

На правах рукописи



РОЖДЕСТВЕНСКИЙ АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ЗАМЕЩЕНИЕ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ БИОАКТИВНЫМИ
КОМБИНИРОВАННЫМИ ФОСФАТ-СИЛИКАТНЫМИ
ИМПЛАНТАТАМИ
(экспериментальное исследование)**

3.1.8 Травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Омск – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Дзюба Герман Григорьевич

Официальный оппоненты:

Линник Станислав Антонович – д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии ФГБОУ ПО «Северно – Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Паршиков Михаил Викторович – д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2024 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д. 21.1.047.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе 17.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе 17, и на официальном сайте организации.

Автореферат разослан «__» _____ 2024г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д. 21.1.047.01

Доктор медицинских наук, доцент

И. А. Кирилова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одним из востребованных направлений современной травматологии и ортопедии является разработка и получение материалов для заполнения костных дефектов, возникающих в результате травм, заболеваний (таких как остеопороз, остеомиелит и т.д.) и/или хирургических вмешательств [Брижань Л. К. и соавт., 2016; Давиров Ш. М. и соавт., 2023; Дворниченко М. В. 2018; Корель А. В. и соавт., 2019; Соломин Л. Н. и соавт., 2018; Vokov A. E. и соавт., 2018; S. Dragosloveanu и соавт., 2020; Stanovici J. и соавт., 2016; Tetsworth K. D. и соавт., 2021]. По данным литературы свыше 1,5 млрд человек в мире страдают различными заболеваниями сопровождающимися остеодеструкцией, которые нуждаются в выполнении оперативного лечения с целью восполнения сформировавшегося дефицита костной ткани [Cieza A. и соавт., 2019; Pirris S. M. и соавт., 2016]. По оценкам Global View Research объем рынка биоматериалов в 2017 году составлял \$83,9 млрд, прогнозируется, что к 2025 году он увеличится в три раза и достигнет \$240 млрд [Патшина М. В. и соавт., 2021]. По отечественным данным рынок биоматериалов в РФ также непрерывно растет и, к 2025 году должен достичь 979 млн. рублей [Рождественский А. А. и соавт., 2022, Cieza A. и соавт., 2019].

В настоящее время считается, что в месте дефекта имплантат выполняет временные опорные функции и выступает в роли каркаса для роста костной ткани, постепенно растворяясь в среде организма и оптимизируя при этом остеогенез [Liu Z. и соавт., 2023; Titsinides S. и соавт., 2019; Wang J. и соавт., 2017; Yin X., и соавт. 2016]. В связи с этим современные материалы для имплантации должны обладать высокой биосовместимостью, взаимосвязанной пористостью, а также механическими свойствами (прочность, жесткость и т.д.), позволяющими выдерживать необходимые физические нагрузки. Через определенное время после имплантации такого материала дефект должен быть полностью замещен новообразованной костной тканью [Котельников Г. П. и соавт., 2019; Мелешко А.А. и соавт., 2020; Almulhim K. S. и соавт., 2022; Vokov A. E. и соавт., 2018; Chen Z. и соавт., 2015; Elgali I. и соавт., 2017; Huang S. и соавт., 2021; Perez R. A. и соавт., 2016; Schlund M. и соавт., 2022; Wang H. и соавт., 2013; Zhou P. и соавт., 2020].

Степень разработанности темы диссертации

Известно, что кость представляет собой композит, состоящий из нанокристаллов биоапатита и органического матрикса. В связи с этим актуально и востребовано получение материалов на основе фосфатов кальция (ФК), в частности гидроксиапатита (ГА), в виде плотной керамики, цементов, пористых матриксов и гранул на его основе и применение их в клинической практике. Оптимальным вариантом имплантатов являются сферические гранулы, обеспечивающие рыхлое заполнение костной полости за счёт использования частиц различных размеров, а также возможность введения во внутригранульное пространство лекарственных препаратов для их пролонгированного выделения в месте имплантации. Материалы на основе ГА обладают крайне низкой скоростью резорбции и могут оставаться в месте имплантации в течение продолжительного периода времени.

С целью достижения оптимального баланса между репаративными процессами в костной ткани и резорбцией материала предлагается получение смесей ГА с более растворимыми веществами, в числе которых может рассматриваться силикат кальция (СК), в частности волластонит (ВТ). Данная группа солей содержит анионы SiO_3^{2-} , которые участвуют в формировании органической матрицы кости на начальных этапах её кальцификации, ускоряют процесс усвоения катионов Ca^{2+} и инициируют минерализацию. Однако данные о получении объемных биоматериалов на основе смесей ФК и СК немногочисленны. В этой связи актуально создание и исследование композитов, изготовленных на основе фосфатов и силикатов кальция с целью ускорения остеорегенераторных процессов.

Цель исследования: оптимизация репаративного остеогенеза в метафизарном дефекте бедренной кости путем использования биоактивных имплантатов на основе варьируемого сочетания фосфатов и силикатов кальция в эксперименте

Задачи исследования:

1. Изучить физико-химические свойства гранулированных имплантатов с различным массовым соотношениями фосфата и силиката кальция.
2. Разработать экспериментальную модель стандартизированного посттравматического метафизарного компрессионного костного дефекта бедренной кости.
3. Исследовать клинико-рентгенологическую динамику показателей при имплантации фосфатно-кремниевых композитов в условиях эксперимента.
4. Сравнить динамику распределения минералов в структуре новообразованной ткани при замещении экспериментального костного дефекта имплантатами с различными соотношениями фосфата и силиката кальция и оценить взаимосвязь с данными МСКТ.
5. Изучить морфологические характеристики новообразованной костной ткани и, с учетом комплекса полученных данных, установить оптимальное соотношение ФК и СК в имплантируемом материале.

Научная новизна:

Изготовлены гранулированные имплантаты с различными массовыми соотношениями фосфатов и силикатов кальция (60/40, 50/50, 40/60 масс. % соответственно), а также изучены их физико-химические свойства (плотность, пористость, удельный вес) для дальнейшего изучения их влияния на процессы формирования костной ткани.

Разработан оригинальный способ моделирования посттравматического отграниченного компрессионного костного дефекта бедренной кости и внедрен в экспериментальное исследование.

Впервые выявлены корреляционные связи между динамикой рентгенологических показателей плотности костного регенерата и стадийностью накопления в нем ионов кальция, фосфора и кремния.

С использованием гистоморфометрического исследования определены показатели фрактальности, лакунарности и площади новообразованной ткани при замещении компрессионного костного дефекта биокерамическими имплантатами с различными массовыми соотношениями гидроксиапатита и волластонита.

Определено оптимальное соотношение фосфатов и силикатов кальция в структуре имплантируемого материала.

Положения, выносимые на защиту:

1. Накопление ионов кальция, фосфора и кремния находится в прямой сильной корреляционной связи с рентгенологическими показателями плотности костного регенерата и изменяется в соответствии с процессами регенерации и специализации структур в зоне сформированного метафизарного дефекта.
2. Синтетические гранулы, содержащие в своем составе фосфат кальция (гидроксиапатит) и силикат кальция (волластонит) в соотношении 60/40 масс. % обладают лучшим регенераторным эффектом, по сравнению с гранулами, имеющими в своем составе фосфат и силикат кальция в соотношении 40/60 и 50/50 масс.% соответственно.

Теоретическая и практическая значимость работы. В ходе выполнения работы разработан биоактивный резорбируемый имплантат, предназначенный для восполнения дефектов костной ткани, сочетающий в своем составе оптимальное соотношение фосфатов и силикатов кальция.

Выявленные особенности процессов репаративного остеогенеза и динамики органотипической перестройки структур посткомпрессионного костного дефекта при имплантации фосфат-силикатных комплексов позволили экспериментально оценить эффективность и безопасность применения полученных материалов. Разработанный в ходе настоящего исследования биокомпозит в перспективе может быть внедрен в клиническую практику травматолого-ортопедических отделений многопрофильных стационаров, а также может быть основой для дальнейшего изучения влияния микроэлементов на процессы формирования костной ткани.

Апробация результатов

Основные материалы и положения работы представлены и обсуждены на 17 российских конференциях и научных форумах, в том числе с международным участием, в числе которых: Региональная научно-образовательная и практическая конференция «Современный взгляд на остеопороз: диагностика, лечение, профилактика. Перспективы развития Центров профилактики повторных переломов в Российской Федерации и Омской области» (2018, Омск); Всероссийская научно-образовательная конференция «Научные достижения и современные технологии в Российской травматологии и ортопедии» (2019, Омск); Российский нейрохирургический фестиваль «Нейрофест 5 стихий» (2019, Екатеринбург); III межрегиональная научно-образовательная конференция, посвященная памяти профессора Л. Б. Резника «Практические и теоретические вопросы в профилактике повторных переломов при остеопорозе» (2019, Омск); XI Всероссийская научно – практическая конференция с международным участием «Цивьяновские чтения» (2019, Новосибирск); IV Межрегиональная научно-образовательная и практическая конференция, посвящённая памяти профессора Л. Б. Резника «Патологические низкоэнергетические переломы позвоночника: остеосинтез и оптимизация остеогенеза» (2021, Омск); XV международная IEEE научно-техническая конференция (2021, Омск); VIII Всероссийская научно – практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (2022, Омск); Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная памяти проф. А.Н. Горячева «Современные технологии профилактики и лечения осложнений в травматологии и ортопедии» (2022, Омск); VI Съезд травматологов ортопедов Сибирского федерального округа (2022, Барнаул); Всероссийская конференция с международным участием «7 Пироговский форум травматологов-ортопедов» (2022, Республика Дагестан); Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Политравма. Острые вопросы лечения повреждений опорно-двигательного аппарата вчера, сегодня и завтра» (2022, Благовещенск); XII Всероссийский съезд травматологов-ортопедов (2022, Москва); Региональная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы современной неврологии и нейрохирургии» (2022, Омск); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Цивьяновские чтения» (2023, Новосибирск); Международный ветеринарный форум «Один мир – одно здоровье: междисциплинарный подход к обеспечению благополучия животных, людей и окружающей среды» (2024, Омск), XIV международная научно-практическая конференция «Илизаровские чтения» «Этапная ортопедическая хирургия: плановая и ревизионная» (2024, Курган).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы по теме диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, разработаны способ получения композитного биоматериала на основе фосфатов и силикатов кальция, способ моделирования

стандартизированного дефекта костной ткани, методология проведения экспериментального исследования. Автором лично проведены все операции на экспериментальных животных, осуществлен забор и подготовка макро- и микропрепаратов, выполнена статистическая обработка данных, обобщение и анализ полученных результатов, сделаны выводы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 16 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, получено 2 патента Российской Федерации на изобретение (патент РФ № 2785143 от 05.12.2022 «Способ получения пористых сферических гранул на основе гидроксипатита, волластонита и желатина», патент РФ № 2802431 от 28.08.2023 «Способ моделирования посттравматического компрессионного костного дефекта», получено 2 свидетельства о регистрации баз данных (свидетельство №2023624160 от 24.11.2023 «Средние показатели рентгенологической плотности новообразованной костной ткани в зоне метафизарного дефекта», свидетельство №2023624793 от 20.12.2023 «Количественный анализ Ca, P, Si в структуре новообразованной костной ткани при имплантации фосфат-силикатных гранул в зону метафизарного дефекта»).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста, иллюстрирована 64 рисунками и 11 таблицами и состоит из введения, пяти глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, описания способа получения биоактивного имплантата, результатов исследования, выводов, списка литературы в котором приведены 194 источника, из которых 48 отечественных и 146 зарубежных).

Диссертационная работа выполнена в процессе обучения в аспирантуре при ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России в рамках государственного задания на проведение научных исследований и разработок на тему «Экспериментальное обоснование эффективности воздействия физических и биохимических факторов на процессы репаративной регенерации и специализации соединительной ткани (прикладная)», номер государственной регистрации АААА-А21-121011590005-1.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** представлена актуальность и значимость рассматриваемой проблемы.

Первая глава «Обзор литературы» посвящена анализу проблемы замещения костных дефектов на основе данных отечественных и зарубежных статей. По полученным данным проведен анализ преимуществ и недостатков каждого из вариантов имплантатов (биоматериалов природного происхождения, материалов на основе минеральных комплексов, содержащих в своем составе фосфаты и силикаты кальция, а также применение клеточных технологий). Одним из видов современных материалов являются имплантаты, содержащие в своем составе ионы кальция, фосфора или кремния, которые в течение процесса биодеградации способны элиминировать в окружающую среду и, за счет своего воздействия оптимизировать процессы формирования костной ткани. Большая часть статей посвящена их изолированному применению, а по совместному применению имеется лишь небольшое количество публикаций, в связи с этим было принято решение о проведении экспериментального исследования для изучения сочетанного влияния кремния и кальция на процессы репаративного остеогенеза.

Во **второй главе** охарактеризованы материалы, методы и этапы исследования. На первом этапе работы в условиях лаборатории стоматологического факультета ОмГМУ были получены порошки на основе фосфата кальция (гидроксипатита, ГА) и силиката кальция (волластонита, ВТ), изучены их физико – химические свойства. Из полученных порошков были синтезированы оригинальные гранулированные имплантаты с различным массовым

элементным составом (ГА/ВТ: 60/40, 50/50, 40/60 масс. % соответственно) и также изучены их характеристики (рис. 1).



Рисунок 1 – Дизайн первой части исследования

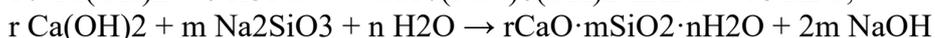
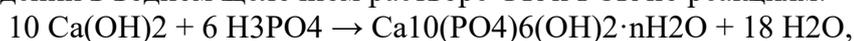
После исследования основных свойств гранулированных имплантатов, для изучения полученного материала и выбора оптимального соотношения фосфатов и силикатов кальция в разработанном материале, было проведено экспериментальное исследование на животных. Для изучения влияния синтетических биоимплантатов на процессы репаративного остеогенеза *in vivo* было проведено экспериментальное исследование на 96 кроликах - самцах породы «Белый Великан» массой 4000 ± 200 грамм. Животные были разделены произвольным способом выбора на 4 одинаковых группы ($n=24$): 1 группа контроля и 3 опытные группы. В группе контроля замещение дефекта костной ткани не осуществлялось, в группах 2, 3, 4 в полость дефекта имплантировались биокомпозиты размером 0,2 – 1мм с соотношением фосфатов и силикатов кальция 60/40, 50/50, 40/60 масс % соответственно (рис. 2).



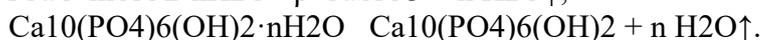
Рисунок 2 – Дизайн второй части исследования

Учитывая влияние силикатов и фосфатов кальция на процессы остео- и ангиогенеза совместное их использование в структуре имплантируемого материала позволит ускорить процессы формирования костной ткани в зоне имплантации. У фосфатов кальция при достаточной низкой скорости биodeградации хорошо выражен остеоиндуктивный эффект, в то время как у силикатов, при достаточной высокой скорости деградации, активнее проявляются остеоиндуктивные свойства. Возможно, что их совместное применение в структуре имплантируемого материала позволит оптимизировать процессы формирования костной ткани в зоне костного дефекта.

Порошки на основе ГА и ВТ были получены по методике, основанной на совместном осаждении в водном щелочном растворе ФК и ГСК по реакциям:



и последующем прокаливании продуктов синтеза при 1000 °С на воздухе для получения смесей кристаллических форм солей:



Для получения гранул по суспензионной технологии использовали порошки фосфатов и силикатов кальция с различным процентным соотношением в своем составе. Для связывания компонентов между собой использовался 15% водный раствор желатина. В качестве диспергирующей среды применялось натуральное растительное масло («Красная цена», ОАО «Астон», Россия).

По результатам проведенных исследований были получены данные о фазовом, функционально-групповом составе и микроструктуре порошков и гранул.

Рентгенофазовый анализ (РФА) выполняли на дифрактометре «XRD-7000» (Shimadzu, Япония). Качественный анализ фазового состава образца был проведен путем сопоставления экспериментальных значений межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей дифракционных максимумов с набором соответствующих значений для каждой из предполагаемых фаз в международной базе по данным порошковой дифрактометрии ICDDPDF-2. ИК-Фурье-спектроскопия с картированием ИК-спектров разработанного материала регистрировали на ИК-Фурье-спектрофотометре «ФТ-801» (Симекс, Россия). Для получения, обработки и расшифровки ИК-спектров использовалось программное обеспечение «ZaIR 3.5» (Симекс, Россия). Расшифровку качественного состава образцов проводили с помощью библиотек ИК-спектров органических и неорганических веществ, включенных в программу «ZaIR 3.5» (Симекс, Россия).

Микроструктуру гранул исследовали методом РЭМ с применением растрового электронного микроскопа «JCM-5700» (JEOL, Япония). Морфологию поверхности образцов изучали с применением детектора вторичных электронов при ускоряющем напряжении 5-20 кВ. Элементный анализ образцов проводили с использованием безазотного рентгеновского энергодисперсионного спектрометра «JED-2300» (JEOL, Япония). Содержание желатина и минеральной фазы (суммарно ГА и ВТ) определяли методом гравиметрического анализа с применением муфельной печи «ЭКПС-5» (Смоленское СКТБ СПУ, Россия). Прокаливание проводили в атмосфере воздуха в температурном интервале 25 - 1000 °С со скоростью нагревания 10 °С/мин. Навески гранул (с точностью до 0,0001 г) помещали в фарфоровые тигли и нагревали до определенной температуры, выдерживали 2 часа, после чего охлаждали и взвешивали на аналитических весах. Процесс повторяли циклически, каждый раз увеличивая температуру. В результате по массовым потерям образцов строили ТГ и ДТГ кривые. Содержание желатина определяли по потере массы гранул в температурном интервале 200 - 500 °С. Долю минеральной составляющей устанавливали по данным о массе исходного материала и после его термообработки за вычетом доли желатина.

Размеры полученных гранул определяли методом ситового анализа. Для этого образцы известной массы просеивали через набор стандартных сит с диаметрами ячеек 4,

3, 2, 1 и <0,5 мм. Микротвёрдость образцов измеряли по методу Виккерса на микротвердомере «ПМТ-3М» (ЛОМО, Россия) согласно ГОСТ Р ИСО 6507-4-2009. Для каждого образца проводили не менее пяти параллельных измерений. Пикнометрическим методом исследовалась истинная плотность и пористость полученного материала.

Эксперименты на животных регламентировались в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами – Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST №123 от 18.03.1986 и Хельсинской декларацией, этическим комитетом ОмГМУ № 128 от 03.02.2021 г.

Метод оперативного вмешательства в эксперименте *in vivo*

Анестезиологическое обеспечение осуществляли внутримышечным введением раствора ксилозина гидрохлорида и золазепам гидрохлорида с расчетом дозировки на массу тела. Для контроля за общим состоянием производили замер температуры, пульса и дыхания до введения анестетиков, а затем через 10, 30 и 60 минут. При определении глубины анестезии и степени релаксации учитывали высоту амплитуды грудной клетки, цвет слизистой оболочки ротовой полости и языка, тонус жевательных мышц, экстензоров и флексоров суставов конечностей. Оценивали степень дилатации зрачка на изменение освещенности, наличие корнеального рефлекса, отсутствие болевой чувствительности.

В условиях операционной в положении животного на спине с фиксированными конечностями после удаления волосного покрова и 3-х кратной обработки операционного поля раствором антисептика. Производился доступ к дистальному метаэпифизу бедренной кости осуществлялся с латеральной стороны. Сухожилие четырехглавой мышцы бедра и надколенник отводили в медиальную сторону. После обнажения кости при помощи фрезы формировался окончательный дефект кортикальной пластинки и импрессия выделенного костного фрагмента. В сформированную полость погружали гранулы в выбранной дозировке, либо зона дефекта оставалась незаполненной. В дальнейшем эктомированный костный фрагмент при помощи элеватора возвращался в прежнее положение и фиксировался, отведенные мягкие ткани с надколенником возвращены на исходное место. После обработки краев рану послойно ушивали, накладывали асептическую повязку.

В послеоперационном периоде контролировался общий и локальный статус. На 7-е сутки после операции выполнялось контрольное МСКТ исследование оперированной нижней конечности. В течение 30 суток после операции контролировались лабораторные показатели. Послеоперационное наблюдение проводили в сроки 30, 60 и 90 суток. По окончании периода наблюдения выполняли эвтаназию экспериментальных животных путем передозировки наркотических препаратов.

В рамках выполнения работы применялись следующие методы исследования: МСКТ – исследование (с целью оценки формирования дефекта костной ткани и оценки плотности новообразованной ткани в зоне операции); морфологическое исследование с морфометрическим анализом (оценивался клеточный состав сформированного регенерата, сравнивались процессы формирования костной ткани в контрольной и основных группах); микроскопическое исследование методом электронной микроскопии с элементным анализом (оценивалось распределение микроэлементов в костной ткани в процессе репаративного остеогенеза).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием статистических функций в Microsoft Excel 2020 и пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0». В рамках описательной статистики для получения базовой информации были рассчитаны следующие показатели: Медина (Me), нижний (LQ) и верхний (HQ) квартили, среднего \pm стандартного отклонения ($M \pm m$). Нормальность распределения данных оценивали путем построения кривой Гаусса. При отсутствии нормальности определение значимости различий было проведено с помощью непараметрической статистики. Для сравнения двух независимых групп использовали

критерий Mann – Whitney (U-test). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При гармоничном распределении определение значимости различий проводилось с помощью параметрической статистики t – критерий Стьюдента. Для выявления возможных связей между признаками был проведен корреляционный анализ методом ранговой корреляции Spearman. В результате был получен ряд корреляционных коэффициентов (r_s) по числу переменных, отобранных для анализа.

Сила корреляционной связи оценивалась следующим образом:

- при r от 0,0 до 0,25 или $-0,25$ – отсутствие корреляций;
- при r от 0,26 до 0,5 или от $-0,25$ до $-0,5$ – умеренная корреляция;
- при r от 0,51 до 0,75 или от $-0,51$ до $-0,75$ – средняя корреляция;
- при r от 0,76 до 1,0 или от $-0,76$ до $-1,0$ – сильная корреляция.

В третьей главе рассказывается о поэтапном синтезе гранул, их морфологии и физико-химических свойствах.

Для синтеза гранул использовали по 1,00 г исходного порошка с необходимым соотношением фосфатов и силикатов кальция, который впоследствии смешивался с раствором желатина, предварительного разогретого до температуры в 40°C. Полученную массу капали в растительное масло, перемешивающее при помощи магнитной мешалки на скорости 850 об/мин. В результате данного процесса из суспензии, содержащей в своем составе керамический порошок и желатин образовывались сферические гранулы различного размера. Полученные гранулы охлаждали в ледяной бане, после их отфильтровывали и промывали в этаноле для удаления оставшихся фрагментов растительного масла. Затем при помощи термостата гранулы высушивались (оказывалось воздействие температуры 25°C на протяжении 24 часов) и затем в муфельной печи «ЭКПС-5» (Смоленское СКТБ СПУ, Россия) при 100 °C в течение 2 часов. Для изучения состава и морфологии полученных гранул использовали рентгенофазный анализ (РФА), ИК-Фурье-спектроскопию, растровую электронную микроскопию, гравиметрический и ситовой анализы. При изучении физических свойств гранул оценивали микротвердость, пористость и плотность. Анализ гранул методом РФА и ИК-Фурье-спектроскопией показал, что полученные материалы состоят из хорошо окристаллизованных ГА и ВТ и не содержат примесей в своем составе. Согласно данным ситового анализа, полученные гранулы представляют собой полидисперсную систему, состоящую из сферических частиц с диаметрами до 5 мм. При этом основная фракция в образцах всех составов имеет размеры от <0,5 мм до 2 мм. Исследование микроструктуры гранул всех составов на поверхности и в месте скола проведено методом РЭМ. Поверхность полученных гранул неравномерная, шероховатая, с буграми и впадинами различной формы и размеров. Обращает на себя внимание то, что внутренняя структура композитов характеризуется большим количеством пор и полостей, которые пронизывают весь объем частиц и связываются с поверхностью, образуя систему каналов. Также можно отметить наличие более крупных и объемных полостей в центре гранул. Данная особенность характерна для образцов всех составов и может быть использована при депонировании лекарственных препаратов в материале, что благоприятно в случае их биомедицинского применения. Полученные значения микротвёрдости находятся в интервале 22 – 27 НV. Данные значения микротвёрдости позволяют использовать материал для заполнения дефектов костной ткани без нарушения формы и размеров частиц. Средняя и истинная плотность гранул составляют, соответственно, не менее 1.0 и 2.25 г/см³. При смачивании водными растворами частицы тонут, что должно препятствовать уносу материала из места имплантации. Пористость гранул после прокаливания составляет порядка 50 % для образцов всех составов. После прокаливания пористость гранул возрастает на 6 – 8 % для каждого состава. Данные, полученные благодаря использованию различных методов, позволили уточнить состав полученных гранул и оценить возможность их применения с целью замещения костных дефектов.

В четвертой главе описывается методика получения костного дефекта и результаты проведенных исследований в группах

Для создания посттравматического костного дефекта выполнялся послойный доступ к дистальному метаэпифизу бедренной кости кролика с латеральной стороны. После обнажения кости и удаления надкостницы, используя дисковую пилу (диаметр диска – 20мм, толщина 1мм) производился окончательный выпил кортикальной пластинки с размерами сторон 10мм и 5мм (длина и ширина соответственно). Далее выполнялось «вдавление» кортикальной пластинки до контрлатерального кортикального слоя (средняя глубина импрессии 8мм), в результате чего формировался компрессионный перелом подлежащей метаэпифизарной губчатой кости. Затем при помощи элеватора «вдавленный» фрагмент поднимался и фиксировался к материнской кости в исходном положении. В результате образовывался посттравматический отграниченный от окружающих мягких тканей костный дефект стандартного размера и формы, объем которого составлял $400 \pm 4 \text{ мм}^3$ (рис. 3)

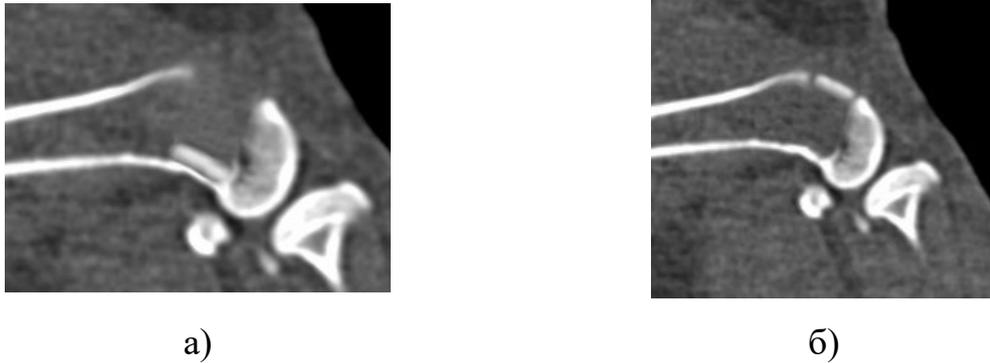


Рисунок 3 – МСКТ зоны сформированного дефекта: а - эктомированный фрагмент кортикальной пластинки внедрен в спонгиозную ткань, б - фрагмент «поднят» и фиксирован в исходном положении

Результаты исследований в группе №1

В группе №1 по данным МСКТ к 30-м суткам не определялось признаков слияния кортикальных пластинок эктомированного фрагмента, зона дефекта также ничем не была заполнена. На срок в 60 суток на контрольном МСКТ исследовании зона дефекта определялась, но, в сравнении с исследованием, проведенным на 30-е сутки видимый дефект уменьшился. Структура полости определялась как неоднородная, визуализируются очаги повышенной плотности в субкортикальной зоне и в области контрлатеральной кортикальной пластинки. На срок в 90 суток зона дефекта визуально отличалась от окружающих костных структур. Отмечалось практически полное сращение эктомированной кортикальной пластинки в дистальном отделе и частичное в проксимальной части. Зона дефекта заполнена новообразованной тканью с различной структурой и расположенной преимущественно под резецированным фрагментом

В данной группе средний показатель плотности новообразованной ткани в зоне сформированного костного дефекта к исходу 30-ти суток составлял 189,1 [175,0; 198,5] НУ, к окончанию 60-х суток плотность возросла и достигла уровня 246,1 [230,5; 257,0] НУ, а к исходу 90-х суток, демонстрируя последовательную положительную динамику, показатель плотности достиг значения 287,1 [276,0; 296,5] НУ. Методом РЭМ – ЭДА оценивалось содержание кальция, фосфора и кремния в структуре образованной ткани. Массовое количество кальция с течением времени постепенно увеличивалось с уровня 14,61 [13,95; 15,22] масс.% на 30-е сутки, 26,11 [23,75; 28,45] масс.% на 60-е сутки и до уровня 28,41 [26,15; 30,22] масс.% на 90-е сутки, наибольший «скачок» в динамике количества кальция был зафиксирован между 30 и 60 сутками, когда произошло увеличение на 80%. Количество фосфора в новообразованной ткани в течение всего срока наблюдения также имело восходящую тенденцию и происходило чуть менее активно, чем увеличение кальция с

уровня 6,64 [6,39; 7,18] масс.% на 30-е сутки исследования до 11,75 [11,23; 12,32] масс.% на 90-е сутки. Наибольшее количество кремния было зафиксировано по исходу 30-ти суток (0,75 [0,51; 0,81] масс.%) и, с течением времени, постепенно снижалась до 0,04 [0,02; 0,09] масс.% к исходу 90-х суток.

По результатам проведенных гистологических исследований с морфометрическим анализом отмечалось, что на 30-е сутки между резецированным фрагментом и костным ложем непрерывного костного сращения не наблюдалось. В проекции дефекта от компактной пластинки в межтрабекулярных промежутках по направлению к внутренним участкам метаэпифиза формировалась рыхлая волокнистая соединительная ткань. Площадь новообразованной ткани составила в зоне сформированного метафизарного дефекта составила 3,11 [1,92; 4,08] %, фрактальность в данной зоне составляла 0,48 [0,29; 0,61], а лакуарность 1,75 [1,51; 1,95]. К 90-м суткам полноценного сращения кортикальной пластинки также не наблюдалось. В зоне метафизарного дефекта определялась новообразованная костная ткань, занимающая 6,01 [4,81; 7,11] % с фрактальностью в данной зоне 1,05 [0,97; 1,15] и лакуарностью 1,51 [1,21; 1,72].

В группе №2 в зону сформированного метафизарного дефекта были имплантированы фосфат-силикатные гранулы с соотношением ФК/СК 60/40 масс.%. По данным МСКТ на 30-е сутки в структуре сформированного костного дефекта определялась новообразованная ткань, занимающая практически весь объем, но при этом не обладающая гомогенностью и не имеющая четких границ. Кортикальная пластинка сращена с окружающей костью практически на всем протяжении. На срок в 60 суток весь объем образованной полости замещен сформированной тканью. По своей структуре образованная ткань - однородная, без включений, соответствующая границам полости. В дистальном отделе сформированного дефекта также отмечалось сращение новообразованной костной ткани с окружающей костью. Через 90 суток вся область дефекта замещена новообразованной костной тканью с однородной костной структурой, без видимых полостей, визуально не отличающаяся от окружающей кости.

На 30-е сутки в зоне имплантации медиана рентгенологической плотности составляла 295,0 [287,0; 307,0] НУ, при равномерности показателей во всех отделах дефекта. На 60-е сутки плотность составляла 355,5 [336,0; 368,5] НУ. Через 90 суток новообразованный регенерат приобретал более плотную структуру, что свидетельствовало о дальнейшей интенсификации процессов реорганизации и ремоделирования при медианном значении плотности 421,0 [411,0; 430,0] НУ, соответствующей кости с пористой компактной пластинкой и рыхлым губчатым веществом. При помощи растровой электронной микроскопии с энергодисперсионным анализом было установлено процентное содержание Са, Р и Si. Новообразованная ткань обладала значительным количеством кальция в своем составе, которое нарастало с 20,61 [19,75; 21,55] масс.% на 30-е сутки, до 36,02 [30,93; 38,25] масс.% к окончанию 90-х суток исследования. Количество фосфора в течение всего срока наблюдения постепенно увеличивалось с уровня 15,58 [13,67; 17,41] масс. % на 30-е сутки исследования, до 18,56 [17,94; 19,17] масс. % к окончанию 90-х суток. Отмечалось, что в данной группе, по сравнению с группой №1 в течение всех сроков содержание кремния были выше, что могло свидетельствовать об активизации остеорегенераторных процессов. На 30-е сутки количество кремния составляло 1,95 [1,79; 2,15] масс. % и, с течением времени, имело нисходящую тенденцию: 0,51 [0,25; 0,81] масс.% на 60-е сутки и 0,17 [0,08; 0,23] масс.% на 90-е сутки исследования. По результатам гистологического исследования, проведенного в срок 30 суток в зоне имплантации материала, отмечалось формирование костной ткани, наиболее приближенной к органотипическому строению эпиметафиза кости. Площадь новообразованной ткани составила в зоне сформированного метафизарного дефекта составила 8,51 [6,25; 9,97] %, фрактальность в данной зоне составляла 0,85 [0,71; 1,02], а лакуарность 0,68 [0,47; 0,82]. На 90-е сутки в микропрепарате не определялось дефекта костной ткани, наблюдалось полное сращение кортикальных пластинок в проксимальном и дистальном отделе. Весь

объем сформированного метафизарного дефекта заполнен губчатой тканью мелко- и среднеячеистого строения. Площадь новообразованной ткани в зоне сформированного метафизарного дефекта составила 24,52 [21,51; 28,42] %, фрактальность – 1,68 [1,34; 2,18], а лакунарность – 0,47 [0,35; 0,55].

В группе №3, где в зону дефекта имплантировали гранулы с соотношением фосфатов и силикатов кальция 50/50 масс. % соответственно, по данным МСКТ исследования, проведенного на 30-е сутки, отмечалось, что дефект кортикальной пластинки в проксимальном отделе не определялся, в дистальном же отделе он визуализировался и проходил на всю глубину кортикальной кости. На 60-е сутки в зоне дефекта отмечалось сращение кортикальной пластинки с материнской костью в проксимальном и дистальном отделах. В зоне имплантации гранул определялась новообразованная ткань, однородная по структуре с полостями, локализующимися преимущественно в области контрлатеральной кортикальной пластинки. На 90-е сутки в зоне имплантации гранул кортикальная пластинка была однородной на всем протяжении. В метафизарном отделе определялась новообразованная ткань, по структуре схожая с окружающей ее костью, но имеющая в своем составе небольшое количество полостей. К концу первых 30-ти суток медиана плотности новообразованной ткани составляла 202,0 [195,5; 222,0] НУ. К исходу 60-х суток показатель плотности увеличился практически на 50% и составил 301,0 [286,0; 309,0] НУ. Плотность, определяющая сформированную кость, не достигалась в дефекте и к 90-м суткам исследования – 322,5 [311,0; 335,1] НУ. Таким образом новообразованная ткань в зоне дефекта по показателям лишь приблизилась к 4 типу по классификации С. Misch. При помощи РЭМ - ЭДА производилась оценка микроэлементного состава новообразованной ткани. На 30-е сутки исследования уровень кальция составлял 14,75 [12,11; 16,11] масс.%, к 60-м суткам было зафиксировано резкое увеличение количества кальция в структуре костной ткани до 24,71 [22,45; 27,65] масс.%, а к 90-м суткам наблюдалось небольшое, статистически не значимое, снижение до уровня 24,08 [21,95; 26,95] масс.%. В течение всего срока наблюдения фиксировалась восходящая тенденция по уровню насыщенности костной ткани фосфором: на 30-е сутки показатель составлял 12,55 [10,76; 14,65] масс.%, к 60-м суткам – 13,53 [11,41; 16,65] и к окончанию 90-х суток – 14,11 [12,18; 15,35] масс.%. Количественные показатели насыщенности кремнием с течением времени, напротив, имели нисходящую тенденцию с уровня 1,45 [1,15; 1,74] масс.% на 30-е сутки, с последующим, более чем 7-ми кратным падением, к 60-м суткам – 0,17 [0,11; 0,33] масс.%, и более плавным снижением до 0,11 [0,05; 0,19] масс.% на 90-е сутки. По результатам гистологического исследования, проведенного на 30-е сутки, отмечалось, что в дистальном отрезке сформированного кортикального дефекта сращения не произошло. Площадь новообразованной ткани составила в зоне сформированного метафизарного дефекта составила 6,11 [4,75; 8,21] %, фрактальность в данной зоне составляла 0,87 [0,65; 0,97], а лакунарность 0,75 [0,65; 0,89]. На 90-е сутки диастаза между фрагментами кортикальной пластинки не визуализировалось. Зона дефекта была заполнена среднеячеистой губчатой костью пластинчатого строения, но встречались и небольшие участки, образованные ретикулофиброзной костной тканью с незначительными включениями грануляционной и волокнистой соединительной ткани (преимущественно в межтрабекулярных промежутках). Площадь новообразованной ткани в зоне сформированного метафизарного дефекта составила 16,51 [13,52; 17,63] %, фрактальность – 1,70 [1,41; 2,08], а лакунарность – 0,63 [0,52; 0,73].

В группе №4 в зону сформированного дефекта дистального метаэпифиза имплантировали гранулы с соотношением фосфатов и силикатов кальция 40/60 масс. % соответственно. По данным МСКТ исследования, проведенного по окончанию 30-ти суток, отмечалось, что зона дефекта частично была заполнена новообразованной тканью, сращения кортикальной пластинки не отмечалось. На 60-е сутки кортикальная пластинка была частично сращена только в проксимальном отделе. В зоне метафизарного дефекта визуализировалась новообразованная ткань с признаками неоднородности. К окончанию

90-х суток исследования полноценного сращения резецированной кортикальной пластинки не наблюдалось. Зона сформированного дефекта была частично заполнена неоднородной тканью, которая располагалась преимущественно под эктомированным фрагментом кортикального слоя. На 30-е сутки МСКТ исследования медиана плотности новообразованной ткани составляла 184,0 [175,5; 195,5] HU. На 60-е сутки рентгенологическая плотность новообразованной ткани увеличилась на 32% и достигла значения 234,5 [220,0; 245,1] HU. К 90-м суткам было зафиксировано незначительное увеличение плотности новообразованной ткани, она составила 254,0 [240,0; 281,0] HU. При исследовании полученных образцов методом РЭМ - ЭДА отмечалось, что количество кальция постепенно увеличивалось, с уровня 11,31 [10,29; 12,72] масс.% на 30-е сутки, до 19,95 [17,26; 21,55] к 60-ым суткам, а к 90-м суткам практически вдвое превысило первоначальные показатели 21,75 [19,55; 23,51] масс.%. У показателей массового количества фосфора динамика была менее выраженная и максимальные цифры были достигнуты по итогам 60-ти суток наблюдения 12,02 [9,63; 13,11] масс.%, а на 90-е сутки было зафиксировано снижение практически на 4% до 11,61 [10,58; 12,44] масс.%. Наибольшая разница показателей наблюдалась в количественном соотношении кремния. Сравнивая уровень 30-ти и 90 суток, была зафиксирована разница практически в 20 раз (0,98 [0,91; 1,15] масс.%, на 30-е сутки и 0,05 [0,02; 0,07] масс.%, к окончанию 90-х суток). Согласно данным гистологического исследования, на 30-е сутки в данной группе не наблюдали сращения резецированной кортикальной пластинки. В проекции задней и нижней стенок костного ложа отмечались небольшие участки рыхлой волокнистой соединительной ткани с осколками трабекул, поврежденными в результате компрессии при формировании дефекта. Площадь новообразованной ткани составила в зоне сформированного метафизарного дефекта составила 3,68 [2,87; 4,88] %, фрактальность в данной зоне составляла 0,79 [0,58; 0,87], а лакунарность 1,22 [1,05; 1,41]. На гистотопограммах, выполненных на 90-е сутки, в проксимальной части определялось костное сращение между костным ложем и интегрированным резецированным фрагментом метадиафиза, образованное тонким слоем трабекулярной кости. Площадь новообразованной ткани составила в зоне сформированного метафизарного дефекта 7,81 [4,71; 10,52] %, фрактальность – 1,40 [1,12; 1,52], а лакунарность – 1,11 [0,92; 1,31].

В пятой главе проводится сравнительный анализ результатов в экспериментальных группах

В процессе выполнения исследования у экспериментальных животных контролировались различные показатели крови (содержание кальция, фосфора, уровень щелочной фосфатазы, количество лейкоцитов в периферической крови и уровень С-реактивного белка). Статистически достоверной разницы в показателях периферической крови в исследуемых группах выявлено не было.

Согласно результатам проведенного МСКТ исследования с измерением рентгенологической плотности новообразованной ткани отмечалось, что в течение всего срока исследования медиана плотности новообразованной ткани в группе №2 (ГА/ВТ 60/40 масс.%) была статистически значимо выше, чем в других группах. В группе №3 (ГА/ВТ 50/50 масс.%) на срок в 60 и 90 суток рентгенологическая плотность новообразованной ткани была статистически выше, чем в группе контроля (табл.1)

Таблица 1 – Медианные значения плотности новообразованной ткани в зоне метафизарного дефекта (Me [LQ; HQ] HU)

Срок наблюдения	Группа №1	Группа №2	Группа №3	Группа №4
30 суток	189,1 [175,0; 198,5]	295,0 [287,0; 307,0] *	202,0 [195,5; 222,0]	184,0 [175,5; 195,5]
60 суток	246,1 [230,5; 257,0]	355,5 [336,0; 368,5]*	301,0 [286,0; 309,0]*	234,5 [220,0; 245,1]
90 суток	287,1 [276,0; 296,5]	421,0 [411,0; 430,0]*	322,5 [311,0; 335,1]*	254,0 [240,0; 281,0]

При оценке количества кальция, фосфора и кремния в костной ткани области восполняемого дефекта, была зафиксирована схожая динамика соотношения элементов в зоне исследования во всех группах. Однако содержание Ca, P и Si статистически значимо отличались между группами в различные сроки исследования (табл. 2).

Таблица 2 – Медианные значения количества микроэлементов в структуре новообразованной ткани (Me [LQ; HQ] масс. %)

Группы	Сроки	Кальций (Ca), масс. %	Фосфор (P), масс. %	Кремний (Si), масс. %
№1 (контроль)	30 суток	14,61 [13,95; 15,22]	6,64 [6,39; 7,18]	0,75 [0,51; 0,81]
	60 суток	26,11 [23,75; 28,45]	10,10 [9,73; 11,49]	0,23 [0,21; 0,28]
	90 суток	28,41 [26,15; 30,22]	11,75 [11,23; 12,32]	0,04 [0,02; 0,09]
№2 (60/40 масс. %)	30 суток	20,61 [19,75; 21,55]*	15,58 [13,67; 17,41]*	1,95 [1,79; 2,15]*
	60 суток	35,51 [32,75; 40,01]*	17,71 [16,35; 18,95]*	0,51 [0,25; 0,81]*
	90 суток	36,02 [30,93; 38,25]*	18,56 [17,94; 19,17]*	0,17 [0,08; 0,23]*
№3 (50/50 масс. %)	30 суток	14,75 [12,11; 16,11]	12,55 [10,76; 14,65]*	1,45 [1,15; 1,74]*
	60 суток	24,71 [22,45; 27,65]	13,53 [11,41; 16,65]*	0,17 [0,11; 0,33]
	90 суток	24,08 [21,95; 26,95]	14,11 [12,18; 15,35]*	0,11 [0,05; 0,19]*
№4 (40/60 масс. %)	30 суток	11,31 [10,29; 12,72]	8,69 [7,84; 9,41]*	0,98 [0,91; 1,15]
	60 суток	19,95 [17,26; 21,55]	12,02 [9,63; 13,11]	0,13 [0,03; 0,18]
	90 суток	21,75 [19,55; 23,51]	11,61 [10,58; 12,44]	0,05 [0,02; 0,07]

Примечание: *- статистически значимые данные по отношению к группе контроля ($p < 0,05$)

Для оценки сопоставимости величин рентгенологической плотности новообразованной ткани и количественных данных ионного состава кости, полученных методом РЭМ – ЭДА, был выполнен поиск корреляционных связей между полученными показателями. При проведении корреляционного анализа методом Спирмена обнаружены достоверные корреляции средней и высокой силы между уровнем микроэлементов в структуре новообразованной ткани и плотностью кости во всех группах, за исключением фосфора в группе № 3 (в данном случае корреляции не наблюдалось) (табл. 3).

Таблица 3 – Результаты корреляционного анализа

Группы	Микроэлемент/ Плотность (НУ)	R	P	T (N-2)
№1 (контроль)	Ca/HU	0,691	<0,001	6,526
	P/HU	0,733	<0,001	7,319
	Si/HU	-0,848	<0,001	-9,673
№2 (60/40 масс.%)	Ca/HU	0,681	<0,001	6,298
	P/HU	0,458	0,001	3,503
	Si/HU	-0,775	<0,001	-8,34
№3 (50/50 масс.%)	Ca/HU	0,573	0,0002	4,74
	P/HU	0,158	0,27	1,08
	Si/HU	-0,696	<0,001	-6,58
№4 (40/60 масс.%)	Ca/HU	0,573	<0,001	4,74
	P/HU	0,559	0,00003	4,58
	Si/HU	-0,694	<0,001	-6,54

Анализируя данные гистологических исследований, отмечалось, что кроме площади сформированной ткани также наблюдались различия между пространственной организацией новообразованных трабекул. Для количественной оценки применялся подход фрактального анализа. При помощи программного обеспечения производилась оценка фрактальности, лакунарности и площади. Первый показатель – оценивал степень заполнения пространства структурой, второй – наличие лакун (пустых зон) в исследуемой области, третий показатель – площадь новообразованной ткани в зоне сформированного дефекта. Определение данных показателей выполнялось по box-count (BC) методу (ImageJ 1.53), при котором изображение разбивалось сеткой на ячейки заданных размеров (табл. 4)

Таблица 4 – Результаты морфометрического исследования новообразованной ткани

Группа	S ²	Фрактальность	Лакунарность	S ² гранул
№1 (контроль)	6,01 [4,81; 7,11] %*	1,05 [0,97; 1,15] *	1,51 [1,21; 1,72]*	–
№2 (60/40 масс.%)	24,52 [21,51; 28,42] %	1,68 [1,34; 2,18]	0,47 [0,35; 0,55]	7,90 [4,9; 11,7]%
№3 (50/50 масс.%)	16,51 [13,52; 17,63] %**	1,70 [1,41; 2,08]	0,63 [0,52; 0,73]**	17,40 [15,50; 24,10]%
№4 (40/60 масс.%)	7,81 [4,71; 10,52] %*	1,40 [1,12; 1,52] **	1,11 [0,92; 1,31]*	17,30 [15,40; 20,10]%

По итогам межгруппового сравнения наибольший регенераторный потенциал прослеживался у материала с соотношением фосфатов и силикатов кальция 60/40 масс.%. Полученные результаты свидетельствовали об ощутимых преимуществах данного вида имплантатов над материалами с иным составом.

ВЫВОДЫ

1. Разработанные оригинальные гранулированные имплантаты с различным массовым соотношением фосфатов и силикатов кальция (60/40 масс.%, 50/50 масс.%, 40/60 масс.% соответственно), обладают необходимыми физико-химическими свойствами: сферической формой и размерами 0,2 – 4 мм, плотностью 17 – 22 Нv по Виккерсу, удельным весом 1,0 – 1,9 г/см³, пористостью 49 – 65% от общего объема), определяющими перспективность их использования с целью восполнения дефицита костной ткани (патент РФ №2785143 от 05.12.2022 «Способ получения пористых сферических гранул на основе гидроксиапатита, волластонита и желатина»).

2. Разработан и апробирован в эксперименте оригинальный способ моделирования посттравматического компрессионного метафизарного костного дефекта бедренной кости объемом $400 \pm 4 \text{ мм}^3$ который позволяет сравнить процессы репаративного остеогенеза в стандартизированных условиях (патент РФ № 2802431 от 28.08.2023 «Способ моделирования посттравматического компрессионного костного дефекта»).
3. Имплантация фосфатно-кремниевых композитов вызывает воспалительных и инфекционных осложнений в течение всего срока наблюдения, при этом наблюдаемое восполнение костного дефекта характеризуется ростом рентгенологической плотности новообразованной ткани, достигающей, к 90-м суткам исследования, во второй группе 421,0 HU, что превышает аналогичные показатели в других сравниваемых группах (254,0 HU – 322,5 HU) ($p < 0,01$).
4. Наиболее высокие количества минералов в структуре новообразованной кости определяются в группе №2 (ГА/ВТ 60/40 масс.%) во все сроки наблюдения ($p < 0,05$), а изменения элементного состава в виде роста содержания кальция, фосфора и снижения кремния, характеризуются сильными корреляциями между уровнем микроэлементов и рентгеновской плотностью кости ($r = -0,775$).
5. Полученные рентгенологические, спектроскопические и морфологические данные, показали, что имплантат с соотношением фосфатов и силикатов кальция 60\40 масс.% соответственно, демонстрирует лучший регенераторным эффект и является оптимальным для замещения дефектов костной ткани.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Солоненко, А.П. Исследование процесса и продуктов прокаливания композитных гранул на основе гидроксипатита, волластонита, желатина / А.П. Солоненко, А.Е. Шевченко, А.А. Рождественский, Г.Г. Дзюба // Динамика систем, механизмов и машин. – 2021. – Т. 9. – №2. – С. 32-37.
2. Способ получения пористых сферических гранул на основе гидроксипатита, волластонита и желатина: пат. **2785143 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/16, А61L 27/10, А61L 27/12**/ А.П. Солоненко, А.Е. Шевченко, Е.С. Чиканова, М.В. Бердинская, А.А. Рождественский; Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России); № 2022107260 : заявл. 21.03.2022 : опубл. 05.12.2022. Бюл. №34
3. Рождественский, А.А. Первые результаты экспериментального применения синтетического материала на основе смеси фосфата и силиката кальция с целью замещения костных дефектов / А. А. Рождественский, Г. Г. Дзюба, С. А. Ерофеев, А. П. Солоненко, А.Е. Шевченко, А. Н. Кузовкин, Д.И. Ештокин, С. В. Чернигова, Е. С. Дочилова, А. С. Рождественский // **Современные проблемы науки и образования.** – 2022. – № 3. – С. 137.
4. Солоненко, А.П. Новые органоминеральные гранулы для замещения дефектов костной ткани человека / А. П. Солоненко, А. Е. Шевченко, А. А. Рождественский, М. В. Бердинская, Г. Г. Дзюба // VolgaMedScience : Сборник тезисов VIII Всероссийской научно- практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Нижний Новгород, 17–18 марта 2022 года. – Нижний Новгород: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – С. 81-83.
5. Рождественский, А.А. Оценка первых радиологических результатов применения синтетического материала на основе фосфатов и силикатов кальция с целью замещения костных дефектов / А.А. Рождественский, Г.Г. Дзюба, С.А. Ерофеев, А.П. Солоненко, А.С. Рождественский // XII Всероссийский съезд травматологов-

- ортопедов : Сборник тезисов, Москва, 01–03 декабря 2022 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. – С. 791-792.
6. Ерофеев, С.А. Экспериментальная апробация биоактивного материала на основе фосфата и силиката кальция для замещения костных дефектов / С.А. Ерофеев, Г.Г. Дзюба, **А.А. Рождественский**, А.П. Солоненко // Политравма. Острые вопросы лечения повреждений опорно-двигательного аппарата: вчера, сегодня и завтра : Сборник материалов конференции, посвященной 70-летию организации Амурской государственной медицинской академии (БГМИ), Благовещенск, 18–19 октября 2022 года / Под общей редакцией И.В. Борозды. – Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия, 2022. – С. 39-43.
 7. Дзюба, Г.Г. Применение синтетического биоматериала на основе фосфатов и силикатов кальция для замещения дефектов костной ткани / Г.Г. Дзюба, **А.А. Рождественский**, С.А. Ерофеев, А.П. Солоненко // Сборник материалов VII Пироговского форума, Салта – Махачкала, 14 – 16 сентября 2022 года, С. 93-94.
 8. Solonenko, A.P. Investigation of the process and products of calcination of composite granules based on hydroxyapatite, wollastonite and gelatine / A.P. Solonenko, A.E. Shevchenko, **A.A. Rozdestvensky**, G.G. Dzyuba // Journal of Physics: Conference Series : 15, Virtual, Online, 09–11 ноября 2021 года. – Virtual, Online, 2022. – P. 012081. –
 9. Способ моделирования посттравматического компрессионного костного дефекта: **пат. 2802431 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/56, G09В 23/28.** / Г.Г. Дзюба, **А.А. Рождественский**, С.А. Ерофеев, С.В. Чернигова, А.П. Солоненко, А.С. Рождественский, Д.И. Одарченко; Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава РФ) : № 2022131854: заявл. 07.12.2022: опубл. 28.08.2023. Бюл. №25.
 10. Рождественский, А.А. Использование фосфат-силикатных имплантатов для замещения дефектов костной ткани / **А.А. Рождественский**, Г.Г. Дзюба, С.А. Ерофеев, А.П. Солоненко // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, № S1. – С. 6-7.
 11. Рождественский, А.А. Влияние синтетических имплантатов на основе фосфатов и силикатов кальция на процессы репаративной регенерации костной ткани / **А.А. Рождественский**, Г.Г. Дзюба, С.А. Ерофеев, А.П. Солоненко, Ю.С. Цикунова, А.С. Рождественский, А.И. Ярмоленко, С.В. Лысенко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2023. – № 3. – С. 25-30.
 12. Рождественский, А.А. Оптимизация репаративных процессов костной ткани в зоне перелома при помощи фосфат-силикатных биоимплантатов / **А.А. Рождественский**, Г.Г. Дзюба, С.А. Ерофеев, А.П. Солоненко, А.С. Рождественский С.В. Лысенко, В. С. Рождественская // Дни остеопороза в Санкт – Петербурге, 16-17 марта 2023г., Санкт – Петербург. Сборник тезисов. – 2023г. Т. 26, № 1S. С. 44.
 13. Рождественский, А.А. Репаративная регенерация при замещении костного дефекта синтетическим гранулированным имплантатом на основе различных комбинаций фосфата и силиката кальция / **А.А. Рождественский**, Г.Г. Дзюба, С.А. Ерофеев, М.В. Маркелова, Е.Н. Горбач, А.О. Гирш, С.В. Черненко // **Политравма.** – 2023. – № 4. – С. 63-71.
 14. Рождественский, А.А. Оценка элементного состава и рентгенологической плотности костной ткани при замещении метафизарного дефекта биокерамическими фосфат-силикатными гранулами (экспериментальное исследование) / **А.А. Рождественский**, Г. Г. Дзюба, Д. А. Полонянкин // **Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.** 2024. - №3. – С. 351-366.

15. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624160 Российская Федерация. Средние показатели рентгенологической плотности новообразованной костной ткани в зоне метафизарного дефекта / Г. Г. Дзюба, **А. А. Рождественский**, С. А. Ерофеев; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2023624056 : заявл. 21.11.2023 : опубл. 24.11.2023
16. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624793 Российская Федерация. Количественный анализ Ca, P, Si в структуре новообразованной костной ткани при имплантации фосфат-силикатных гранул в зону метафизарного дефекта / Г. Г. Дзюба, **А. А. Рождественский**, С. А. Ерофеев ; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. : № 2023624063 : заявл. 21.11.2023 : опубл. 20.12.2023

Подписано в печать 18.10.2024 г.
Формат 60x90/16. Объем 1,75 п.л., 1,1 авт.л.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman
Заказ. ___ Тираж 130 экз.

Отпечатано в полном соответствии с авторским оригиналом
в типографии
