

Інститут патології хребта та суглобів
імені професора М.І.Ситенка АМН України

ФАРХАН МАХМУД МАХМУД

УДК 616.71-089.84:615.464.03:666.232

**ЗАСТОСУВАННЯ ГІДРОКСИЛАПАТИТНОЇ
КЕРАМІКИ, ЗБАГАЧЕНОЇ ІОНАМИ СРІБЛА,
ДЛЯ ПЛАСТИКИ КІСТКОВИХ ПОРОЖНИН
(експериментально-клінічне дослідження)**

14.01.21 - травматологія та ортопедія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків 2001

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка АМН України

Науковий керівник: доктор медичних наук
ФІЛІПЕНКО Володимир Акимович
Інститут патології хребта та суглобів
імені професора М.І. Ситенка АМН України,
завідуючий відділом патології суглобів

Офіційні опоненти: доктор медичних наук
ГЕРАСИМЕНКО Сергій Іванович
Інститут травматології та ортопедії АМН України,
заступник директора по клініці, завідуючий
відділом захворювань суглобів у дорослих

доктор медичних наук, професор
ГРУНТОВСЬКИЙ Генадій Харлампійович
Інститут патології хребта та суглобів імені
професора М.І.Ситенка АМН України, завідуючий
відділом захворювань та пошкоджень хребта

Провідна установа: Національний медичний університет імені
О.О.Богомольця, кафедра травматології та
ортопедії, МОЗ України, м. Київ

Захист відбудеться “___” _____ 2001 р. об 11.30 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.607.01 Інституту патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка АМН України (61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 80).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Інституту патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка АМН України (61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 80).

Автореферат розісланий “___” _____ 2001 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук

Радченко В.О.

Актуальність проблеми. Запальні ускладнення кісток при проведенні великих оперативних втручань реконструктивно-відновлювального характеру та при лікуванні закритих і відкритих переломів довгих кісток складають від 5 до 70,9 % (Вернігора І.П., 1995, Чверкалюк А.К., 1998). Велике практичне значення цього питання пов'язане з тим, що у більшості випадків післятравматичним остеомієлітом страждають пацієнти молодого працездатного віку. Незважаючи на наявні досягнення у консервативному і хірургічному лікуванні цієї категорії хворих, відсоток інвалідності залишається високим (Житницький Р.Е., 1988; Пожарський В.Ф., 1989; Агаджанян В.В., 1998; Yamakawa T., 1998).

В останні роки накопичено значний досвід із застосування кістково-пластичних відновлювальних операцій для ліквідації кісткових дефектів різного генезу. Поширеним методом заміщення остеомієлітичних порожнин як у нашій країні, так і за кордоном є кісткова ауто- і алопластика (Крисюк А.П., 1985; Айвазян В.П., 1986; Панченко М.К., 1990; Hamer A., 1996; Delloye Ch., 1997). Проте використання ауто-трансплантатів обмежується тим, що даний вид пластики збільшує тривалість часу оперативного втручання, поєднується з нанесенням додаткової травми хворому, неможливістю одержання значної за обсягом кількості матеріалу, ризиком втрати крові та можливістю інфікування донорської ділянки. Застосування алогенного матеріалу обмежується такими небажаними чинниками як можливість передачі гепатиту В і С, вірусу імунодефіциту людини, оскільки джерелом зараження є не тільки кров, але й кісткова тканина (Buck B., 1990; Shinto Y., 1992). Значною віхою у лікуванні гнійно-некротичних ускладнень кісток явилось використання прожареної (180°C) ксеногенної або алогенної губчастої кісткової тканини, демінералізованого кісткового матриксу (Чверкалюк, 1998; Walsh W., 1995).

У технології лікування післятравматичних та післяопераційних запальних ускладнень кісток важливим є не тільки ліквідація порожнини, але й пошук імплантаційних матеріалів, які б сприяли оптимізації остеорепарації, були б стійкими до раневої інфекції та пригнічували запальний процес. Удосконалення способів застосування природних і штучних імплантаційних матеріалів розвивається шляхом створення нових біоімплантатів, а також методів їх збагачення різними біологічно активними речовинами – регуляторами остеогенезу, фармакологічними препаратами, у тому числі й антибіотиками, спроможними впливати як на грам-позитивну, так і на анаеробну мікрофлору.

На сьогодні у кістковій пластичі у якості штучних носіїв антибактеріаль-

них препаратів використовується кістковий цемент (Li P., 1996; Langlais F., 1998), імпланти, що резорбують (Єнакієв І.П., 1996), а також кальційфосфатні кераміки. Останні приваблюють дослідників тим, що при їх імплантації досягається подвійний ефект – стимуляція індукції репаративного остеогенезу (спостерігається активне формування кісткової тканини у ділянці імплантації) й одночасне пригнічення інфекційного процесу в осередку запалення (Korkusur F., 1993; Hench L., 1998). У цьому плані перспективними постають розробки, пов'язані зі створенням біоактивних керамік, у структурі яких введено іони, що надають їй нові властивості: фтор – тривкість, срібло – бактерицидність (Дубок В.А., 1998).

Про бактерицидні властивості срібла відомо здавна. У медицині широко застосовуються бактерицидні препарати на основі срібла – протаргол, колларгол та ін. (Стожовская В.П., 1992, Машковский М.Д., 1997; Палий А.К., 1992). Використання імплантаційного матеріалу, що біодеградує та має бактерицидні властивості, відкриває нові можливості у лікуванні інфікованих кісткових порожнин. На цей час в Україні створено кераміку (“КЕРГАП”) на основі гідроксилапатиту (ГАП) з рівномірним і градієнтним розташуванням срібла у структурі гідроксилапатиту (Дубок В.В., 2000). Проте не вивчено вплив срібла, введеного у структуру кераміки, на її остеокондуктивні властивості та на перебудову кісткової тканини, що оточує таку кераміку. Немає даних про те, чи має кераміка, збагачена сріблом, бактерицидні якості і від чого залежить їх вираженість.

Отже, проведення досліджень, спрямованих на створення і вивчення імплантаційних матеріалів із максимально зниженими антигенними властивостями, стійкими до впливу гнійної інфекції, таких, що мають близьку до кісткової тканини структуру і склад, які б поєднували у собі остеокондуктивні та антибактеріальні властивості, є актуальним завданням сучасної ортопедії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Інституту патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка АМН України (шифр ОК.99.2, держ. реєстрація № 0199U003414. Автором особисто проведено клінічні та рентгенологічні обстеження 15 хворих; автор приймав участь в оперативному лікуванні цих хворих з використанням гідроксилапатитної кераміки для пластики кісткових порожнин; оприлюднював результати розробок на наукових конференціях; шифр ЦФ 2001.5 АМНУ, держ. реєстрація № 0101U000650. Автором проведено експерименти на тваринах, бак-

теріологічні та морфометричні дослідження, обробку даних згідно з планом дисертаційної роботи, узагальнення результатів, формулювання висновків).

Мета роботи – експериментально обґрунтувати клінічне застосування гідроксилапатиту, збагаченого іонами срібла, для пластики кісткових порожнин при оперативному лікуванні запальних захворювань кісток та для профілактики інфекційних ускладнень.

Задачі дослідження:

1. Визначити стан і тенденції розвитку науки з проблеми лікування інфікованих кісткових порожнин з використанням імплантаційних матеріалів з антибактеріальними властивостями.

2. Вивчити в умовах *in vitro* бактерицидну дію гідроксилапатитної кераміки, збагаченої іонами срібла (у концентрації 0,5; 1,0 та 2,0 ваг%), на *Ps. aeruginosa*, *St. aureus*, *E. coli* як найбільш розповсюджені при гнійних процесах кісток штами мікроорганізмів.

3. Оцінити *in vitro* (у культурі мезенхімальних клітин високого ступеня щільності і кісткового мозку) цитотоксичні властивості і біологічну сумісність гідроксилапатитної кераміки, збагаченої іонами срібла (у концентрації 2,0 ваг%).

4. В експерименті на тваринах дослідити вплив гідроксилапатитної кераміки, збагаченої іонами срібла (1,0 ваг%), на репаративний остеогенез в умовах пластики кісткових дефектів.

5. Вивчити особливості репаративного остеогенезу інфікованої *St. aureus* кісткової рани в експерименті на тваринах (кролики) при пластичі дефектів гідроксилапатитом, збагаченим іонами срібла (у концентрації 1,0 ваг%).

6. Визначити склад мікроелементів кісткової тканини після імплантації гідроксилапатитної кераміки, збагаченої іонами срібла (2,0 ваг%).

8. Провести апробацію у клініці дослідженої в експерименті на тваринах гідроксилапатитної кераміки, збагаченої іонами срібла, при пластичі неінфікованих та інфікованих кісткових порожнин різного генезу. Узагальнити результати і дати рекомендації для її клінічного використання.

Об'єкт дослідження – регенерація кісткової тканини при пластичі кісткових порожнин гідроксилапатитом, збагаченим сріблом

Предмет дослідження – біосумісність, цитотоксичність і бактерицидні властивості гідроксилапатиту, збагаченого сріблом; остеорепаративний процес неінфікованих та інфікованих *St.aureus* кісткових порожнин в умовах пластики керамікою зі сріблом; перебудова кісткової тканини поблизу імплан-

тата; клініко-рентгенологічні зміни у хворих після пластики кісткових порожнин гідроксилапатитом, збагаченим сріблом.

Методи дослідження: культура клітин- для вивчення біосумісності та цитотоксичних властивостей гідроксилапатиту; бактеріологічний – для аналізу бактерицидних властивостей кераміки; морфологічний – з морфометрією площин новоутворених тканин навколо гранул кераміки – для порівняльної характеристики перебігу остеорепаративного процесу при пластичі гідроксилапатитом, збагаченим сріблом, неінфікованих та інфікованих кісткових порожнин; клінічні та рентгенологічні – для обстеження хворих; статистичні – для підтвердження вірогідності одержаних даних.

Наукова новизна. Вперше експериментально-теоретично обгрунтовано можливість застосування збагаченої іонами срібла гідроксилапатитної кераміки у пластичі інфікованих кісткових порожнин.

Вперше в експерименті *in vitro* та *in vivo* доведено бактерицидні властивості гідроксилапатитної кераміки, збагаченої сріблом (з концентрацією 0,5; 1,0 та 2,0 ваг%), при дії на мікроорганізми – *St. aureus*, *E. coli*, *Ps. aerogunous*. Встановлено, що вираженість бактерицидних властивостей гідроксилапатиту, збагаченого сріблом, залежить від концентрації срібла у кераміці, типу його розташування у структурі керамічного матеріалу (рівномірне та градієнтне), типу мікроорганізмів та структури використаного керамічного матеріалу (порошок, гранули, щільні зразки).

Вперше на експериментальному матеріалі клітинних культур кісткового мозку і скелетогенної мезенхіми при культивуванні з гранулами гідроксилапатиту, збагаченого сріблом, доведено, що введення іонів у структуру гідроксилапатиту не впливає на його біосумісність. Гідроксилапатитна кераміка, збагачена сріблом, не проявляє цитотоксичних якостей. Клітини кісткового мозку і скелетогенної мезенхіми ділилися і диференціювалися за наявності гідроксилапатиту, збагаченого сріблом. Проте у разі градієнтного розподілу срібла у кераміці в кінцевому періоді культивування мезенхімальних клітин відзначається тенденція до збільшення кількості загиблих клітин.

Вперше при експериментальному вивченні на тваринах процесу репаративного остеогенезу кісткової рани встановлено, що введення у структуру гідроксилапатиту срібло не змінює спрямованості перебігу остеорепаративного процесу – між гранулами гідроксилапатитної кераміки, збагаченої сріблом, формується кісткова тканина, що розташовується не тільки навколо гранул, але й глибоко проникає у її пори. При цьому спостерігається щільний контакт з матеріалом кераміки. При рівномірному розташуванні

срібла в структурі кераміки стадійно-часові характеристики репаративного остеогенезу не відрізняються від таких при використанні звичайного гідроксилapatиту. Збільшення срібла на поверхні гранул кераміки, що відзначається при його градієнтному розподілі у структурі, супроводжується уповільненням формування кісткового регенерату у ранні терміни репаративного процесу.

На основі морфологічного дослідження стану інфікованої (*St. aureus*) кісткової порожнини при пластиці гідроксилapatитною керамікою, збагаченою сріблом, в експерименті на кролях вперше доведено ефективність бактерицидної дії такої форми гідроксилapatиту. Вже в ранньому періоді репаративного процесу навколо гранул гідроксилapatиту зі сріблом відмічалися ділянки загибелі мікроорганізмів і формування навколо керамічних гранул новоутвореної кісткової тканини.

Доведено, що темпи формування кісткового регенерату в інфікованій *St. aureus* кістковій порожнині при пластиці гідроксилapatитною керамікою, збагаченою сріблом, були значно швидшими, ніж при використанні чистого гідроксилapatиту, що підтверджувалося у ті ж самі терміни спостереження (90 та 180 доба) більшими у 3,5 та 2,8 рази показниками площі новоутвореної кісткової тканини навколо гранул кераміки зі сріблом.

На основі даних бактеріологічного (*in vitro*) дослідження, морфологічного аналізу остеорепаративного процесу та стану інфікованої кісткової порожнини у тварин при пластиці гідроксилapatитом, збагаченим сріблом, обґрунтовано можливість застосування такої форми кераміки при лікуванні запальних ускладнень кісток у людини, що є істотним внеском у вирішення проблеми лікування важких запальних захворювань кісток.

Практична значимість роботи. Запропоновано новий метод пластики кісткових порожнин у пацієнтів із запальним захворюванням кісток та з високим ризиком виникнення інфекційних ускладнень з використанням збагаченої іонами срібла гідроксилapatитної кераміки, що дозволило підвищити ефективність лікування цього контингенту хворих.

Результати клінічних та експериментальних розробок дисертаційного дослідження впроваджено у клінічну практику інституту патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМН України, Харківської обласної травматологічної лікарні, кафедри ортопедії, травматології та камбустіології Харківської академії післядипломної освіти, кафедри ортопедії, травматології та ХЕС Одеського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто проведено клінічні та рентгенологічні обстеження 15 хворих, він приймав участь у проведенні оперативних втручань у зазначених хворих. Особисто дисертантом прооперовано 168 тварин (щури та кролі). Автор брав участь (разом з к.б.н. Малишкіною С.В.) у вивченні цитотоксичних властивостей і біосумісності імплантатів із гідроксилапатиту. Здобувач приймав участь у проведенні морфологічних та бактеріологічних досліджень (разом із д.б.н. Дєдх Н.В., наук. співр. Шевцовим Б.М та Атаманенко О.М.), автором виконано узагальнення та трактування отриманих результатів. Ним проведено статистичну обробку цифрових показників з експериментальних досліджень, підготовку до друку наукових статей.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи повідомлено на Пленумі Української асоціації ортопедів-травматологів із міжнародною участю (Дніпропетровськ, 2000), на Республіканському науково-практичному семінарі “Стан надання спеціалізованої допомоги хворим остеомієлітом. Систематизація методів лікування і реабілітації на рівні обласних центрів” (Херсон, 2000); на науково-практичній конференції молодих учених-медиків Харківської медичної академії післядипломного навчання “Нові технології в медицині” (Харків, 2000), науковій конференції, присвяченій 80-річчю кафедри ортопедії, травматології та ХЕС Одеського державного медичного університету (Одеса, 2001).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових робіт, 4 з них – у провідних наукових фахових виданнях.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із вступу, 8 розділів, висновків, списку використаної літератури, додатків. Роботу викладено на 181 сторінці машинописного тексту, ілюстровано 59 малюнками, 12 таблицями. Список використаної літератури містить 238 джерел, з них 155 іноземних.

ЗМІСТ РОБОТИ

Для досліджень використовували порошок, гранули (розміром 0,3-0,6 мм) та щільні зразки гідроксилапатитної (ГАП) кераміки, збагаченої сріблом, із рівномірним (де іони срібла рівномірно розташовувалися у кристалічній решітці кераміки, замішуючи іони кальцію, з утворенням фази трикальцій-фосфату) і градієнтним розташуванням у структурі (іони срібла градієнтно розподілялися по перерізу часточок кераміки з максимальною концентра-

цією на їх поверхні та мінімальною всередині). Концентрація срібла у кераміці складала 0,5; 1,0 і 2,0 ваг%.

Експериментальні дослідження *in vitro* у культурі клітин кісткового мозку і клітин скелетогенної мезенхіми високого ступеня щільності були спрямовані на вивчення цитотоксичності та біосумісності ГАП, збагаченого сріблом.

Для одержання клітин кісткового мозку у тримісячних щурів вилучали стегнові кістки і живильним середовищем 199 вимивали кістковий мозок. Для суспензійної культури вводили $1,5 \times 10^6$ клітин у 1 мл середовища 199, що містить 10 % телячої сироватки та антибіотики (Адамс Р., 1983). У пеніцилінових флаконах з двома мл середовища і клітинами кісткового мозку розташовували (20 мг) 4-6 гранул ГАП, збагаченого сріблом, і культивували при 37°C протягом 1, 2 і 3 діб без зміни живильного середовища.

Клітини скелетогенної мезенхіми були отримані з зачатків кінцівок ембріонів щурів 13-15 доби розвитку. Суспензію клітин у вигляді крапель, із розрахунку 2×10^6 клітин у 1 мл середовища, розміщували на поверхні покривного скельця (5 крапель на площу $0,25 \text{ см}^2$) поруч з гранулами ГАП. Культивування проводили у живильному середовищі 199 (Flow labs, USA) із додаванням 10 % телячої сироватки (Human, Hungery) та аскорбінової кислоти (50мкг/мл) при 37°C, 95 % вологості і 5 % CO_2 (Nadhazy R., 1983). Кінцевий термін культивування мезенхімальних клітин – 5 діб.

Контролем правили культури клітин кісткового мозку та скелетогенної мезенхіми без кераміки (контроль 1) і культури з гранулами звичайного ГАП (контроль).

По закінченні терміна культивування підраховували кількість клітин у камері Горяєва, а також визначали число загиблих клітин при фарбуванні з трипановим синім. Після виконання зазначених процедур із суспензії клітин виготовляли мазки, які сушили на повітрі та фарбували азур-еозином для аналізу структурної організації клітин. У культурі клітин кісткового мозку додатково підраховували кількість мітозів у проміле. Для визначення наявності та ефективності бактерицидної дії ГАП, збагаченого сріблом із градієнтним та рівномірним розташуванням іонів срібла, був проведений бактеріологічний аналіз із використанням найбільш поширених при інфекційних ускладненнях кісток штамів мікроорганізмів – *St. aureus*, *Ps. aeruginosa* та еталонній культурі *E. coli* ATCC 25922. Культури засівали в чашки Петрі на м'ясопептоновий агар, де у лунках розміщували по 20 мг керамічного матеріалу (порошок, гранули та таблетки (висота – 2 мм, діаметр – 4 мм), зрошеного стерильним фізіологічним розчином. Культури інкубували при 37°C у

термостаті протягом доби і вимірювали зони затримки росту мікрофлори навколо зразків кераміки. Контролем правили зразки гідроксилапатиту без срібла.

Вивчення впливу срібла, введеного в структуру гідроксилапатиту, на остеорепаративний процес чистої (неінфікованої) кісткової порожнини досліджували на 116 білих лабораторних щурах (6-місячного віку) лінії Вістар популяції інституту патології хребта та суглобів, а інфікованої *St. aureus* – на 52 кролях породи Шиншила (живою масою $1,8 \pm 0,2$ кг).

Кістковий дефект (порожнина) в ділянці дистального метаепіфізу стегнової кістки моделювали під загальним тіопенталовим наркозом із зовнішнього боку суглоба зубним бором (діаметр 1,5 мм – для щурів і 4 мм – для кролів) на глибину 3 і 6 мм (відповідно – щури та кролі) й імплантували у нього гранули гідроксилапатитної кераміки.

Для дослідження ефективності бактерицидної дії гідроксилапатитної кераміки, збагаченої сріблом, *in vivo* було проведено моделювання запального процесу у кістці при внесенні *St. aureus* (1×10^6 м.т. у 1 мл) у порожнину стегнової кістки кролів, безпосередньо після моделювання дефекту.

Контролем правили тварини (група щурів з чистою кістковою порожниною та група кролів з інфікованою порожниною), яким імплантували гранули чистого (без срібла) гідроксилапатиту.

Тварин було виведено з експерименту через 7, 21, 30, 90 та 180 діб шляхом передозування ефіру (щури) і введенням повітря у вушну вену (кролі), з дотриманням правил “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються у експериментальних і інших наукових цілях”.

Проведено 6 серій експерименту:

Перша серія (1-й контроль) – чистий дефект у кістці з імплантацією чистого гідроксилапатиту – 28 щурів.

Друга серія – чистий дефект у кістці з імплантацією гідроксилапатиту, збагаченого сріблом із рівномірним розподілом – 44 щура.

Третя серія – чистий дефект у кістці з імплантацією гідроксилапатиту, збагаченого сріблом із градієнтним розподілом – 44 щура.

Четверта серія – дефект у кістці, інфікування кісткової порожнини (*St. aureus*) – 12 кроликів.

П’ята серія (2-й контроль) – дефект у кістці, інфікування кісткової порожнини (*St. aureus*) та імплантація чистого гідроксилапатиту – 20 кролів.

Шоста серія – дефект у кістці, інфікування кісткової порожнини (*St. aureus*) та імплантація гідроксилапатиту, збагаченого сріблом із рівномірним

розподілом – 20 кролів.

Стан тканин, що оточують кісткову порожнину, і сформованого у дефекті регенерату вивчали з використанням методів морфологічного аналізу. Для цього фрагменти стегнових кісток з дефектом видаляли і фіксували в 10 %-ному нейтральному розчині формаліну, декальцинували у 5 % розчині мурашиної кислоти, зневоднювали в спиртах зростаючої міцності і заливали у целоїдин (Саркісов Д., 1996). Готували гістологічні зрізи товщиною 7-9 мкм, які забарвлювали гематоксилін-еозином. У роботі застосовували морфометричний метод для визначення площин новоутворених тканин між гранулами кераміки за термінами дослідження. Морфометричні дослідження виконували за методом Автанділова Г.Г. (1990) із планіметричною окулярною сіткою під мікроскопом МБС-10 при збільшенні 28. Аналізували центральні зрізи дефекту. У полі зору мікроскопа підраховували число крапок (перетин сторін квадратів), що випадали на структуру об'єкта, який вивчали (грануляційна, фіброретикулярна та кісткова тканини). Отримане число (умовні одиниці) і визначало територію, що займав об'єкт. У кожному окремому випадку аналізували 3 зрізи.

Дослідження мікроелементів (ванадій – V, кремній – Si, алюміній – Al, титан – Ti, марганець – Mn, залізо – Fe, стронцій – Sr, мідь – Cu, цинк – Zn, свинець – Pb і срібло – Ag (у мг/кг повітряно-сухої маси) кісткової тканини було проведено методом емісійного спектрального аналізу (спектрограф СТЭ-1). Фрагменти кісток (з ретельно видаленою керамікою) висушували до постійної ваги при температурі 105°C у сухожаровій шафі, розтирали у порошок і аналізували (Слущкий Л.І., 1969, Лапчинська К.В., 1998).

Гідроксилапатитну кераміку, збагачену сріблом, у вигляді порошку і гранул (2-4 мм із 1,0 ваг%) та щільних зразків було імплантовано у кісткові порожнини 15 хворим, які прооперовані у клініках інституту. Хворі були розподілені на дві групи. Першу групу склали 5 пацієнтів з хронічними захворюваннями кісток. У другій групі було 10 пацієнтів, у яких визначався високий ступінь ризику виникнення запальних післяопераційних ускладнень та інфікування кісткової порожнини. У цій групі гідроксилапатит, збагачений сріблом, використано з профілактичною ціллю. Локалізація кісткових порожнин була різною – суглоби, хребет, ступні та ін. Всіх пацієнтів обстежено клінічними та рентгенологічними методами. Термін спостереження – до десяти місяців.

Отримані цифрові дані опрацьовували методами варіаційної статистики з використанням прикладного пакету STATISTICA 5.11 for Windows.

Результати досліджень. Проведене *in vitro* у культурі клітин кісткового мозку та мезенхімальних клітин вивчення біосумісності та цитотоксичних властивостей гідроксилапатинової кераміки, збагаченої іонами срібла (концентрація 2,0 ваг%) із рівномірним та градієнтним розподілом срібла, показало, що обидва види кераміки не проявляють цитотоксичних якостей. Ріст клітин кісткового мозку і скелетогенної мезенхіми при культивуванні з гранулами гідроксилапатиту без срібла і збагаченого цими іонами, характеризувався, у цілому, такими ж особливостями, як і ріст клітин у контрольній серії – без кераміки. Не було виявлено порушень проліферативної активності, росту культивованих клітин та їх структурної організації. Клітини скелетогенної мезенхіми диференціювалися у хондроцити. Протягом термінів культивування мезенхімальні клітини та кісткового мозку розташовувалися поблизу та безпосередньо на гранулах кераміки. Лише при використанні гідроксилапатитної кераміки з градієнтним розташуванням срібла встановлено тенденцію до збільшення кількості загиблих мезенхімальних клітин у кінцевий термін культивування (5 діб). Перебіг проліферативних процесів і диференціація клітин поблизу гідроксилапатиту, збагаченого сріблом, свідчать про нетоксичність та біологічну сумісність цього виду кераміки.

Результати бактеріологічного дослідження показали, що гідроксилапатитна кераміка, збагачена сріблом у концентрації 0,5; 1,0 та 2,0 ваг%, пригнічує ріст *St. aureus*, *Ps. aeruginosa* і *E. coli* з максимально вираженим ефектом дії на *E. Coli*. Зі збільшенням концентрації срібла у кераміці розширювалися діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, що вказувало на залежність бактерицидної дії від концентрації срібла. Так, розміри зон затримки росту *St. aureus*, *Ps. aeruginosa* і *E. coli* при використанні гідроксилапатитної кераміки зі сріблом у концентрації 2 ваг% (при рівномірному розташуванні срібла) були більшими порівняно з 0,5 ваг%, відповідно, у 1,69; 2,39 і 1,39 рази. Аналогічна залежність встановлена і для гідроксилапатиту з градієнтним розташуванням срібла (1,62; 1,97 та 1,83 рази). Вираженість бактерицидної дії гідроксилапатитної кераміки, збагаченої сріблом, залежала також від структури керамічного матеріалу – порошок, гранули, таблетки. Діаметри зон затримки росту *St. aureus*, *Ps. aeruginosa* і *E. coli* порошкової форми гідроксилапатиту (з рівномірним розподілом срібла) перевищували наведені показники при застосуванні гранул у 1,24; 1,33 та 1,17 разів, а таблеток – у 1,78 та 1,79 для *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*. Більша вираженість бактерицидної дії порошкової форми гідроксилапатиту пов'язана з тим, що саме порошок гідроксилапатитної кераміки має найбільшу площу питомої поверхні зіткнення з

навколишнім біологічним середовищем, що й обумовлює максимальний вихід іонів срібла та їх дію. З літератури відомо, що найактивнішими у плані остеокондуктивності, остеointegraційності і навіть остеоіндуктивності є вискодисперсні гідроксилапатитні кераміки (Григорьян А.С., 1999; Зуев В.П., 1998). Розподіл срібла у структурі кераміки також впливає на її бактерицидні якості, що більше виражені при градієнтному розташуванні срібла у кераміці. При цьому вказана закономірність не залежала від структури кераміки і виду мікроорганізму. Так, розміри діаметрів затримки росту *St. aureus*, *Ps. aeruginosa* і *E. coli* порошкової форми гідроксилапатиту з градієнтною формою були у 1,75; 1,48 та 1,24 рази більшими, ніж при застосуванні відповідних форм гідроксилапатиту з рівномірним розташуванням срібла. При використанні гранул ці відмінності становили відповідно 1,59; 1,72 та 1,32 рази.

У подальших дослідженнях використовували гранули гідроксилапатиту у зв'язку з тим, що застосування порошкової форми кераміки потребує додаткових засобів утримання дрібних часточок у кістковій порожнині.

У зв'язку з введенням додаткових іонів металу у структуру кераміки був проаналізований мікроелементний склад кісткової тканини зони імплантації. Встановлено, що концентрації таких мікроелементів як кремній, алюміній, титан, марганець, стронцій, мідь, цинк, свинець, срібло вірогідно не відрізнялися від контрольних значень – імплантація чистого гідроксилапатиту у терміни дослідження (90 діб). Встановлено вірогідне збільшення (при порівнянні з контролем) у 1,1 рази вмісту ванадію – мікроелементу, відомого своїми остеотропними властивостями. Значно більше (у 1,3 рази стосовно контролю) було заліза, яке забезпечує множину сигналів стимуляції кісткоутворення. Отримані дані вказують на те, що гідроксилапатит, збагачений сріблом, не чинить негативної дії на мікроелементний склад кістки.

Вивчення особливостей впливу гідроксилапатиту, збагаченого сріблом, на репаративний остеогенез показало, що гідроксилапатитна кераміка, збагачена сріблом (з концентрацією 0,1 ваг %), не порушує спрямованості перебігу репаративного остеогенезу в умовах пластики кісткових дефектів. За термінами дослідження навколо гранул гідроксилапатиту, збагаченого сріблом, формується грануляційна тканина з прошарками фіброретикулярної, остеоїд та пластинчаста кісткова тканина. При цьому клітини кісткового мозку та остеогенні клітини були розташовані безпосередньо на гранулах, а новоутворені кісткові трабекули глибоко проникали у пори керамічних гранул. Встановлено деякі відмінності у часових характеристиках перебігу репаративного остеогенезу при використанні гідроксилапатиту із рівно-

мірним та градієнтним розподілом срібла. При рівномірному розташуванні срібла у кераміці площі новоутвореної кісткової тканини і терміни її утворення, тобто стадійно-часові характеристики процесу остеорепації не відрізнялися від показників гідроксилапатиту без срібла. Через 90 діб гранули гідроксилапатиту у обох випадках були повністю оточені пластинчастою кістковою тканиною. Характер перебудови материнської кістки поблизу зони імплантації був аналогічним.

У разі застосування гідроксилапатиту з градієнтним розподілом срібла зафіксовано уповільнення формування репаративної клітинної бласти, що призводило до затримки утворення кісткової тканини навколо гранул кераміки. Площі новоутвореної кісткової тканини (особливо у ранні терміни спостереження) при порівнянні з контролем і дослідом, де застосовували гідроксилапатит із рівномірним розподілом срібла, були більш низькими. Так, на 7-му та 21-у доби площі кісткової тканини навколо гранул гідроксилапатиту з рівномірним розподілом срібла були, відповідно, у 2,53 та 1,56 рази більшими, ніж при градієнтному розташуванні срібла. До кінця спостереження (90 доба) показники площ новоутвореної кісткової тканини навколо гранул кераміки із градієнтним розподілом срібла значно підвищувалися і достовірно не відрізнялися від дослідних показників, проте залишалися нижчими у 1,3 рази, ніж у контролі.

У зв'язку з встановленими відмінностями у часових характеристиках формування кісткової тканини навколо гідроксилапатиту із градієнтним розподілом срібла в структурі, у подальших дослідженнях використовували кераміку з рівномірним розподілом срібла.

Для вивчення бактерицидної дії гідроксилапатиту, збагаченого сріблом, *in vivo* (на кролях) – розроблено експериментальну модель запального процесу у кістковій тканині, засновану на інфікуванні *St. aureus* (1×10^6 мікробних тіл у 1мл) кісткової порожнини безпосередньо після її моделювання. Аналіз процесу загоєння інфікованих кісткових порожнин показав, що запальний процес розвивався як у ділянці ушкодження, так і на невеликому протязі тканин, що оточують дефект, – материнській кістці, кістковому мозку та періості. У ранні терміни дослідження запальний процес у кістковій порожнині носив гострий характер, а згодом він перетворювався на хронічний. Остеорепаративний процес був порушений. Отримані результати свідчать, що інфікування кісткової порожнини *St. aureus* безпосередньо після виконання дефекту дозволяє одержати модель хронічного гнійного запалення, котре нерідко зустрічається у людини.

Розроблена модель використана в експериментальних дослідженнях з вивчення бактерицидної дії гідроксилапатиту, збагаченого сріблом, та його впливу на остеорепаративний процес в інфікованій *St. aureus* кістковій порожнині при порівнянні з гідроксилапатитом без срібла.

Порівняльний морфологічний аналіз загоєння кісткових порожнин, заповнених гідроксилапатитом без срібла та керамікою, збагаченою сріблом, свідчить про позитивний вплив гідроксилапатиту на остеогенез в інфікованій кістковій рані. Проте, якщо для пластики використовувався гідроксилапатит, збагачений сріблом, то вже через 7 діб поблизу гранул кераміки було відзначено невеличкі ділянки, вільні від мікроорганізмів, з молодою грануляційною тканиною. Навколо гранул чистої кераміки в цей період і протягом практично всього терміна спостереження визначалися ділянки некрозу, гнійні інфільтрати, що відбивалося на темпах кісткоутворення. Так, площі новоутвореної кісткової тканини у випадку використання гідроксилапатиту, збагаченого сріблом, були на 90 і 180 доби у 3,5 та 2,9 рази більшими, ніж при пластиці чистим гідроксилапатитом. При цьому відзначені розбіжності й у топографії утворення кісткової тканини. Якщо при використанні чистого гідроксилапатиту кісткова тканина формувалася практично лише з боку материнської кістки, то при застосуванні гідроксилапатиту, збагаченого сріблом, – новоутворення кісткової тканини було зафіксовано в першу чергу на гранулах та поблизу гранул кераміки, збагаченої сріблом, тобто по всій території дефекту. Осередків некрозу і запальних інфільтратів на 180 добу не виявлено.

Одержані дані свідчать, що гідроксилапатит, збагачений сріблом, при імплантації в інфіковані кісткові порожнини пригнічує дію *St. aureus*, що обумовлює значні відмінності у характері перебігу остеорепаративного процесу. Відмічається значне випередження формування кісткової тканини при порівнянні з гідроксилапатитом без срібла.

Результати комплексних експериментальних досліджень свідчать про ефективність використання гідроксилапатиту, збагаченого сріблом, у пластиці інфікованих кісткових порожнин, що дозволило рекомендувати його для апробації у клінічних умовах.

Апробація гідроксилапатитної кераміки, збагаченої сріблом (порошок, гранули, щільні зразки з концентрацією срібла 1,0 ваг%), була проведена у клінічних умовах при лікуванні 15 хворих, розподілених на дві групи: пацієнти із хронічними та запальними захворюваннями кісток та хворі з високим ризиком виникнення післяопераційних запальних ускладнень (порожнини після резекції пухлин, пухлиноподібних захворювань, ревізієне ендоп-

ротезування кульшового суглоба, а також інші патології у ослаблених хворих або місця, які визначають високий ризик інфікування – ступня, ділянки крижів).

У двох пацієнтів першої групи виділено такі збудники інфекції – золотистий стафілокок та кишкова паличка. У інших хворих гістологічні дослідження видалених (під час операції) тканин підтверджували наявність хронічного запального процесу. При оцінці результатів лікування враховували не тільки характер загоєння кісткової рани, але й відсутність рецидиву запального процесу. У всіх пацієнтів рани зажили первинним натягом. Результати клінічних досліджень показали, що гідроксилapatит, збагачений сріблом, має широкий спектр протимікробної дії та пригнічує ріст таких мікроорганізмів як *St. aureus* та *E.coli*, що були виявлені у хворих, яких лікували. Перевагою цієї форми гідроксилapatиту є також те, що така кераміка може бути використана і при лікуванні пацієнтів, у яких не завжди вдається виділити і чітко визначити природу збудника захворювання.

При лікуванні 10 хворих другої групи, де гідроксилapatит застосовували для профілактики вторинних інфекційних ускладнень, одержані позитивні результати. Гідроксилapatит добре виконував роль пластичного матеріалу, заповнюючи кісткові дефекти, поступово перебудовувався та заміщувався новоутвореною кістковою тканиною.

У жодному випадку використання гідроксилapatиту, збагаченого сріблом, у клініці не було отримано ускладнень і рецидиву запального процесу у кістці. Добрі та задовільні результати відзначені в усіх 15 хворих. Отримані дані свідчать про доцільність застосування гідроксилapatитної кераміки, збагаченої іонами срібла, при пластиці інфікованих кісткових порожнин.

Таким чином, на підставі проведеного комплексного експериментально-клінічного вивчення гідроксилapatитної кераміки, збагаченої сріблом, яке включало дослідження біосумісності, цитотоксичності, антибактеріальних властивостей даного виду кераміки, а також особливостей остеорепаративного процесу при пластиці неінфікованих та інфікованих *St. aureus* кісткових порожнин гідроксилapatитом з іонами срібла, одержані обґрунтовані дані щодо можливості та ефективності застосування нового виду біоактивної кераміки – гідроксилapatиту, збагаченого іонами срібла, у клінічній практиці при пластиці інфікованих кісткових порожнин та з метою профілактики запальних ускладнень.

Успішна апробація даного виду кераміки у клінічних умовах дозволяє рекомендувати гідроксилapatитну кераміку, збагачену іонами срібла, до

широкого клінічного застосування.

На підставі результатів проведеного дослідження зроблено такі висновки.

1. Дано експериментально-клінічне обґрунтування можливості застосування гідроксилапатиту, збагаченого сріблом (з градієнтним та рівномірним розташуванням у структурі) у пластиці чистих та інфікованих кісткових порожнин при проведенні реконструктивно-відновлювальних операцій на скелеті.

2. Гідроксилапатит, збагачений сріблом (у концентрації 0,5; 1,0 та 2,0 ваг%), чинить бактерицидну дію на вивчені штами мікроорганізмів – *St. aureus*, *Ps. aeruginosus* і *E. coli* з найбільш вираженим ефектом на *E. coli*. Бактерицидна дія гідроксилапатиту, збагаченого сріблом, залежить від структури кераміки (порошок, гранули, таблетки), концентрації срібла у кераміці, а також характеру розташування іонів у її структурі. Більш виражена бактерицидна дія порошкової форми гідроксилапатиту із градієнтним розподілом срібла.

3. Гідроксилапатит, збагачений сріблом із рівномірним і градієнтним розподілом у структурі, не чинить цитотоксичної дії на клітини кісткового мозку і скелетогенної мезенхіми. В умовах спільного культивування клітин і гранул гідроксилапатиту зі сріблом морфологія клітин, їх проліферативна активність та диференціація не порушувалася, що вказує на біосумісність гідроксилапатиту, збагаченого сріблом.

4. Гідроксилапатит, збагачений іонами срібла, не порушує склад мікроелементів – кремній, алюміній, титан, марганець, стронцій, мідь, цинк, свинець, срібло. Відмічається незначне збільшення вмісту ванадію та заліза.

5. Гідроксилапатит, збагачений сріблом (концентрація 1 ваг%) з рівномірним та градієнтним розташуванням у структурі, не порушує спрямованості перебігу репаративного остеогенезу в умовах пластики кісткових дефектів – навколо гранул формується кісткова тканина. Проте часові характеристики остеорепації відрізняються. При градієнтному розташуванні срібла відмічається менша щільність клітин репаративної бластими та більш пізнє формування кісткової тканини. На 7 та 21 добу площі кісткової тканини навколо гранул з рівномірним розподілом срібла перевищували показники градієнтної кераміки у 2,5 та 1,6 рази. На 90 добу у структурній організації кісткового регенерату не було відзнак.

6. Гідроксилапатит, збагачений сріблом (концентрація 1,0 ваг%), на відміну від чистого гідроксилапатиту в інфікованій *St.aureus* кістковій порожнині пригнічує дію мікроорганізмів, що призводить до виражених

відмінностей стадійно-часових характеристик репаративного остеогенезу. Площі новоутвореної кісткової тканини навколо гранул гідроксилапатиту зі сріблом на всі терміни спостереження були набагато більшими, ніж при імплантації звичайної кераміки. На 90 та 180 добу ця різниця становила 3,4 та 2,9 рази.

7. Експериментально-клінічно обґрунтовано можливості застосування гідроксилапатиту, збагаченого сріблом, у пластичі кісткових порожнин, що дозволило одержати добрі та задовільні результати при лікуванні 15 хворих, як з запальними захворюваннями кісток, так і з метою профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень у пацієнтів з високим ризиком їх виникнення. Результати експериментально-клінічних досліджень дозволяють рекомендувати гідроксилапатит, збагачений сріблом, для широкого використання у клінічній практиці.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Корж Н.А., Радченко В.А., Филиппенко В.А., Кладченко Л.А., Тимченко И.Б., Фархан Махмуд. Применение имплантационных материалов в качестве носителей антибактериальных препаратов // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2000. – № 1. – С.93-99.

2. Филиппенко В.А., Малышкина С.В., Фархан М.М., Шевцов Б.Н., Ульянович Н.В., Ляхнякевич Т.Г., Атаманенко О.Н. Структурные характеристики и бактерицидные свойства гидроксилапатита, обогащенного серебром // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. – № 4. – С. 50-54.

3. Радченко В.А., Малышкина С.В., Фархан Махмуд, Герус Г.Б., Никольченко О.А. Исследование биологической совместимости гидроксилапатита, обогащенного ионами серебра // Український медичний альманах. – 2000. – Т.3, № 5. – С.150-153.

4. Дедух Н.В., Малышкина С.В., Фархан Махмуд. Регенерация костной раны при имплантации гидроксиапатита, обогащенного серебром // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2001. – № 2. – С. 19-21.

5. Фархан Махмуд, Иванов Г. В. Мікроелементний склад кісткової тканини в умовах пластики кісткових дефектів гідроксилапатитом, легованим сріблом // Матеріали конф. молодих вчених “Нові технології в медицині”. – Харків, 2000. – С.20.

АНОТАЦІЯ

Фархан Махмуд Махмуд. Застосування гідроксилапатитної кераміки, збагаченої іонами срібла, для пластики кісткових порожнин (експериментально-клінічне дослідження). – Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21. – травматологія та ортопедія. Інститут патології хребта і суглобів імені професора М.І. Ситенка АМН України, Харків, 2001.

У дисертації представлено дані комплексного експериментально-клінічного дослідження гідроксилапатитної кераміки, збагаченої іонами срібла, яке введене в структуру кераміки – градієнтно та рівномірно з концентрацією 0,5; 1,0 та 2,0 ваг%.

В експериментах при культивуванні мезенхімальних клітин та кісткового мозку в присутності гранул ГАП, збагаченого сріблом, встановлена його біосумісність та відсутність цитотоксичної дії. Бактеріологічними дослідженнями доведена його бактерицидна дія на *St. aureus*, *Ps. aeruginosa* та *E. coli* з найбільш вираженим ефектом на *E. coli*. Показано, що ефект бактерицидної дії був більшим з підвищенням концентрації срібла та при градієнтному розташуванні срібла у структурі кераміки. Максимально вираженим був ефект порошку гідроксилапатиту. Встановлено, що гідроксилапатит зі сріблом не порушує направленості остеорепаративного процесу у кістковій порожнині. Проте відмічається відставання у формуванні кісткового регенерату при використанні градієнтної форми кераміки.

Темпи кісткоутворення та площі знов сформованої кісткової тканини навколо гранул гідроксилапатиту зі сріблом у інфікованій *St. aureus* кістковій порожнині були набагато більшими, ніж при гідроксилапатиті без срібла.

Проведено успішну апробацію гідроксилапатиту зі сріблом у клініці при лікуванні 15 хворих з інфікованими кістковими порожнинами та при високому ступені ризику післяопераційного запального ускладнення кісток.

Ключові слова: гідроксилапатит, збагачений сріблом, кісткова пластика, неінфіковані та інфіковані кісткові порожнини.

АННОТАЦИЯ

Фархан Махмуд Махмуд. Использование гидроксилapatитной керамики, обогащенной ионами серебра, для пластики костных полостей (экспериментально-клиническое исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21. – травматология и ортопедия

Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М.И. Ситенко АМН Украины, Харьков, 2001.

В диссертации представлены данные комплексного экспериментально-клинического исследования гидроксилapatитной керамики, обогащенной серебром, которое введено в его структуру с равномерным распределением и градиентным (максимальная концентрация на поверхности частички керамики и минимальная – внутри) в концентрации 0,5; 1,0 и 2,0 вес%.

Совместное культивирование клеток костного мозга и скелетогенной мезенхимы с гранулами гидроксилapatита при градиентном и равномерном распределении серебра в концентрации 2 вес% показало, что оба вида керамики биосовместимы и не обладают токсическими свойствами. В исследуемые сроки (3-5 суток) в культурах клеток не выявлено нарушений пролиферативной активности, морфологии клеток, кинетики их роста и дифференцировки. При градиентном распределении серебра в структуре отмечена тенденция к увеличению числа нежизнеспособных клеток.

Бактериологическое исследование со *St. aureus*, *Ps. aerogenus*, *E. Coli* показало, что гидроксилapatит, обогащенный серебром, ингибирует рост указанных микроорганизмов с максимальным эффектом действия на *E. Coli*. Выраженность бактерицидного действия гидроксилapatита с серебром (определяемая по размерам диаметров задержки роста микроорганизмов) проявлялась в зависимости от структуры материала керамики (порошок, гранулы, таблетки), концентрации серебра и характера его распределения в структуре. Выраженным антибактериальным эффектом обладает гидроксилapatит в виде порошка с градиентным расположением серебра в концентрации 2,0 вес%.

Проведенное исследование микроэлементного состава кости (кремний, алюминий, титан, марганец, стронций, медь, цинк, свинец, серебро) при пластике костных полостей гидроксилapatитом с 2 вес% серебра показало, что керамика с серебром не нарушает микроэлементный состав кости.

Изучение особенностей влияния гидроксилapatита, обогащенного серебром, на репаративный остеогенез было проведено в сравнении с чистым гидроксилapatитом на 116 белых лабораторных крысах при моделировании костной полости в метаэпифизе дистального отдела бедренной кости. Установле-

но, что гидроксилapatит, обогащенный серебром с равномерным и градиентным распределением, в целом не нарушает течение остеорепаративного процесса – вокруг гранул керамики формируется костная ткань. Стадийно-временные характеристики остеорепарации при использовании чистого гидроксилapatита и обогащенного серебром не отличались. Однако, при градиентном расположении серебра в керамике отмечена более низкая плотность клеток репаративной бластемы и низкие показатели площадей костной ткани в ранние сроки наблюдения. Через 90 суток различий в морфологии регенерата при градиентном и равномерном распределении серебра в керамике не выявлялось.

Для изучения бактерицидных свойств керамики и влияния на остеорепаративный процесс в инфицированной костной ране (52 кролика) разработана модель, основанная на инфицировании *St. aureus* костной полости непосредственно после ее моделирования. Установлено, что воспалительный процесс развивался как в области повреждения, так и в окружающих полостях тканей – материнской кости, костном мозге и периосте. В начальный период он носил острый характер, а со временем – хронический.

Сравнительное исследование остеорепаративного процесса в инфицированных *St.aureus* костных полостях, заполненных чистым гидроксилapatитом и с серебром, выявило преимущество последнего. Серебро, проявляя бактерицидные свойства, ингибирует действие *St. Aureus*, и вблизи гранул керамики в ранние сроки отмечено формирование грануляционной ткани, а в последующем – остеоида и пластинчатой кости. Выявлены отличия и в топографии образования регенерата – формирование костной ткани при использовании гидроксилapatита с серебром, отмечено по всей территории полости, в то время как применение обычного гидроксилapatита было сопряжено с образованием костной ткани только вблизи материнской кости, на значительно меньших территориях и гораздо позднее.

Полученные данные комплексного экспериментального исследования позволили рекомендовать гидроксилapatит, обогащенный ионами серебра, для апробации в клинике при лечении больных с воспалительными заболеваниями костей. Проведено успешное лечение 15 больных с инфицированными костными полостями, в том числе и пациентов с высокой степенью риска развития послеоперационного воспаления в кости, что дает основание рекомендовать гидроксилapatитную керамику с серебром (концентрация 1,0 вес% и равномерное распределение серебра в структуре) для широкого клинического использования.

Ключевые слова: гидроксилapatит, обогащенный серебром, бактерицидность, пластика, остеорепарация, неинфицированные и инфицированные костные полости

SUMMARY

Farhan Mahmoud Mahmoud. The application of hydroxyapatite ceramics enriched with ions of silver for the purpose of bone cavities plasty (experimental and clinical investigation). – Manuscript.

The thesis for the scientific degree of the candidate of Medical Sciences on speciality 14.01.21 – Traumatology and Orthopaedics.

Institute of Spine and Joints Pathology named of the professora M.I.Sitenko, Medical Science Academy of Ukraine, Kharkov, 2001.

The thesis is devoted to experimental and clinical substantiating of a new type of bioactive ceramics – hydroxyapatite enriched with silver ions for a purpose of using its bactericidal properties when making plasty in infected bone cavities and for prevention of inflammatory complications.

In the study the biocompatibility and intoxicity of hydroxyapatite enriched with silver ions were proved. Bacteriological analysis using *St.aureus*, *E. coli*, *Ps. aerogonus* showed manifested bactericidal properties of the ceramics given.

In the tests with rats and rabbits it was shown that hydroxyapatite enriched with ions of silver does not change the direction of osteoreparative proceses in bone cavities plasty. However, disposition of silver in the structure of ceramics influences the temporary characteristics of the osteoreparative process.

It is stated that hydroxyapatite with silver revealed marked bactericidal effect when implantity it into bone cavity infected with *St.aureus*. The volume and term of bone tissue formation around ceramics granules are ahead of those when make plasty in bone cavities with useal hydroxyapatite.

Application of hydroxyapatite with silver for bone cavities plasty in patients with inflammatory bone diseases treated surgically and with a purpose of prevention of infections complications resulted in obtainity positive results in all 15 cases.

Key words: hydroxyapatite enriched with silver, bacterial effect, bone cavities, osteoreparation, surgical treatment, inflammatory bone diseases.