосформованих кісткових трабекул, прилеглих до 3D-друкованого титанового імплантата з різьбленою (пористою) поверхнею. 30 днів після імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення 100.

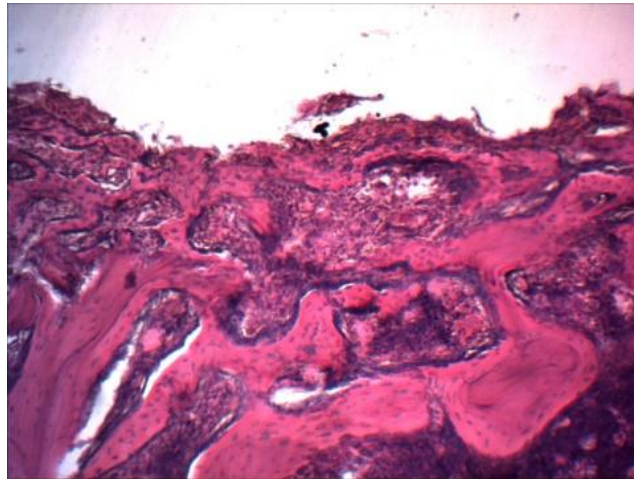


Рисунок 3.25 — Мережа новосформованих кісткових трабекул, прилеглих до імплантата з трабекулярного танталу. 30 діб після імплантації.

Гематоксилін та еозин. Збільшення 100.

Через 90 діб металеві імплантати всіх трьох видів були щільно розташовані у створеному метафізарному дефекті, ознак запалення та деструкції прилеглих м'яких тканин не виявлено (рис. 3.26).



а

б

в

Рисунок 3.26 — Біоматеріал, виділений для гістологічного дослідження через 90 діб після операції. Зовнішній вигляд досліджуваних зразків,

імплантованих у метафізарний дефект стегнової кістки щура:

- а) 3D-друкований титановий імплантат із шорсткою (непористою) поверхнею; б) 3D-друкований титановий імплантат із різьбленою (пористою) поверхнею; в) імплантат із трабекулярного танталу.

На гістологічних зрізах не визначено різниці в організації тканин, що оточують досліджувані імплантати різних видів. Виявлені потовщені кісткові

трабекули, що формують мережу, та невеликі прошарки сполучної тканини (рис. 3.27, 3.28, 3.29). Міжтрабекулярні простори заповнені червоним кістковим мозком.

У ділянці кортексу між імплантатами та компактною кісткою зафіксована новостворена пластинчаста кісткова тканина. В кортексі присутні невеликі території без остеоцитів та неупорядковані нашарування кісткової тканини.

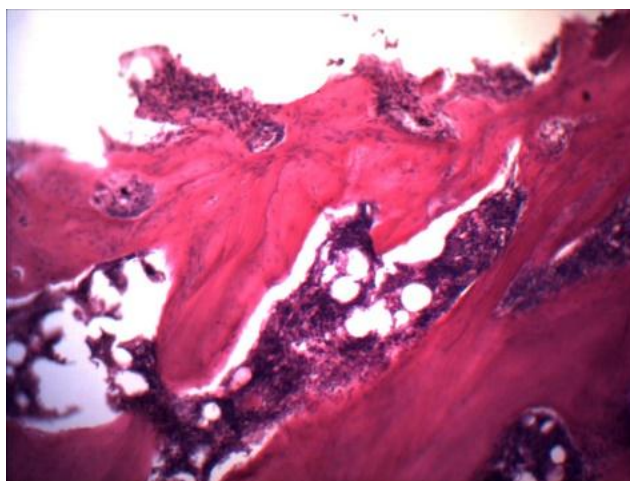


Рисунок 3.27 – Новосформовані пластинчасті (зрілі) кісткові трабекули, прилеглі до 3D-друкованого титанового імплантата з шорсткою (непористою) поверхнею. 90 діб після імплантації. Гематоксилін та еозин.

Збільшення 100.

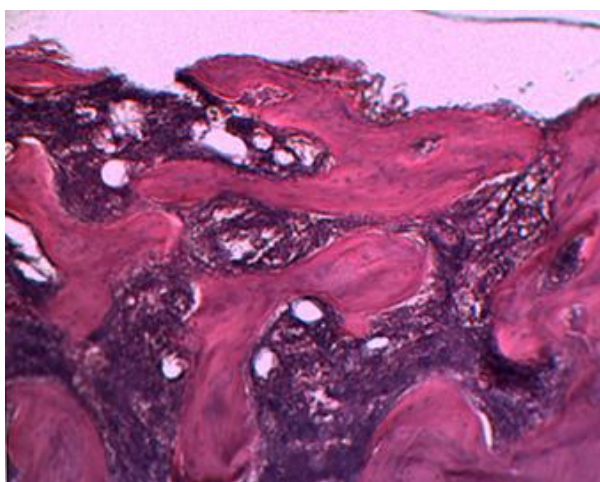


Рисунок 3.28 – Новосформовані пластинчасті (зрілі) кісткові трабекули, прилеглі до 3D-друкованого титанового імплантата з різьбленою

(пористою) поверхнею. 90 діб після імплантації. Гематоксилін та еозин.  
Збільшення 100.

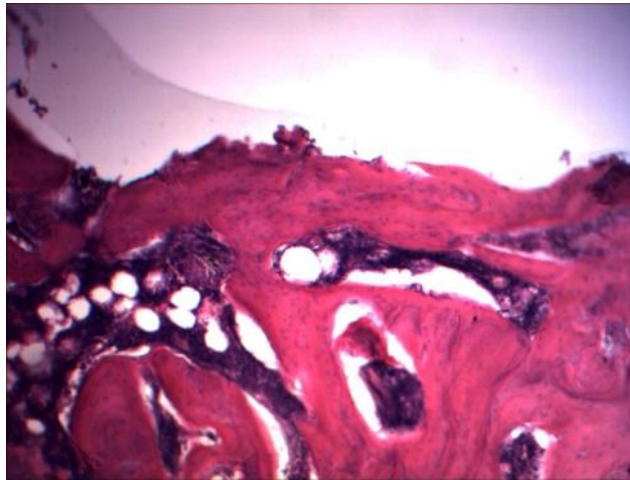


Рисунок 3.29 – Новосформовані пластинчасті (зрілі) кісткові трабекули, прилеглі до імплантата з трабекулярного танталу. 90 діб після імплантації. Гематоксилін та еозин. Збільшення 100.

За результатами гістоморфометричного дослідження з визначення індексу остеоінтеграції встановлено особливості перебудови кісткової тканини навколо імплантів трьох досліджуваних видів. Статистично значущу різницю за цим показником спостерігали на 30 та 90 добу між титановими 3D-друкованими імплантатами з шорсткою (непористою) та різьбленою (пористою) поверхнями. Індекс остеоінтеграції у імплантів першого виду нижчий, ніж у імплантів другого виду, в 1,34 та 1,30 разу, відповідно на 30 та 90 добу (табл. 3.5). Щодо індексу остеоінтеграції імплантів з трабекулярного танталу, то на ці обидва строки дослідження він не мав статистично значущої різниці з показниками титанових імплантів з шорсткою поверхнею, проте з показниками титанових імплантів з різьбленою поверхнею різниця була статистично значущою.

З клінічної точки зору титан та його сплави, а також тантал є переважними матеріалами в ортопедії та травматології через їхню високу біосумісність, подібні остеоінтегративні та біомеханічні властивості. До того

структура поверхні та топографія імплантата визначають його остаточну здатність до інтеграції з прилеглою кістковою тканиною. Міграція, адгезія та проліферація клітин на поверхні імплантата, формування тканин є важливими передумовами для ініціювання процесу регенерації кістки та формування системи «кістка – імплантат».

Таблиця 3.5 — Індекс остеоінтеграції 3D-друкованих імплантатів з трабекулярного титану та імплантатів з трабекулярного танталу ( $M \pm m$ , %)

№ з/п	Вид імплантата	Строк дослідження після операції	
		30 діб	90 діб
1	3D-друкований титановий імплантат з шорсткою (непористою) поверхнею	$44,77 \pm 2,08$ <sup>1)</sup>	$51,26 \pm 2,7$ <sup>1)</sup>
2	3D-друкований титановий імплантат з різьбленою (пористою) поверхнею	$59,91 \pm 2,72$ <sup>2)</sup>	$66,84 \pm 2,69$ <sup>2)</sup>
3	Імплантат з трабекулярного танталу	$53,89 \pm 2,11$ <sup>2)</sup>	$70,35 \pm 4,315$ <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>  $p < 0,001$  у порівнянні з показником танталового імплантата на однаковий строк дослідження.

<sup>2)</sup>  $p < 0,001$  у порівнянні з показником титанового імплантата з шорсткою (непористою) поверхнею на однаковий термін дослідження.

Перебіг процесу остеоінтеграції інтерпретують у декількох аспектах, розглядають контактний та дистанційний остеогенез. Початкові етапи остеоінтеграції забезпечують формування зв'язків у системі «кістка – імплантат», тоді як тривалий прогноз імплантації, стабільність імплантата залежать від успіху ремоделювання кісткової тканини навколо імплантата у віддалені строки.

Отримані нами в експерименті результати визначили, що навколо трьох досліджуваних зразків у ранні строки характерним є дистанційний остеогенез, тобто безпосередньо на поверхні імплантатів формується сполучна з

подальшою її перебудовою на кісткову тканину, отже остеогенез перебігає на відстані та грає роль індуктора формування кістки у напрямку до імплантата.

Через 30 діб переважна частина поверхонь імплантатів контактувала з кістковою тканиною, та індекс osteointegraції у всіх досліджуваних імплантатів збільшився на 90 добу.

Серед трьох досліджених зразків з різними поверхнями найнижчі показники індексу osteointegraції зафіксовані для 3D-друкованих титанових імплантатів з шорсткою (непористою) поверхнею, проте ці показники вищі за 50 %, що можна розглядати також як позитивний результат.

### **3.3.5 Результати морфологічного дослідження на щурах із використанням пористих імплантатів, виготовлених за допомогою 3D друку при наявності остеопорозу**

В процесі гістологічного дослідження на 45 добу після вживлення імпланту у оваріоектомованих та контрольних щурів спостерігали формування зрілої кісткової тканини навколо імплантів. У контрольній групі щурів спостерігали кісткові трабекули пластинчастої структури з наявністю червоно кісткового мозку у міжтрабекулярних просторах. Їх структура не відрізнялася від інших досліджуваних зразків з імплантованими матеріалами.

У оваріоектомованих щурів (OVX) у зоні дефекту губчастої кісткової тканини (рис. 3.30) новоутворені кісткові трабекули характеризувались високою щільністю остеоцитів.

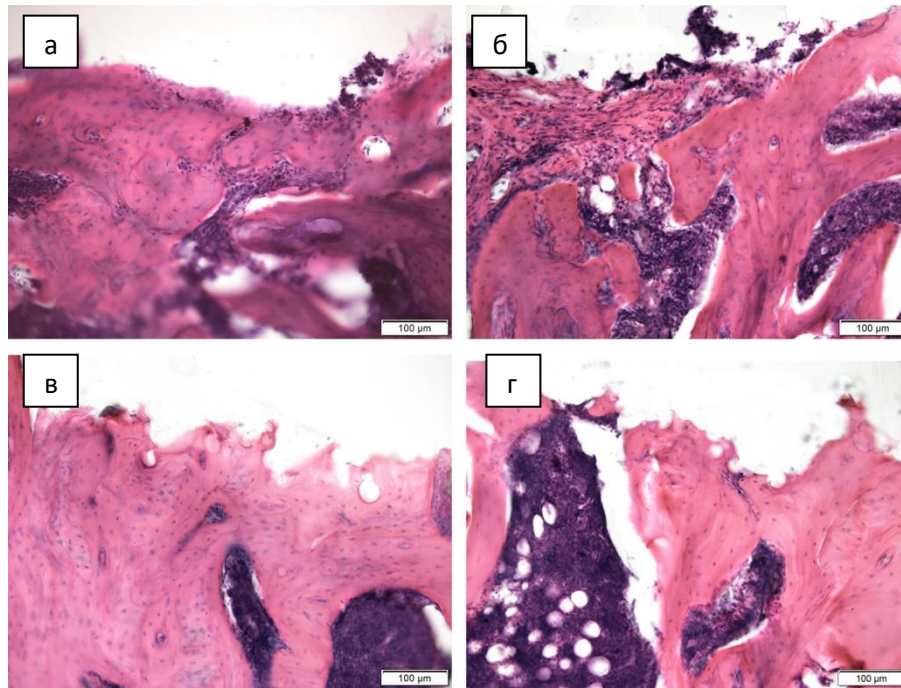


Рисунок 3.30 – Гістологічні особливості новоутвореної кісткової тканини в дефекті губчастої кісткової тканини в дистальному метафізі стегнової кістки OVX щурів. 45 діб після вживлення імплантату TANTALUM (а), TTM (б), CONCELOC (в), та ATLANT (г). Забарвлення гематоксиліном-еозином.

Ці кісткові трабекули були сформованими навколо імплантів та утворювали мережу. В той же час, як старі кісткові трабекули були тонкі та розташовані вертикально, на відстані одне від одного та не формували трабекулярну мережу. Ознаки перебудови новоутвореної кісткової тканини спостерігали в усіх групах. Були деякі зайві структури остеонів, розширені судинні канали з утворенням сполучної тканини та кісткового мозку. У деяких трабекулах спостерігали деструктивні розриви, заповнені тканинною рідиною, а також ділянки без клітин. На невеликих ділянках на поверхні імплантатів розташовувалися поряд кісткова та сполучна тканина (рис. 3.30 б).

У кортикальному шарі дефекті (рис. 3.31) оваріоектомованих щурів, також спостерігали кісткові трабекули.

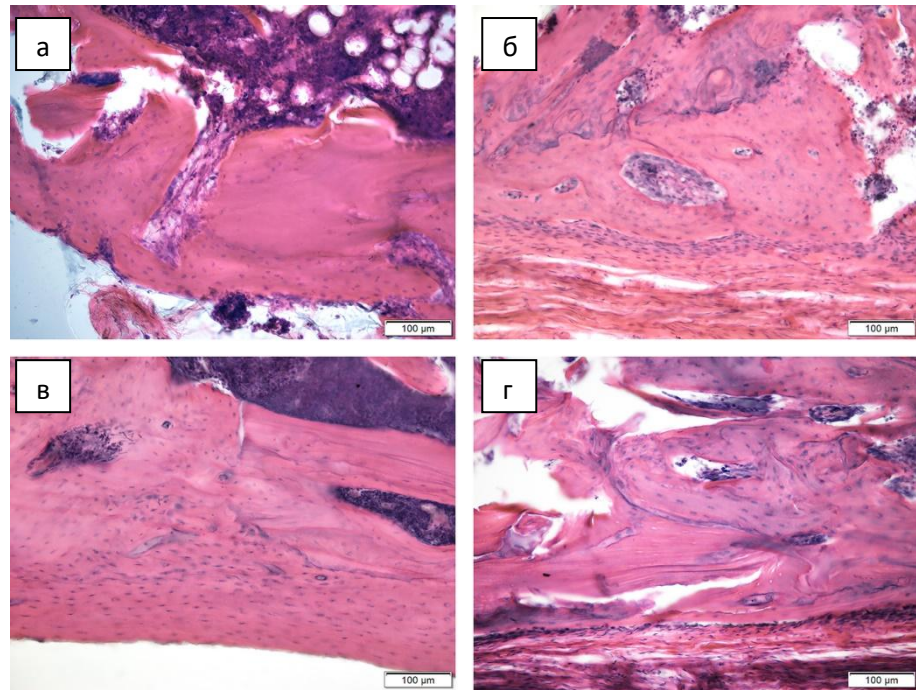


Рисунок 3.31 – Перебудова новоутвореної кісткової тканини в дефекті кортикальної кісткової тканини в дистальному метафізі стегнової кістки OVX щурів. 45 діб після вживлення імплантату TANTALUM (а), TTM (б), CONCELOC (в), та ATLANT (г). Забарвлення гематоксиліном-еозином.

Було виявлено, що ця трабекулярна кістка перебудовується, і зазвичай міцно пов'язана з первинною кортикальною кісткою тварини, і утворює періостальну регенерацію. У кортикальній кістці усіх груп тварин, особливо на ділянці, віддаленій від зони дефекту, спостерігали деструктивні зміни у вигляді розрідження та стоншення. В результаті компактна кістка була замінена губчастою кісткою.

Результати гістоморфометричного дослідження контрольної групи тварин не відрізнялися, та не вказували на відмінності кісткової перебудови незалежно від матеріалу імпланту (табл. 3.6).

У оваріоектомованих щурів відносна площа кісткової тканини навколо імплантатів ATLANT була нижчою у 1,5 рази ( $p = 0,002$ ) порівняно з TANTALUM. Відсоткова частка кісткової тканини навколо зразків CONCELOC та TTM не суттєво відрізнялися від показників у групі OVX TANTALUM.

Таблиця 3.6 – Відносна площа кісткової тканини навколо різних імплантатів у стегновій кістці щурів

Матеріал	Група тварин		Непарний t-тест
	Контрольна	Оваріоектомована	
TANTALUM	21,09 ± 7,96	10,89 ± 2,47	p < 0,0001
TTM	18,76 ± 5,97	9,67 ± 4,03	p < 0,0001
CONCELOC	22,67 ± 6,88	7,99 ± 3,37	p < 0,0001
ATLANT	19,87 ± 4,92	7,37 ± 2,40*	p < 0,0001
<b>ANOVA</b>	p = 0,158	p = 0,002	

\*p < 0,01 порівняно з TANTALUM у оваріоектомованій групі щурів (Бонферроні пост-тест)

У контрольній групі відсоткова частка кісткової тканини навколо імплантів TANTALUM та TTM були вищими у 1,9 рази (p < 0,0001), CONCELOC – у 2,8 (p < 0,0001), а ATLANT – у 2,7 (p < 0,0001) у порівнянні з групою OVX (див. табл. 3.6).

### **3.4 Динаміка показників крові щурів після імплантації біополімеру на основі полілактиду у стегнову кістку**

#### **3.4.1 Клініко-лабораторна оцінка токсичної дії на організм щурів біополімеру на основі полілактиду після імплантації у стегнову кістку**

В результаті дослідження гематологічних показників було встановлено відсутність змін еритроцитопоезу. Упродовж всього терміну спостереження лейкограма також не змінилась, що вказує на відсутність вже на 15 добу після імплантації системної запальної реакції організму на введення імплантів (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Гематологічні показники у щурів після імплантації полілактиду (Me, 25% – 75%)

Доба після імплантації	Еритроцити, Г/л	Гемоглобін, г/л	Лейкоцити, Г/л	Лейкограма, у проц.				
				Еозинофіли	Паличкоядерні нейтрофіли	Сегментоядерні нейтрофіли	Лімфоцити	Моноцити
15	4,50 4,45 – 4,80	143,0 140,0 – 146,0	6,8 6,7 – 8,1	3,0 3,0 – 5,0	1,0 1,0 – 2,0	32,0 28,0 – 33,0	59,0 58,0 – 61,0	4,0 3,0 – 6,0
30	4,50 4,40 – 5,10	144,0 138,0 – 147,5	6,5 6,3 – 6,8	3,0 2,0 – 4,0	1,0 1,0 – 2,0	33,0 28,0 – 36,0	57,0 53,0 – 65,0	5,0 4,0 – 7,0
90	4,70 4,45 – 5,20	147,0 142,5 – 149,5	6,8 6,3 – 7,1	4,0 3,0 – 5,0	1,0 1,0 – 1,0	31,0 28,0 – 39,0	61,0 52,0 – 65,0	4,0 3,0 – 6,0
180	4,50 4,40 – 4,50	144,0 141,0 – 147,0	6,9 5,3 – 7,6	5,0 3,0 – 6,0	1,0 1,0 – 1,0	32,0 32,0 – 38,0	60,0 55,0 – 60,0	3,0 2,0 – 3,0
270	4,50 4,40 – 4,55	142,0 136,0 – 145,0	7,3 6,3 – 7,9	3,0 3,0 – 5,0	1,0 1,0 – 1,0	33,0 32,0 – 35,0	59,0 58,0 – 61,0	2,0 2,0 – 4,0
Контрольна група, n=3	4,50 4,50 – 4,75	142,0 140,0 – 146,0	7,6 6,9 – 7,7	3,0 3,0 – 4,0	1,0 1,0 – 1,0	32,0 32,0 – 33,0	60,0 59,0 – 61,0	4,0 4,0 – 4,0

За результатами біохімічних досліджень сироватки крові було встановлено відсутність токсичної реакції з боку печінки та нирок на введення імплантатів: активність печінкових ферментів АлАТ і АсАТ, а також загального білірубину на всіх термінах спостереження не відрізнялась від контрольної групи тварин (табл. 3.8).

Нормальний вміст загального білка свідчить про відсутність загальної інтоксикації організму та деструкції тканин за місцем імплантації, а рівень глікемії вказував на відсутність стресової реакції організму щурів. Знижений вміст креатиніну в сироватці крові тварин на 15 добу спостереження свідчить про зниження локомоторної активності після оперативного втручання.

Таблиця 3.8 – Біохімічні маркери сироватки крові щурів після імплантації полілактиду (Me, 25% – 75%)

Доба після імплантації	Глюкоза, ммоль/л	Загальний білок, г/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	АлАТ, U/L	АсАТ, U/L	Загальний білірубін, мкмоль/л
15	5,00 4,90 – 5,25	66,9 65,2 – 69,7	4,50 4,00 – 5,15	46,0 * 39,5 – 49,5	63,0 60,0 – 72,5	183,0 172,5 – 210,5	3,9 3,6 – 4,4
30	4,90 4,80 – 5,00	66,4 64,7 – 70,7	4,10 3,70 – 4,95	61,0 54,0 – 63,0	61,0 58,5 – 67,5	206,0 196,0 – 214,0	3,9 3,6 – 4,2
90	5,10 4,75 – 5,20	69,9 67,7 – 72,1	4,60 4,30 – 5,05	61,0 52,0 – 76,0	64,0 56,5 – 80,5	197,0 146,5 – 203,0	3,8 3,5 – 4,2
180	4,90 4,75 – 5,15	73,3 69,2 – 77,2	4,90 4,35 – 5,13	67,0 63,5 – 70,5	59,0 50,2 – 62,0	190,0 184,0 – 198,0	4,3 4,2 – 4,4
270	4,80 4,65 – 4,90	69,8 67,5 – 72,5	4,50 4,10 – 4,95	52,0 48,0 – 58,0	65,0 63,0 – 74,0	182,0 175,5 – 189,0	4,8 3,8 – 5,3
Контрольна група, n=3	5,20 5,00 – 5,30	70,2 67,6 – 70,3	4,00 3,85 – 4,40	59,0 54,0 – 60,5	66,0 66,0 – 76,5	197,0 190,0 – 200,5	4,2 3,9 – 4,5

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

### 3.4.2 Біохімічні маркери сполучної тканини у сироватці крові щурів після імплантації біополімеру на основі полілактиду

Вміст глікопротеїнів у сироватці крові щурів на 15 добу після імплантації був збільшений на 23,0 % , на 30 добу – на 15,9 %, на 90 добу – на 14,3 % порівняно з показником контрольної групи. Вміст хондроїтинсульфатів був збільшений на 53,8 % порівняно з показником контрольної групи лише на 15 добу після імплантації, на більш пізніх термінах спостереження показник не відрізнявся від контрольної групи (табл. 3.9).

Активність лужної фосфатази була підвищеною порівняно з контрольною групою на 15 та 30 добу на 53,9 % та 25,2 % відповідно. Вміст загального кальцію на всіх термінах спостереження не змінювався. Така динаміка вмісту глікопротеїнів із поступовим зниженням до нормальних значень у сироватці крові щурів свідчить про присутність після імплантації запального процесу, який властивий регенеративним змінам у кістковій тканині після імплантації полілактиду.

Таблиця 3.9 – Біохімічні маркери сполучної тканини у сироватці крові щурів після імплантації полілактиду (Me, 25% – 75%)

Доба після імплантації	Глікопротеїни, г\л	Хондроїтин-сульфати, г\л	Лужна фосфатаза, U/L	Загальний кальцій, ммоль/л
15	1,55 <sup>1)</sup> 1,51 – 1,58	0,500 <sup>1)</sup> 0,425 – 0,590	671,0 <sup>1)</sup> 604,5 – 720,0	2,32 2,29 – 2,38
30	1,46 <sup>1)</sup> 1,39 – 1,54	0,338 0,280 – 0,459	564,0 <sup>1)</sup> 553,0 – 771,5	2,37 2,34 – 2,39
90	1,44 <sup>1)</sup> 1,42 – 1,59	0,392 0,309 – 0,513	392,0 312,5 – 501,5	2,42 2,40 – 2,55
180	1,34 1,26 – 1,35	0,337 0,316 – 0,505	476,0 296,5 – 531,0	2,39 2,35 – 2,44
270	1,34 1,22 – 1,42	0,370 0,300 – 0,521	380,0 266,0 – 452,5	2,38 2,36 – 2,40
Контрольна група, n=3	1,26 1,25 – 1,29	0,325 0,318 – 0,338	436,0 407,0 – 541,0	2,38 2,33 – 2,39

<sup>1)</sup> – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$

Підвищена активність лужної фосфатази на 15 та 30 добу також пов'язана із підвищенням активності остеобластів на початкових стадіях регенерації. Вміст хондроїтинсульфатів збільшувався внаслідок запально-регенеративних процесів у кістковій тканині після імплантації, проте вже на 30 добу був вже у межах норми, що вказує на нормальний перебіг відновлення кісткової тканини після імплантації біополімеру на основі полілактиду.

Таким чином, динаміка гематологічних показників у щурів вказує на відсутність системної запальної реакції організму на введення імплантатів на основі полілактиду. Відсутність зростання активності печінкових ферментів (АлАТ і АсАТ), вмісту загального білірубину, сечовини та креатиніну свідчить про відсутність токсичного впливу імплантатів з полілактиду на функціональний стан печінки та нирок. Зміни біохімічних маркерів сполучної

тканини у сироватці крові щурів після імплантації біополімеру на основі полілактиду відповідають процесу післяопераційного відновлення і регенерації пошкодженої кісткової тканини, що супроводжувалось збільшенням вмісту глікопротеїнів – на 15, 30 та 90 добу, лужної фосфатази – на 15 та 30 добу, хондроїтинсульфатів – на 15 добу в сиворотці крові експериментальних тварин після імплантації в стегову кістку біополімеру на основі полілактиду.

### **3.4.3 Динаміка показників крові щурів після імплантації 3D надрукованих імплантатів з трабекулярного титану у стегову кістку**

Динаміка біохімічних показників крові щурів після імплантації різних 3-D-надрукованих імплантатів віддзеркалювала реакцію кісткової тканини. Після введення імплантатів з непористого трабекулярного титану на 7-й день спостерігалось зростання вмісту в крові глікопротеїнів на 20,3 %, хондроїтинсульфатів – на 24,8 %, лужної фосфатази – на 30 % порівняно з показниками у інтактних тварин. На 14-ту добу вміст глікопротеїнів був збільшений на 11,4 %, хондроїтинсульфатів – на 13,6 %, активність лужної фосфатази – на 21,7 %, та залишалась збільшеною на 11,3 % на 30 добу спостереження (табл. 3,10).

Біохімічні показники крові щурів після імплантації пористого трабекулярного титану були змінені наступним чином. На 7 добу після імплантації вміст глікопротеїнів був збільшений на 6,5 %, хондроїтинсульфатів – на 10,1 %, активність лужної фосфатази – на 14,5 % порівняно з показниками у інтактних тварин. На 14 добу вміст глікопротеїнів був збільшений лише на 3,3 %, вміст хондроїтинсульфатів не відрізнявся від показника в інтактній групі, активність лужної фосфатази була збільшена лише на 3,0 % порівняно з показником у інтактних тварин (табл. 3.11).

Таблиця 3.10 – Динаміка біохімічних маркерів сполучної тканини у щурів після введення імплантатів з непористого трабекулярного титану – 1 група (Me, 25%–75%)

Показники	Інтактні тварини, n=5	Динаміка біохімічних маркерів			
		7-й день	14-й день	30-й день	90-й день
Глікопротеїни, г/л	1,23 1,19–1,26	1,48 <sup>1)</sup> 1,47 – 1,50	1,37 <sup>1)</sup> 1,35 – 1,38	1,26 1,25 – 1,27	1,24 1,23 – 1,25
Хондроїтин-сульфати, г/л	0,286 0,280–0,305	0,357 <sup>1)</sup> 0,350 – 0,360	0,325 <sup>1)</sup> 0,320 – 0,327	0,292 0,289 – 0,295	0,290 0,287 – 0,295
Лужна фосфатаза, U/L	400,0 397,0–405,0	520,0 <sup>1)</sup> 518,0 – 522,0	487,0 <sup>1)</sup> 480,0 – 490,0	445,0 <sup>1)</sup> 440,0 – 452,0	387,0 387,0 – 390,0
Кальцій, ммоль/л	2,40 2,35–2,40	2,40 2,40 – 2,42	2,38 2,37 – 2,41	2,42 2,41 – 2,42	2,40 2,38 – 2,41

<sup>1)</sup> – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показником у інтактних тварин,  $p < 0.05$

Таблиця 3.11 – Динаміка біохімічних маркерів сполучної тканини у щурів після введення імплантатів з пористого трабекулярного титану – 2 група (Me, 25%–75%)

Показники	Інтактні тварини, n=5	Динаміка біохімічних маркерів			
		7-й день	14-й день	30-й день	90-й день
Глікопротеїни, г/л	1,23 1,19–1,26	1,31 <sup>1)</sup> 1,29 – 1,31	1,27 <sup>1)</sup> 1,27 – 1,28	1,23 1,22 – 1,24	1,25 1,24 – 1,25
Хондроїтин-сульфати, г/л	0,286 0,280–0,305	0,315 <sup>1)</sup> 0,312 – 0,316	0,290 0,289 – 0,310	0,280 0,278 – 0,282	0,286 0,280 – 0,289
Лужна фосфатаза, U/L	400,0 397,0–405,0	458,0 <sup>1)</sup> 455,0 – 470,0	412,0 <sup>1)</sup> 410,0 – 420,0	402,0 398,0 – 404,0	401,0 401,0 – 404,0
Кальцій, ммоль/л	2,40 2,35–2,40	2,40 2,40 – 2,43	2,42 2,40 – 2,42	2,42 2,40 – 2,43	2,43 2,42 – 2,48

<sup>1)</sup> – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показником у інтактних тварин,  $p < 0.05$

У третій групі тварин, яким було введено в кістку імплантати з пористого танталу, на 7-й день спостереження вміст глікопротеїнів був

збільшений на 14,6 %, хондроїтинсульфатів – на 30 %, активність лужної фосфатази – на 28 % порівняно з показниками у інтактних тварин. На 14-й день після імплантації вміст глікопротеїнів був збільшений на 7,3 %, хондроїтинсульфатів – на 9 %, активність лужної фосфатази – на 15,8 % порівняно з показниками у інтактних тварин (табл. 3.12).

Вміст кальцію у всіх групах тварин на всіх термінах спостереження не відрізнялась від показника в інтактній групі тварин.

Таблиця 3.12 – Динаміка біохімічних маркерів сполучної тканини у щурів після введення імплантатів з пористого танталу – 3 група (Me, 25%–75%)

Показники	Інтактні тварини, n=5	Динаміка біохімічних маркерів			
		7-й день	14-й день	30-й день	90-й день
Глікопротеїни, г/л	1,23 1,19–1,26	1,41 <sup>1)</sup> 1,38 – 1,42	1,32 <sup>1)</sup> 1,30 – 1,32	1,27 1,25 – 1,28	1,22 1,22 – 1,23
Хондроїтин-сульфати, г/л	0,286 0,280–0,305	0,372 <sup>1)</sup> 0,370 – 0,376	0,312 <sup>1)</sup> 0,310 – 0,36	0,290 0,282 – 0,290	0,287 0,268 – 0,298
Лужна фосфатаза, U/L	400,0 397,0–405,0	512,0 <sup>1)</sup> 510,0 – 515,0	463,0 <sup>1)</sup> 457,0 – 472,0	405,0 404,0 – 412,0	398,0 394,0 – 402,0
Кальцій, ммоль/л	2,40 2,35–2,40	2,40 2,40 – 2,43	2,42 2,40 – 2,42	2,42 2,40 – 2,43	2,43 2,42 – 2,48

<sup>1)</sup> – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показником у інтактних тварин,  $p < 0.05$

За результатами біохімічного дослідження крові щурів після імплантації 3D-надрукованих імплантатів, найменшу реакцію з боку кісткової тканини спостерігали після введення імплантатів пористого титану, що віддзеркалювалось незначним збільшенням вмісту глікопротеїнів,

хондроїтинсульфатів та активності лужної фосфатази на 7 та 14 день після імплантації.

#### **3.4.4 Результати клінічної апробації використання 3D друківаних матеріалів**

Проведено вивчення анатомо-функціональних результатів оперативного лікування пацієнтів 102 пацієнтів віком від 50 років з остеопорозом з трьох- та чотирьохфрагментарними ППВПК за класифікацією Neer або типу АО/ОТА 11-В, 11-С.

Результати лікування пацієнтів I групи, яким виконано відкриту репозицію та накістковий металоостеосинтез, згідно системи Constant-Murley Shoulder Score через 3, 6 та 12 місяців після операції склали в середньому відповідно, 71,3 бали, 76,6 бали і 78,4 бали. У 3-х пацієнтів відбулася варусна міграція головки без суттєвого порушення функції плечового суглоба. У 2-х пацієнтів виникла повна дестабілізація металоконструкції, що призвело до її видалення вже через 3 міс після операції. У 5 пацієнтів через 1 міс. після хірургічного втручання відбулося вторинне зміщення великого горбка до 10-15 мм. Аваскулярний некроз головки плечової кістки був визначений у 4 пацієнтів в строки від 6 до 12 міс., внаслідок чого їм виконано видалення металоконструкції та проведення РТЕПС. Проведений аналіз показав, що використання пластин PHILOS дозволило отримати у 36 пацієнтів I групи (72,0%) позитивні результати (відмінні та хороші) у строки від 6 до 12 місяців після операції, у 8 пацієнтів (16%) задовільні та 6 пацієнтів (12%) – незадовільні результати, середній бал через 12 місяців. - 78,4 за Constant-Murley Shoulder Score.

У пацієнтів II групи, яким виконано відкриту репозицію перелома, металоостеосинтез та армування зони перелому імплантатами з полілактиду, що виготовлені за допомогою 3D друку, середній бал відповідно до системи Constant-Murley Shoulder Score через 3 місяці становив у середньому 78,0 бала, через 6 місяців – 81,8 бала, через 12 місяців – 88,0 бала. У всіх пацієнток

досягнуто консолідації фрагментів. Ознак аваскулярного некрозу головки плечової кістки не спостерігалось. В однієї пацієнтки відбулася перфорація фрагмента головки гвинтом через 6 тижнів. після операції, яка була видалена під контролем С-arm через прокол шкіри під місцевою анестезією [28]. У 2-х пацієнток мала місце поверхнева інфекція, яка була усунена шляхом антибактеріальної місцевої та системної терапії. В однієї пацієнтки через 3 міс. відбулося вторинне зміщення малого горбка до 8-10 мм. У 8 пацієнток відбулося варусне усунення до 5 мм без порушення функції. У всіх пацієнтів була використана пластина типу PHILOS, 2-3 PLA імплантати, а у 14 пацієнтів додатково кортикально-губчастий гранулят "ОМС-А-КГГ". Проведений аналіз показав, що використання пластин PHILOS з додатковим армуванням 3D PLA імплантатами дозволило отримати у 36 (81,8%) пацієнтів позитивні результати (відмінні та хороші), задовільні у 8 пацієнтів (18,2%) в термін від 6 до 12 місяців після операції та знизити кількість ускладнень (88,0 бали за Constant-Murley Shoulder Score).

Наводимо клінічний приклад. Пацієнтка Г., 1963 р.н. (медична карта стаціонарного хворого №1544/206), надійшла до відділення політравми, ендопротезування та реабілітації КНП «МКЛ№16» ДМР 28.02.2022 р. з діагнозом: ЗЧМТ, струс головного мозку, внутрішньосуглобовий осколковий перелом проксимального відділу лівої плечової кістки (АО/ОТА 11С21) (рис. 3.32).



а)

б)

в)

Рисунок 3.32 – Фото рентгенограм пацієнтки Г. (медична карта стаціонарного хворого №1544/206): а) АО/ОТА 11С21 (травма 24.02.202); б, в) через 6 міс. після оперативного втручання.

Під загальною та провідниковою анестезією 01.03.2022 проведена відкрита репозиція, накістковий металоостеосинтез пластиною PHILOS та використанням двох пористих 3D імплантатів PLA. Імобілізація пов'язкою типу Дезо 4 тижня. Активні рухи у лівому ліктьовому суглобі дозволені на 2 добу після операції, пасивні рухи у плечовому суглобі під контролем інструктора ЛФК дозволені на 1 тиждень після операції, активні – через 4 тижня. Функція правого плечового суглоба відновилася згідно з оцінкою системи Constant-Murley через 3 міс – 78 балів, через 6 міс – 85 балів (рис. 3.33).



Рисунок 3.33 – Фото пацієнтки Г. (медична карта стаціонарного хворого №1544/206) через 6 міс. після ORIF – функціональний результат.

У пацієнтів III групи, яким виконано реверсійне ендопротезування плечового суглоба запропонованим ендопротезом, середній бал відповідно до системи Constant-Murley Shoulder Score через 3 місяці становив у середньому 76,0 бала, через 6 місяців – 80,0 бала, через 12 місяців – 82,0 бала. У всіх пацієнтів досягнуто відновлення функції плечового суглоба при відсутності

ознак нестабільності компонентів ендопротеза. У одній пацієнтці відмічалась нейропатія променевого нерву, функція якого через 3-х місяців відновилася на тлі проведення нейротропної терапії. У 6 пацієнтів (75%) пацієнтів отримані хороші результати, задовільні у 2 пацієнтів (25%) в термін від 6 до 12 місяців після операції - 82,0 бали за Constant-Murley Shoulder Score.

Наводимо клінічний приклад. Пацієнтка О., 1962 р.н. (медична карта стаціонарного хворого №9141/1200), надійшла до відділення політравми, ендопротезування та реабілітації КНП «МКЛ№16» ДМР 15.12.2021 р. з діагнозом: застарілий переломовивих осколковий перелом проксимального відділу правої плечової кістки (АО/ОТА 11С21) (травма побутова 04.11.2021), виражений больовий синдром, відсутність функції відведення та згинання правої верхньої кінцівки в правому плечовому суглобів. 16.12.21 під загальною та провідниковою анестезією виконано операцію: тотальне безцементне ендопротезування правого плечового суглоба розробленим модульним реверсивним ендопротезом (рис. 3.34, 3.35).

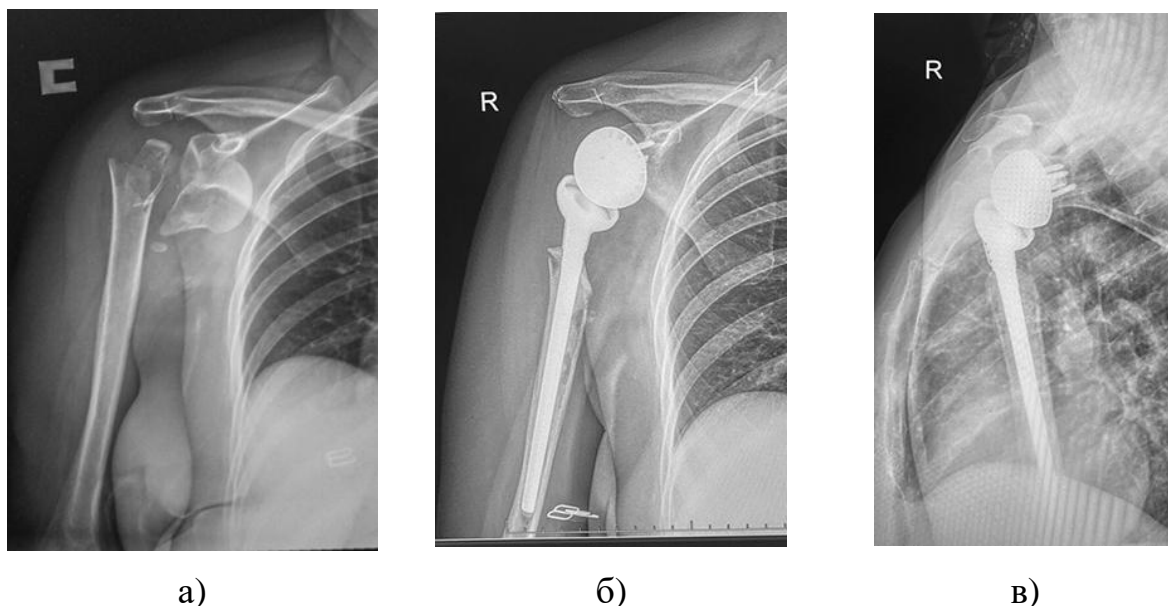


Рисунок 3.34 – Фото рентгенограм пацієнтки О. (медична карта стаціонарного хворого №9141/1200): а) АО/ОТА 11С21 (травма побутова 04.11.2021); б, в) після тотального гібридного ендопротезування правого

плечового суглоба розробленим модульним реверсивним ендопротезом  
(операція 16.12.21).

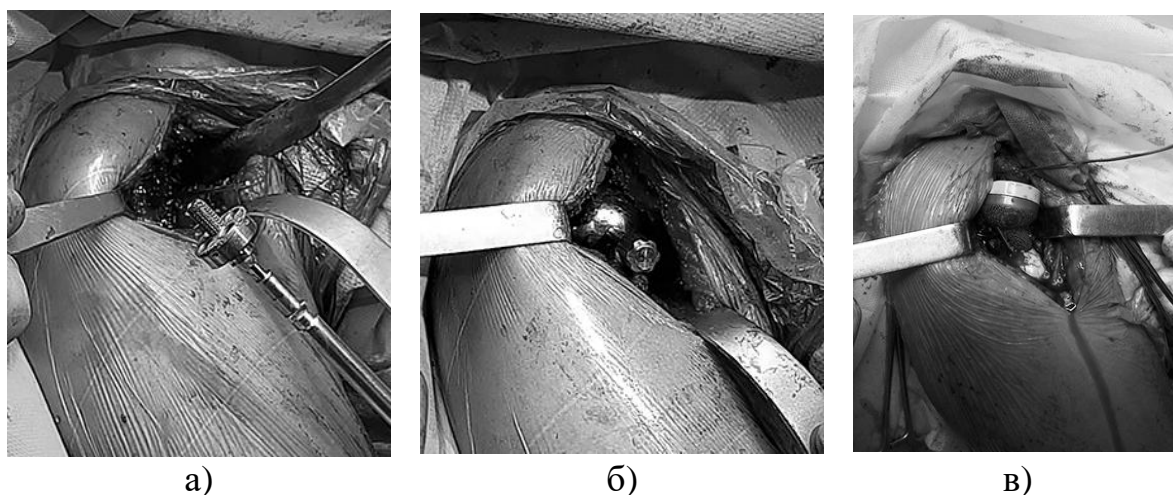


Рисунок 3.35 – Етапи хірургічного втручання: а) імплантація безцементної гленоїдальної опорної пластини; б) фіксація гленоїдальної голівки до опорної пластини; в) імплантація цементної ніжки з проксимальною пористою частиною та вкладишем.

Пацієнтці О. проводилася іммобілізація пов'язкою типу Дезо 4 нед. Активні рухи у правому ліктьовому суглобі дозволені на 3 добу після операції пасивні рухи у плечовому суглобі під контролем інструктора ЛФК дозволені на 4 тижні після операції, активні – через 6 нед. Функція правого плечового суглоба відновилася згідно з оцінкою системи Constant-Murley через 3 міс – 75 балів, 6 міс. – 78 балів та через 12 міс – 80 балів (рис. 3.36).



Рисунок 3.36 – Фото пацієнтки О. (медична карта стаціонарного хворого)

Використання РТЕПС призвело до зміни парадигми в лікуванні ППВПК у людей похилого та літнього віку. Унікальні біомеханічні принципи та конструктивні особливості РТЕПС роблять його придатним варіантом лікування ППВПК у людей похилого віку на фоні остеопорозу та дефектів горбиків. РТЕПС вважається, як надійний варіант для порятунку невдалої геміартропластики або неспроможного металоостеосинтезу. РТЕПС має явні переваги перед геміартропластикою та внутрішньою фіксацією та забезпечує полегшення болю та надійне відновлення або значне покращення функціональних результатів. Як наслідок, за останнє десятиліття спостерігається збільшення кількості РТЕПС у пацієнтів похилого віку.

Проведений аналіз хірургічного лікування пацієнтів з ППВПК старше 50 років в нашому дослідженні показав, що використання 3D PLA імплантатів як армуючого матеріалу при проведенні відкритої репозиції та внутрішнього металоостеосинтезу дозволяє отримати у більшості пацієнтів позитивні результати з мінімальною кількістю ускладнень. У разі несприятливого результату металоостеосинтезу ревізійне втручання включає ревізію, видалення металокопункцій, артроліз і реверсивне тотальне ендопротезування плечового суглоба. Наш досвід доводить, що первинне використання РТЕПС у випадку застарілих переломовивихів типу АО/ОТА 11-В, 11-С і технічній неможливості проведення остеосинтезу дозволяє отримати позитивні результати в термін до 3-х років після операції.

Таким чином, на підставі ретроспективного аналізу даних та аналізу літератури у пацієнтів віком від 50 років на фоні остеопорозу з переломами типу АО/ОТА 11-В, 11-С автори пропонують диференційований підхід до вибору хірургічного лікування:

– перелом типу АО/ОТА 11-В, 11-С та відсутність вираженого остеопорозу за даними денситометрії чи  $KI = 0,4-0,5$  - виконання ORIF можливе і необхідне.

– перелом типу АО/ОТА 11-В, 11-С, виражений остеопороз,  $KI < 0,4$  - ORIF можливе, з обов'язковим використанням ало- та ауто- трансплантів, або кісткового цементу.

– перелом типу АО/ОТА 11-С; виражений остеопороз,  $KI < 0,4$  – при технічній неможливості проведення стабільного ORIF необхідно виконувати первинне реверсивне тотальне ендопротезування.

Таким чином, поява нових доступних біополімерів та технологій тривимірного друку дозволило нам в якості альтернативи запропонувати 3D пористі імпланти з полілактиду для заповнення дефектів головки плечової кістки та підтримки її фрагментів в якості армуючого матеріалу при проведенні МОС пластиною PHILOS. У будь-якому випадку, на нашу думку, пріоритетним залишаються органозберігаючі операції, що включають остеосинтез із застосуванням кісткової ауто- або алопластики, біорезорбуючих імплантів

Застосування пластин PHILOS для остеосинтезу ППВПК з додатковим армуванням розробленими пористими 3D імплантами з полілактиду у пацієнтів з остеопорозом дозволило отримати у 81,8% пацієнтів позитивні результати (відмінні та хороші), задовільні у 8 пацієнтів (18,2%) в терміні від 6 до 12 місяців після операції та знизити кількість ускладнень, середня оцінка за Constant-Murley Shoulder Score склала 88,0 бали.

У пацієнтів III групи у всіх пацієнтів досягнуто відновлення функції плечового суглоба при відсутності ознак нестабільності компонентів ендопротеза. У 6 пацієнтів (75%) пацієнтів отримані хороші результати, задовільні у 2 пацієнтів (25%) в термін від 6 до 12 місяців після операції - 82,0 бали за Constant-Murley Shoulder Score.

Тотальне реверсивне ендопротезування плечового суглоба у разі незрослих ППВПК, міграції метало-конструкції, розвитку аваскулярного

некрозу головки плечової кістки на фоні низької мінеральної щільності кістки, пошкодження ротаційної манжети, гіпотрофії інших м'язів є ефективним оперативним втручанням для відновлення дозволяє досягти задовільних функціональних результатів у термін до 3-х років.

Клінічна апробація запропонованого нами нового реверсивного модульного ендопротезу плечового суглоба з 3D пористого титану, виготовленого за допомогою адитивних технологій, дозволила отримати позитивні найближчі результати. Конструктивні особливості запропонованого реверсивного ендопротезу підвищують надійність і довговічність його роботи з покращеними функціонально-клінічними властивостями.

Запропонований диференційований підхід методу лікування пацієнтів старше 50 років з ППВПК відповідно до типу перелому згідно з класифікацією АО/ОТА та остеопорузу дозволить отримати в більшості випадків позитивні анатомо-функціональні результати та попередити негативні наслідки хірургічного лікування.

Використання 3 D друківаних імплантів з полілактиду та пористого титану є безсумнівно пріоритетним напрямком для подальших досліджень. У сучасному часі в умовах війни в лікарні потрапляє велика кількість ранених військових і цивільних. Поранення внаслідок мінно-вибухових, вогнепальних поранень, тощо, мають свої особливості і потребують сучасних методів лікування. Ці поранення супроводжуються значними пошкодженнями м'яких тканин, наявністю значних дефектів кісток, великим ризиком інфекційних ускладнень та ін. Тому, можливе, додаткове застосування 3D індивідуальних надруківаних імплантів стане в нагоді для заміщення кісткових дефектів або відновлення суглобових поверхонь.

## ВИСНОВКИ

1. Було створено імпланти у вигляді гвинтів з полілактиду за допомогою персонального 3D принтеру. Біоматеріал з полілактиду може бути використано для заповнення кісткових порожнин. Порівняльний аналіз механічних властивостей зразків полілактиду Ingeo™ Biopolymer 4032D показав, що показник еластичності кістки (на розтяг) перевищує в 6,7 рази ( $p=0,001$ ) в порівнянні із зразками з полілактиду. Показники стиску також в 1,7 рази вище у кістці порівняно з полілактидом ( $p=0,001$ ). При випробуванні зразків на згин вірогідних відмінностей між показниками кістки та зразками з полілактиду не виявлено.

2. Зразки з полілактиду, що досліджували, за величиною межі міцності на згин зовсім не має статистично значущої різниці з кортикальною кісткою, а саме ( $63,6 \pm 18,5$ ) МПа проти ( $69,9 \pm 12,4$ ) МПа ( $p=0,213$ ). Такі механічні властивості полілактиду дозволяють зробити припущення про ефективність його використання саме в якості заповнювача кісткових дефектів, армуючого матеріала.

3. Створена тривимірна комп'ютерна модель плечової кістки, яка дозволила визначити напруження, що виникають у кістки, пластині та полілактидних імплантах при наявності перелому, фіксованого пластиною. Проведене порівняльне вивчення напружено-деформованого стану систем «кістка-імплантат» показало, що жорсткість і значення деформацій систем не змінюється в випадках застосування накісткової пластини разом із полілактидними імплантатами та без них.

4. Порівняльний аналіз напружено-деформованого стан системи «кістка-імплантат» при проведенні накісткового остеосинтезу пластиною з кутовою стабільністю PHILOS з імплантатами з полімолочної кислоти і без них показав, що імплантати з полімолочної кислоти дозволяють зменшити напруження в пластині і гвинтах на 11 % і 6 % відповідно.

5. Заміна циліндричної солідної форми 3D імплантатів PLA на модифіковану пористу є доцільною, так як дозволяє збільшити площу контакту імплантату PLA з кісткою та призводить до зменшення напружень на 5 МПа і 4 МПа в пластині та модифікованих PLA імплантатах.

6. Досліджений полілактид Ingeo™ Biopolymer 4032D, імплантований в метадіфізарний та діфізарний дефекти стегнової кістки щурів, є біосумісним та має високі остеointегративні якості, не викликає запалення в оточуючих м'яких тканинах та кістковому мозку, не викликає деструктивні зміни кістки в ділянках імплантації.

7. Перебудова кортексу навколо Ingeo™ Biopolymer 4032D активно відбувається в основному до 90-ї доби, імплантати були щільно оточені зрілою кістковою тканиною. На кінцевий термін дослідження (270 діб після імплантації) 3D-друковані імплантати з полілактиду зберігали форму, деградації біоматеріалу не встановлено, що надає можливість використати їх в якості фіксаторів або для заповнення порожнин у компактній та губчастій кістках на тривалий термін.

8. Титанові 3D-імплантати з шорсткою (непористою) та різьбленою (пористою) структурою поверхні, що виготовлені з титанового порошку марки Ti6Al4V, відрізнялися остеointегративними якостями. Індекс остеointеграції у імплантатів із пористою поверхнею вищий ніж у імплантатів з непористою поверхнею на 30 та 90 добу в 1,34 та 1,30 разу, відповідно (на 30 добу –  $(59,91 \pm 2,72) \%$  проти  $(44,77 \pm 2,08) \%$ ,  $p = 0,000047$ ); на 90 добу –  $(66,84 \pm 2,69) \%$  проти  $(51,26 \pm 2,7) \%$ ,  $p = 0,000187$ ).

9. Імплантати з трабекулярного танталу виявили виражені остеointегративні якості. Індекс остеointеграції склав на 30 добу  $(53,89 \pm 2,11) \%$ , на 90 добу –  $(70,35 \pm 4,315) \%$ . Порівняння показників остеointеграції між імплантатами з трабекулярного танталу та титановими 3D-імплантатами з пористою поверхнею не виявило статистично значущої різниці.

10. За результатами експериментального дослідження на щурах в умовах остеопороза встановлено, що відносна площа кісткової тканини навколо всіх пористих титанових і танталових імплантатів у щурів з остеопорозом була статистично значуще нижчою порівняно зі здоровими щурами. У оваріоектомованих щурів відносна площа кісткової тканини навколо імплантатів ATLANT була нижчою у 1,5 рази ( $p = 0,002$ ) порівняно з TANTALUM, а навколо CONCELOC та TTM - порівнянна. Показники відносної площі кісткової тканини для різних імплантованих матеріалів у щурів контрольної групи не відрізнялись.

11. Динаміка гематологічних та біохімічних показників крові у щурів вказує на відсутність системної запальної реакції організму та відсутність токсичного впливу на введення імплантатів на основі полілактиду.

12. Зміни біохімічних маркерів сполучної тканини у сироватці крові щурів після імплантації біополімеру на основі полілактиду відповідають процесу післяопераційного відновлення і регенерації пошкодженої кісткової тканини. У сироватці крові щурів відбувалося збільшення вмісту глікопротеїнів – на 15, 30 та 90 добу, лужної фосфатази – на 15 та 30 добу, хондроїтинсульфатів – на 15 добу після імплантації в стегнову кістку біополімеру на основі полілактиду.

13. За результатами біохімічного дослідження крові щурів після імплантації 3D-надрукованих імплантатів, найменшу реакцію з боку кісткової тканини спостерігали після введення імплантатів пористого титану, що віддзеркалювалось незначним збільшенням вмісту глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів та активності лужної фосфатази на 7 та 14 день після імплантації.

14. Застосування пластин PHILOS для остеосинтезу ППВПК з додатковим армуванням розробленими пористими 3D імплантатами з полілактиду у пацієнтів з остеопорозом дозволило отримати у 81,8% пацієнтів позитивні результати (відмінні та хороші), задовільні у 8 пацієнтів (18,2%) в

терміни від 6 до 12 місяців після операції та знизити кількість ускладнень, середня оцінка за Constant-Murley Shoulder Score склала 88,0 бали;

15. Клінічна апробація запропонованого нами нового реверсивного модульного ендопротезу плечового суглоба з 3Д пористого титану, виготовленого за допомогою адитивних технологій, дозволила отримати позитивні найближчі результати. Конструктивні особливості запропонованого реверсивного ендопротезу підвищують надійність і довговічність його роботи з покращеними функціонально-клінічними властивостями.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАНЬ

1. Березовский В.А., Колотилов Н.Н. Биофизические характеристики тканей человека: справочник. К.: Наукова думка. 1990;224.
2. Биорезорбируемые полимеры в ортопедии и травматологии / В. А. Радченко, Н.В. Дедух, С. Малышкина, Л. М. Бенгус // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2006. — №3. — С. 116–124.
3. Бондаренко С. Є. (2017). Остеоінтеграція з імплантатом і чинники ризику її порушень (огляд літератури). Ортопедия, травматология и протезирование, 4 (609), 107-113. doi: 10.15674/0030-598720174107-113.
4. ГОСТ 11262-80. Пластмассы. Метод испытания на растяжение. <http://docs.cntd.ru/document/gost-11262-80>.
5. ГОСТ 4648-71. Пластмассы. Метод испытания на статический изгиб. М.:1992;9. <https://plastinfo.ru/content/file/gosts/c0b9ceb877e3.pdf>.
6. Дедух Н.В., Макаров В.Б., Павлов А.Д. Біоматеріал на основі полілактиду та його використання як кісткових імплантатів (аналітичний огляд літератури).2019;9(1):28-35.DOI: 10.22141/2224-1507.9.1.2019.163056.
7. Дедух Н.В., Нікольченко О.А., Макаров В.Б. Перебудова кістки навколо полілактиду, імплантованого у діафіз стегнової кістки. Вістник проблем біології і медицини – 2018-Вип.1, том 1(142), с. 275-279.
8. Использование современных синтетических материалов при замещении костных дефектов методом индивидуальной контурной пластики / Т. З. Мамуладзе, В.А. Базлов, В.В. Павлов, М.А. Садовой // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2016. — №11. — С. 451–455.
9. Корж Н.А., Малышкина С.В., Дедух Н.В., Тимченко И.Б. Биоматериалы в ортопедии и травматологии – роль А.А.Коржа в развитии проблемы. В: Горидова Л.Д., ред. Наследие. Украина: Харьков;2014;35-49.
10. Кордикова Е. И. Композиционные материалы: Лабораторный практикум. Минск.БГТУ. 2007;176.

11. Макаров В.Б., Дедух Н.В., Никольченко О.А. Остеорепарация вокруг полилактида, имплантированного в метафизарный дефект бедренной кости (экспериментальное исследование). Ортопедия, травматология и протезирование. 2018;(611). - С.102-107. DOI: 10/15674/0030-598720182102-107.

12. Пронкевич, С. А. Орловская А. А., Томило Е. В. Физико-механические свойства тканей человеческого организма при моделировании в программном комплексе ANSYS. Теоретическая и прикладная механика : международный научно-технический сборник. 2010;25:214-218.

13. Регенерація кістки в умовах імплантації композиційного біоматеріалу на основі полімолочної кислоти, гідроксилапатиту та трикальційфосфату. О.М. Хвисяк, О.Д. Павлов, В.В. Пастух. Сучасні проблеми медицини №2 (29). – 2018. С. 65-69.

14. Тяжелов А.А., Романенко К.К., Органов В.В., Рами М.А.Абу Хамде Самара. Проблемы и перспективы оперативного лечения переломов диафизов длинных костей конечностей на фоне остеопороза. XIII з'їзд ортопедів-травматологів України. Донецьк:2001;294-296.

15. Тяжелов О.А., Климовицький В.Г., Карпінський М.Ю. і співавт. Пат. на корисну модель № 46958, UA, МПК (2009) А61В5/103. — 200907801; Спосіб хірургічного лікування метафизарних і метадиафизарних переломів довгих кісток. Заявлено 24.07.2009; Опубл. 11.01.2010. Бюл. № 1.

16. Файдель Г.И., Фарберова И.И., Татевосян Е.Л. и соавт., ГОСТ 4651-82. Пластмассы. Метод испытания на сжатие. ИПК Издательство стандартов. М:1998;8.

17. Alberio RL, Del Re M, Grassi FA. Minimally Invasive Plate Osteosynthesis for Proximal Humerus Fractures: A Retrospective Study Describing Principles and Advantages of the Technique. Adv Orthop. 2018 Jun 3;2018:5904028. doi: 10.1155/2018/5904028.

18. Balakrishnana H, Hassana A, Wahita MU, Yussufa AA, Razakb SBA. Novel toughened polylactic acid nanocomposite: Mechanical, thermal and morphological properties. *Mater Des.* 2010;31(7):3289-3298. doi: 10.1016/j.matdes.2010.02.008.
19. Baron JA, Karagas M, Barrett J, Kniffin W, Malenka D, Mayor M, et al. Basic epidemiology of fractures of the upper and lower limb among Americans over 65 years of age. *Epidemiology.* 1996;7:612–618.
20. Bigliani LU, Flatow EL, Pollock RG. Fractures of the proximal humerus. In: Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW, Heckman JD, editors. *Rockwood and Green's Fractures in Adults.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 1055-107.
21. Bioabsorbable materials in orthopaedics. George M. KONTAKIS, Joseph E. PAGKALOS, Theodoros I. TOSOUNIDIS, John MELISSAS, Pavlos KATONIS. *Acta Orthop. Belg.*, 2007, 73, 159-169
22. Biomechanical analysis of the osseointegration of porous tantalum implants. David Fraser, M SaPaul Funkenbusch Carlo Ercoli DDDSc LuizMeirelles. *The Journal of Prosthetic Dentistry.* Volume 123, Issue 6, June 2020, Pages 811-820
23. Biomechanical analysis of plate systems for proximal humerus fractures: a systematic literature review. Ali Jabran, Chris Peach Lei Ren. *BioMedical Engineering OnLine* volume 17, Article number: 47 (2018) 1-30. <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0479-3>
24. Chou YC, Lee D, Chang TM, et al. Development of a three-dimensional (3D) printed biodegradable cage to convert morselized corticocancellous bone chips into a structured cortical bone graft. *Int J Mol Sci.* 2016 Apr 20;17(4).pii: E595. doi: 10.3390/ijms17040595.
25. Gardner MJ, Weil Y, Barker JU, Kelly BT, Helfet DL, Lorich DG. The importance of medial support in locked plating of proximal humerus fractures. *J Orthop Trauma.* 2007;21(3):185-91.
26. Garnavos C, Kanakaris NK, Lasanianos NG, Tzortzi P, West RM. New classification system for long-bone fractures supplementing the AO/OTA

classification. *Orthopedics*. 2012 May;35(5):e709-19. doi: 10.3928/01477447-20120426-26.

27. Gerber C, Werner CM, Vienne P. Internal fixation of complex fractures of the proximal humerus. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86(6):848-55.

28. Hamad K, Kaseem M, Yang HW, Deri F, Ko YG. Properties and medical applications of polylactic acid: A re-view. *eXPRESS Polymer Letters*. 2015;9(5):435-455. doi:10.3144/expresspolymlett.2015.42.

29. Howard L, Berdusco R, Momoli F, Pollock J, Liew A, Papp S, Lalonde KA, Gofton W, Ruggiero S, Lapner P. Open reduction internal fixation vs non-operative management in proximal humerus fractures: a prospective, randomized controlled trial protocol. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Aug 18;19(1):299. doi: 10.1186/s12891-018-2223

30. Jabran et al. Biomechanical analysis of plate systems for proximal humerus fractures: a systematic literature review *BioMed Eng OnLine* (2018) 17:47 doi.org/10.1186/s12938-018-0479-3

30 *Journal of Biomedical Materials Research*. Biodegradable poly(lactic acid) polymers. R. K. Kulkarni E. G. Moore A. F. Hegyeli Fred Leonard Volume 5, Issue 3 May 1971 Pages 169-181 <https://doi.org/10.1002/jbm.820050305>

31. Lambert SM. Ischaemia, healing and outcomes in proximal humeral fractures. *EFORT Open Rev*. 2018 May 21;3(5):304-315. doi: 10.1302/2058-5241.3.180005.

32. Liew AS, Johnson JA, Patterson SD, King GJ, Chess DG. Effect of screw placement on fixation in the humeral head. *J Shoulder Elbow Surg*. 2000;9(5):423-426.

33. Long-term in vivo degradation and bone reaction to various polylactides: 1. One-year results. P.Mainil-Varlet B.RahnS.Gogolewski. *Biomaterials* Volume 18, Issue 3, February 1997, Pages 257-266.

34. Matziolis D, Kaeab M, Zandi SS, Perka C, Greiner S. Surgical treatment of two-part fractures of the proximal humerus: comparison of fixed-angle plate osteosynthesis and Zifko nails. *Injury*. 2010;41:1041–1046.

35. Pan YANG, Ying ZHANG, Jian LIU, Jin XIAO, Li Min MA, Chang Rong ZHU. Biomechanical effect of medial cortical support and medial screw support on locking plate fixation in proximal humeral fractures with a medial gap: a finite element analysis // *Acta Orthop Traumatol Turc.* – 2015. – 49(2). – P.203-209. doi: 10.3944/AOTT.2015.14.0204
36. Ritz U, Gerke R, Götz H, Stein S, RommensPM. A New Bone Substitute Developed from 3D-Printsof Polylactide (PLA) Loaded with Collagen I: An In VitroStudy. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 29;18(12). pii: E2569. doi:10.3390/ijms18122569.
37. Sanders BS, Bullington AB, McGillivary GR, Hutton WC. Biomechanical evaluation of locked plating in proximal humeral fractures. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007;16(2):229-34.
38. Sawbones: biomechanical test materials: A Division of Pacific Research Laboratories [web source] / Sawbones Europe AB, 2018. — 16 p. — Available from : <http://www.sawbones.com>
39. Schwarzkopf, R., Bondarenko, S., Filipenko, V., & Dedukh, N. (2017). Comparative analysis of osseointegration in various types of acetabular implant materials. E-posters: AAHKS Annual Meeting. Dallas. Retrieved from <https://aahks.scientificposters.com/epsAbstractAAHKS.cfm?id=1>
40. Shady Farah, Daniel G., Anderson Robert Langer. Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications — A comprehensive review. *Advanced Drug Delivery Reviews.* Volume 107, 15 December 2016, Pages 367-392
41. The Neer classification for proximal humeral fractures. Modified figure reproduced, with permission from publisher Wolters Kluwer, from Neer CS II. Displaced proximal humeral fractures. I. Classification and evaluation. *J Bone Joint Surg [Am]* 1970;52-A6:1077-1089.
42. Xu J, Zhang C, Wang T. Avascular necrosis in proximal humeral fractures in patients treated with operative fixation: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2014;9:31.

43. Yoon R. S., Dziadosz D., Porter D. A., Frank M. A., Smith W. R., Liporace F. A. A comprehensive update on current fixation options for two-part proximal humerus fractures A biomechanical investigation, *Injury* 2014; 45:510-514

44. Zeng LQ, Zeng LL, Jiang YW, Wei HF, Zhang W, Chen YF. Influence of Medial Support Screws on the Maintenance of Fracture Reduction after Locked Plating of Proximal Humerus Fractures. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Aug 5;131(15):1827-1833. doi: 10.4103/0366-6999.237396.