

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЧЕРПАК МИХАЙЛО ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.311.2-089.844:615.462].001.36

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ
КАЛЬЦІЙ-ФОСФАТНИХ АЛЛОПЛАСТИЧНИХ МАТЕРІАЛІВ ТА
БІОПОЛІМЕРНОГО КОМПОЗИТУ ПОЛІЛАКТИДУ З
ГІДРОКСИАПАТИТОМ ДЛЯ ОСТЕОПЛАСТИКИ ДЕФЕКТІВ ЩЕЛЕП**

14.01.22 – Стоматологія

222. Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

М.О. Черпак

Науковий керівник:
Макєєв Валентин Федорович,
доктор медичних наук, професор

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

Черпак М.О. Порівняльна оцінка ефективності застосування кальцій-фосфатних аллопластичних матеріалів та біополімерного композиту полілактиду з гідроксиапатитом для остеопластики дефектів щелеп – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.22 – “Стоматологія” (222.Медицина). - Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів. 2020.

Відновлення втрачених кісткових структур за допомогою остеопластики у комплексі імплантологічних та ортопедичних заходів має надважливе значення для успішного прогнозу лікування. Поширеність клінічних випадків при яких спостерігається різного ступеня виражене зниження рівня альвеолярної кістки у пацієнтів, що втратили зуби, особливо при дистрофічно-запальних процесах у тканинах пародонту, патологіях прикусу та після неадекватного протезування є досить значною. Необхідно, також враховувати вікові «інволютивні» зміни у кісткових структурах щелеп та м'яких тканинах, що їх вкривають. Це зумовлює високу складність протезування таких пацієнтів.

Ефективність ортопедичної реабілітації пацієнтів з використанням різноманітних конструкцій, зокрема на дентальних імплантатах, на сьогодні не викликає жодних заперечень, однак, у немалій кількості клінічних випадків унаслідок втрати тканин наявного кісткового об'єму не вистачає для проведення повноцінної дентальної реабілітації із застосуванням імплантатів. У таких випадках виникає потреба у проведенні аугментації альвеолярних відростків з використанням остеопластичних матеріалів.

Кісткова тканина аутологічного походження, як пластичний матеріал, володіє найбільш вираженими остеоіндуктивними та остеокондуктивними властивостями, але практика показує, що її застосування зумовлює нанесення

пацієнту додаткової травми. Саме тому у медичному світі протягом тривалого часу відбувається активний пошук і розробка різноманітних аллопластичних матеріалів, що могли б відповідати усім необхідним вимогам, у тому числі і для стоматології.

Проблема заміщення дефектів щелепних кісток на думку багатьох авторів ще далека від остаточного вирішення, а універсального матеріалу для проведення кісткової пластики на даний час не існує.

Перспективним напрямком сучасних досліджень є створення та вивчення впливу на репаративний остеогенез різноманітних аллопластичних біоматеріалів на основі гідроксиапатиту (ГАП) та високомолекулярних біополімерів, зокрема, полілактидів.

В Україні матеріали на основі мінералнаповнених полілактидних біокомпозитів не виробляються і є недостатньо вивченими, тим більше, що до тепер у стоматологічній імплантології не вирішеним залишається складне завдання розробки синтетичних композитів із максимально наближеними до оптимальних біодеградаційними та остеоінтеграційними властивостями і питання порівняльної оцінки ефективності застосування їх з іншими відомими кальцій-фосфатними аллопластичними матеріалами. Подібні дослідження ведуть до створення нових сучасних композитних остеопластичних біоматеріалів з необхідними механічними, інтеграційними показниками та швидкістю резорбції залежно від наявних клінічних умов.

Метою дослідження є – підвищення ефективності та якості заміщення кісткових дефектів щелеп, шляхом розробки оригінального індиферентного біосумісного мінерал-полімерного остеопластичного композиту з полілактидом (ПЛ), гідроксиапатитом (ГАП) та бета-трикальційфосфатом (β -ТКФ) та його експериментального вивчення.

Предметом дослідження були – біосумісний мінерал-полімерний остеопластичний композит на основі резорбуючого ПЛ з ГАП та β -ТКФ, біокераміка «Кергап» (Біомін-ГТ), остеопластичний матеріал «Коллапан-Л».

У процесі дослідження застосовані наступні методи: клінічно-статистичні – для визначення поширеності видалення постійних зубів; фізико-хімічні – дослідження показників, що впливають на остеорегенеруючий потенціал біополімерного остеопластичного композиту: метод спектрального дослідження у інфрачервоній (ІЧ) ділянці спектру (вивчення особливостей взаємодії кальцій-фосфатного матеріалу з полілактидом), метод кондуктометрії для дослідження часу вивільнення іонів кальцію з кальцій-фосфатного матеріалу (ГАП та β -ТКФ) та з композиту на його основі, мікроскопія із використанням окуляр-мікрометричної шкали та системи вимірювання розміру часток, автоматичного фотографування для встановлення розміру часток біополімерних композитів, метод мікроелементного аналізу для визначення товщини полілактидної оболонки в біополімерних остеопластичних композитах; токсикологічні (цитотоксична, подразнююча та сенсibiliзуюча дія) для визначення біологічної дії біополімерного остеопластичного композиту; рентгенологічні, морфометричні та гістоморфологічні – для визначення динаміки процесів регенерації кісткової тканини у штучно створених дефектах щелеп та склепіння черепа експериментальних тварин; статистичні – для визначення середніх величин і середньої похибки досліджуваних показників, вірогідності відмінностей отриманих результатів.

Розроблено технологію одержання, проведено модифікування, удосконалення та обґрунтування складу біосумісного пористого мінерал-полімерного композитного остеопластичного матеріалу у формі гранул на основі резорбуючого полілактиду (ПЛ), штучного порошку гідроксиапатиту (ГАП) із β -трикальційфосфатом (β -ТКФ).

Батохромний зсув (зміна позиції піку спектра в область довших хвиль із меншою частотою та енергією коливань) в ІЧ-спектрі характеристичної смуги поглинання композиту на основі кальцій-фосфатного мінерального компоненту та полілактиду по відношенню до характеристичної смуги поглинання ІЧ-спектру

полілактиду в інтервалі частот 1845-1715 см^{-1} , є чітким доказом взаємодії компонентів композиту.

Аналіз структури сигналу ІЧ-спектру від карбонільної групи показує, що 3/4 біополімерного композиту зв'язано координаційними зв'язками карбонільних груп полілактиду з іонами кальцію на поверхні кальцій-фосфатного компоненту композиту і свідчить про покриття гранул кальцій-фосфатного компоненту полімерною оболонкою полілактиду та формування цілісної структури мінерал-полімерного композиту з остеопластичними властивостями, характерними для композитів із біорезорбуючим полімерним компонентом.

Встановлено, що метод мікрокапсулювання, за допомогою іммобілізації полімерами активних речовин - кальцій-фосфатного матеріалу (ГАП та β -ТКФ) полілактидами, дозволяє регулювати швидкість резорбції композиту.

Для зразків композиту з середнім розміром часток 310-320 мкм збільшення товщини полілактидної оболонки з 4,5 мкм до 8,7 мкм сприяє зростанню часу вивільнення іонів кальцію з композиту у 1,5 рази. Подальше збільшення товщини полілактидної оболонки композиту до 10,4 мкм призводить до незначного зростання часу вивільнення іонів кальцію з композиту. Виходячи з одержаних даних, можна стверджувати, що зміна товщини полімерної оболонки композиту корелює з часом його резорбції у певних встановлених межах, які залежать від умов одержання композиту і співвідношення при синтезі між часткою кальцій-фосфатного компоненту та біорезорбуючим полімером (полілактидом) за рахунок формування на поверхні мінеральної фази полімерної оболонки різної товщини.

Оптимальна товщина полілактидної оболонки композиту з середнім розміром часток 310-320 мкм знаходиться в межах від 8,0 до 10,0 мкм. Подальше збільшення товщини полілактидної оболонки недоцільно, оскільки збільшення кількісного вмісту полілактиду в композиті суттєво не змінює швидкість його резорбції. Покриття кальцій-фосфатних гранул полімерною оболонкою полілактиду різної товщини регулює час вивільнення іонів кальцію з композиту у порівнянні з чистим кальцій-фосфатним матеріалом.

На початковому етапі досліджень для визначення особливостей впливу полімерних матеріалів на тканини ложа пластики було проведено експеримент на 18 білих щурах лінії Вістар з використанням у якості остеопластичного полімеру – біоінертного кополімеру на основі полівінілпіролідону (ПВП), метакрилатестерів (МЕ) та полівінілового спирту (ПВС) у комбінації з гідроксиапатитом (ГАП). Результати дослідження показали, що матеріал на основі біоінертного полімера у поєднанні з ГАП забезпечує ефективне виповнення об'єму кісткового дефекту, не викликає шкідливого впливу на оточуючі тканини, але його суттєвим недоліком є відсутність повної біодеградації. Матеріали на основі біодеградабельних полімерних компонентів, а саме полілактидів (ПЛ) та полігліколідів (ПЛГК) мають перевагу за рахунок здатності до повної біоінтеграції із заміщенням у подальшому пластичного матеріалу у дефекті на власну зрілу кісткову тканину.

Обґрунтовано оптимальний склад та розроблено технологію одержання біополімерного остеопластичного композиту на основі ГАП, β -ТКФ та ПЛ.

Відповідно до вимог Технічного регламенту щодо медичних виробів (Постанова КМУ № 753 від 02.10.2013) при вирішенні питання про введення медичних виробів в експлуатацію, поряд з вимогами до експлуатаційних характеристик, велика увага приділяється біологічним властивостям матеріалів, в тому числі токсичності та сумісності з тканинами організму. У першу чергу це стосується біполімерних композитів, складові якого активно взаємодіють з прилеглими тканинами організму людини і, таким чином, можуть становити потенційну небезпеку.

Аналіз характеру біологічної дії кожного зі складників біополімерного остеопластичного композиту вказує на відсутність токсичних ефектів самого матеріалу, відсутність ефектів кумуляції (накопичення) в організмі, високу біодеградабельність, що обумовлює широке використання цих речовин у медичній практиці.

В експерименті на лабораторних тваринах не виявлено достовірних змін в лейкоцитарній формулі крові тварин, показників пошкодження нейтрофілів, відсутні реакції специфічного лізису та специфічної агрегації лейкоцитів, також спостерігалась тенденція до помірного, проте недостовірного росту рівні загального імуноглобуліну Е (IgE), що, ймовірно, вказує на відсутність сенсibilізуючих властивостей біополімерного остеопластичного композиту.

Дослідженням цитотоксичності *in vitro* не виявлено негативного впливу як низьких, так і високих доданих доз біополімерного остеопластичного композиту на фізіологічні показники якості спермій та їх виживання.

Відсутність токсичних ефектів, цитотоксичної, подразнювальної та сенсibilізуючої дії є підставою вважати біополімерний остеопластичний композит біологічно індиферентним.

Застосовуючи порівняльне експериментальне дослідження вивчено динаміку перебігу остеорепаративних процесів у дефектах кісткової тканини при використанні для їх пластики: аллопластичних кальцій-фосфатних матеріалів («Кергап» (Біомін-ГТ), «Коллапан-Л») та біосумісного полімерного композитного остеопластичного матеріалу з полілактидом.

Результати проведених клініко-рентгенологічних, макроскопічних та мікроскопічних досліджень повністю корелюють між собою.

В дефектах кістки нижніх щелеп кролів (діаметром – 0,5 см) в умовах природної регенерації під кров'яним згустком (контроль) та при імплантації біокераміки «Кергап» у незначній кількості випадків визначалися нагноєння післяопераційних ран з відповідними дистрофічно-деструктивними змінами у кістковій тканині щелеп піддослідних тварин. Такі післяопераційні ускладнення негативно впливали на тривалість репаративних процесів, але все ж не призводили до позапланового виведення тварин з експерименту.

У контрольних дефектах навіть за умов відсутності гнійно-некротичних ускладнень спостерігались сповільнені темпи остеогенезу. Дефекти кісткової тканини тривалий період часу залишалися заповненими сполучною тканиною, а

також кісткою з різним ступенем зрілості та хрящовою тканиною, що у свою чергу вказує на необхідність та обґрунтованість заміщення кісткових дефектів щелеп остеопластичними матеріалами. Рентгенологічний аналіз закриття контрольних дефектів тільки підтверджує необхідність використання кісткових замінників.

При імплантації аллопластичних кальцій-фосфатних матеріалів («Кергап» (Біомін-ГТ), «Коллапан-Л») та біополімерного композиту репаративний остеогенез мав позитивну динаміку. Відбувалося прискорене за своїми темпами закриття кісткових дефектів, що визначалось і підтверджувалось на рентгенограмах, макроскопічними та гістологічними дослідженнями. На рентгенограмах дефектів щелеп заповнених біополімерним композитом та гранулами «Кергапу» навіть до кінця 3-го міс. експерименту візуалізувались частинки матеріалу, які ще не повністю резорбувались у зв'язку із властивостями матеріалів з більш тривалим періодом біодеградації.

Проведеним морфометричним дослідженням остеорегенерату кісткових дефектів ділянки кута нижньої щелепи кролів, заповнених остеопластичним матеріалом «Кергап» та біополімерним композитом встановлено, що починаючи з 21 доби (початок експерименту) до 90 доби (завершення експерименту) спостерігається значне зменшення частки остеопластичного матеріалу у остеорегенератах за умов їх імплантації. Більш активно проходить біорезорція імплантованого матеріалу «Кергап»: на 90 добу частка остеопластичного матеріалу у структурі регенерату становила 19,3%, що у 1,4 рази більше порівняно із біополімерним композитом (27,3%). У той же час відсоток утворення зрілої пластинчастої кісткової тканини у остеорегенератах на 90 добу дослідження за умов імплантації біополімерного композиту становив 41,3%, що у 2,8 рази більше у порівнянні із застосуванням матеріалу Кергап (14,9%), що дозволяє стверджувати, що кальцій-фосфатний матеріал модифікований біорезорбуючим полімером (полілактидом), є більш оптимальним матеріалом вибору з метою забезпечення умов для повноцінної остеорегенерації кісткових

дефектів. В процесі морфометричного дослідження в групі тварин із виповненням дефектів щелеп біополімерним композитом – було виявлено більш швидке формування, розвиток (дозрівання) та вторинну перебудову кісткової тканини, ніж за умов використання у якості остеопластичного матеріалу кальцій-фосфатної біокераміки «Кергап».

На рентгенограмах проведених через 6 та 8 міс., за умов імплантації вказаних матеріалів у кісткові дефекти склепіння черепа кролів (діаметром – 1,0 см) – частинки остеопластичних матеріалів практично не визначались, що вказує на їх повну біодеградацію з включенням у структуру новоутвореної кістки.

Використання остеопластичного композитного матеріалу на основі біосумісного полімеру (ПЛ) з ГАП та β -ТКФ для закриття дефектів нижніх щелеп та склепіння черепа піддослідних тварин сприяло більш швидкій репаративній регенерації. Кісткова тканина у просвіті дефектів до кінцевого терміну експерименту наближалась за своєю структурою до зрілої.

За умов використання матеріалу «Коллапан-Л» та біополімерного композиту у жодному випадку процес утворення структур кісткової тканини в регенераті не проходив через хрящову стадію, що позитивно впливало на тривалість остеорегенерації. Скорочувалися терміни формування молодой остеїдної тканини та пришвидшувався процес її перебудови у більш зрілу кістку з структурами пластинчастого типу.

Об'єм проведених досліджень дозволяє нам стверджувати, що спираючись на їх детальний аналіз можна провести оцінку динаміки процесів репаративного остеогенезу за різних умов імплантації. Фізико-хімічне та експериментальне дослідження властивостей композиту на основі кальцій-фосфатного матеріалу і полілактидів, аналіз та визначення його впливу на відновлення втрачених кісткових структур вказує на необхідність подальшого клінічного вивчення досліджуваного композиту. Дослідження направлені на вивчення та проведення порівняльної характеристики процесів відновлення втрачених структур кісткової тканини за різних умов імплантації, а також при використанні різних

модифікацій композитних аллопластичних біодеградабельних матеріалів на основі полімерів та кальцій-фосфатних компонентів.

Ключові слова: репаративний остеогенез, кісткові дефекти, біополімерні матеріали, полілактиди, кальцій-фосфатні компоненти, аугментація, остеопластичні матеріали.

ABSTRACT

by M.O. Cherpak Comparative assessment of the effectiveness of calcium-phosphate alloplastic materials and biopolymer composite of polylactide with hydroxyapatite for osteoplasty of jaw defects. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for obtaining a science degree of a Candidate of Medical Science (doctor of philosophy) in the specialty 14.01.22 – "Dentistry" (222.Medicine). - Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv. 2018

Restoration of lost bone structures using osteoplasty in the complex of implant and orthopedic measures is of paramount importance for the successful prognosis of treatment. The prevalence of clinical events with varying degrees of noticeable decrease in the level of alveolar bone in patients who have lost their teeth, especially in inflammatory and dystrophic processes in periodontium, buccal pathologies and after inadequate prosthetics is quite significant. It is also necessary to take into account age-related "involutional" changes in the bone structures of the jaws and soft tissues that cover them. This leads to a high complexity of the prosthetics of such patients.

The effectiveness of orthopedic rehabilitation of patients using various structures, in particular on dental implants, today does not raise any objections, however, in a considerable number of clinical cases, due to tissue loss, the available bone volume is not sufficient for full dental rehabilitation with the use of implants. In such cases, there is a need for augmentation of the alveolar processes using osteoplastic materials.

The bone tissue of an autologous origin, as a plastic material, has the most pronounced osteoinductive and osteoconductive properties, but practice shows that its application causes the patient to cause additional trauma. That is why in the medical world for a long time there is an active search and development of various alloplasty materials that could meet all the necessary requirements, including for dentistry.

The problem of replacing the defects of the jaw bones, according to many authors, is still far from the final solution, and there is currently no universal material for bone plastics.

A promising direction of modern research is the creation and study of the effect on various types of alloplasty biomaterials based on hydroxyapatite (HA) and high molecular weight biopolymers, in particular the polylactids, on the reparative osteogenesis.

In Ukraine, materials based on mineral-filled polylactids, biocomposites are not produced and are not sufficiently studied, the more so that at present in dental implantology the complex task of developing synthetic composites with maximally approximated to optimal biodegradation and osseointegration properties remains unresolved and the issue of a comparative evaluation of the effectiveness of their application with other known calcium-phosphate alloplastic materials. Similar studies lead to the creation of new modern composite osteoplastic biomaterials with the necessary mechanical, integration and resorption rates depending on the clinical conditions.

The aim of the study is to increase the efficiency and quality of the replacement of bone defects of the jaws by developing an original biocompatible indifferent mineral-polymer osteoplastic composite with polylactide (PL), hydroxyapatite (HA) and beta-tricalcium phosphate (β -TCP) and its experimental study.

The subject of the study was biocompatible mineral-polymer osteoplastic composite on the basis of a resorptive PL with HA and β -TCP, biokeramika "Kergap" (Biomim-GT), osteoplastic material "Collapan-L".

In the process of research, the following methods have been applied: clinical and statistical methods - to determine the prevalence of teeth removal; physicochemical - study of the parameters influencing the osteo-regenerating potential of a biopolymer osteoplastic composite - the method of spectral study in the infrared (IR) spectral region (studying the features of the interaction of calcium-phosphate material with polylactide), the method of conductometry for the study of time the release of calcium ions from calcium-phosphate material (HA and β -TCP) and from the composite based on it, microscopy using an ocular micrometric scale and particle size measurement systems, automatic photographing to determine the size of the particles of biopolymer composites, the method of microelement analysis to determine the thickness of the polylactide shell in biopolymer osteoplastic composites; toxicological (cytotoxic, irritant and sensitizing) to determine the biological action of a biopolymer osteoplastic composite; X-ray, morphometric and histomorphological - to determine the dynamics of bone tissue regeneration processes in artificially created defects of the jaws and skull's skeleton of experimental animals; statistical - to determine the average values and the average error of the investigated indicators, the probability of differences in the results obtained.

The technology of obtaining was developed, modification, improvement and substantiation of the composition - biocompatible porous mineral-polymer composite osteoplastic material in the form of granules on the basis of resorbing polylactide (PL), artificial powder of hydroxyapatite (HP) with β -tricalcium phosphate (β -TCP).

The bathochromic shift in the IR spectrum of the characteristic absorption band of the composite based on the calcium-phosphate mineral component and the polylactide with respect to the characteristic band of absorption of the IR spectrum of the polylactide in the frequency range $1845\text{-}1715\text{ cm}^{-1}$ is a clear proof of the interaction of the components of the composite.

The analysis of the structure of the IR signal from the carbonyl group shows that 3/4 of the biopolymer composite is bound by the coordination bonds of the carbonyl groups of polylactide with calcium ions on the surface of the calcium-phosphate

component of the composite and indicates the coating of calcium-phosphate component granules with the polymer shell of the polylactide and formation of the integral structure of a mineral-polymer composite with osteoplastic properties characteristic of composites with bioresorbating polymer component;

It has been established that the method of microcapsulation, by means of immobilization of polymers of active substances - calcium-phosphate material (HA and β -TCP) with polylactids, allows to control the rate of resection of a composite.

For samples of composite with an average particle size of 310-320 microns, an increase in the thickness of the polylactide shell from 4,5 microns to 8,7 microns contributes to an increase in the release time of calcium ions from the composite by 1,5 times. A further increase in the thickness of the polylactide shell of the composite to 10,4 microns leads to a slight increase in the release time of calcium ions from the composite. Based on the data obtained, it can be argued that the change in the thickness of the polymer shell of the composite correlates with the time of its resorption in certain established limits, which depend on the conditions of production of the composite and the ratio in the synthesis between the proportion of the calcium phosphate component and the bioresorbating polymer (polylactide) due to the formation on the surface of the mineral phase of a polymer shell of different thickness.

The optimum thickness of the polylactide shell of the composite with an average particle size of 310-320 microns is in the range of 8,0 to 10,0 μm . Further increase in the thickness of the polylactide shell is inappropriate, since increasing the quantitative content of polylactide in the composite does not significantly change the rate of its resorption. Coating of calcium-phosphate granules with a different thickness polymer shell of polylactide regulates the release time of calcium ions from the composite compared to pure calcium-phosphate material.

At the initial stage of research to determine the peculiarities of the influence of polymeric materials on the fabric of the bed of plastic, an experiment was conducted on 18 white rats of the Vistar line using as a osteoplastic polymer, a bioinert copolymer based on polyvinylpyrrolidone (PVP), methacrylate esters (ME) and polyvinyl alcohol

(PVA) in combination with hydroxyapatite (HA). The results of the study showed that the material on the basis of a bioinert polymer in combination with HA provides an effective filling of bone defect volume, does not cause harmful effects on surrounding tissues, but its essential disadvantage is the lack of complete biodegradation. Materials based on biodegradable polymer components, namely, polylactides and polyglycolides, have the advantage of being able to fully biointegrate with the subsequent replacement of plastic material in the defect on their own mature bone tissue.

The optimum composition is substantiated and the technology of obtaining biopolymer osteoplastic composite based on HA, β -TCP and PL has been developed.

In accordance with the requirements of the Technical Regulation on Medical Devices (Resolution of the CMU No. 753 of 02.10.2013), the biological properties of materials, including toxicity and compatibility with tissues, are paid great attention when deciding whether to put medical devices into service, along with the requirements for performance characteristics. organism. First of all, it concerns biopolymer composites, the constituents of which actively interact with adjacent tissues of the human body and, thus, may pose a potential danger.

Analysis of the nature of the biological action of each of the components of the biopolymer osteoplastic composite indicates the absence of toxic effects of the material itself, the absence of cumulation in the body, high biodegradability, which causes the widespread use of these substances in medical practice.

In the experiment on laboratory animals, no significant changes in the leukocyte blood formula of the experimental animals, indicators of neutrophil damage, no reaction of specific leukocyte lysis and reaction of specific leukocyte agglomeration were observed, there was a tendency to moderate but unreliable growth, lack of sensitizing properties of biopolymer osteoplastic composite.

Cytotoxicity studies in vitro revealed no adverse effect of both low and high added doses of biopolymer osteoplastic composite on physiological indicators of sperm quality and survival.

The absence of toxic effects, cytotoxic, irritant and sensitizing effects are grounds for considering the biopolymer osteoplastic composite to be biologically indifferent.

Using a comparative experimental study, the dynamics of osteo-regeneration processes in defects of bone tissue was investigated when used for their plastics: alloplastic calcium phosphate materials ("Kergap" (Biomim-GT), "Collapan-L") and biocompatible polymer composite osteoplastic material with polylactide.

The results of clinical and radiological, macroscopic and microscopic studies are completely correlated with each other.

In defects of the bones of the lower jaws of rabbits (0,5 cm in diameter) under conditions of natural regeneration under the blood clot (control) and during implantation of "Kergap" bioceramics, in a small number of cases, deflation of postoperative wounds with appropriate degenerative-destructive changes in bone tissue was determined jaws of experimental animals. Such postoperative complications negatively affected the duration of reparative processes, but still did not lead to unplanned withdrawal of animals from the experiment.

In control defects, even in the absence of purulent-necrotic complications, slowed rates of osteogenesis were observed. Defects in bone tissue for a long period of time remained filled with connective tissue, as well as bone of varying degrees of maturity and cartilage tissue, which in turn indicates the necessity and validity of the replacement of bone defects of the jaws with osteoplastic materials. X-ray analysis of closure of control defects only confirms the need for using bone substitutes.

During implantation of alloplastic calcium phosphate materials ("Kergap" (Biomim-GT), "Collapan-L") and biopolymer composites, reparative osteogenesis had a positive dynamics. There was an accelerated rate of closure of bone defects, which was noted and confirmed on radiographs, macroscopic and histological studies. On radiographs of defects of the jaws filled with biopolymer composite and granules "Kergap" even to the end of 3 months of the experiment visualized particles of the material that have not yet completely biodegraded due to the properties of materials with a longer period of resorption.

The morphometric study of bone defect osteoregeneration in the area of the angle of the mandible of rabbits filled with osteoplastic material "Kergap" and a biopolymer composite has been established that, from the 21st day (beginning of the experiment) to 90 days (the completion of the experiment), a significant decrease in the proportion of osteoplastic material in osteoregenerates is observed implantation

Bioresorption of the implanted material "Kergap" is more active: at the 90th day, the share of osteoplastic material in the regenerate structure was 19,3%, which is 1,4 times more in comparison with the biopolymer composite (27,3%). At the same time, the percentage of the formation of mature lumbar bone tissue in osteoregenerates on the 90th day of the study under the conditions of implantation of the biopolymer composite was 41.3%, which is 2.8 times as much as the use of the Kergap material (14.9%), which suggests, that the calcium-phosphate material was modified by bioresorbable polymer (polylactide), is a more optimal material of choice in order to provide conditions for the complete osteoregeneration of bone defects. In the process of morphometric study in a group of animals with defects of the jaws with a biopolymer composite - faster formation, development (maturation) and secondary reconstruction of bone tissue were revealed, than if using as an osteoplastic material of calcium-phosphate bioceramics "Kergap".

On radiographs carried out in 6th and 8 months, for the results of the implantation of the studied materials in the defect of the vault of the skull of the rabbits (with a diameter of 1,0 cm), particles of osteoplastic materials were practically not determined, indicating their complete biodegradation with inclusion in the structure of the newly formed bone.

The use of osteoplastic composite material based on biocompatible polymer (PL) with HA and β -TCP to close the defects of the lower jaw and the skull of test animals contributed to faster reparative regeneration. The bone tissue in the lumen of the defects until the end of the experiment approached its structure to the mature.

Under the conditions of use of Collapan-L material and biopolymer composite, the process of formation of bone tissue structures in the regenerate did not pass through the

cartilaginous stage, which had a positive effect on the duration of osteo-regeneration. The terms of the formation of young osteoid tissue were shortened and the process of its restructuring accelerated into a more mature bone with structures of the plate type.

The volume of research carried out allows us to assert that based on their detailed analysis one can assess the dynamics of the processes of reparative osteogenesis in different conditions of implantation. Physico-chemical and experimental study of the properties of a composite based on calcium-phosphate material and polylactides, analysis and determination of its effect on the restoration of lost bone structures indicates the need for further clinical study of the investigated composite. The research is aimed at studying and conducting a comparative study of the processes of restoration of lost bone structure in different implantation conditions, as well as using different modifications of composite alloplastic biodegradable materials based on polymers and calcium-phosphate components.

Key words: reparative osteogenesis, bone defects, biopolymer materials, polylactides, calcium-phosphate components, augmentation, osteoplastic materials.

Список публікацій здобувача:

1. Макєєв В.Ф. Порівняльна експериментальна оцінка репаративного остеогенезу кісткових дефектів щелеп, заповнених різними остеопластичними біоматеріалами / В.Ф. Макєєв, О.М. Сірий, М.О.Черпак, В.З. Сліпий // Новини стоматології. - 2010. - № 1. – С.42-45.
2. Сірий О.М. Експериментальне порівняльне дослідження остеointегративних властивостей біополімерного резорбуючого композиту на основі полілактиду та кальцій-фосфатних синтетичних біоматеріалів / О.М.Сірий, М.М.Угрин, М.О.Черпак // Новини стоматології. - 2010. - № 3. - С.47-52.
3. Черпак М.О. Передпротезна профілактика атрофії альвеолярних відростків щелеп з використанням біополімерних композитів та кальцій-фосфатних

- аллопластичних біоматеріалів (огляд літератури) / М.О.Черпак, В.Ф.Макеєв // Український стоматологічний альманах.- 2011.- № 5. - С.94-98.
4. Макеєв В.Ф., Застосування полімерних остеопластичних матеріалів у стоматології / В.Ф.Макеєв, М.О.Черпак // Український стоматологічний альманах.- 2013. - № 1. - С.116-119.
 5. Черпак М.О. Експериментальна реконструкція кісткових дефектів щелеп синтетичними остеопластичними матеріалам / М.О.Черпак // Вісник стоматології.- 2013. - № 1. - С.205.
 6. Черпак М.О. Особливості зв'язування компонентів у структурі остеопластичного композиту на основі синтетичних фосфатів кальцію та полілактиду / Черпак М.О., Макеєв В.Ф. // Вісник проблем біології і медицини.- 2014. - Випуск 2,т.2 (108). – С. 213-216.
 7. Черпак М.О. Експериментальне вивчення репаративного остеогенезу у кісткових дефектах, заповнених кальцій-фосфатними матеріалами та полімерним композитним біоматеріалом / Черпак М.О. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. - Том 3, № 5 (14). – С. 58-62.
 8. Макеєв В.Ф. Исследование эффективности метода микрокапсулирования остеопластического «композита» / В.Ф.Макеєв, М.А.Черпак // Сборник трудов Национального конгресса с международным участием «Паринские чтения 2016» Минск, 5—6 мая 2016 г. «Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». – Минск: Издательский центр БГУ. – Минск, 2016. - С. 440-443.
 9. Черпак М.О. Морфометричне дослідження остеорегенерату кісткових дефектів при застосуванні біополімерного остеопластичного композиту / М.О.Черпак // The Second International scientific congress of scientists of Europe. Proceedings of the II International Scientific Forum of Scientists "East–West" (May 10-11, 2018). Premier Publishing s.r.o. – Vienna, 2018. – С. 703-717.
 10. Черпак М.О. Дослідження цитотоксичності біополімерного остеопластичного композиту / М.О.Черпак // The 2nd International scientific and practical conference

“Priority directions of science development” (November 25-26, 2019). SPC “Sci-conf.com.ua”. - Lviv, Ukraine. 2019. – С. 88-93.

11. Черпак М.О. Характеристика частоти видалення постійних зубів у осіб різних вікових груп по Львівській області / М.О.Черпак // The 2nd International scientific and practical conference “Priority directions of science development” (November 25-26, 2019). SPC “Sci-conf.com.ua”. - Lviv, Ukraine. 2019. – С. 93-96.

12. Черпак М.О. Вивчення впливу структури біополімерної оболонки композиту для пластики кісткових дефектів щелеп на тривалість його резорбції / М.О.Черпак // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми стоматології» присвяченої 90-річчю з дня народження д.мед.н., проф. Е.Я.Вареса. Стоматологічні новини. Випуск 14.- Львів, 2015. - С.100.

13. Черпак М.О. Особливості перебігу остеогенезу при заміщенні кісткових дефектів щелеп композицією полілактидів і гліколідів з трикальційфосфатом та гідроксиапатитом (експериментальне дослідження) / М.О.Черпак // Матеріали науково-практичної конференції «Львівська школа ортопедичної стоматології: традиції, здобутки та перспективи» з нагоди 55-річчя кафедри ортопедичної стоматології та на честь 75-річчя проф.В.Ф.Макєєва. Стоматологічні новини. Випуск 15. - Львів, 2016. - С.67.

14. Черпак М.О. Експериментальне дослідження репаративного остеогенезу у штучно створених дефектах щелеп, виповнених аллопластичними матеріалами / М.О.Черпак // Збірник наукових праць «Актуальні питання та проблеми розвитку стоматології на сучасному етапі» присвячується 75-річчю з дня народження заслуженого лікаря України, проф. кафедри ортопедичної стоматології з імплантологією ВДНЗУ «УМСА» Рубаненка В.В.- Полтава.: ВДНЗУ «УМСА».- Полтава, 2011. - С. 87-89.

15. Черпак М.О. Застосування біополімерних остеопластичних матеріалів у стоматологічній імплантології / М.О.Черпак // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для молодих вчених та студентів): науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня

народження К.Д.Двужильної (Одеса, 14-15 березня 2013 р.): тези доповідей.- Одеса: ОНМедУ, 2013. - С.158.

16. Черпак М. Заміщення дефектів щелеп за умов використання полімерного остеопластичного композиту та кальцій-фосфатних синтетичних матеріалів у експерименті / М.Черпак // Матеріали 2-ї загальноуніверситетської науково-практичної конференції молодих вчених і спеціалістів «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини» (Львів, 15-17 травня 2013 р.). - Львів, 2013.-С.114-115.

17. Черпак М.О. Можливості використання остеопластичних матеріалів з полілактидом у передпротезній хірургії за умов атрофії альвеолярних відростків щелеп / М.О.Черпак // Тези доповідей III з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (Київ, 17-18 травня 2013 р.).- Київ, 2013.-С.304-306.

18. Черпак М.О. Остеопластична ефективність біоінертних полімерних матеріалів за даними експериментально-морфологічних досліджень / М.О.Черпак // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (м.Вінниця, 15-16 травня 2014 р.).- Вінниця, 2014.- С. 83.

19. Черпак М.О. Дослідження спектральних характеристик остеопластичного мінерал-полімерного композиту з полілактидом / М.О.Черпак // VI Український міжнародний конгрес «Стоматологія. Імплантація. Остеоінтеграція» присвячений 100-річчю зі дня народження проф.Г.І.Семенченко та 95-ліття кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії (м.Київ, 16-17 травня 2014 р.)-Київ, 2014. - С.162-164.

20. Черпак М.О. Застосування методики спектроскопічного дослідження кальцій-фосфатних матеріалів та біополімерних композитів / М.О.Черпак // Матеріали 76-го міжнародного медичного конгресу молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» – Донецьк.:Каштан.-Донецьк, 2014. – С.231.

21. Черпак М.О. Визначення товщини полімерної оболонки остеопластичного композиту на основі кальцій-фосфатного матеріалу та полілактиду / М.О.Черпак

// Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (м. Вінниця, 15 травня 2015 р.) - Вінниця, 2015. - С.76.

22. Черпак М.О. Вплив товщини полілактидної оболонки композиту на швидкість його резорбції / М.О.Черпак // Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 14-15 травня 2015) – Запоріжжя, 2015. - С.130.

23. Черпак М.О. Мінерал-полімерні остеопластичні композити у стоматології / М.О.Черпак, В.Я.Самарик // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в сучасній стоматології» (м. Івано-Франківськ, 17-19 березня 2016 р.) - Івано-Франківськ, 2016.-С.85-86.

24. Патент на корисну модель №103595 від 25.12.2015 «Остеопластичний композит» (Черпак М.О., Макєєв В.Ф.)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	26
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1. МОРФОЛОГІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ЗУБО-ЩЕЛЕПНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ ВТРАТІ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ ТА КІСТКОВА ПЛАСТИКА, ЯК ОДИН ІЗ МЕТОДІВ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	37
1.1 Поширеність дефектів зубних рядів, їх вплив на розвиток патологій зубо-щелепної системи.....	37
1.2 Методика аугментації щелеп. Загальний огляд основних методів та матеріалів	40
1.3 Передпротезна профілактика атрофії альвеолярних відростків щелеп шляхом проведення пластики постекстракційних дефектів	43
1.4 Застосування і властивості матеріалів «Кергап», «Коллапан» та біополімерних остеопластичних матеріалів.....	45
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.1 Аналіз поширеності та причин видалення постійних зубів. Частота застосування різних типів остеопластичних матеріалів при аугментації та пластиці постекстракційних дефектів щелеп.....	58
2.2 Загальна характеристика і методика дослідження фізико-хімічних властивостей та біологічної дії матеріалу для постекстракційної пластики	

дефектів та аугментації альвеолярних відростків щелеп на основі біополімерного композиту полілактиду з кальцій-фосфатним компонентом58

2.3 Опрацювання моделі операційного втручання з метою порівняльної оцінки та вивчення osteointegraційних властивостей osteoplastичних матеріалів у експерименті.....66

2.4 Клінічні спостереження за піддослідними тваринами, макроскопічні, рентгенологічні, морфометричні та гістологічні дослідження репаративних процесів в місцях імплантації osteoplastичних матеріалів.....70

2.5 Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження.....72

РОЗДІЛ 3. ЧАСТОТА ВИДАЛЕННЯ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ДОРΟΣЛИХ І ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ТА ПОШИРЕНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПЛАСТИКИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКА, ЯК МЕТОДУ ПРОФІЛАКТИКИ ЙОГО АТРОФІЇ.....73

РОЗДІЛ 4. СТВОРЕННЯ, ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ БІОПОЛІМЕРНОГО ОСТЕОПЛАСТИЧНОГО КОМПОЗИТУ НА ОСНОВІ ФОСФАТІВ КАЛЬЦІЮ ТА ПОЛІЛАКТИДІВ.....86

4.1 Обґрунтування оптимального складу та розробка технології одержання біополімерного osteoplastичного композиту.....86

4.2 Дослідження фізико-хімічних характеристик біополімерного osteoplastичного композиту.....97

4.2.1 Спектральне дослідження у інфрачервоній ділянці спектру взаємодії кальцій-фосфатного компоненту з полілактидом.....98

4.2.2 Дослідження часток кальцій-фосфатного матеріалу та біополімерного osteoplastичного композиту.....103

4.2.3	Дослідження товщини полімерної оболонки біополімерного остеопластичного композиту.....	107
4.2.4	Дослідження швидкості вивільнення кальцій-фосфатного компонента з біополімерного остеопластичного композиту.....	109
4.2.5.	Вивчення характеру біологічної дії біополімерного остеопластичного композиту.....	113

РОЗДІЛ 5.	РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ І ГІСТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ДЕФЕКТІВ КІСТКИ В УМОВАХ ІМПЛАНТАЦІЇ ОСТЕОПЛАСТИЧНИХ МАТЕРІАЛІВ - «КОЛЛАПАН-Л», БІОКЕРАМІКИ «КЕРГАП» («БІОМІН-ГТ»), БІОПОЛІМЕРНОГО КОМПОЗИТУ.....	126
-----------	---	-----

5.1	Загальна клінічна характеристика оперованих експериментальних тварин.....	126
5.2	Результати макроскопічного дослідження особливостей будови регенерату за різних умов імплантації у ділянках штучно створених кісткових дефектів.....	128
5.3	Рентгенологічна оцінка стану кісткових дефектів, наявності у них трансплантатів та динаміки процесів резорбції та кісткоутворення.....	130
5.4	Гістоморфологічна порівняльна оцінка мікроскопічних препаратів.....	136
5.5	Морфометричне дослідження остеорегенерату у кісткових дефектах нижньої щелепи.....	150
5.6.	Рентгенологічна та гістоморфологічна характеристика репаративних процесів у кісткових дефектах склепіння черепа при застосуванні остеопластичних матеріалів: «Коллапан-Л», «Кергап» («Біомін-ГТ») та біополімерного остеопластичного композиту	156

5.7. Порівняльна характеристика закриття кісткових дефектів щелеп і склепіння черепа при застосуванні – «Коллапану-Л», матеріалу «Кергап» («Біомін-ГТ») та біополімерного остеопластичного композиту.....170

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ
.....176

ВИСНОВКИ.....183

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....185

ДОДАТКИ.....211

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БАР	– біологічно активні речовини
БПК	– біополімерний остеопластичний композит
β-ТКФ	– бета-трикальційфосфат
ГАП	– гідроксиапатит
ІСЛМ	– індекс співвідношення лімфоцитів до моноцитів
ІСНМ	–індекс співвідношення нейтрофілів до моноцитів
ІЧ	– інфрачервоний
МЕ	– метакрилатестери
ПАР	– поверхнево-активні речовини
ПЛ	– полілактид
ПММА	– поліметилметакрилат
ПВП	– полівінілпіролідон
ПВС	– полівініловий спирт
ПЕ	– поліетилен
ПЛГК	– полігліколід
ПП	– поліпропілен
ППН	– показник пошкодження нейтрофілів
РСЛЛ	–реакція специфічного лізису лейкоцитів
РСАЛ	–реакція специфічної агломерації лейкоцитів
СДГ	–сукцинатдегідрогеназа
ЦХО	–цитохромоксидаза
ЩЛД	–щелепно-лицева ділянка
Ig E	–імуноглобулін E

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Поширеність клінічних випадків при яких спостерігається різного ступеня виражене зниження рівня альвеолярної кістки у пацієнтів, як наслідок передчасної втрати зубів, особливо при дистрофічно-запальних процесах у тканинах пародонта, патології прикусу та після неадекватного протезування, тощо, є досить значною. Це зумовлює високу складність успішного здійснення ортопедичного лікування (протезування) у таких пацієнтів [1, 27, 111, 156].

Ефективність ортопедичної реабілітації пацієнтів з використанням різноманітних конструкцій, зокрема на дентальних імплантатах, на сьогодні не викликає жодних заперечень. Однак, у немалій кількості клінічних випадків унаслідок втрати тканин наявного кісткового об'єму не вистачає для здійснення повноцінної дентальної реабілітації із застосуванням імплантатів. Виникає потреба у проведенні аугментації альвеолярних відростків з використанням сучасних остеопластичних матеріалів [75, 94].

Кісткова тканина аутологічного походження, як пластичний матеріал, володіє найбільш вираженими остеоіндуктивними та остеокондуктивними властивостями, але практика показує, що її застосування зумовлює нанесення пацієнту додаткової операційної травми. Проте, за наявності великих дефектів альвеолярних відростків щелеп використання аутоотрансплантатів є практично безальтернативним [10, 17, 87, 176, 181].

Саме тому у медичному світі протягом тривалого часу відбувається активний пошук і розробка різноманітних аллопластичних матеріалів, що могли б відповідати усім необхідним вимогам, у тому числі і для стоматології. Однак, на думку багатьох авторів, проблема заміщення дефектів щелепних кісток ще далека від остаточного вирішення, а універсального матеріалу для проведення кісткової пластики на даний час не існує [13, 15, 128, 219].

Виходячи з даних про склад кістки, основним мінеральним компонентам якої є гідроксиапатит (ГАП) і трикальційфосфат (ТКФ) у кінці XX ст. в Україні, а саме в Інституті проблем матеріалознавства НАН був синтезований матеріал на основі високочистого ГАП (матеріал «Кергап») [83]. Імплантований у дефекти ГАП виконує роль опорної матриці для утворення кісткових структур, а будучи включеним у регенерат піддається резорбції [14,35].

Більшість кальцій-фосфатних матеріалів складаються з апатитів (гідроксиапатиту або карбонатного апатиту), але існують і не такі стійкі до деградації представники даної групи – це брушитні кісткові цементи (Jectos, Франція; VitalOs, Швейцарія) [29]. На даний час розроблено та впроваджено багато різноманітних кальцій-фосфатних матеріалів, таких як: «Остим-100», «Біогран», «Гідроксиапол», Osteograph/D, Calcibone, Cerasorb, Calcitite та інші, а також брушитні кісткові цементи (Jectos, Франція; VitalOs, Швейцарія) [29].

Для покращення властивостей кальцій-фосфатних матеріалів до їх складу у ході численних досліджень запропоновано вводити колаген, що здатен оптимізувати репаративні процеси в тканинах. У Росії випускаються композиційні матеріали на основі ГАП та колагену, такі як: «Коллапан», «Гапкол», «Колапол», «Оссокол». Рентгенологічні та морфологічні дослідження заміщення кісткових дефектів в експерименті колагеном у композиції з гідроксиапатитом підтверджують ефективне відновлення кісткової тканини. «Коллапан» широкого використовується у якості аллопластичного матеріалу для заміщення постекстракційних дефектів щелепної кістки після видалення рухомих зубів при захворюваннях пародонту завдяки своїй антимікробній активності, що важливо для профілактики нагноєння операційних ран, а композиція гідроксиапатиту (ГАП) з колагеном у вигляді губки (матеріал «Оссокол») застосовується у клінічній практиці при кістектоміях та для заповнення лунок після екстракції зубів. [33, 55, 67, 84, 82, 100].

Перспективним напрямком сучасних досліджень є створення та вивчення впливу на репаративний остеогенез різноманітних аллопластичних біоматеріалів на основі ГАП та високомолекулярних біополімерів [25, 106]. Ще у 2001 р. А. И. Воложиным був запропонований композиційний матеріал для пластики кісткових дефектів на основі поліметилметакрилату та синтетичного ГАП [26]. На сьогодні проведено дослідження із застосування різноманітних пластин-імплантатів із нерезорбуючих полімерів (поліетилену, політетрафторетилену) та біорезорбуючого полімеру – полілактиду [18, 19, 20, 30, 61, 80].

В Україні матеріали на основі мінералнаповнених полілактидних біокомпозитів не виробляються і є недостатньо вивченими, тим більше, що на даний час у стоматологічній імплантології залишається не вирішеним складне завдання розпрацювання синтетичних композитів із максимально наближеними до оптимальних біодеградаційними та osteointegraційними властивостями і питання порівняльної оцінки ефективності застосування їх з іншими відомими кальцій-фосфатними аллопластичними матеріалами. Подібні дослідження ведуть до створення в Україні нових сучасних композитних остеопластичних біоматеріалів із заданими механічними, інтеграційними показниками та регульованою (варіативною) швидкістю резорбції залежно від наявних клінічних умов.

Відповідно до вимог Технічного регламенту щодо медичних виробів (Постанова КМУ № 753 від 02.10.2013) [105] при вирішенні питання про введення медичних виробів в експлуатацію, поряд з вимогами до експлуатаційних характеристик, велика увага приділяється біологічним властивостям матеріалів, в тому числі токсичності та сумісності з тканинами організму. У першу чергу це стосується біполімерних композитів, складові якого активно взаємодіють з прилеглими тканинами організму людини і, таким чином, можуть становити потенційну небезпеку [162, 184, 199]. Складові біополімерних композитів активно взаємодіють з прилеглими тканинами організму людини і, таким чином, можуть становити потенційну небезпеку [162, 184, 199].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана за планом наукових досліджень Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького та є фрагментом комплексних науково-дослідних тем кафедри ортопедичної стоматології: “Розробка та удосконалення клінічних та технологічних заходів комплексного лікування хворих з дефектами та деформаціями зубо-щелепної системи” (номер держреєстрації 0109U000017) і “Розпрацювання та удосконалення методів діагностики, клінічних методів та технологічних засобів комплексного лікування дефектів зубних рядів, деформацій і ушкоджень зубо-щелепної системи” (номер державної реєстрації 0114U000112), у яких здобувач є безпосереднім виконавцем фрагменту наукових досліджень запланованих тем.

Мета і завдання дослідження. Підвищення якості заміщення кісткових дефектів щелеп, шляхом розпрацювання оригінального індиферентного біосумісного мінерал-полімерного остеопластичного композиту з полілактидом (ПЛ), гідроксиапатитом (ГАП) і бета-трикальційфосфатом (β -ТКФ) та його експериментального вивчення.

Для досягнення визначеної мети поставлені до вирішення наступні завдання:

1. Вивчити поширеність видалення постійних зубів, у тому числі в осіб молодого віку, та визначити частоту застосування різних типів остеопластичних матеріалів при аугментації та пластиці постекстракційних дефектів щелеп.
2. Обґрунтувати оптимальний склад остеопластичного композиту на основі біорезорбуючого полімера ПЛ та кальцій-фосфатних синтетичних компонентів ГАП і β -ТКФ з метою отримання близького до оптимального аллопластичного матеріалу для заповнення об'єму кісткових дефектів і створення умов для дентальної імплантації та протезування.
3. Розробити технологію одержання, дослідити фізико-хімічні властивості та біологічну дію (індиферентність) оригінального біополімерного остеопластичного композиту.

4. Опрацювати моделі операційного втручання на експериментальних тваринах з метою визначення остеоінтеграційних властивостей остеопластичних матеріалів, що досліджуються.
5. Дослідити в експерименті динаміку остеорегенераційних процесів у штучно створених кісткових дефектах при застосуванні: біокераміки «Кергап», остеопластичного матеріалу «Коллапан» та оригінального біополімерного остеопластичного композиту ПЛ з ГАП та β -ТКФ.
6. Провести детальний аналіз та комплексну порівняльну оцінку отриманих результатів на гістоморфологічному, морфометричному та рентгенологічному рівнях.

Об'єкт дослідження: фізико-хімічні властивості, біологічна дія біополімерного остеопластичного композиту та динаміка репаративних процесів в кісткових дефектах при застосуванні різних типів остеопластичних матеріалів.

Предмет дослідження: біосумісний мінерал-полімерний остеопластичний композит на основі резорбуючого ПЛ з ГАП та β -ТКФ, біокераміка «Кергап» (Біомін-ГТ), остеопластичний матеріал «Коллапан-Л».

Методи дослідження: клінічно-статистичні – для визначення поширеності видалення постійних зубів; фізико-хімічні – для вивчення особливостей структурної будови гранул біополімерного остеопластичного композиту (спектральне дослідження у інфрачервоній (ІЧ) ділянці спектру взаємодії кальцій-фосфатного матеріалу з полілактидом), визначення розміру гранул, часу вивільнення іонів кальцію та товщини полілактидної оболонки), що впливають на його остеорегенеруючий потенціал; токсикологічні (цитотоксична, подразнювальна та сенсibiliзуюча дія) для визначення біологічної дії біополімерного остеопластичного композиту; рентгенологічні, морфометричні та гістоморфологічні – для визначення динаміки процесів регенерації кісткової тканини у штучно створених дефектах щелеп та склепіння черепа експериментальних тварин; статистичні – для визначення середніх величин і

середньої похибки досліджуваних показників, вірогідності відмінностей отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено технологію одержання і здійснено обґрунтування кінцевого складу нового оригінального індиферентного біосумісного пористого мінерал-полімерного остеопластичного композиту у формі гранул на основі резорбуючого полілактиду (ПЛ), штучного порошку гідроксиапатиту (ГАП) та бета-трикальційфосфату (β -ТКФ), який відрізняється від існуючих синтетичних остеопластичних матеріалів специфічною мінерал-полімерною структурою, властивостями компонентів запропонованого складу та контрольованістю часових показників процесу його резорбції, що дозволяє покращити умови для відновлення втраченого об'єму кісткової тканини у дефекті, скоротити терміни остеорегенерації, оптимізувати процеси диференціювання та дозрівання структур новоутвореної кістки з відновленням її повноцінної морфологічної структури. Наукова новизна підтверджена патентом України на корисну модель «Остеопластичний композит» №103595 від 25.12.2015. Бюл. №24.

Уперше проведено фізико-хімічне дослідження запропонованого біополімерного резорбуючого остеопластичного композиту з аналізом ІЧ-спектральних характеристик.

Дослідженням біологічної дії остеопластичного композиту доведено відсутність токсичних ефектів, цитотоксичної, подразнювальної та сенсibiliзуючої дії, що є підставою вважати його біологічно індиферентним.

Грунтуючись на дослідженні особливостей формування кісткового регенерату і побудови органотипової структури кістки за умов виповнення штучно створених дірчастих дефектів нижньої щелепи та склепіння черепа піддослідних тварин запропонованим біополімерним остеопластичним композитом уперше наведено повне експериментальне обґрунтування та нове вирішення наукового та практичного завдання з ефективного заміщення втраченого об'єму кісткової тканини, з метою профілактики атрофії альвеолярних відростків щелеп.

Порівняльним дослідженням здійснено оцінку динаміки остеорегенераційних процесів у дефектах кісткової тканини при застосуванні для їх пластики біосумісного мінерал-полімерного остеопластичного композиту з полілактидом (оригінального складу і способу виготовлення) в експерименті. Науково обгрунтовано можливість його застосування у клініці.

Практичне значення одержаних результатів. Позитивні результати дослідження біополімерного остеопластичного композиту дозволяють стверджувати, що підсумки доклінічно-експериментального вивчення даного остеопластичного матеріалу для заміщення кісткових дефектів альвеолярних відростків щелеп створюють об'єктивне підґрунтя для його подальшого ретельного клінічного вивчення з метою розширення арсеналу наявних аллопластичних матеріалів. Запропонований біополімерний композитний остеопластичний матеріал у перспективі може використовуватись для пластики постекстракційних дефектів, а також при різних методиках аугментації альвеолярних відростків щелеп.

Розроблено тимчасовий технологічний регламент (ТТР) на виробництво «Остеопластичного композиту» (додаток Д).

Результати досліджень, що увійшли в основу дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність відділу медичних полімерів Інститут хімії поверхні імені О.О. Чуйка Національної академії наук України, відділу фармацевтичних розробок ПАТ «Хімфармзавод» Червона Зірка, стоматологічного відділення Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету, у навчальний процес кафедри ортопедичної стоматології з імплантологією ВДНЗ “Українська медична стоматологічна академія”, кафедри ортопедичної стоматології ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, кафедри стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедри ортопедичної стоматології Харківського національного медичного університету, кафедри «Технології біологічно активних

сполук, фармації та біотехнології» Національного університету «Львівська політехніка».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистим, завершеним науковим дослідженням. Здобувачем проведено інформаційно-патентний пошук, ретельно проаналізовано джерела науково-медичної літератури, публікації та доступні для вивчення інтернет-ресурси. Спільно з науковим керівником визначено мету і завдання досліджень, що увійшли до дисертаційної роботи. Теоретично та експериментально обґрунтовано і розроблено склад та технологію одержання біополімерного остеопластичного композиту. У процесі виконання експерименту опановано необхідні методики дослідження.

Проведено клініко-статистичне вивчення поширеності видалення постійних зубів у пацієнтів різних вікових груп по Львівському регіону та анкетування частоти застосування різних груп остеопластичних матеріалів.

Експериментальне дослідження виконано на піддослідних тваринах у віварії Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького. Гістоморфологічне вивчення препаратів здійснено на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького (завідувач кафедри д.мед.н., проф. Поспішіль Ю.О.). Проведено детальний аналіз та порівняльну характеристику отриманих результатів експерименту, а також самостійно сформульовано висновки та рекомендації.

Вивчення фізико-хімічних характеристик оригінального біополімерного остеопластичного композиту на основі полілактиду у поєднанні з кальцій-фосфатним матеріалом виконано у співпраці із науковими працівниками кафедри органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка» (завідувач кафедри проф. Воронов С.А.), за консультацією проф., д.хім.н., провід.н.сп. Самарика В.Я..

Дослідження біологічної дії біополімерного остеопластичного композиту виконано у співпраці з науковими працівниками Центральної науково-дослідної

лабораторії та лабораторії промислової токсикології ЛНМУ імені Данила Галицького (керівник лабораторії ст.н.сп., к.біол.н. Зозуляк Т.С.) за консультацією ст.н.сп., к.мед.н. Грушки О.І., а також за консультацією завідувача лабораторії молекулярної біології та клінічної біохімії Інституту біології тварин НААН ст.н.сп. Остапіва Д.Д..

Конкретний особистий внесок здобувача у опублікованих працях разом із співавторами складає рівномірну частку науково-практичної участі кожного співавтора. Автор особисто проаналізував та узагальнив отримані результати та виклав їх у вигляді рукопису дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати наукових досліджень викладено і обговорено на засіданнях кафедри ортопедичної стоматології та засіданнях Вченої ради стоматологічного факультету Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького, на науково-практичній конференції ВДНЗУ УМСА «Актуальні питання та проблеми розвитку стоматології на сучасному етапі» з нагоди 75-річчя із дня народження заслуженого лікаря України, проф. кафедри ортопедичної стоматології з імплантологією ВДНЗУ «УМСА» Рубаненка В.В. (Полтава, 2011); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічні і теоретичні аспекти артикуляції і оклюзії в ортопедичній стоматології» (Полтава, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К.Д. Двужильної «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (для молодих вчених та студентів) (Одеса, 2013); науково-практичній конференції «Інноваційні технології в сучасній стоматології» (Івано-Франківськ, 2013); 2-й загальноуніверситетській науково-практичній конференції молодих вчених і спеціалістів «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини» (Львів, 2013); III з'їзді Української Асоціації Черепно-Щелепно-Лицевих Хірургів (Київ, 2013); VI Українському міжнародному конгресі «Стоматологія. Імплантація. Остеоінтеграція» присвяченому 100-річчю від дня народження проф. Г.І.Семенченко та 95-літтю кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої

хірургії (Київ, 2014); V міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2014); 76-му міжнародному медичному конгресі молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецьк, 2014); VI-й міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми стоматології» присв'яченій 90-річчю з дня народження д.мед.н., проф. Е.Я. Вареса (Львів, 2015); Национальном конгрессе с международным участием «Паринские чтения. Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Минск, 2016); V Стоматологічному форумі «МЕДВІН: Стоматологія - 2016» і науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в сучасній стоматології» (Івано-Франківськ, 2016); науково-практичній конференції «Львівська школа ортопедичної стоматології: традиції, здобутки та перспективи» з нагоди 55-річчя кафедри ортопедичної стоматології та на честь 75-річчя доктора медичних наук, професора В.Ф.Макеєва (Львів, 2016).

Обсяг і структура дисертації. Текст дисертаційної роботи викладено на 231 сторінці друкованого тексту. Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, розділу об'єкти і методи дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота містить 21 таблицю та ілюстровна 52 рисунками. Перелік використаної літератури містить 220 найменувань, з них 157 кирилицею, 63 латиною.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 24 наукові праці, із них 7 у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті у іноземних виданнях, 14 у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ЗУБО-ЩЕЛЕПНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ ВТРАТІ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ ТА КІСТКОВА ПЛАСТИКА, ЯК ОДИН ІЗ МЕТОДІВ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Поширеність дефектів зубних рядів, їх вплив на розвиток патологій зубо-щелепної системи

Незважаючи на численні науково-технічні досягнення та розвиток методів профілактики і лікування в галузі стоматології, люди, як і раніше втрачають зуби із різних причин, що призводить до морфолого-функціональних змін зубо-щелепної ділянки різної складності [62, 172, 201].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) за індексом DMFT (співвідношення втрачених, занедбаних (уражених захворюваннями) і запломбованих зубів), поставила Україну на одне із останніх місць у Європі та світі. Таке положення справ, нажаль стосується і молодого покоління українців, так як набута адентія є досить поширеною патологією зубо-щелепної системи в усі вікові періоди, а кількість молодих осіб із втраченими постійними зубами залишається значною. Згідно наукових досліджень поширеність дефектів зубних рядів за звертанням у стоматологічні медичні заклади в осіб підліткового віку (13-15 років – становить 12,7%, а у віці 15-18 років у деяких регіонах країни досягає близько 40%) [77, 158, 164, 198].

Втрата постійних зубів у молодих осіб може бути обумовлена різними причинами (етіологічними чинниками). Сучасні дослідження науковців [76, 172, 212] засвідчують, що більше 50-60% вторинних дефектів зубних рядів виникають через ускладнення каріозного процесу, через інші одонтогенні запальні процеси, 11-30% випадків пов'язані з травмами, приблизно 5-6% становлять дефекти зубних рядів, які спричинені вродженою адентією, 2-7% припадає на пухлини та пухлиноподібні процеси, а близько 1% – це ретиновані постійні зуби і

0,5% – вроджені запально-соматичні захворювання та вроджені дефекти щелепно-лицевої ділянки.

Дослідженнями жувальної ефективності у дітей 3-15-ти річного віку [21, 31] встановлено, що в період фізіологічної зміни зубів, жувальна ефективність у дітей 6-8 років становить 90%, а у 9-12 років – 70% від їх нормальних показників, а передчасна втрата постійних зубів у таких дітей супроводжується зниженням цих показників до 57,7-69,9%. У підлітків 15-ти річного віку при передчасній втраті постійних зубів спостерігається зниження жувальної ефективності до 81,2%.

Передчасне видалення, втрата постійних молярів знижує тонус жувальних м'язів, їх біометричну активність, послаблює скорочувальний потенціал, що може призводити до появи структурних змін суглобового диска, та як наслідок до дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба. Функції жувальних м'язів, які утворюють із нижньою щелепою динамічну єдність, при втраті постійних зубів у підлітків зазнають змін, що виникають по причині переміщення жувальних циклів на неушкоджений бік щелепи, медіальному або дистальному її зміщенні, блокуванні рухів у СНЩС, що порушує скоординовану синхронність скорочення м'язів [5, 174, 188].

Відсутність зубів призводить до втрати функції та порушення нормального росту і розвитку зубощелепного комплексу, що поєднується з проблемами естетичного характеру та впливає на психосоціальне становлення особи, особливо у молодому віці. Відсутності навіть одного постійного зуба у зубному ряду знижує потенціал росту щелепи, що призводить не лише до дефіциту кістки в цій ділянці, а й гальмує розвиток усього жувального апарату, при чому для верхньої щелепи ці зміни будуть більш суттєвими [76, 122, 188].

Звичайно зубощелепну систему із порушеною цілісністю зубних рядів слід розглядати, як систему з чинниками ризику для фізіологічного розвитку та функціонування. Морфологічні і функціональні патологічні зміни виникають

незалежно від топографії дефекту, функції жувальних м'язів, порушення вимови, естетики і наростають з часом [31, 166].

Так, згідно даних видалення перших постійних молярів у 100% випадків призводить до вкорочення зубного ряду, внаслідок медіального переміщення другого моляра, а у 39% обстежених відбувається зміщення серединної лінії та формуються вертикальні деформації. Постійні зуби без антагоністів унаслідок функції змінюють своє положення у вертикальному напрямку, виникає денто-альвеолярне видовження. Отже не артикуючі постійні зуби конвергують у бік відсутніх. За науковими даними медіальне зміщення зубів у бік дефекту зубного ряду, призводить у кінцевому результаті до його вкорочення та звуження. Окрім того, спостерігається ангуляція зубів, які обмежують дефект, а також їх корпусне зміщення [76, 157, 190].

Клінічні спостереження [62, 213] доводять, що передчасна втрата зубів суттєво знижує поступлення механічних імпульсів подразнення на адентичну ділянку альвеолярного відростка, що призводить до послаблення діяльності рефлекторних дуг, що йшли від нервових закінчень у періодонті видаленого зуба і, як наслідок цих змін спостерігається дефіцит фізіологічного подразнення та недорозвиток альвеолярного відростка щелепи. Після видалення зуба відбувається зміна конфігурації альвеолярної частини щелепи та зниження висоти альвеолярного гребеня.

Дослідженнями доведено, що стан кісткової тканини у ділянці дефектів зубних рядів, у першу чергу визначається часом, який пройшов із моменту втрати постійних зубів та травматичністю їх видалення. Атрофічні процеси в кістковій тканині особливо інтенсивно проходять у перші три місяці після екстракції зуба та, відповідно, вираженого зменшення фізіологічних навантажень на кістку, а швидкість втрати кістки у 3-4 рази нижча на нижній щелепі, ніж на верхній. Звичайно, спостерігаються і суттєві зміни з боку тканин пародонта зубів, які обмежують дефект та м'яких тканинах навколо щелеп [76, 122, 213].

Деякі автори обґрунтовують, що саме атрофія кісткової тканини та її морфологічні зміни і призводять до ангуляції або корпусного переміщення зубів, які обмежують дефект [62, 76].

Саме тому важливим є забезпечення можливості, особливо у молодому віці, профілактичних заходів щодо атрофії кісткової тканини в ділянці лунки видаленого зуба, що стає можливим за рахунок розпрацювання та застосування сучасних остеопластичних матеріалів нового покоління вітчизняного виробництва. Збереження і забезпечення можливості розвитку кісткової пропозиції в лунці видаленого зуба стає особливо важливим чинником у зв'язку із розширенням показань щодо дентальної імплантації, особливо у молодому віці [72].

1.2 Методика аугментації щелеп. Загальний огляд основних методів та матеріалів

Пріоритети заміщення дефектів зубних рядів за допомогою дентальних імплантатів, порівняно із минулими десятиріччями, змістилися у напрямку високо-естетичних зубних протезів на імплантатах. Таке протезування буде ефективним лише за наявності достатньої кількості та якості збереженої альвеолярної кістки щелеп. Існують різні стратегії проведення імплантологічного лікування з наступним незнімним протезуванням, які передбачають можливість використання коротких дентальних імплантатів, модифіковані методи розміщення імплантатів стандартного розміру на верхній щелепі або вимагають проведення аугментації альвеолярних відростків щелеп.

Методика здійснення процедури аугментації, яка передбачає використання різних за походженням матеріалів для остеопластики та направленої кісткової регенерації має багато переваг та часто виступає безальтернативною у клінічних випадках з низькою придатністю власної кісткової тканини для розміщення внутрішньокісткової частини дентального імплантата.

Найчастіше можливості використання беззубого альвеолярного відростка щелепи для розміщення імплантата на верхній або нижній щелепах обмежується наявністю таких анатомічних утворень, як верхньощелепний синус, носова порожнина, різцевий канал, нижньощелепний канал. За таких умов при встановленні дентальних імплантатів доцільно керуватися правилом розміщення імплантатів у необхідних, а не у можливих ділянках, як це було раніше [22, 57, 130, 218].

З метою передпротезної профілактики атрофії альвеолярних відростків щелеп та відновлення їх втрачених кісткових контурів застосовуються сучасні методи аугментації та різноманітні остеопластичні біоматеріали для її здійснення. Аугментація – це метод операційного втручання, що полягає у збільшенні (нарощенні) об'єму кісткової тканини щелеп, з метою створення оптимальних анатомо-топографічних умов для подальшого імплантологічного та ортопедичного лікування. Сучасні методики використання новітніх остеопластичних біоматеріалів здатні забезпечити необхідні умови для здійснення раціонального протезування пацієнтів з ефективним відновленням анатомічних, функціональних та естетичних параметрів [49].

Такі втручання як збільшення об'єму кістки після підняття дна верхньощелепного пазухи чи пластика кісткових дефектів безпосередньо після видалення зубів стали своєрідним стандартом стоматологічної практики. Так, операція субантральної аугментації є ключовою за умов протезування на дентальних імплантатах у бічних ділянках верхньої щелепи [49, 127]. Після втрати зубів у субантральній ділянці відбувається не тільки зменшення об'єму кістки, але і зниження її щільності, що у поєднанні із загальним напрямком резорбції у бік піднебіння, робить значно утрудненими заходи із відновлення втрачених кісткових структур, а виражена пневматизація верхньощелепного синуса може додатково ускладнити таку процедуру [70, 125]. Відновити втрачені внаслідок атрофії кісткові контури можна за допомогою різних методів проведення субантральної аугментації (синус-ліфта). На теперішній час така

операція є належно відпрацьованою процедурою, що має повністю стандартизовані підходи. Проведення такої операційної методики потребує обов'язкового попереднього визначення діагностичних критеріїв аугментації. Оцінка саме цих критеріїв була покладена у основу розробленої у 1985 р. класифікації варіантів стану та будови наявної кісткової тканини щелеп. Класифікація запропонована Mish-Judy (1985), залежно від ступеня атрофії щелепних кісток за висотою, шириною та довжиною визначає поділ їх на групи (divisions - A, B, C, D) – від норми до практично повної атрофії із зазначенням превалювання напрямку втрати кістки [10, 54, 88, 187].

Досить поширеним та ефективним методом аугментації можна вважати пластику внутрішньоротовими та позаротовими кістковими блоками. Методика аутотрансплантації блоком кістки застосовується у різних клінічних випадках, характеризується значною складністю та тривалістю проведення, а також додатковою травмою тканин, ризиком неконтрольованої резорбції блоку, неможливістю завчасної заготівлі необхідної кількості матеріалу. Недоліком втручання є висока травматичність [17, 26, 47]. Кісткові трансплантати залежно від структурної будови поділяються на: кортикальні – тім'яна кістка черепа, підборідкова ділянка, тіло нижньої щелепи; губчасті – великогомілкова кістка та рідше гребінь клубової кістки; кортикально-губчастий (змішаний) – гребінь клубової кістки. Губчаста кісткова речовина багата остеогенними клітинами і при дотриманні правил забору трансплантатів життєздатні остеобласти зберігаються у них більше трьох годин. Недоліком таких трансплантатів виступає низька стійкість до резорбції та невисока механічна міцність, що утруднює трьохвимірну реконструкцію. Кортикальна аутологічна тканина характеризується у першу чергу високою остеокондуктивною активністю завдяки системі гаверсових каналів, а також доброю механічною міцністю та стійкістю до резорбції при незначній остеоіндуктивній активності за рахунок малої кількості остеогенних клітин. При заборі будь-яких аутотрансплантаційних блоків для пластики виникає питання збереження максимально можливої кількості життєздатних остеобластів [7,133].

Значно рідше серед інших методів аугментації застосовують дистракційний метод аугментації та метод розщеплення альвеолярного відростка.

Дистракційний метод проведення процедури аугментації полягає у активації спеціального дистракційного апарату після попереднього хірургічного розділення щелепної кістки на два сегменти. Методика не потребує створення додаткового операційного поля для забору кісткового матеріалу, а імплантат у кінцевому підсумку встановлюється у нативну кістку, але у більшості випадків цей метод вимагає проведення пластики м'яких тканин у ділянці імплантації [6, 116].

Розщеплення альвеолярного відростка – метод аугментації, що дозволяє уникнути забору аутологічних кісткових блоків, які традиційно використовують при малій товщині альвеолярного відростка, коли досить часто дана величина не перевищує показник у 3-5 мм, але при відносно добре збереженій висоті кістки. При даній методиці можливе застосування аллопластичних матеріалів («Остеограф»LD , «Коллапан Л», НТР – полімерні матеріали), а також ксеногенного («Bio-Oss», «Остеограф» N), і значно рідше аллогенного типу («Allogro», «Allogener» Tutogen Medical) матеріалів [78, 101, 125, 183, 197].

1.3 Передпротезна профілактика атрофії альвеолярних відростків щелеп шляхом проведення пластики постекстракційних дефектів

Відомо, що остеоінтеграція дентального імплантата найбільш вірогідна, коли він щільно фіксований у підготовленому кістковому ложі. Саме це визначається, як його первинна стабільність, а за умов її досягнення вірогідність негативного результату імплантації знижується. Первинна стабільність залежить не тільки від правильного позиціонування дентального імплантата, його форми та структури поверхні, але і від щільності кісткової тканини, яка його оточує. Об'єм наявної кістки та її якість визначають задовільність умов для фіксації внутрішньокісткової частини дентального імплантата, а у випадку недостатньої висоти і ширини атрофованого альвеолярного відростка та низької щільності кісткових структур

існує ризик виникнення механічного перевантаження, а відповідно, і незадовільного результату лікування [132].

Високоєфективним методом передпротезної профілактики атрофії альвеолярних відростків щелеп є кісткова пластика у ділянці лунок видалених зубів із використанням біоматеріалів, що запобігають зниженню рівня кісткової тканини та дозволяють встановити дентальні імплантати навіть у позаментальних ділянках щелеп, уникаючи складних реконструктивних втручань. Даний метод заповнення остеопластичним матеріалом постекстракційних дефектів застосовується у ситуаціях коли видалення зуба не завершується проведенням безпосередньої дентальної імплантації. Метод враховує, що природнє ремоделювання альвеолярної кістки у ділянці екстракції зуба найбільш виражене у перші 6 місяців після втручання, а відповідно пластика утвореного дефекту не тільки запобігає втраті об'єму кісткових структур на ділянці видалення, але й забезпечує належний кістковий рівень біля зубів, які обмежують дефект. За умов генералізованого пародонтиту проведення аллопластики обмежених дефектів кістки одразу після видалення рухомих зубів сприяє відновленню анатомо-топографічних характеристик щелеп та створює умови для протезування на імплантатах [34, 48, 49, 126].

Окрім поширеної методики пізньої (через 6-12 міс.) імплантації, також існують методики ранньої (через 1-2 міс.) дентальної імплантації та негайного встановлення у постекстракційну лунку. Розглядаються можливості імплантації у ранні терміни після екстракції зубів із навантаженням (через 2-3 місяці) надійно фіксованих дентальних імплантатів покритих біоактивним напиленням фосфорнокислого кальція ($\text{CaHPO}_4\text{H}_2\text{O}$) та за умов застосування демінералізованої аллогенної кістки для остеопластики [83, 165]. За наявності дефектів щелеп після видалення ретенуваних та дистопованих третіх молярів досліджують способи використання біорезорбуючих мембран у комплексі з остеопластичними кальцій-фосфатними біоматеріалами. Запропоновано виповнення лунок видалених зубів на $\frac{1}{2}$ глибини матеріалом «Кергап», що

просочувався кров'ю та відділявся від інфікованого середовища порожнини рота за допомогою кров'яного згустка, а раневу поверхню прикривали адгезивною пастою «Солкосерил» із захопленням неушкодженої слизової на 2-3 мм навколо рани [14, 59]. За умов наявності збережених кісткових структур, коли вони дозволяють забезпечити первинну стабільність імплантата проводилися операції субантральної аугментації та одномоментного встановлення дентального імплантата при одиночних включених дефектах зубного ряду з використанням брушитного кальцій-фосфатного цементу VitalOs (Produits Dentaires SA, Швейцарія) [29].

При постекстракційній остеопластиці проводиться використання різних за своїм походженням матеріалів, у тому числі і синтетичних замінників кісткової тканини.

1.4 Застосування та властивості матеріалів «Кергап», «Коллапан» та біополімерних остеопластичних матеріалів

Проблема вибору ефективного матеріалу для остеопластики призводить до пошуку та розробки матеріалів, що володіють необхідними для її проведення властивостями. Це причина постійних дискусій, особливо на сучасному етапі розвитку стоматології. Протягом тривалого часу в клінічній практиці у якості остеопластичних матеріалів застосовувались лише три вида кісткових трансплантатів, а саме: аутогенні, аллогенні та ксеногенні [90, 112, 195].

Існують різні критерії оцінки якості кісткових замінників, що ґрунтуються на їх клінічних перевагах та безпосередньо стосуються їх властивостей. До групи клінічних переваг відносять – довготерміновий успіх аугментації (збереження нарощеного кісткового об'єму для оптимального функціонального та естетичного результату), співвідношення ціна/якість, легкість та зручність у роботі, загоєння відновлюваних структур без побічних ефектів. За властивостями матеріали для здійснення процедури аугментації оцінюють за сумісністю з

тканинами, тривалістю резорбції та здатністю забезпечити відновлення втраченого об'єму кістки на ділянці хірургічного втручання. Підтвердження факту, що матеріал не викликає запалення, відторгнення чи алергічних реакцій, є безперечно дуже важливим для його кінцевої позитивної загальної клінічної оцінки [22, 185] .

В основі репаративної регенерації кістки лежать два процеси, а саме остеоіндукція та остеокондукція, результатом перебігу яких є загоєння кістки первинним або вторинним натягом, що визначається місцевими умовами (у першу чергу особливостями кровопостачання певної ділянки) та регулюється на системному рівні – гормонами, факторами росту та специфічними морфогенетичними білками [96]. Виходячи із цього для заміщення втрачених кісткових структур «золотим стандартом» є аутологічна кісткова тканина, що володіє одночасно остеоіндуктивними та остеокондуктивними властивостями [17, 26, 96, 100]. Однак, практика показує, що навіть достатня мотивація для пластичного лікування не приваблює пацієнта до нанесення йому додаткової травми [100].

Протягом тривалого часу питання підвищення біосумісності матеріалів з тканинами ложа пластики шляхом використання кісткових замінників, що містять фактори росту широко обговорювались у галузі остеології та стоматології. Проводяться експериментальні дослідження із використання факторів росту остеогенної тканини - тромбоцитарного фактор та інсуліноподібного фактора росту-1, що посилюють процеси регенерації кісткової тканини, але мають низку недоліків пов'язаних з швидкою втратою активності та ризиком точності підбору необхідної концентрації чинника, що при перевищенні фізіологічної норми зумовлює порушення процесу ремоделювання кісткової тканини. Досліджувалися можливі варіанти застосування матеріалу на основі колагену з ГАП (виділених з кісток свиней) – «Остеопласт» у комплексі з тромбоцитарною масою [66, 71].

У 1988 р. взявши за основу остеоіндуктивні та остеокондуктивні властивості різних остеопластичних матеріалів запропонована їх класифікація за цим принципом. До остеоіндуктивних імплантатів були віднесені – аутоотрансплантати

та аллоімпланти, а до остеокондуктивних – аллопластичні матеріали та ксеноімпланти. Згодом дана класифікація була модифікована із додаванням нових матеріалів для остеопластики [91, 94].

Важко перебільшити значення властивостей наявних кісткових замінників та матеріалів, що розробляються, якщо враховувати факт, що за окремими даними Б. Венц близько 40% процедур дентальної імплантації супроводжуються застосуванням прийомів остеопластики. При цьому прогнозується підвищення цього відсотка внаслідок підвищення вимог до функціонального та естетичного кінцевого результату протезування з опорою на дентальних імплантатах [24, 107].

За останні десятиліття за умов проведення остеопластики при дентальній імплантації почали широко застосовувати аллопластичні матеріали різного походження. Серед цих матеріалів із метою повноцінного відновлення структури кістки та втраченого кісткового об'єму використовують переважно різноманітні кальцій-фосфатні біоматеріали («Кергап», «Гидроксипол», «Calcibone», «Cerasorb», «Calcitite» тощо) [12, 87, 189].

Імплантаційні матеріали на основі синтетичних фосфатів кальцію, таких як гідроксиапатит кальцію (ГАП) і трикальцій-фосфат (ТКФ) є структурними аналогами мінерального компоненту кісткової речовини [12, 25, 86, 160, 163, 168, 177, 192]. Тому виникла ідея використання таких матеріалів для пластики дефектів кісткової тканини і оптимізації репаративного остеогенезу [59, 65, 169, 202].

Чистий ГАП - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ і ТКФ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ не мають виражених остеоіндуктивних властивостей, а їх рентгенконтрастність не завжди дозволяє чітко простежити процес перебудови матеріалу у зоні його імплантації. Кристали штучного ГАП і ТКФ у біологічній системі піддаються впливу метаболізму клітинами організму та розпадаються до іонів кальцію та фосфатів, які у подальшому включаються у структуру регенеруючої кісткової тканини. Різнманітні дослідження показали повну біосумісність, відсутність токсичної та канцерогенної дії, здатність інтегруватися з кісткою за рахунок зв'язуючого, а не

контактного остеогенезу, поступово піддаватися біодеградації [36, 89, 118, 182, 186, 211, 220].

У ортопедії та щелепно-лицевій хірургії застосовували кальцій-фосфатні кераміки (ГАП та ТКФ) уже протягом тривалого часу [12, 33]. Їх стали використовувати для лікування стоматологічних захворювань, які супроводжуються деструкцією кісткової тканини: закритті кісткових дефектів після кістектомії, екстракції зуба, при хірургічному лікуванні пародонтиту, за умов травматичного ушкодження щелепних кісток, при реконструкції атрофованого альвеолярного відростка [161, 167, 171, 180, 193].

Характерним представником кальцій-фосфатних резорбуючих остеопластичних матеріалів можна вважати біокераміку (препарат «Кергап»), який на підставі успішних клінічних випробувань був внесений у Державний реєстр медичних виробів та рекомендованих до використання у медичній практиці України за № 1729/2003 від 16.04.2003 р., а згодом під назвою «Біомін» одержано Свідоцтво про державну реєстрацію №9438/2010 від 25.06.2010 р. Біокераміка демонструє високу біологічну сумісність, сприяє більш швидкому формуванню функціонально та структурно адекватного кісткового регенерату, забезпечує локальне ремоделювання альвеолярної кістки. [54, 116, 121].

Важливими показниками кальцій-фосфатних матеріалів є їх розчинність та деградація. Розчинність кальцій-фосфатних сполук, як і інших біоактивних матеріалів є дуже низькою і складає $1,0 \times 10^9$ моль/дм³. Будучи біодеградуючими вони поступово резорбуються у тканинах. Такі матеріали, як «Кергап» та «Біогран» звичайно піддаються остеокластичній резорбції протягом 6 місяців, але їх гранули можуть зберігатися у ділянці пластики до 3-5 років. Типовий представник кальцій-фосфатних матеріалів «Calcitite 2040» вважається практично не резорбуючим навіть протягом 2-х років після імплантації [96]. Біодеградація матеріалів такого типу залежить від пористості та щільності їх структури. Високопористі матеріали резорбуються суттєво швидше [110, 170]. Кальцій-фосфатні матеріали із низькою пористістю навпаки є досить інертними відносно

тканин ложа пластики і можуть використовуватись лише для заповнення невеликих кісткових дефектів, які у подальшому не планується використовувати для дентальної імплантації. Серед таких матеріалів добре себе зарекомендували: «ГАП-99», «Остим-100», «Bone-Apatite» [110].

Детальні дослідження застосування остеопластичного матеріалу на основі бета-трикальційфосфату (β -TCP) «Cerasorb» для пластики кісткових дефектів, що утворились безпосередньо після екстракції зубів показали досить добру ефективність заміщення таких дефектів через 6 місяців після їх пластики, що дало змогу встановити стандартні дентальні імплантати у необхідних анатомічних ділянках. У всіх клінічних випадках, як на верхній, так і на нижній щелепах втрати альвеолярної кістки протягом усього терміну спостереження (від 1 до 5 років) не спостерігалось [182].

Підвищення остеорегенеруючого потенціалу матеріалу «Cerasorb» намагалися досягти шляхом його комбінування з багатою тромбоцитами плазмою (PRP), що володіє остеоіндуктивними якостями за рахунок високої концентрації тромбоцитів, фібриногену, лейкоцитів, макрофагів, факторів росту, інтерлейкінів, вазоактивних та хемотаксичних агентів, а також з бідною тромбоцитами плазмою (PPP), яка виконує роль фібринової мембрани і сприяє регенерації тканин. Використання таких комбінацій кальцій-фосфатних матеріалів з PRP та PPP створює сприятливі умови для регенерації тканинних структур [81].

З метою покращення властивостей кальцій-фосфатних матеріалів до їх складу вводять колаген, а також різноманітні антибактеріальні середники.

Представниками таких матеріалів є: «Гапкол», «Коллапан», «Колапол», «Оссокол» та інші. Вивчаються властивості цих матеріалів у комплексі з лікарськими речовинами різного спектру дії, а саме антимікробна активність, що важливо для профілактики нагноєння післяопераційних ран [84, 104].

Серед аллопластичних матеріалів, що досить широко використовується при закритті різноманітних кісткових дефектів можна виділити «Коллапан-Л» виробництва ТЗОВ «Интермедапатит» (Російська федерація), що представляє

собою багатокомпонентний препарат для відновлення втрачених тканин із здатністю до повного заміщення новоутвореною кісткою. Матеріал використовується у медицині починаючи з 1996 року. За цей проміжок часу були відпрацьовані різноманітні методики операцій із застосування даного матеріалу при встановленні різних типів гвинтових та пластинкових дентальних імплантатів [94, 125]. Матеріал зареєстрований на території України та дозволений для застосування у медичній практиці згідно свідоцтва про Державну реєстрацію № 1899/2003 від 19 червня 2003 р. Склад матеріалу: штучний ГАП, колаген, лікарська речовина (лінкоміцину гідрохлорид). Форми випуску: гранули, пластини, гель. Хімічний склад та біологічні властивості різних форм препарату не відрізняються. Вибір форми «Коллапану» залежить від зручності заповнення кісткових дефектів різного об'єму та локалізацій. Інші види комерційних препаратів «Коллапан»: Коллапан-Г, Коллапан-М, Коллапан-К, Коллапан-Д, Коллапан-Р, Коллапан-І (із вмістом лінкоміцину гідрохлориду, гентаміцину сульфату, метронідазолу, клафорану, діоксидину, ріфампіцину або ізоніазиду). Наявність у різновидах препарату «Коллапан» антимікробних засобів різного спектру дії дозволяє цілеспрямовано обрати тип матеріалу у відповідності до збудника інфекційного запалення, що має покращувати ефективність лікування [56, 85, 154].

Матеріал може бути ефективним засобом для лікування захворювань, що пов'язані з патологією кісткової тканини та показав високу ефективність у якості остеопластичного матеріалу для використання в травматології, ортопедії та онкології (заміщення пострезекційних дефектів кісток) [4, 11].

У стоматології його застосовують для: заповнення кісткових дефектів при хірургічних втручаннях на тканинах пародонту, дентальній імплантації та аугментації, операціях резекції верхівки кореня, гемісекції або ампутації кореня, для закриття зон перфорацій у ділянках біфуркацій, при хронічних періодонтитах із метою усунення апікальних вогнищ запалення, а також за умов закриття перфораційних отворів та нориць верхньощелепного синуса [84, 119, 154].

Недоліком практично усіх кальцій-фосфатних аллопластичних матеріалів є відсутність остеоіндуктивних властивостей, а саме здатності стимулювати остеогенез, досить швидка резорбція, що призводить до незавершеного та неповноцінного кісткоутворення та невисока пористість. Можливе інкапсулювання сполучною тканиною частинок β -ТКФ та ГАП. Остеоіндуктивними та остеокондуктивними властивостями володіють тільки аутогенні матеріали, а також кісткові трансплантати гетерогенного походження, які нажаль частково або повністю втрачають здатність викликати остеогенез у ході обробки та стерилізації [23, 96, 189, 206].

Одним із напрямків біомедичного матеріалознавства, який на тепер інтенсивно розвивається, є розробка та синтез нових аллопластичних матеріалів - полімерів і мінерал-полімерних композитів для заміни втрачених кісткових структур, направленої регенерації кісткової тканини, а також виготовлення матриць для тканинної інженерії [9, 61, 106, 215, 216].

Використання полімерних матеріалів можливе не тільки при створенні оптимальних умов для дентальної імплантації, а також за умов хірургічного лікування травм лицевого скелету. Поява таких матеріалів у щелепно-лицевій травматології зумовлена переважно недосконалістю використання систем зовнішньої фіксації у вигляді щелепно-лицевих титанових імплантатів (необхідності їх видалення у пізній післяопераційний період через появу дискомфорту, проявів невралгічної симптоматики та відсутності однозначних висновків використання таких систем у дитячій щелепно-лицевій хірургії) [80, 178, 210].

Саме тому на сьогодні запропоновано використання пластин-імплантатів із нерезорбуючих полімерів (поліетилену, політетрафторетилену) та біорезорбуючого полімеру – полілактиду [18, 61].

Синтетичні біорезорбуючі полімери, що є найбільш перспективними для застосування у щелепно-лицевій хірургії, ортопедії та травматології умовно поділяють на дві великі групи – частково кристалічні та аморфні. Матеріали

першої групи володіють досить високими механічними характеристиками і низькою швидкістю резорбції, бо для їх повної біодеградації в організмі, як правило, необхідно більше 10-12 місяців. Механічні властивості аморфних полімерів незначно поступаються аналогічним характеристикам частково кристалічних систем, але швидкість їх біорезорбції може варіювати у досить широких межах – від тижня до кількох місяців. Вони оптимальні для використання у хірургії для виготовлення міні-гвинтів і пластин-імплантатів [106, 217].

Протягом останніх двадцяти років у медичному світі широко вивчаються фізико-механічні та остеointegraційні властивості полілактиду (ПЛ), зокрема його використання у щелепно-лицевій ділянці. Полілактид – біорезорбуючий, біосумісний, термопластичний полієфір, мономером якого є молочна кислота, що застосовується у медицині для виробництва хірургічних ниток та штифтів, а також у системах доставки ліків. Цей полімер із аморфною мікроструктурою – повністю та поетапно біодеградує до молекул вуглекислого газу (CO_2) і води (H_2O) [80, 129, 195, 196, 209].

Перспективною є поява на ринку продукції для реконструктивної щелепно-лищевої хірургії нових біодеградуючих систем для хірургічного лікування травм щелепних кісток, краніопластики, закриття дефектів середньої та нижньої зон лицевого скелету на основі полілактидів із періодом резорбції протягом 12-24 місяців виробництва «Synthes» (Швейцарія), «Stryker» та «Osteomed» (США).

Система біодеградуючих імплантатів у вигляді перфорованих пластин «PolyMax» виробництва «Synthes» (Швейцарія) виготовлена із полілактида, що є аморфним кополімером утвореним на основі мономерів L-лактида і DL-лактида та синтезованим у співвідношенні: 70% L-лактида та 30% DL-лактида. Дане співвідношення, за думкою виробників, є оптимальним для застосування у хірургічній стоматології. Такий реконструктивний імплантаційний матеріал застосовується за наявності переломів та кісткових дефектів локалізованих у проекції фронтального синуса і орбіти, дна і медіальної стінки орбіти, тіла та

альвеолярних відростків щелеп у чистому вигляді та у комбінації із аутологічною «кістковою стружкою». За даними отриманими при клінічному використанні таких біодеградуючих полілактидних матеріалів для заміщення кісткових дефектів верхньої та середньої зон лицевого скелету, що витримують переважно статичне навантаження можна зробити висновок про ефективність їх застосування (відсутність ускладнень та скарг у пацієнтів). Застосування матеріалу на нижній щелепі можливе, але не рекомендоване через його недостатню механічну міцність у ділянках із динамічним навантаженням [80, 179, 208].

Окрім позитивних властивостей недоліком більшості біорезорбуючих композитів є їх низька остеоінтегративна активність. Для покращення інтеграції резорбуючих полімерних матеріалів з кістковою тканиною і підвищення її репаративних властивостей до складу полілактиду вводять синтетичні фосфати кальцію, які створюють нові можливості отримання біорезорбуючих композитів [106, 191, 217].

Посилення остеоінтегративних властивостей синтетичних біорезорбуючих полімерних біоматеріалів досягають шляхом надання матеріалам пористої структурної будови із оптимальним розміром пор (приблизно 100-200 мкм), що створює умови для вrostання та функціональної перебудови кісткової тканини у присутності резорбуючого полімеру. Для покращення остеоінтегративних біологічних властивостей високомолекулярного полілактида (ПЛ) використовують метод створення пор у композиційних матеріалах із використання надкритичного діоксиду вуглецю (НК-СО₂). Даний метод застосовують також до нерезорбуючих полімерів – поліметилметакрилату, поліетилену [102, 123].

Вплив НК-СО₂ на полілактид (ПЛ) приводить до формування пористої поверхні полімеру і до утворення у середині їх структури порожнин розміром 60-200 мкм, що сполучаються між собою та можуть забезпечити ефективне проростання кісткової тканини у імплантований остеопластичний матеріал.

Уведення в склад полімерів кристалів ГАП суттєво не впливає на зміну структури матеріалу внаслідок впливу HCl-CO_2 [63].

На сьогоднішній день вченими активно досліджуються різні методи отримання мікрочастин біорезорбуючих полімерів заданого хімічного складу і внутрішньої структури за допомогою надкритичних середовищ [8].

Серед представлених на стоматологічному ринку України остеопластичних композитів із полілактидом (ПЛ) можна виділити матеріал «Easy-Graft» («DS Dental», Швейцарія), що використовується у пародонтології, імплантології та щелепно-лицевій хірургії. Це повністю синтетичний матеріал для заповнення дефектів кістки, що складається із гранул β -ТКФ, які покриті тонким шаром швидко резорбуючого співполімеру полілактидної та поліглюкоїдної кислоти (ПЛГК). Основна частина пористих гранул матеріалу (близько 85%) резорбується протягом перших 3 місяців після заповнення дефектів [32, 58, 92, 93, 94, 95].

Експериментальні дослідження біополімерних композитних матеріалів, що проводяться протягом тривалого часу спрямовані на створення нових сучасних композитних аллопластичних матеріалів із необхідними показниками міцності, пористості та швидкості резорбції залежно від потреб стоматології. На основі гісто-морфологічних досліджень заміщення кісткових дефектів різними композитними остеопластичними матеріалами (ГАП + ПЛ (полілактид), ПММА (поліметилметакрилат) + ГАП, матеріалом, що представляє собою кополімер на основі полівінілпіролідону (ПВП), метакрилатестерів (МЕ) та полівінілового спирту (ПВС) + ГАП) у експериментах на кролях, щурах та собаках отримано результати наближені до оптимальних за темпами заміщення штучно створених дефектів кістковим регенератом. Дослідження композиту (ГАП + ПЛ) підтвердили позитивні властивості полілактиду: повну остеоінтеграцію із тканинами ложа пластики, високий остеокондуктивний потенціал, відсутність шкідливого впливу на тканини та бактеріальної контамінації на поверхні остеопластичного матеріалу [25, 75, 106, 114, 207].

Результати клінічного використання та експериментальних досліджень таких матеріалів вказують на перспективність подальшого вивчення особливостей відновлення втрачених кісткових структур за умов використання різних модифікацій композитів на основі полімерів та кальцій-фосфатних аллопластичних матеріалів.

Біополімерні композити, в силу особливостей свого складу та фізико-хімічних властивостей, можуть бути джерелом міграції в прилеглі тканини організму продуктів деградації полімера, а саме: низькомолекулярних фракцій, окремих молекул чи їх комплексів, домішок, що потребує детального аналізу характеру біологічної дії кожного з компонентів.

Оцінювання біологічної дії медичних виробів здійснюється відповідно до державних стандартів [40, 41, 42, 43, 44, 45] і включає тести на генотоксичність, канцерогенність і репродуктивну токсичність; на цитотоксичність *in vitro*; на локальні ефекти після імплантації; на подразнення та сенсibiliзацію; на системну токсичність. Відсутність вищезгаданих ефектів є підставою вважати матеріали біологічно індиферентними.

Висновки

1. У міжнародних електронних та друкованих джерелах літератури широко представлена проблема втрати постійних зубів у осіб молодого та старшого віку, що обумовлена різними чинниками. Сучасні дослідження даної проблеми засвідчують, що більше 50-60% вторинних дефектів зубних рядів виникають через ускладнення каріозного процесу, а також через інші одонтогенні запальні процеси.

2. Клініко-статистичні дослідження із детальним аналізом динаміки і причин втрати постійних зубів по всій території України та у Львівській області включно, є представленими поверхнево та потребують більшої уваги зі сторони наукової спільноти.

3. У вітчизняних та зарубіжних джерелах літератури у достатньо великому обсязі висвітлюються проблеми із якими доводиться зустрічатися

лікаря-стоматологу у пацієнтів з передчасною втратою постійних зубів, прогресуючою атрофією альвеолярних відростків щелеп, суттєвим погіршенням умов для ортопедичної реабілітації із використанням різних систем для дентальної імплантації.

4. Актуальною темою для вивчення протягом останніх 20-30 років у різних науково-популярних джерелах інформації є покращення існуючих та пошук нових аллопластичних (синтетичних) матеріалів із високими остеointegraційними характеристиками та остеокондуктивними властивостями.

5. Експериментальне та клінічне застосування полімерних матеріалів і мінералнаповнених композитів на їх основі у стоматологічній хірургії та власне у дентальній імплантології представлено на високому науковому рівні з інформативними результатами досліджень у різних зарубіжних виданнях і на сьогоднішній день активно розвивається.

Основні положення розділу викладені у наступних публікаціях:

1. Макєєв В.Ф., Застосування полімерних остеопластичних матеріалів у стоматології / В.Ф.Макєєв, М.О.Черпак // Український стоматологічний альманах.- 2013. - № 1. - С.116-119 [73].
2. Макєєв В.Ф. Порівняльна експериментальна оцінка репаративного остеогенезу кісткових дефектів щелеп, заповнених різними остеопластичними біоматеріалами / В.Ф.Макєєв, О.М. Сірий, М.О.Черпак, В.З.Сліпий // Новини стоматології. - 2010. - № 1. – С. 42-45 [73].
3. Черпак М.О. Застосування біополімерних остеопластичних матеріалів у стоматологічній імплантології / М.О.Черпак // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для молодих вчених та студентів): науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К.Д.Дзужильної (Одеса, 14-15 березня 2013 р.): тези доповідей.- Одеса: ОНМедУ, 2013. - С.158 [143].

4. Черпак М.О. Можливості використання остеоластичних матеріалів з полілактидом у передпротезній хірургії за умов атрофії альвеолярних відростків щелеп / М.О.Черпак // Тези доповідей III з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (Київ, 17-18 травня 2013 р.).- Київ, 2013.-С.304-306 [146].
5. Черпак М.О. Передпротезна профілактика атрофії альвеолярних відростків щелеп з використанням біополімерних композитів та кальцій-фосфатних аллопластичних біоматеріалів (огляд літератури) / М.О.Черпак, В.Ф.Макєєв // Український стоматологічний альманах.- 2011.- № 5. - С.94-98 [151].

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Аналіз поширеності та причин видалення постійних зубів. Частота застосування різних типів остеопластичних матеріалів при аугментації та пластиці постекстракційних дефектів щелеп

Аналіз поширеності і причин видалення зубів здійснений на підставі звітної документації по Львівській області від Львівського Обласного Стоматологічного Центра за 2015, 2016 та 2017 роки, а також на підставі вибірки амбулаторних карток (форма 043/о) дітей віком від 9 до 17 років включно та пацієнтів дорослого віку, які звернулися за стоматологічною медичною допомогою у Стоматологічний Медичний Центр ЛНМУ імені Данила Галицького та архівованих історій хвороб щелепно-лицевого відділення Львівської обласної клінічної лікарні.

Вивчення частоти клінічного використання остеопластичних матеріалів зарубіжного та вітчизняного походження, які застосовувалися у стоматологічних установах, як комунальної так і приватної форм власності, здійснювалось методом анкетування із попереднім розпрацювання відповідної анкети клінічно-статистичного опитування (Додаток Б).

2.2 Загальна характеристика і методики досліджень фізико-хімічних властивостей та біологічної дії матеріалу для постекстракційної пластики дефектів та аугментації альвеолярних відростків щелеп на основі біополімерного композиту полілактиду з кальцій-фосфатним компонентом

У процесі виконання науково-дослідної експериментальної роботи обґрунтовано склад, розроблено та досліджено вітчизняний матеріал, що представляє собою сучасний аллопластичний (синтетичний) мінерал-полімерний композит, який у галузі дентальної імплантології та остеопластики може бути

використаний для заміни втрачених кісткових структур, а також у разі надання йому відповідної структури та форми, як перспективний матеріал для виготовлення мембран направленої тканинної регенерації та для хірургічного лікування травм лицевого скелету (остеосинтезу). Матеріал за своїм складом та можливостями клінічного використання є схожий з типовими аналогами – імплант-системами та остеопластичними матеріалами виробництва компаній «DS Dental», «Synthes» (Швейцарія), «Stryker», «Osteomed» (США) із вмістом близьких до мінерального компоненту кісткової тканини синтетичних фосфатів кальцію (ГАП і ТКФ) та/або біодеградабельного полімерного компоненту, а саме полілактиду, полігліколіду (ПЛ, ПЛГК). При опрацюванні даного біокомпозиту, було сформульовано чітке завдання - забезпечити близький до оптимального склад основних компонентів у ньому для застосування матеріалу у якості кісткового замітника в дефектах альвеолярних відростків верхньої та нижньої щелеп різного об'єму та локалізації залежно від варіативності клінічних ситуацій в умовах несприятливих для здійснення дентальної імплантації та ортопедичного лікування.

Біокомпозит містить у своєму складі штучний порошок ГАП та β -ТКФ із визначеною величиною розміру частинок у межах 200 – 400 мкм, а тому близький за своєю хімічною структурою до мінеральної речовини кісткової тканини, володіє остеокондуктивними властивостями, а додаткове введення до складу кальцій-фосфатного компоненту полілактиду дозволяє якісно покращити показники відновлення втрачених структур та перебіг інтеграції матеріалу із тканинами ложа місця пластики, що зумовлено відсутністю умов для бактеріальної контамінації на поверхні гранул композиту та наявності можливостей для регулювання прогнозованого терміну резорбції основної частини остеопластичного матеріалу у просвіті кісткового дефекту за допомогою допоміжних речовин у складі композитного матеріалу. Оригінальна біодеградабельна поверхня та структура мінералполімерного композиту орієнтована на повну інтеграцію з кісткою, яка його оточує, не зумовлюючи

шкідливого впливу на тканини протягом усього періоду резорбції частинок остеопластичного матеріалу.

Основними властивостями складових компонентів розробленого мінерал-полімерного біокомпозитного матеріалу є:

- висока сорбційна здатність частинок ГАП та β -ТКФ у складі композиту;
- забезпечення початкової мінералізації новоутвореної кістки за рахунок фізико-хімічної репреципітації звільненого з матеріалу кальцію та фосфатів, що адсорбуються остеоїдом;
- утворення міцного хімічного зв'язку частинок ГАП та β -ТКФ з структурою кістки;
- відповідність механічно-структурним вимогам, що зумовлено використанням гідроксиапатиту (ГАП) із щільністю близько $3,0 \text{ г/см}^3$ та внаслідок структурної щільності аморфного полімеру - полілактиду (ПЛ), що дорівнює $1,25 \text{ г/см}^3$, а цей показник лише незначно поступається кристалічному ПЛ із щільністю приблизно $1,28 - 1,29 \text{ г/см}^3$, та перевищує показники біостабільних полімерів – ПММА ($1,13 - 1,19 \text{ г/см}^3$), ПЕ ($0,95-0,96 \text{ г/см}^3$), ПП ($0,91 \text{ г/см}^3$);
- створення несприятливих умов для бактеріальної контамінації на поверхні гранул композиту завдяки утворенню полілактидного захисного шару;
- відсутність будь-якого токсичного впливу на біологічні тканини організму мінерал-полімерних компонентів композиту.

Для оцінки фізико-хімічних властивостей запропонованого остеопластичного біокомпозитного матеріалу застосовані наступні методи дослідження:

1. Спектральне дослідження у інфрачервоній (ІЧ) ділянці спектру взаємодії кальцій-фосфатного матеріалу з полілактидом для аналізу спектральних характеристик полілактидів та кальцій-фосфатного синтетичного матеріалу [33]. Дослідження проводили за допомогою інфрачервоного ІЧ-Фур'є спектрометра Tensor 27 (Bruker, Німеччина) в інтервалі від 4000 до 400 см^{-1} .

Оптичну густину (А) взірців визначали як десятковий логарифм оберненої величини пропускання (Т):

$$A = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right)$$

де:

$$T = I/I_0$$

I_0 – інтенсивність випромінювання, падаючого на речовину;

I - інтенсивність випромінювання, що пройшло крізь речовину.

Взірці полілактидів попередньо розчиняли в хлороформі (1% розчин): у мірну колбу ємністю 10 мл поміщали 0,1 г полілактиду та розчиняли у 10 мл хлороформа. Одержаний взірець поміщали у кювету товщиною шару 0,1 мм і записували спектри поглинання за допомогою ІЧ-Фур'є спектрометра. Поглинання розчинника компенсували шляхом поміщення у канал порівняння аналогічної кювети, яка містила хлороформ.

Взірці Біоміну ГТ-300 та композитів на їх основі попередньо поміщали у агатову ступку у кількості від 1 мг до 2 мг, розтирали з 200-400 мг порошком калію броміду до однорідності, спресовували у диски (таблетки) (тиск 800 МПа) у вакуумі, записували спектри поглинання за допомогою ІЧ-Фур'є спектрометра.

2. Дослідження часу вивільнення іонів кальцію з кальцій-фосфатного матеріалу (ГАП та β -ТКФ) та з композиту на його основі, що проводилось методом кондуктометрії, який полягає у визначенні питомої електропровідності поміщених у воду взірців матеріалу, а в даному дослідженні у ємність з водою поміщали кальцій-фосфатний синтетичний матеріал (Біомін ГТ-300) з частками різного розміру (дрібнодисперсної фракції з розміром 3-8 мкм і крупнодисперсної фракції часток розміром від 70 до 500 мкм) та мінерал-полімерний біокомпозит

[34]. Дослідження виконувалось з використанням кондуктометра моделі - Conductivity Module 856 (Metrohm, Швейцарія).

3. Дослідження розміру часток матеріалу проводили методом світлової мікроскопії із використанням окуляр-мікрометричної шкали. У відповідності до вказаного методу близько 0,01г досліджуваного зразка поміщали на предметне скло, додавали 1 краплю 0,3% розчину полівінілового спирту, суспендували, а потім скляною паличкою обережно рівномірно розподіляли по площині з розміром 15x15мм та аналізують під мікроскопом розмір та форму часток [35]. Для дослідження використовували оптичний мікроскоп моделі Optika B600 (Optika SRL, Італія), який оснащено окуляр-мікрометричною шкалою та системою вимірювання розміру часток і автоматичного фотографування (візуалізації зображення).

4. Дослідження товщини полілактидної оболонки у композитах проводили шляхом визначення кількості полілактиду у зразку композиту з використанням мікроелементного аналізу за вмістом у композиті вуглецю на одиницю маси композиту методом сухого спалювання в потоці кисню при температурі 950-1000°C [25, 36].

Масу полілактиду (m_p) у зразку композиту розраховували за формулою:

$$m_p = \frac{c_1}{0.5436 \cdot (100 - c_1)}$$

де:

c_1 - вміст вуглецю у композиті, %;

0,5436 - коефіцієнт перерахунку вуглецю у полілактиді.

Товщину ($h_{сер.}$) полілактидної оболонки у композитах розраховували за формулою:

$$h_{сер} = \frac{m_p \cdot \rho_p}{n_c \cdot S_c}$$

де:

m_p - маса полімеру (полілактиду) у зразку композиту, г

ρ_p - густина полімеру (полілактиду), г/см³;

n_c - кількість частинок в 1 грамі композиту, шт.;

S_c - площа поверхні середньої частинки композиту, см².

Для оцінки біологічної дії (індиферентності) властивостей запропонованого остеопластичного біокомпозитного матеріалу застосовані наступні методи дослідження:

1. Дослідження цитотоксичної дії відповідно до вимог стандарту ДСТУ EN ISO 10993-1:2015, зокрема, частина 5. Випробовування на цитотоксичність *in vitro* [40, 42]. Об'єктами досліджень були кальцій-фосфатний матеріал «Кергап» (Біомін-ГТ) і біосумісний мінерал-полімерний остеопластичного композит (БПК). Для досліджень відбирали еякуляти бугаїв таких фізіологічних характеристик: об'єм 2 - 4 мл, концентрація сперміїв 1,0 - 1,2×10⁹ клітин /мл, кількість живих статевих клітин 80 - 85 %. Для оцінювання і характеристики дії БПК та Кергапу еякуляти ділили на частини: контрольну та дослідні. Для розрахунку дози досліджуваних матеріалів в культурі клітин виходили з того, що для людини в середньому використовується 500 мг синтетичного (аллопластичного) матеріалу, т.т. 8 мг/кг (мг/л; норма). Тому, у дослідні зразки додавали БПК та Кергап з розрахунку 8 мг/кг (мг/л; норма) та в 5 раз менше (1,6 мг/л) і в 5 раз більше (40 мг/л) норми. Визначали: дихальну активність (*ex tempore*) у фосфатно-сольовому буфері (ФСБ; NaCl–0,8 г, KCl–0,02 г, Na₂HPO₄– 0,11 г, KH₂PO₄– 0,02 г, MgCl₂– 0,01 г, H₂O до 100 мл) – полярографічно (нг-атом O₂/0,1 мл сперми (С)×хв) у термостатованій комірці (температура 38,5°C) об'ємом 1,0 мл [69]; відновну здатність -

потенціометрично ($mV/0,1 \text{ мл } C \times x_v$) з використанням закритих мікроелектродів, які вставляли в полярографічну комірку [155]; активність сукцинатдегідрогенази (СДГ; од) з використанням 2,3,5-трифенілтетразолію хлористого і цитохромоксидази (ЦХО; од) з реактивом «наді» [153]; виживання спермій (год) до припинення прямолінійного поступального руху в збереженій за температури $2 - 5^\circ\text{C}$ розрідженій лактозо–жовтковим розбавником спермі.

2. Дослідження сенсibiliзуючої дії відповідно до вимог стандарту ДСТУ EN ISO 10993-1:2015, зокрема, ДСТУ ISO 10993-10:2004 Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 10. Випробування на подразнення та сенсibiliзацію [40, 44].

Встановлення алергенних властивостей біополімерного остеопластичного композиту (БПК) проводили на базі ЦНДЛ та лабораторії промислової токсикології ЛНМУ імені Данила Галицького. Для експерименту брали 20 мурчаків білої масті віком 3-3,5 місяці і масою тіла 280-350 г, які утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького при температурі $19,0-20,5^\circ\text{C}$ в умовах природного світлового циклу на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води та їжі. Під час проведення досліджень на тваринах дотримувались принципів біоетики, законодавчих норм та вимог згідно з положеннями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей”

Алергенну дію витяжки БПК проводили згідно методичних вказівок “Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы” з використанням водної витяжки з полімера. [124]. Для цього БПК заливали фізіологічним розчином у співвідношенні 1 г до 10 см^3 та витримували в термостаті за температури $37 \pm 2^\circ\text{C}$ упродовж 30 діб відповідно до методичних вказівок [113]. В експерименті було використано дві групи мурчаків (по 10 тварин кожна) світлої масті масою 280-350 г. Тварин розділили на 2 підгрупи (контрольна і дослідна), які включали по 10 особин. Сенсibiliзацію проводили за методом О.Г. Алексєєвої, А.І.Петкевич [2] шляхом

внутрішньошкірного введення 200 мкг БПК розведеного в 0,02 мл розчинника (фізіологічний розчин) в шкіру зовнішньої поверхні вуха тварини. Контрольним тваринам вводили по 0,02 мл розчинника. Через 10 діб додатково наносили 20 аплікацій на попередньо депільовану ділянку бокової поверхні тулуба у розведенні 1:100. Ступінь сенсibiliзації встановлювали після постановки внутрішньошкірних проб в розведеннях: 1:100, 1:200. Вираженість алергічної дії препарату встановлювали у порівнянні з контролем, за інтенсивністю місцевої гіперемії, набряку, наявності ерозій та некрозу тканин. Реакцію організму оцінювали шляхом візуального огляду поверхні шкіри (діаметр ерітеми, інфільтрат чи набряк в місці інюкуляції або генералізований) на місці введення проб через 20-30 хв., 4-5 год та 24 год. після введення і за результатами клінічних та алергічних тестів.

Визначали зміни показників периферійній крові (лейкоцитів та лейкоцитарну формулу) [64]. На основі лейкоцитарної формули проводили обчислення співвідношення окремих популяцій лейкоцитів, які можуть бути використані в якості загальної характеристики клітинних реакцій неспецифічного і специфічного захисту організму. Враховували гематологічні індекси: індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів (ІСЛМ), що вказує на наявність взаємодії ефекторної та афекторної ланок імунної відповіді; індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення нейтрофілів та еозинофілів (ІСНЕ), що характеризують роль кожного компонента мікрофагальної та макрофагальної системи захисту організму [79]. Проводили такі алерготести [103]: реакція специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ), яка основана на зміні сенсibiliзованих клітин при дії специфічного алергену і зв'язана з включенням комплекменту в реалізацію формування імунного комплексу на поверхні клітин, який призводить до їх пошкодження і лізису; реакція специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ) базується на ефекті посилення склеювання клітин крові при додаванні до неї специфічного алергену, що є однією з перших фаз специфічної алергенної реакції клітин крові; показник

пошкодження нейтрофілів (ППН) відображає підсилення їхньої рухливості під впливом алергену і слугує для оцінки ранньої фази алергічної реакції клітин крові. Для визначення вмісту загального імуноглобуліну Е в сироватці крові використовували тест-систему IgE-ІФА виробництва ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна. Отримані дані виражали у відсотках і в абсолютних одиницях у перерахунку на 1 літр крові ($10^9/\text{л}$), (г/л). Достовірність отриманих змін оцінювали з використанням t-критерію Стюдента.

2.3 Опрацювання моделі операційного втручання з метою порівняльної оцінки та вивчення остеointegraційних властивостей остеопластичних матеріалів у експерименті

Дослідження особливостей впливу остеопластичних матеріалів на репаративні процеси вивчали на моделі дірчастих наскрізних дефектів нижньощелепної кістки та склепіння черепа в експерименті проведеному на 36 кролях породи «Білий велетень», масою 2,9 – 3,5 кг та 18 щурах лінії Вістар, масою 270–350 г на початковому (попередньому) етапі досліджень. Всі піддослідні тварини отримані з віварію Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького, де утримувались згідно із Санітарними правилами по облаштуванню, обладнанню та утриманню експериментально-біологічних клінік (віварію), отримували стандартний харчовий раціон. Експериментальне дослідження на лабораторних тваринах проводилось у відповідності до закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», Директиви Ради Європи 2010/63/EU та положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях [173, 175].

Операційні втручання здійснювали за наступною методикою. Безпосередньо перед втручанням проводили підготовку операційного поля – обстригали шерсть ділянки кута і гілки нижньої щелепи з обох боків та області склепіння черепа,

ізолювали ділянки втручання. Під кетаміновим наркозом в асептичних умовах виконували розріз за нижнім краєм та в ділянці кута нижньої щелепи, пошарово розсікали м'які тканини, тупо відшаровували окістя та оголювали кортикальний шар кістки. Після створення доступу до поверхні кістки за допомогою портативної бормащини, фізіодиспенсера формували наскрізні дірчасті дефекти діаметром 0,5 см (5 мм) у відповідності до топографо-анатомічних особливостей будови щелеп піддослідних тварин (рисунок 2.1). У щурів отриманих для експерименту розмір дефектів становив 0,35 см (3,5 мм). З метою обов'язкового уникнення руйнування кісткових структур дотримувались оптимальної швидкості від 500 – 800 об./хв. за умов проведення додаткового водяного охолодження кісткової поверхні. Штучно створені кісткові дефекти заповнювали вибраними для дослідження остеопластичними матеріалами. Контрольні дефекти самостійно заповнювались кров'яним згустком. Рани м'яких тканин пошарово ушивались наглухо та обколювались розчином антибіотика.

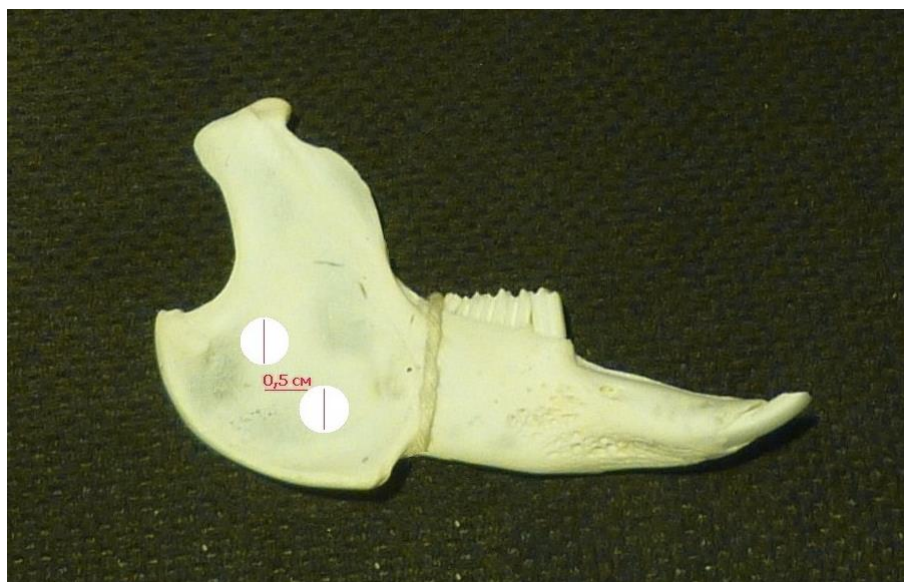


Рисунок 2.1 - Схематично-демонстративна візуалізація ділянок розташування штучно створених наскрізних дірчастих кісткових дефектів нижньої щелепи (зовнішня поверхня тіла, кута і гілки щелепи)

Формування дірчастих наскрізних дефектів тім'яної кістки піддослідних тварин здійснювалось з використанням кулястих борів та трепанів. Дотримуючись анатомічних особливостей будови склепіння черепа кроля, механічно та вручну було утворено по 2 колових отвори з діаметрами близько 1,0 см (10 мм) у кожної з тварин (рисунок 2.2).

На початковому етапі досліджень для визначення особливостей впливу полімерних матеріалів на тканини ложа пластики в експерименті на білих щурах було застосовано у якості остеопластичного полімерного матеріалу – біоінертний кополімер на основі полівінілпіролідону (ПВП), метакрилатестерів (МЕ) та полівінілового спирту (ПВС) у комбінації з гідроксиапатитом (ГАП). Аналіз отриманих результатів зумовив вибір біодеградабельного полімерного компоненту – полілактиду (ПЛ), як важливого складника для розробки та дослідження запропонованого біополімерного композиту.

Предметом основного порівняльного експериментального дослідження слугували остеопластичні матеріали «Коллапан-Л», «Кергап» (Біомін-ГТ) та запропонований біополімерний композит (БПК), як у серіях дослідів на нижніх щелепах, так і за умов формування дефектів склепіння черепа піддослідних кролів.

Для проведення досліджень за умов імплантації матеріалів у нижньощелепну кістку – 24 тварини виділені для експерименту були поділені на 4 групи (по 6 кролів у кожній групі) залежно від планових термінів виведення тварин з експерименту. Для імплантації у дефекти склепіння черепа було відібрано 12 піддослідних кролів, що перебували у 2-х експериментальних групах, із урахуванням термінів запланованого виведення їх з проведеного дослідження.



Рисунок 2.2 - Схематично-демонстративна візуалізація ділянок розташування штучно створених наскрізних дірчастих кісткових дефектів склепіння черепа (тім'яна кістка) та нижньої щелепи (внутрішня поверхня тіла, кута і гілки щелепи), підготовлених до імплантації вибраними для дослідження остеопластичними матеріалами

Тварин у випадку закриття дефектів нижньої щелепи виводили з дослідження шляхом передозування кетаміну через 21, 30, 60 та 90 діб після операції, а при дефектах тім'яної кістки через 6 (181 добу) та 8 місяців (236 діб) після проведеної пластики. Нижні щелепи та тім'яні кістки тварин видаляли і після макроскопічного дослідження фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, проводили декальцинацію 10% розчином трилону-Б на боратному буфері (рН=7,2), зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та заливали у парафін. З кожного парафінового блоку за допомогою мікротома виготовляли гістологічні зрізи товщиною близько 10 мкм, які фарбували гематоксилін-еозином.

2.4 Клінічні спостереження за піддослідними тваринами, макроскопічні, рентгенологічні, морфометричні та гістологічні дослідження репаративних процесів в місцях імплантації остеопластичних біоматеріалів

При клінічному спостереженні за піддослідними тваринами звертали увагу в динаміці на їх поведінку та активність, ставлення до їжі, наявність і вираженість запальних реакцій в навколощелепних м'яких тканинах, а також на терміни загоєння операційних ран. У перший тиждень безпосередньо після втручання така перевірка стану операційних зон у тварин здійснювалась кожен календарну добу. Спостереження проводилось протягом усього терміну перебування піддослідних тварин у віварії і завершувалось з плановим виведення їх з експерименту.

Видалені нижні щелепи та тім'яні кістки кролів підлягали макроскопічному дослідженню. Макроскопічне дослідження здійснювали шляхом візуальної та пальпаторної оцінки регенерату. Проводили оцінювання його - форми, кольору, щільності, а також співвідношення із навколишніми тканинами.

Рентгенологічні дослідження здійснювали на попередньо резектованих нижніх щелепах експериментальних тварин контактним способом за допомогою рентгенівського апарату EDR-750-B при режимах роботи: KV-30-38; SEK-0.002-0.006; MA-25 на рентгенівській плівці «Kodak». Після цього проводили рентгенографію отриманих кісткових фрагментів склепіння черепа з дефектами. На оглядових рентгенограмах вивчали щільність новоутвореного регенерату у місцях заповнення кісткових дефектів остеопластичними біоматеріалами, а також особливості рентгенологічних ознак в оточуючій дефект кістці. Оцінювали характер відновлення структури кістки залежно від термінів втручання та використаного для імплантації кістково-пластичного матеріалу. Рентгенологічну інтерпретацію і порівняльний аналіз процесів остеорегенерації в ділянці штучно створених післяопераційних кісткових дефектів виповнених досліджуваними матеріалами проводили шляхом візуального порівняння щільності кісткового

регенерату з навколишніми симетричними ділянками неушкодженої щелепної кістки на всіх отриманих нами оглядових рентгенограмах.

Репаративні процеси у ділянках імплантації остеопластичних біоматеріалів вивчали на гістологічних препаратах у динаміці методом світлової мікроскопії на світловому оптичному мікроскопі моделі МБР–1Е при збільшенні: 8х10, 10х20, 15х20, 8х40, 10х40 разів. Мікрофотознімки виконувались за допомогою цифрової фотокамери DC 5327 (5.1 m.p.).

Метою дослідження гістологічних препаратів була оцінка особливостей структурної організації утвореного регенерату та стану кістки навколо штучно створеного дефекту після його пластики. Критеріями порівняльного оцінювання перебігу репаративного остеогенезу були характеристики гістоморфологічних змін, які спостерігалися в ділянці дефектів кісткової тканини на різних етапах формування регенерату. Нами враховувались темпи утворення клітинно-волокнистої остеогенної тканини; терміни появи і об'єми остеїдних і фіброзних кісткових структур, їх відношення до м'яко-тканинного компоненту в різні терміни експерименту; темпи формування і диференціації структур новоутвореної кістки.

За допомогою окулярних вставок з вимірювальними сітками для цитогістостереометричних досліджень за Автандиловим Г.Г. (1990 р.) здійснювались морфометричні дослідження. Вибраним об'єктом для проведення морфометричного дослідження були складові компоненти новоутвореного кісткового регенерату, які підраховували у відсотковому відношенні на одиницю площі регенерату в трьох зрізах кожного блоку. За одиницю площі регенерату був великий квадрат стереологічної окулярної сітки, який містить 100 вузлових точок, що приймалися за 100% площі регенерату. Вимірювання долі об'ємних відношень імплантованого матеріалу (у %) та сполучної, кісткової тканин в складі регенерату кістки проводили за допомогою визначення кількості точок окулярної сітки, які випадково співпали з компонентами наявного регенерату. Дана методика проведення морфометрії дозволяє математично визначити динамічні

зміни в процесі перебудови (біодеградації) імплантованого остеопластичного матеріалу та особливості перебігу репаративного остеогенезу в дефектах щелеп.

Отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Ст'юдента. Різниці у результатах з величиною $p < 0,05$ вважали достовірними.

2.5 Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження

Статистичний аналіз числових результатів дослідів проводили методами математичної статистики. Результати наведені у формі середньої, меж довірчого інтервалу ($\pm \Delta x$) та вибіркового стандартного відхилення ($M \pm m$).

Для статистичної обробки використано параметричний t-критерій Ст'юдента із застосуванням програмного пакету для статистичної обробки даних Microsoft Excel, а також програмного пакету OriginPro для обробки графічної інформації. Достовірними вважали результати за умови $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

**ЧАСТОТА ВИДАЛЕННЯ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ДОРΟΣЛИХ І ОСІБ
МОЛОДОГО ВІКУ ТА ПОШИРЕНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ
ПЛАСТИКИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКА, ЯК МЕТОДУ
ПРОФІЛАКТИКИ ЙОГО АТРОФІЇ**

Аналіз частоти видалення постійних зубів здійснений нами за статистичними даними Львівського обласного Стоматологічного Центра за 2015 – 2017 рр. по Львівському регіону, наведений у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Частота видалення постійних зубів за даними Львівського Обласного Стоматологічного Центра за 2015 – 2017 рр. по Львівському регіону

Місто/Область	2015		2016		2017	
	п	%	п	%	п	%
м. Львів	78873	24.9%	76788	25,4%	60535	19,9%
Міське населення (міста області з населенням більше 20.000 осіб., без м. Львова)	46125	14,7%	46819	15,5%	56959	18,6%
Сільське населення (містечка та смт по районах обл.)	190838	60,4%	178756	59,1%	188041	61,5%
Львівська область (включно з м. Львів)	315836	100%	302363	100%	305535	100%

За представленими даними в табл. 3.1., визначено, що за кількістю видалених зубів за період часу з 2015 по 2017 роки – показники є стабільними, але із деякими не суттєвими коливаннями у кількості за роками спостереження (2015 р. – 315836, 2016 р. – 302363, 2017 р. – 305535). За всіма роками спостереження виявлено значне переважання числа видалених зубів серед сільського населення, що складає у 2015 р. – 60,4%, у 2016 р. – 59,1%, та у 2017 – 61,5% порівняно з населенням м. Львова та інших великих міст області із населенням понад 20.000 осіб., і за роками спостереження число видалених постійних зубів не має тенденції до зменшення.

Певне зменшення частоти видалення зубів спостерігається серед мешканців м. Львова, а саме із 24,9% у 2015 р. та 25,4% у 2016 до 19,9% у 2017 р., що можливо пояснити певною тенденцією до покращення профілактичних стоматологічних заходів серед дітей та осіб молодого віку у обласному центрі. Проте спостерігається тенденція до збільшення кількості видалення постійних зубів серед мешканців міст із населенням понад 20.000 осіб., а саме: у 2015 р. – 14,7%, у 2016 – 15,5% та у 2017 р. – 18,6%.

Основними та найбільш розповсюдженими причинами видалення зубів є ускладнення каріозного процесу, а також захворювання пародонта. І якщо можливість використання остеопластичних матеріалів при видаленні зубів із приводу пародонтиту II–III ст. хоча і є можливим, але залишається проблематичним, то уведення матеріалу в лунку видаленого зуба із приводу ускладнень каріозного процесу, є цілком можливим та навіть показаним за відсутності видимих запальних явищ у кістковій тканині.

Саме тому, нами здійснений аналіз причин видалення постійних зубів залежно від характеру патології, а саме з приводу ускладнень каріозного процесу або внаслідок розвитку хвороб пародонта, який наведений у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Причини видалення постійних зубів за даними Львівського Обласного Стоматологічного Центра у пацієнтів дорослого віку по Львівському регіону за 2015 – 2017 рр. (міста, містечка, смт області та м. Львів)

Звітний рік	Причини видалення зубів		м. Львів	Міське населення (без м. Львів)	Сільське населення (містечка, смт)	Разом по Львівській області	Всього видалено зубів
2015	З приводу ускладнення каріозного процесу	п/ %	53401/ 23,98**	35552/ 15,97**	133709/ 60,05**	222662/ 100,0	298609 100%
		%	17,88*	11,91*	44,78*	74,57*	
	З приводу захворювань пародонту	п/ %	22285/ 29,34**	8760/ 11,54**	44902/ 59,12**	75947/ 100,0	
		%	7,46*	2,93*	15,04*	25,43*	
2016	З приводу ускладнення каріозного процесу	п/ %	53679/ 24,91**	37979/ 17,62**	123839/ 57,47**	215497/ 100,0	286350 100%
		%	18,75*	13,26*	43,25*	75,26*	
	З приводу захворювань пародонту	п/ %	20785/ 29,33**	8032/ 11,34**	42036/ 59,33**	70853/ 100,0	
		%	7,26*	2,80*	14,68*	24,74*	
2017	З приводу ускладнення каріозного процесу	п/ %	41071/ 18,96**	43742/ 20,20**	131778/ 60,84**	216591/ 100,0	289023 100%
		%	14,22*	15,13*	45,59*	74,94*	
	З приводу захворювань пародонту	п/ %	16263/ 22,46**	10252/ 14,15**	45917/ 63,39**	72432/ 100,0	
		%	5,63*	3,55*	15,88*	25,06*	

* - % видалених зубів по відношенню до загальної кількості;

** - % видалених зубів по відношенню до кількості видалених зубів залежно від патології

Виявлено, що характерною ознакою розподілу між двох основних причин щодо видалення зубів є те, що провідною причиною було саме видалення постійних зубів з приводу ускладнень каріозного процесу, порівняно із видаленням зубів з приводу пародонтиту і це є характерним для всього Львівського регіону та для всіх років дослідження.

Так у 2015 р. з приводу ускладнень каріозного процесу видалено 74,57% постійних зубів, проти 25,43% видалених з приводу пародонтиту. Подібна ситуація щодо видалення зубів спостерігається і в 2016 р. – 75,26% з приводу ускладнень каріозного процесу, проти 24,74% видалень з приводу хвороб пародонта, а також в 2017 р. – 74,94%, проти 25,06%.

Для всіх років спостереження характерним було переважання числа видалених зубів серед сільського населення, як в групах видалень з приводу ускладнень каріозного процесу – від 60,84% до 57,47%, так і в групах видалень з приводу хвороб пародонта – від 63,39% до 59,12%, якщо проводити порівняння із особами, що проживають у містах.

Критично важливим є вік хворого у період видалення постійних зубів, так як саме від цього залежить можливість і швидкість розвитку вторинних деформацій, яким могла би запобігти остеопластика лунки видаленого зуба.

Нами визначені причини видалення постійних зубів у пацієнтів до 17 років включно по Львівському регіону за 2015 – 2017 рр., а за причини видалення згідно обліково-звітної документації були прийняті наступні – з приводу ускладнень каріозного процесу та з ортодонтичною метою. Отримані дані наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Причини видалення постійних зубів за даними Львівського Обласного Стоматологічного Центра у пацієнтів до 17 років включно по Львівському регіону за 2015 – 2017 рр. (міста, містечка, смт області та м. Львів)

Звітний рік	Причини видалення зубів		м. Львів	Міське населення (без м. Львів)	Сільське населення (містечка, смт)	Разом по Львівській області	Всього видалено зубів
2015	З приводу ускладнення каріозного процесу	п/ %	2793/ 21,49**	735/ 5,66**	9469/ 72,85**	12997/ 100,0	17227 100%
		%	16,21*	4,27*	54,97*	75,45*	
	З ортодонтичною метою	п/ %	1185/ 28,01**	287/ 6,79**	2758/ 65,20**	4230/ 100,0	
		%	6,88*	1,67*	16,0*	24,55*	
2016	З приводу ускладнення каріозного процесу	п/ %	1847/ 16,15**	503/ 4,40**	9086/ 79,45**	11436/ 100,0	16013 100%
		%	11,53*	3,14*	56,74*	71,42*	
	З ортодонтичною метою	п/ %	1222/ 26,70**	314/ 6,86**	3041/ 66,44**	4577/ 100,0	
		%	7,63*	1,96*	18,99*	28,58*	
2017	З приводу ускладнення каріозного процесу	п/ %	1952/ 16,55**	494/ 4,19**	9345/ 79,26*	11791/ 100,0	16512 100%
		%	11,82*	2,99*	56,60* *	71,41*	
	З ортодонтичною метою	п/ %	1249/ 26,46**	271/ 5,75**	3201/ 67,79**	4721/ 100,0	
		%	7,56*	1,65*	19,39*	28,59*	

* - % видалених зубів по відношенню до загальної кількості;

** - % видалених зубів по відношенню до кількості видалених зубів залежно від патології.

За даними наведеними у таблиці 3.3. визначено серед усіх видалених постійних зубів у осіб до 17 років у 2015 р., що 75,45% (12997 зубів) склали зуби видалені з причин ускладненого карієсу і 24,55% (4230 зубів) за ортодонтичними показаннями. Визначено, що подібна ситуація склалася і в 2016 р., у якому кількість видалених постійних зубів з приводу ускладненого карієсу сягнула 71,42% (11436 зубів), проти 28,58% (4577 зубів) видалених з ортодонтичною метою, а також і в 2017 р. – 71,41% (11791 зубів) видалень з приводу ускладнень каріозного процесу, проти 28,59% (4721 зубів) видалених постійних зубів за ортодонтичними показаннями.

Звертає на себе увагу переважання молодих осіб до 17 років включно, які проживають у сільській місцевості, видалення зубів у яких відбулось з приводу ускладнень каріозного процесу: у 2015 р. – 72,85% видалень постійних зубів у мешканців сільських районів, проти 27,15% міського населення; у 2016 р. – 79,45%, проти 20,55%, відповідно; у 2017 р. – 79,26%, проти 20,74%, відповідно.

Ні в одному із цих спостережень не зафіксовано надання такої медичної допомоги, як остеопластика лунки видаленого зуба, що є в край важливим для осіб молодого віку з огляду на перспективу проведення дентальної імплантації таким пацієнтам у майбутньому.

Акцентуючи увагу на осіб молодого віку, яким видалялися постійні зуби, що без сумніву є недоліком профілактики основних стоматологічних захворювань і видалення яких у майбутньому може призвести до розвитку вторинних деформацій без відповідних профілактичних заходів, якими могла би бути остеопластика лунки видаленого зуба із подальшою перспективою дентальної імплантації, нами здійснений аналіз частоти виявлень дефектів зубних рядів у осіб 9-17 років за зверненнями у Стоматологічний медичний центр ЛНМУ ім. Данила Галицького (рисунок 3.1).

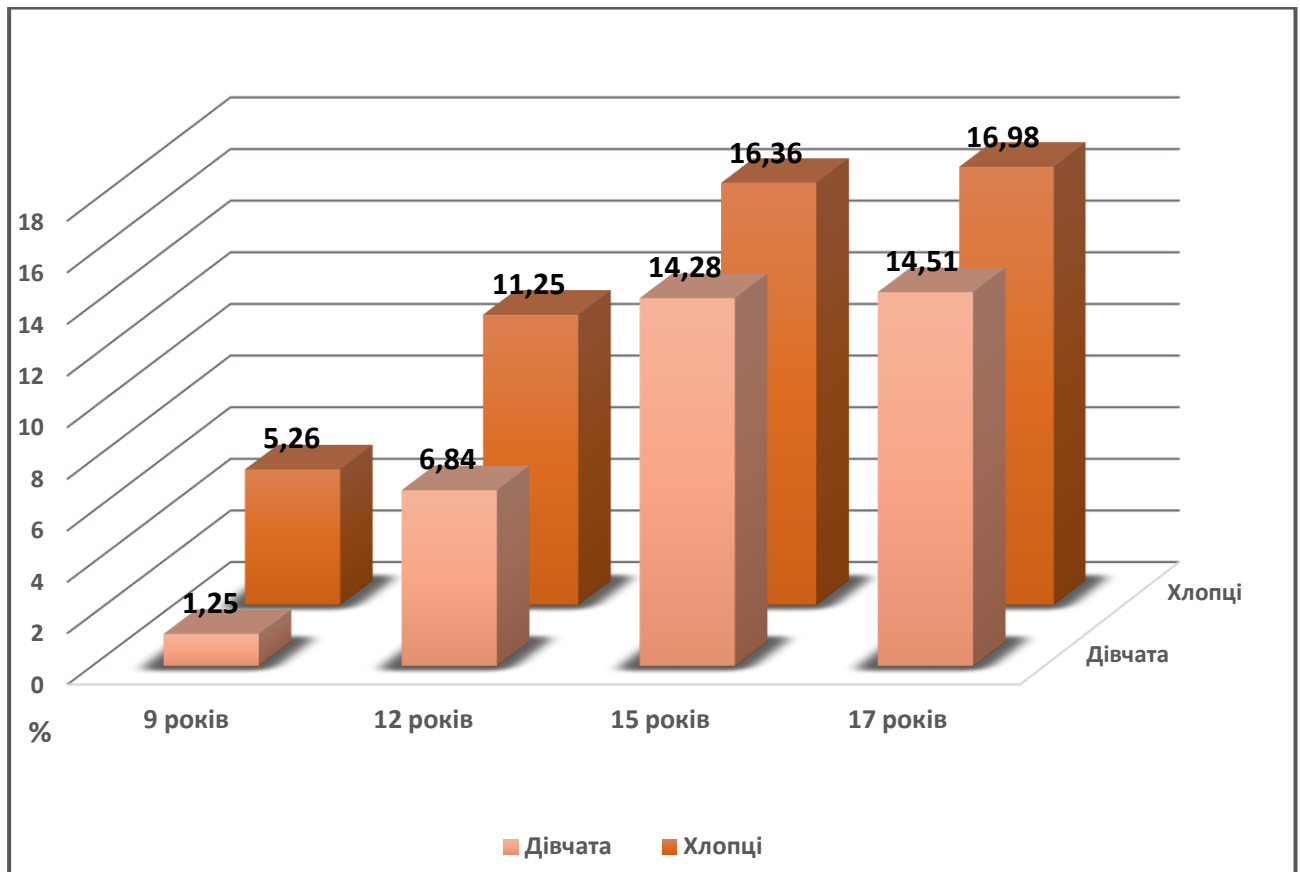


Рисунок 3.1 – Поширеність видалення зубів у осіб 9-17 років за даними Стоматологічного медичного центру ЛНМУ ім. Данила Галицького (%)

Аналіз звітної-облікової документації (історій хвороб) засвідчив наступне – визначено суттєве зростання поширеності дефектів зубних рядів з віком пацієнтів. Так, у дівчат в діапазоні від 9 до 17 років, кількість осіб із дефектами поступово збільшується з $1,25 \pm 0,67\%$ до $14,51 \pm 1,14\%$, ($p < 0,001$), у хлопців відповідно з $5,26 \pm 0,72\%$ до $16,98 \pm 1,23\%$, ($p < 0,001$). У хлопців в усіх вікових групах спостерігаються вищі показники у порівнянні з дівчатами. Проте, якщо у вікових групах 15–17-ти річних різниця є несуттєвою, то у 12-ти річному віці частота виявлених дефектів у хлопців є майже вдвічі вищою за дівчат, відповідно $11,25 \pm 1,34\%$ проти $6,84 \pm 0,81\%$, ($p < 0,05$), а у групі 9-ти річних ця різниця є більшою в 4 рази: $5,26 \pm 0,72\%$ проти $1,25 \pm 0,67\%$ відповідно, ($p < 0,001$).

Також нами здійснений аналіз причин передчасного видалення зубів у осіб 9–17 років за історіями хвороб архіву відділення щелепно-лицевої хірургії Львівської обласної стоматологічної лікарні (ЩЛД ЛОКЛ). Причини видалення зубів у осіб вказаного віку за архівними даними відділення ЩЛД ЛОКЛ наведені у таблиці 3.4

Встановлено, що найчастіше, а саме у 81,16% обстежених, постійні зуби (переважно перші постійні моляри – 83%, рідше – 17% постійні премоляри або різці) були видалені через неефективність їх консервативного лікування або ж через відсутність лікування, обумовлене страхом стоматологічних втручань, з приводу запальних процесів щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД), серед яких найчастіше виявлені гострі гнійні періостити щелеп, гострі та хронічні підщелепні лімфаденіти та флегмони. Найбільша кількість осіб із гострими запальними процесами ЩЛД виявлена у вікових групах 14 та 16 років, відповідно $85,96 \pm 12,5\%$ та $91,65 \pm 9,25\%$.

Причиною втрати зубів у молодих осіб є також травми зубів (переломи коренів, повні вивихи) та травматичні ушкодження щелепних кісток – $13,32 \pm 3,6\%$. Найчастіше травматичні ураження зубів діагностовано у групі 10-ти річних ($20,00 \pm 13,43\%$) та 11-ти річних ($17,64 \pm 8,37\%$) осіб. У переважної більшості з них діагностовано травматичні ураження різців верхньої щелепи.

Видалення пухлин або пухлиноподібних утворів щелепних кісток у 4,56% осіб супроводжувалося екстракцією одного або кількох постійних зубів.

Зважаючи на те, що за визначенням низки дослідників – втрата навіть одного зуба є втратою одного із органів жування, яка може призвести до розвитку дисбалансу всієї жувальної системи, важливим є забезпечення як можна більш комфортних умов для подальшої реабілітації пацієнтів після видалення зубів із застосуванням одного з найперспективніших методів, а саме дентальної імплантації. Такі умови найбільше можуть бути забезпечені шляхом остеопластики лунки видаленого зуба, так званого постекстракційного дефекта із використанням остеопластичних матеріалів.

Таблиця 3.4 – Причини видалення зубів у осіб 9–17 років за архівними даними відділення ЩЛХ ЛОКЛ (%)

Вік, (років)	Всього	Запальні процеси ЩЛД		Травми зубів та кісток зубо- щелепної системи		Пухлини та пухлиноподібні процеси ЩЛД	
		п	%	п	%	п	%
9	43	34	79,06±7,39	7	16,27±8,27	2	4,65±3,31
10	45	33	73,31±12,07	9	20,00±13,43	3	6,67±5,35
11	51	39	76,47±8,67	9	17,64±8,37	3	5,88±8,67
12	62	51	82,25±13,86	8	12,90±8,23	3	4,82±2,48
13	64	54	84,37±11,69	8	12,50±8,07	2	3,13±2,39
14	57	49	85,96±12,5	5	8,77±7,16	3	5,26±3,50
15	48	39	81,25±12,8	7	14,58±9,35	2	4,17±3,01
16	48	44	91,65±9,25	4	8,33±6,84	0	0,00
17	40	34	85,00±7,41	4	10,00±8,45	2	5,00±4,54
Всього	458	377	82,5±3,1	61	13,32±3,6	20	4,56±2,9

Саме тому нами розроблено спеціальну форму анкети і проведено анкетне дослідження низки стоматологічних установ приватної та державної форм власності щодо остеопластичних матеріалів, які використовуються лікарями під час кісткової пластики.

Згідно анкетування, остеопластичні матеріали були поділені на групи, залежно від їх класу, а саме на:

- зарубіжні ксеногенні остеопластичні матеріали (Bio-Oss, Cerabone, Остеграф/N, Остеопласт та їх аналоги);
- зарубіжні синтетичні (аллопластичні) матеріали на основі ГАП і β -ТКФ або/та з колагеном (Calcibone, Straumann BoneCeramic, Остеграф/LD, Коллапан, Гапкол та їх аналоги);
- зарубіжні синтетичні (аллопластичні) матеріали на основі пористого гідроксиапатиту (ГАП), β -ТКФ та полімерного компоненту (типу Easy-graft та його різновидів);
- вітчизняні синтетичні (аллопластичні) матеріали (Кергап (Біомін-ГТ), їх аналогів).

Частота застосування означених остеопластичних матеріалів у стоматологічних установах, як комунальної, так і приватних форм власності визначалася за наступною градацією:

- застосовуються часто (від 25 до 100%) усіх випадків остеопластики – (відповідь А);
- застосовуються, рідко (від 5 до 25%) усіх випадків остеопластики – (відповідь Б);
- зовсім або практично не застосовуються (від 0 до 5%) усіх випадків остеопластики - (відповідь В).

Аналіз частоти застосування різних за класом остеопластичних матеріалів згідно даних анкетування наведений у таблиці 3.5.

Згідно проведеного аналізу частоти застосування різних за класами остеопластичних матеріалів за даним анкетування визначено, що в анкетованих (опитаних) медичних закладах із надання кваліфікованої стоматологічної допомоги при остеопластичних втручаннях (аугментація, пластика лунки видаленого зуба), віддавали перевагу зарубіжним ксеногенним остеопластичним матеріалам (Bio-Oss, Cerabone, Остеграф/N, Остеопласт, та їх аналогам),

Таблиця 3.5 – Частота застосування різних за класами остеопластичних матеріалів, отримана згідно даних анкетування (%)

Групи зарубіжних та вітчизняних остеопластичних матеріалів	Частота застосування матеріалів (%)			
	А	Б	В	Разом
Зарубіжні ксеногенні остеопластичні матеріали (Bio-Oss, Cerabone, Остеграф/N, Остеопласт та їх аналоги)	69,2	23,1	7,7	100,0
Зарубіжні синтетичні (аллопластичні) матеріали на основі ГАП і β -ТКФ або/та з колагеном (Calcibone, Straumann BoneCeramic, Остеграф/LD, Коллапан, Гапкол та їх аналоги)	30,8	30,8	38,4	100,0
Зарубіжні синтетичні (аллопластичні) матеріали на основі пористого гідроксиапатиту (ГАП), β -ТКФ та полімерного компоненту (типу Easy-graft)	–	38,4	61,6	100,0
Вітчизняні синтетичні (аллопластичні) матеріали (Кергап (Біомін-ГТ), їх аналогів)	–	61,6	38,4	100,0

що загалом склало (відповіді А та Б) 92,3% та зарубіжним синтетичним (аллопластичним) матеріалам на основі ГАП і β -ТКФ або/та з колагеном (Calcibone, Straumann BoneCeramic, Остеграф/LD, Коллапан, Гапкол, їх аналогам), що загалом склало (відповіді А та Б) 61,6%.

В межах менше, ніж у 25% випадків остеопластики застосовувався зарубіжний синтетичний (аллопластичний) матеріал на основі пористого гідроксиапатиту (ГАП), β -ТКФ та полімерного компоненту (Easy-graft).

Вітчизняні синтетичні (аллопластичні) матеріали Кергап (Біомін-ГТ) та їх аналоги) також не мали широкого попиту при застосуванні у остеопластичних операційних втручаннях, в тому числі при пластиці лунки видаленого зуба та аугментації. Синтетичний (аллопластичний) матеріал Кергап (Біомін-ГТ) застосовувався у межах всього до 25% щодо загального числа остеопластичних втручань.

Можливо, це пов'язано із особливостями структури та основними властивостями даного матеріалу, а саме наявністю достатньо швидкого періоду біодеградації в ділянці імплантації та відповідно відсутності виражених остеокондуктивних властивостей матеріалу. Такі властивості, навіть із досить прийнятною вартістю матеріалу, можуть обмежувати частоту його використання, особливо при значних остеопластичних втручаннях.

Саме тому, зважаючи на значні показники видалення зубів у пацієнтів Львівського регіону, в тому числі серед осіб молодого віку, та на те, що вітчизняний остеопластичний матеріал відноситься до класу синтетичних (аллопластичних) матеріалів, що показані до використання при операціях із аугментації щелеп та при пластиці лунки видаленого зуба, перед нами постали нові завдання – розпрацювати новий композитний остеопластичний матеріал, який завдяки введенню у його склад полілактиду, модифікує кальцій-фосфатний компонент частинок матеріалу, який покращує остеокондуктивні властивості уже відомих матеріалів на основі ГАП і β -ТКФ, провести його порівняльну експериментальну оцінку, обґрунтувати склад готового композиту для більш ефективної пластики постекстракційних дефектів щелеп та здійснити перевірку індиферентності даного матеріалу.

Висновки

1. Встановлені достовірні показники частоти видалення постійних зубів по Львівській області (міське та сільське населення) за 2015-2017 рр., показники кількості видалених постійних зубів у пацієнтів дорослого віку та молоді

(до 17 років включно), а також показники видалення у залежності від причини (патології), що зумовила їх втрату.

2. Протягом усього вибраного 3-х річного періоду дослідження статистично визначались стабільні показники кількості видалень постійних зубів у пацієнтів як молодого, так і дорослого віку, які становили від 302,3 до 315,8 тис. у цілому по області.

3. Методом анкетування стоматологічних установ проаналізовано та встановлено частоту застосування різних за класами остеопластичних матеріалів, серед яких переважно застосовувались зарубіжні остеопластичні матеріали, а однією із головних причин було незначне за обсягом представлення на медичному стоматологічному ринку вітчизняних матеріалів аналогів.

4. Клініко-статистично обґрунтовано потребу у розробці та покращенні вже існуючих матеріалів вітчизняного походження для остеопластики постекстракційних дефектів щелеп, що обумовлено стабільно високими показниками кількості видалених постійних зубів у пацієнтів різних вікових груп по Львівському регіону, а значить і необхідністю у використанні сучасних та ефективних остеопластичних матеріалів.

Основні положення розділу викладені у публікації:

1. Черпак М.О. Характеристика частоти видалення постійних зубів у осіб різних вікових груп по Львівській області / М.О.Черпак // The 2nd International scientific and practical conference “Priority directions of science development” (November 25-26, 2019). SPC “Sci-conf.com.ua”. - Lviv, Ukraine. 2019. – С. 93-96 [152].

РОЗДІЛ 4

СТВОРЕННЯ, ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ІНДИФЕРЕНТНОСТІ БІОПОЛІМЕРНОГО ОСТЕОПЛАСТИЧНОГО КОМПОЗИТУ НА ОСНОВІ ФОСФАТІВ КАЛЬЦІЮ ТА ПОЛІЛАКТИДІВ

4.1 Обґрунтування оптимального складу та розробка технології одержання біополімерного остеопластичного композиту

Обґрунтування оптимального складу та розробка технології є надзвичайно важливим етапом у створенні композиту з заданими властивостями. Вибір методу мікрокапсулювання для одержання остеопластичного композиту пов'язаний з тим, що даний метод дозволяє швидко одержувати, переважно, невеликі кількості готового продукту, включаючи активні речовини в біорезорбуючі полімерні мікро(нано) частинки, тобто, так звані, контрольовано транспортуючі активні речовини системи. До переваг застосування контрольованого транспорту активної речовини систем відносять:

- локалізація активної речовини в ділянці дії;
- пролонгування часу вивільнення активної речовини, яке може бути досягнуто шляхом модифікації властивостей полімеру;
- захист чутливих активних речовин від руйнуючої дії хімічних речовин або ензимів.

Метод іммобілізації полімерами активних речовин включає наступні етапи: розчинення біорезорбуючого полімеру у відповідному розчиннику; розчинення поверхнево-активної речовини (ПАР) у воді з уведенням у розчин ПАР; проведення інкапсуляції активної речовини в біорезорбуючий полімер з видаленням органічного розчинника; відділення інкапсульованого остеопластичного композиту (препарату) з суміші [145].

У якості активної субстанції створюваного композиту застосований вітчизняний кальцій-фосфатний матеріал «Кергап», який в даний час

випускається під торговою маркою «Біомін» (виробництва ТОВ ЦНТП «Рapid», Україна) та є загально доступним на ринку України [145].

Для розробки складу композиту нами використано один з різновидів кальцій-фосфатного синтетичного матеріалу марки Біомін ГТ-300. Вибір даного компоненту створюваного композиту зумовлено оптимальним його складом, оскільки Біомін ГТ-300 являє собою комплекс ГАП та β -ТКФ (додаток Г-1 – сертифікат якості Біоміну ГТ-300).

ГАП - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ хімічний та кристалохімічний аналог мінеральної речовини кістки ссавців, що зумовлює його унікальні біологічні властивості: абсолютну імунну сумісність та біоактивність – здатність стимулювати остеогенез, зрощуватись з кісткою, слугувати будівельним матеріалом для синтезу кістки та входити до складу кісткової тканини, заміщуючи імплантат з ГАП.

β -ТКФ - $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ хімічний аналог мінеральної речовини кісткової тканини, володіє абсолютною біосумісністю, але за рахунок невідповідності кристалічної структури та підвищеної розчинності у порівнянні з ГАП, швидше резорбується в організмі.

У даний час найбільш популярна двохфазна кераміка на основі ГАП и β -ТКФ, за рахунок створення градієнтної структури імплантата при взаємодії з фізіологічним середовищем. При розчиненні більш розчинної фази β -ТКФ, зберігається каркас з ГАП, при цьому збільшується його пористість, що призводить до збільшення площі контакту з кістковими клітинами. Цей процес покращує перебіг регенерації кісткової тканини.

Співвідношення в Біоміні ГТ-300 ГАП : β -ТКФ = 80% : 20%.

Вибір Біоміну ГТ-300 у якості активного компоненту створюваного композиту пояснюється тим, що розміри основної частки його гранул становлять від 200 до 400 мкм і є близькими до оптимальних для заповнення переважно невеликих дефектів кісткової тканини (0,5-1,5 см^3) [99].

Із зменшенням розміру часток кальцій-фосфатного матеріалу (менше 10 мкм), за рахунок збільшення площі його поверхні, зростає швидкість взаємодії матеріалу з кістковою тканиною, але подальший процес регенерації в невеликих дефектах кісткової тканини відбувається за периферією імплантаційного матеріалу, тому застосування дрібнодисперсного кальцій-фосфатного матеріалу, за рахунок ущільнення часток між собою, перешкоджає проростанню сполучної тканини.

Великі пористі гранули (1000-3000 мкм) швидше проростають за всім об'ємом матеріалу регенерату, однак їх незручно застосовувати у невеликих дефектах, крім того, вони менш активні при взаємодії з кістковою тканиною. Враховуючи те, що дрібнодисперсна фракція кальцій-фосфатного матеріалу (до 10 мкм), у порівнянні з гранулами 200-400 мкм, швидше взаємодіє з кістковою тканиною, доцільним є, також, одержання композиту на її основі з можливістю його застосування у надмалих кісткових дефектах.

Важливим є також і той факт, що порошок та гранули «Біоміну» застосовуються в стоматології та ортопедії для усунення кісткових дефектів, активізації репаративних процесів і для профілактики післяопераційної атрофії кістки. Матеріал нерозчинний у воді. Стійкий у температурному інтервалі від -50 до $+850^{\circ}\text{C}$, з терміном зберігання 5 років.

На даний час одним із важливих напрямків створення остеопластичних композитів пролонгованої дії з точки зору контрольованості параметрів вивільнення активних речовин є вивчення можливостей їх введення в біорезорбуючі полімерні мікро(нано) частки [3, 217].

Серед синтетичних біорезорбуючих полімерів особливе зацікавлення викликають полімери і кополімери молочної кислоти, оскільки вони нетоксичні, мають здатність до програмування часу біорезорбції завдяки вибору відповідної молекулярної маси (довжини полімерного ланцюга). Біорезорбція полілактида проходить у водному середовищі за рахунок повільного гідролізу ефірних зв'язків і включає три стадії процесу: перша стадія – гетероліз полімерних ланцюгів по

естерній групі, що призводить до зниження молекулярної маси полімера; друга стадія – подальше зменшення молекулярної маси супроводжується суттєвою втратою маси полімера за рахунок утворення розчинних олігомерів і мономерів (з відведенням низькомолекулярних продуктів); третя стадія – проходить перетворення вивільнених мономерних продуктів у розчинні олігомерні фрагменти. Третя стадія завершує процес повної резорбції полімера. Утворені розчинні продукти метаболізують в організмі з утворенням води та вуглекислого газу. Приймаючи до уваги все вищезазначене, полімери і кополімери молочної кислоти доцільно використовувати у технології імплантованих лікарських форм [99, 214].

Для створення остеопластичного композиту пролонгованої дії в якості полімерного біорезорбуючого полімеру використали полілактиди – полімери і кополімери молочної кислоти: Purasorb PL-18, PDLG 7507 (виробництва компанії «Puras», Нідерланди), оскільки вони широко застосовуються для створення як виробів медичного призначення, так і лікарських засобів, є нетоксичними. Виробництво даних полімерів здійснюється з додержанням вимог міжнародних стандартів ISO 9001:2008, ISO 14001 (розробка, виробництво та реалізація біоматеріалів) - додаток Г-2 та додаток Г-3.

З метою визначення оптимальної кількості вмісту полілактиду у композиті виготовлені модельні зразки композитного матеріалу, у яких наважки кальцій-фосфатного компоненту (Біомін ГТ 300 - активна речовина) та стабілізатора дисперсії - полівінілового спирту (ПВС) залишають постійними по масі у кожному модельному зразку, а вміст полілактиду змінюють. Результати досліджень наведені у таблиці 4.1. Критерієм встановлення оптимальної кількості ПВС у композитному матеріалі був час вивільнення іонів кальцію з його модельних зразків [99].

Таблиця 4.1 - Залежність швидкості вивільнення іонів кальцію з модельних зразків композитного матеріалу та кількості зв'язаного полілактиду з кальцій-фосфатним компонентом від концентрації полілактиду

Модельні зразки композитного матеріалу	Концентрації інгредієнтів, мг (в/об.%)			Фізико-хімічні характеристики композитного матеріалу		
	Полілактид	Полівініловий спирт	Кальцій-фосфатний компонент	Співвідношення полілактид:кальцій-фосфатний компонент	Час вивільнення іонів кальцію з модельних зразків композитного матеріалу $\bar{x} \pm \Delta x, \text{хв}$ (n=3)	Кількість полілактиду, зв'язаного з кальцій-фосфатним компонентом $\bar{x} \pm \Delta x, \%$ (n=3)
1.	10(4,0)	40(16,0)	200(80,0)	0,50:10	833±46	94±3
2.	15(5,9)	40(15,7)	200(78,4)	0,75:10	1156±73	94±2
3.	20(7,7)	40(15,4)	200(76,9)	1,00:10	1240±66	97±3
4.	25(9,4)	40(15,1)	200(75,5)	1,25:10	1270±67	93±3
5.	30(11,1)	40(14,8)	200(74,1)	1,50:10	1250±70	65±2

Встановлено, що час вивільнення іонів кальцію з модельних зразків композитного матеріалу у воду значно зростає від 833 хв. при концентрації ПЛ у композиті 4,00% (модельний зразок 1) та до 1156 хв. при концентрації ПЛ у композиті 5,90% (модельний зразок 2), тобто у 1,3 рази. При збільшенні концентрації ПЛ у композиті до 7,70% (модельний зразок 3) спостерігалось незначне наростання часу вивільнення іонів кальцію до 1240 хв., тобто лише у 1,1 рази у порівнянні з попередньою концентрацією ПЛ. При подальшому збільшенні концентрації ПЛ у композиті до 9,40% (модельний зразок 4) та 11,10% (модельний зразок 5) - час вивільнення іонів кальцію залишався практично незмінним і становив, відповідно - 1270 хв. та 1250 хв. Із зростанням концентрації полілактиду у модельних зразках від 4,0% (співвідношення полілактид:кальцій-фосфатний компонент - 0,5:10) до 9,40% (співвідношення полілактид:кальцій-фосфатний компонент - 1,25:10), кількість полілактиду, зв'язаного з кальцій-

фосфатним компонентом практично залишається на одному рівні, від 93 % до 97 %, що свідчить про повноту використання у синтезі композитного матеріалу полілактиду. При подальшому зростанні вмісту полілактиду у модельних зразках від 9,40% до 11,1% (співвідношення полілактид:кальцій-фосфатний компонент до 1,5:10) кількість полілактиду, зв'язаного з кальцій-фосфатним компонентом різко зменшується до 65 %, що є свідченням надлишку полілактиду, який знаходиться в незв'язаному стані з кальцій-фосфатним компонентом, утворюючи самостійно полілактидні частки (таблиця 4.1).

Таким чином, оптимальною концентрацією полілактиду в модельних зразках композитного матеріалу слід вважати 7,70%, а оптимальне співвідношення у ньому - полілактид : кальцій-фосфатний компонент – 1:10.

У якості поверхнево-активної речовини (ПАР) біокомпозиту застосовували полівініловий спирт (ПВС) з М.м. 30 000, оскільки він широко застосовується в технології інкапсулювання біологічно активних речовин у якості ефективного об'ємного стабілізатора дисперсії на стадії капсулювання, який створює структурно-механічний бар'єр між частками мінерального компоненту композиту.

Для створення системи направленої доставки терапевтичної речовини або діагностичного агента через гематоенцефалічний бар'єр застосовують комбінацію полілактидів та полівінілового спирту (97). Полілактиди в комбінації з полівініловим спиртом застосовують, зокрема, в технології одержання поліморфних форм налтрексону, наприклад, лікарського засобу Вівітрол [194]. Полівініловий спирт у поєднанні з полівінілпіродоном, також, використовують у технології лікарського засобу Налтетлонг [50, 51, 52].

З метою визначення оптимальної кількості вмісту ПВС у композиті готували модельні зразки композитного матеріалу, у яких наважки активної речовини - кальцій-фосфатного компоненту (Біомін ГТ-300) та полілактиду залишались постійними в масовому виразі, а вміст ПВС змінювали. Критерієм встановлення

оптимальної кількості ПВС у композитному матеріалі був час вивільнення іонів кальцію з його модельних зразків. Результати досліджень наведені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 - Залежність швидкості вивільнення іонів кальцію з модельних зразків композитного матеріалу від концентрації полівінілового спирту

Модельні зразки композитного матеріалу	Концентрації інгредієнтів, мг (в/об.%)			Фізико-хімічні характеристики композитного матеріалу	
	Полівініловий спирт	Полілактид	Кальцій-фосфатний компонент	Співвідношення полілактид:кальцій-фосфатний компонент	Час вивільнення іонів кальцію з модельних зразків композитного матеріалу $\bar{x} \pm \Delta x$, хв. (n=3)
1.	20 (8,33)	20 (8,33)	200 (83,34)	0,50:10	1090±79
2.	30 (12,00)	20 (8,00)	200 (80,00)	0,75:10	1180±72
3.	40 (15,40)	20 (7,70)	200 (76,9)	1,00:10	1240±86
4.	50 (18,50)	20 (7,40)	200 (74,10)	1,25:10	1140±76
5.	60 (21,40)	20 (7,20)	200 (71,40)	1,50:10	1030±76

Встановлено, що час вивільнення іонів кальцію з модельних зразків композиту у воду плавно наростає від 1090 хв. (концентрація ПВС у композиті становила 8,33%), 1180 хв. (концентрація ПВС у композиті становила 12,00%) і досягнув максимуму - 1240 хв. при концентрації ПВС у композиті 15,40%. При збільшенні концентрації ПВС у композиті до 18,50% та 21,40% час вивільнення іонів кальцію поступово зменшився і становив, відповідно 1140 хв. та 1030 хв. (таблиця 4.2)

Таким чином, оптимальною концентрацією полівінілового спирту в модельних зразках композитного матеріалу слід вважати 15,40%, а співвідношення ПВС:кальцій-фосфатний компонент – 1:5.

Виходячи з одержаних результатів встановлено оптимальний експериментальний склад біокомпозиту.

100 г композиту містить:

Кальцій-фосфатного компоненту - 76,90 г

Полілактиду – 7,70 г

Полівінілового спирту – 15,40 г

На процес інкапсулювання кальцій-фосфатного компоненту в полімерну матрицю впливає ряд технологічних факторів: швидкість перемішування суміші, температура процесу, швидкість уведення в суміш розчину полілактиду. Дослідження технологічних факторів на процес інкапсулювання кальцій-фосфатного компоненту проведені з використанням експериментального складу композиту. Результати дослідження впливу швидкості перемішування на процес інкапсулювання композиту наведені нижче у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 - Залежність процесу інкапсулювання композиту від швидкості перемішування суміші* (діаметр реактора 45 мм, співвідношення між діаметром мішалки і реактора складає 0,55)

Найменування показника	Модельні зразки композиту				
	1	2	3	4	5
Швидкість перемішування, об/хв.	200	300	400	500	600
Кількість полілактиду, зв'язаного з кальцій-фосфатним компонентом, $\bar{x} \pm \Delta x$, % (n=3)	71 $\pm$ 2	85 $\pm$ 3	93 $\pm$ 3	97 $\pm$ 3	95 $\pm$ 2

*Примітка: температура суміші становила 40-45°C; швидкість введення полілактиду у суміш 0,1 % полілактиду /хв.

Виявлено, що із зростанням швидкості перемішування суміші збільшується кількість полілактиду, зв'язаного з кальцій-фосфатним компонентом: якщо при

швидкості перемішування суміші 200 об/хв. ступінь зв'язування становила лише 71 %, при 300 об/хв.- зросла до 85 %, то в діапазоні від 400 до 600 об/хв. – досягла максимуму і становила від 93 % до 97 %.

Результати дослідження впливу температури перемішування суміші на процес інкапсулювання композиту наведені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 - Залежність процесу інкапсулювання композиту від температури перемішування суміші* (діаметр реактора 45 мм, співвідношення між діаметром мішалки і реактора складає 0,55)

Найменування показника	Модельні зразки композиту				
	1	2	3	4	5
Діапазон температур суміші, °С	25÷30	30÷35	35÷40	40÷45	45÷50
Кількість полілактиду, зв'язаного з кальцій-фосфатним компонентом, $\bar{x} \pm \Delta x$, % (n=3)	62±5	78±5	85±5	97±3	95±4

*Примітка: швидкість перемішування суміші становила 500 об/хв.; швидкість введення полілактиду у суміш 0,1 % полілактиду/хв.

Із збільшенням температури суміші збільшується кількість полілактиду, зв'язаного із кальцій-фосфатним компонентом: тобто, якщо в діапазоні температур 25-30°C ступінь зв'язування була мінімальною – 62 %, в діапазоні температур 30-35°C – зросла до 78 %. Найкращі результати одержані в діапазоні температур 40-45°C – ступінь зв'язування 97 % (таблиця 4.4).

Результати дослідження впливу швидкості введення полілактиду на процес інкапсулювання композиту наведені у таблиці 4.5.

За мірою збільшення швидкості введення полілактиду у суміш від 0,05 до 0,15% полілактиду/хв. кількість полілактиду, зв'язаного з кальцій-фосфатним компонентом є максимальна і становить від 93% до 97%.

Таблиця 4.5 - Залежність процесу інкапсулювання композиту від швидкості введення полілактиду (концентрації) у суміші* (діаметр реактора 45 мм, співвідношення між діаметром мішалки і реактора складає 0,55)

Найменування показника	Модельні зразки композиту				
	1	2	3	4	5
Швидкість введення полілактиду у суміш, % полілактиду/хв.	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25
Кількість полілактиду, зв'язаного з кальцій-фосфатним компонентом, $\bar{x} \pm \Delta x$, % (n=3)	96 $\pm$ 3	97 $\pm$ 3	93 $\pm$ 3	86 $\pm$ 3	72 $\pm$ 2

*Примітка: температура суміші становила 40-45°C, швидкість перемішування 500 об/хв.

При подальшому збільшенні швидкості введення полілактиду у суміш до 0,20 та 0,25% полілактиду/хв. ступінь зв'язування зменшується відповідно до 86% і 72%. (таблиця 4.5).

З урахування одержаних результатів досліджень з розробки складу та технологічних параметрів запропонована технологія одержання композиту.

У мірну колбу ємністю 50 мл вносять 0,160 г полівінілового спирту та змішують з 30-40 мл води при температурі 60-65°C протягом 15-20 хв., розчин у колбі доводять водою до мітки (розчин полівінілового спирту).

У мірну колбу ємністю 10 мл вносять 0,300 г полілактиду та змішують з 6-7 мл хлороформу до повного розчинення. Об'єм розчину у колбі доводять хлороформом до мітки (розчин полілактиду).

У хімічну склянку ємністю 75 мл вносять 0,200 г кальцій-фосфатного компонент марки Біомін ГТ-300 додають 12,5 мл розчину ПВС, 2,5 мл води, помішають склянку на магнітну мішалку MSH-300 «Biosan» (Латвія),

перемішують зі швидкістю 500 об./хв. при температурі 40-45°C та піпеткою ємністю 1 мл по краплям вносять у суміш приблизно 0,7 мл 3% розчину полілактиду зі швидкістю 30 кр./хв. (співвідношення полілактід:кальцій-фосфатний компонент – 1:10) або 0,5 мл 3% розчину полілактиду зі швидкістю 30 кр./хв. (співвідношення полілактід:кальцій-фосфатний компонент – 0,75:10). Після внесення розчину полілактиду швидкість перемішування збільшують до 750 об./хв.. Перемішування проводять протягом 5-7 хв. при температурі – 40-45°C (до зникнення запаху хлороформу), а згодом перемішують при температурі 55-65°C ще протягом 4-5 хв. [99].

Склянку знімають з мішалки, охолоджують до кімнатної температури. Надосадову рідину фільтрують через фільтрувальний папір. Осад промивають 10-15 мл води і висушують при кімнатній температурі до постійної маси (протягом 10-12 год.). Осад обережно знімають шпателем з фільтрувального паперу і поміщають в скляний флакон ємністю 10 мл, який поміщають в ультразвукову баню і озвучують протягом 20 хв. Утворюються гранули (мікросфери) композиту розміром 200-450 мкм [99].

Таким чином:

- у встановлених умовах одержанням оптимального співвідношення у композиті полілактід : кальцій-фосфатний компонент – 1 : 10 досягнуто максимальний час вивільнення іонів кальцію з композиту та максимальну кількість полілактиду, зв'язаного із кальцій-фосфатним компонентом - 97%, при цьому концентрація полілактиду у композиті становить 7,70%;
- за рахунок оптимального співвідношення у композиті полівініловий спирт : кальцій-фосфатний компонент – 1:5 досягнуто максимальний час вивільнення іонів кальцію з композиту, при цьому концентрація полівінілового спирту в композиті становить 15,40%;
- залежність швидкості вивільнення іонів кальцію з модельних зразків композиту та кількості зв'язаного полілактиду з кальцій-фосфатним

компонентом від концентрації полілактиду у модельних зразках від 4,0% до 9,40%, свідчить про повноту використання у синтезі композиту полілактиду;

- швидкість перемішування суміші, її температура та швидкість введення полілактиду (концентрації) у суміш корелює з кількістю полілактиду, зв'язаного з кальцій-фосфатним компонентом. При цьому оптимальні технологічні фактори становлять: швидкість перемішування суміші від 400 до 600 об/хв., діапазон температур 40-45°C; швидкість введення полілактиду у суміш від 0,05 до 0,15%полілактиду/хв., досягаючи максимальну ступінь зв'язування полілактиду і кальцій-фосфатного компонент 93-97%.

4.2 Дослідження фізико-хімічних характеристик біополімерного остеопластичного композиту

Важливими фізико-хімічними показниками створеного композиту з високими остеінтегруючими властивостями та оптимальними біорезорбуючими характеристиками є:

- показник ефективності взаємодії кальцій-фосфатних речовин з полімерним компонентом композиту, оскільки для забезпечення розвинутої поверхні мінеральної дисперсної фази, зокрема, кальцій-фосфатних речовин, в полімерній матриці необхідно забезпечити їх взаємодію з макромолекулами полімеру на рівні фізичних сил взаємодії. В такому випадку буде понижуватися міжфазний натяг, що є передумовою стабілізації дисперсної фази. Ефективність взаємодії досліджують за допомогою інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії;
- показники ефективності мікрокапсулювання, які в свою чергу впливають на швидкість вивільнення фосфатів кальцію з композиту, можуть бути наступні:
- по-перше, швидкість вивільнення фосфатів кальцію з гранул композиту, яка є критерієм взаємодії між кальцій-фосфатним ядром з полілактидною оболонкою на рівні фізичних сил; останні забезпечуються природою полімерної матриці.

Зокрема, полілактиди за рахунок наявності у їх складі карбонільного кисню і високої гнучкості полімерного ланцюга здатні до забезпечення такої взаємодії;

- по-друге, товщина оболонки композиту, оскільки оптимальна швидкість вивільнення фосфатів кальцію для забезпечення високих остеointегруючих властивостей регулюється товщиною оболонки і розміром часток композиту, а також молекулярною масою полілактиду.

4.2.1 Спектральне дослідження у інфрачервоній ділянці спектру взаємодії кальцій-фосфатного компонента з полілактидом

Встановлення взаємодії між полімерною матрицею (полілактидом) і мінеральним наповнювачем (кальцій-фосфатним компонентом) здійснена за допомогою ІЧ-спектроскопії за заміщенням характерних смуг поглинання [137, 144, 148].

На рисунку 4.1 представлено ІЧ спектр 1% розчину полілактиду в хлороформі у порівнянні з спектром хлороформу. Наведені спектри показують, що у ІЧ-спектрах полілактидів присутня характеристична смуга поглинання з частотою 1760 см^{-1} , що відповідає карбонільним групам ($\text{C}=\text{O}$) (рисунок 4.1).

На рисунку 3.2 представлено ІЧ-спектр біополімерного кальцій-фосфатного композиту (а) у порівнянні з кальцій фосфатним компонентом (б). В ІЧ-спектрах кальцій-фосфатного компонента Біоміну ГТ-300 (гідроксилапатиту + β -ТКФ) спостерігається смуга поглинання з частотами $650\text{--}550\text{ см}^{-1}$ та $3700\text{--}3400\text{ см}^{-1}$, що відповідає гідроксильним групам (OH). Смуга поглинання з частотами $1200\text{--}940\text{ см}^{-1}$ свідчила про присутність β -ТКФ у досліджуваному зразку – фосфатних груп $(\text{PO}_4)_3$ (рисунок 3.2 б) [144, 148].

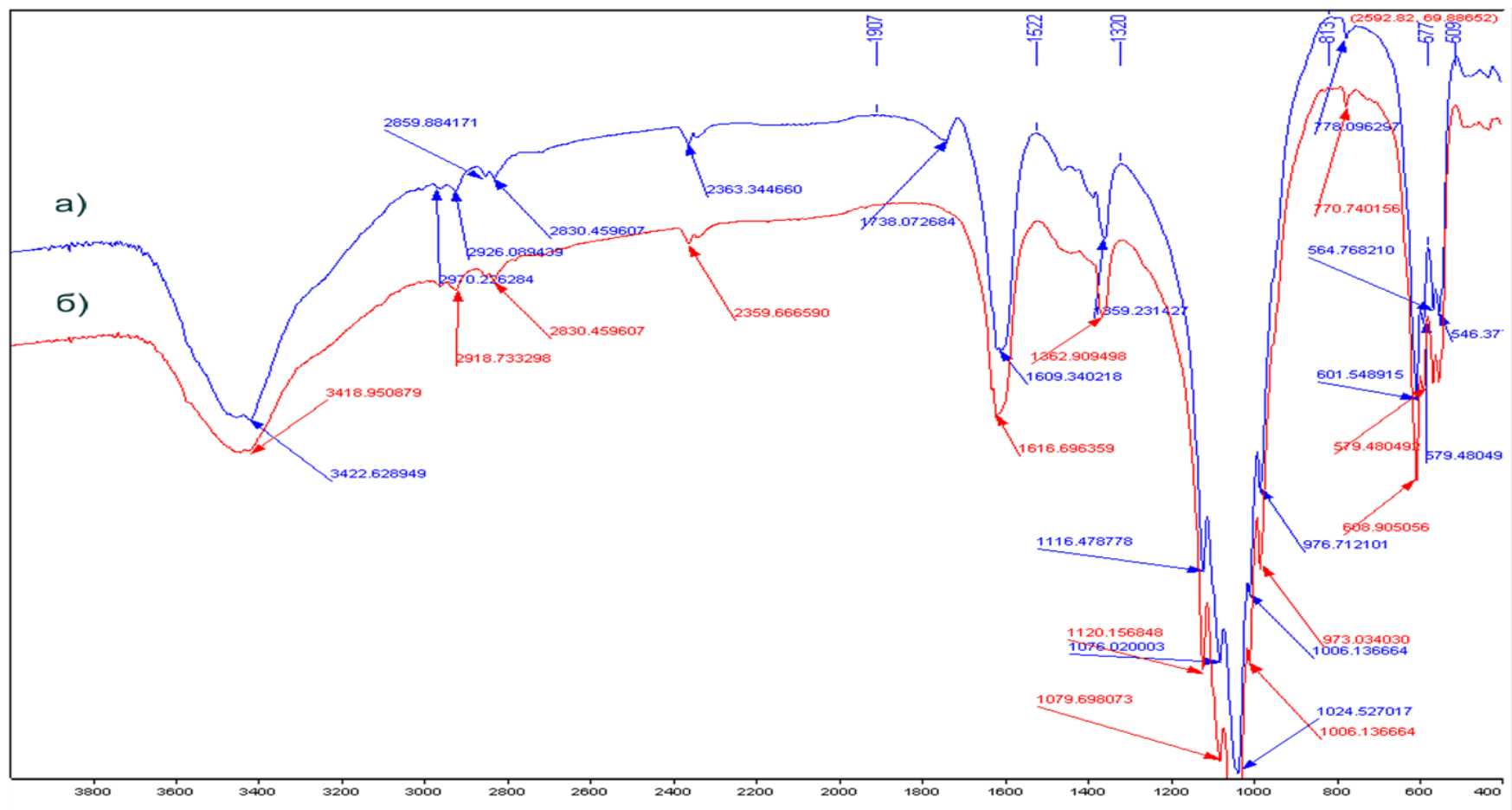


Рисунок 4.2 - ІЧ-спектри: а) біополімерний кальцій-фосфатний композит;
б) кальцій-фосфатним компонент

В ІЧ-спектрах біополімерного кальцій-фосфатного композиту у порівнянні з ІЧ-спектрами кальцій фосфатного матеріалу додатково з'являлась характеристична смуга поглинання з частотами 1845-1730 см^{-1} , що підтверджувала присутність у композиті полілактиду (рисунок 4.2 а).

Смуга має уширений характер з характерним перегином, що свідчить про накладання двох смуг. Зокрема, накладання смуги поглинання з максимумом 1760 см^{-1} , характерної для полілактиду і смуги цієї ж групи з батохромним зсувом, який характерний для карбонільних груп, що знаходяться в взаємодії з мінеральною поверхнею кальцій-фосфатного компоненту композиту.

На рисунку 4.3. продемонстровано розкладання складових характеристичної смуги поглинання за Гаусом в ІЧ-спектрі біополімерного кальцій-фосфатного композиту в інтервалі частот 1825-1715 см^{-1} на два піки. Один з них, при частоті 1771 см^{-1} , характеризує вільні карбонільні групи, а другий, при частоті 1741 см^{-1} , свідчить про зв'язування координаційними зв'язками карбонільних груп полілактиду з іонами кальцію на поверхні кальцій-фосфатного компоненту композиту. Даним аналізом, який був проведений з допомогою програмного пакету «Origin», виявлено батохромний зсув характеристичної смуги поглинання приблизно на 20 см^{-1} : з інтервалу частот 1845-1735 см^{-1} в ІЧ-спектрі полілактиду до інтервалу частот 1825-1715 см^{-1} в ІЧ-спектрі композиту, тобто у більш низькочастотний інтервал. Для різних зразків спостерігали зміну співвідношення площ складових без суттєвого зміщення самих максимумів [148].

У результаті можна стверджувати, що виявлений батохромний зсув характеристичної смуги поглинання приблизно на 20 см^{-1} свідчить про значну взаємодію між полярними групами мінеральної поверхні кальцій-фосфатного компоненту з частиною карбонільних груп полілактиду на рівні полярних і поляризованих сил взаємодії. Наявність таких сил взаємодії забезпечує ефективність капсулювання навіть в полярному середовищі води [137, 148].

Частка площі карбонільних груп, що відповідає сигналу з частотою 1741 cm^{-1} від загальної площі, що становить 72-76% структурних компонентів композиту знаходиться у зв'язаному стані.

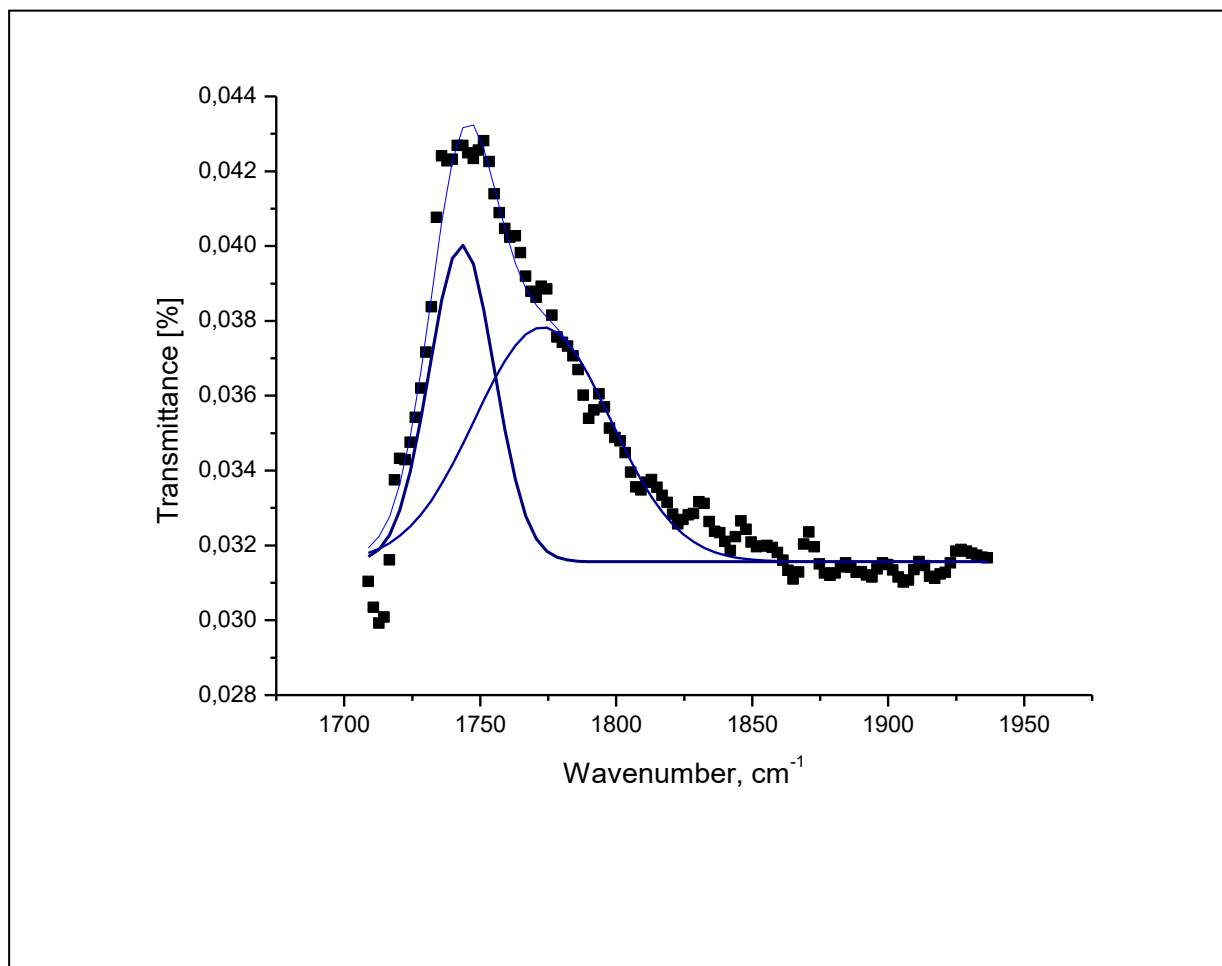


Рисунок 4.3 - Розкладання складових характеристичної смуги поглинання за Гаусом в ІЧ-спектрі біополімерного кальцій-фосфатного композиту в інтервалі частот $1825\text{-}1715\text{ cm}^{-1}$ на два піка

Таким чином можна стверджувати, що така ж частка макромолекул полілактиду – 72-76% є координаційно зв'язаними з мінеральною поверхнею композиту [148].

4.2.2 Дослідження часток кальцій-фосфатного матеріалу та біополімерного остеопластичного композиту

Важливими характеристиками композиту є розмір його часток та товщина оболонки, оскільки вони впливають на взаємодію композиту з кістковою тканиною.

За даними отриманими з мікрофотографій (збільшення 10x40) встановлено, що частки кальцій-фосфатного компоненту, як дрібнодисперсні: розміром 3-8 мкм (рисунок 4.4), так і крупнодисперсні: розміром 200-400 мкм (рисунок 4.5) є неправильної форми із частково округлими краями, здатні до утворення агломератів.

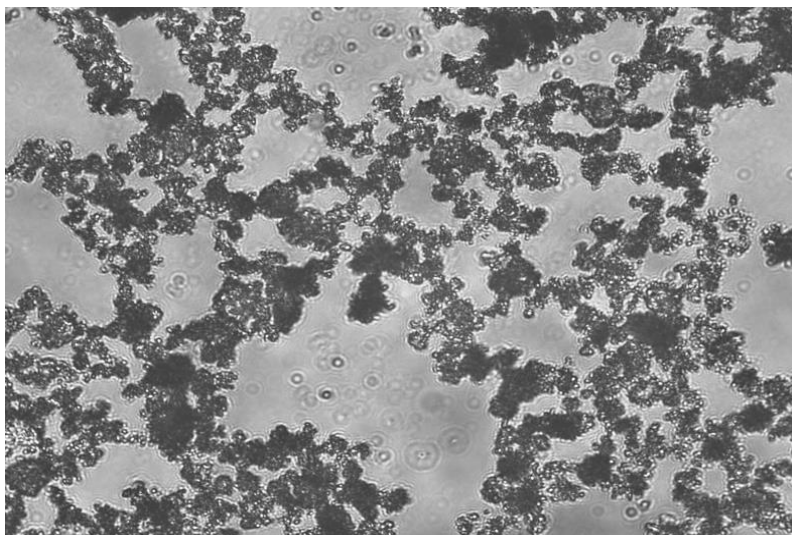


Рисунок 4.4 - Частки дрібнодисперсного кальцій-фосфатного компоненту (матеріалу). Збільшення 10x40

На рисунку 4.6 наведена мікрофотографія композиту, що одержаний на основі дрібнодисперсного кальцій-фосфатного компоненту (матеріалу) (розмір часток 3-8 мкм) і полілактиду.

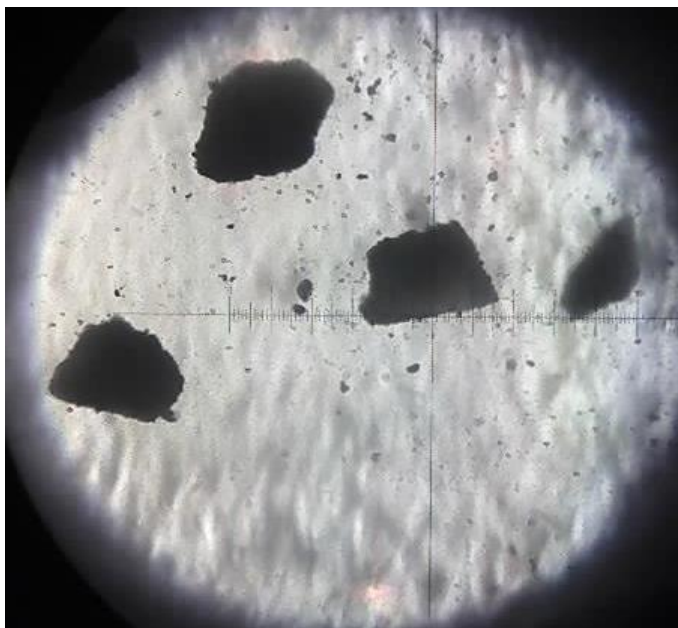


Рисунок 4.5 - Частки крупнодисперсного кальцій-фосфатного матеріалу.
Збільшення 10x10 (1 поділка мікрометричної шкали = 10мкм)

Композит на основі кальцій-фосфатного матеріалу та полілактиду був одержаний на фракціях (ГАП + β -ТКФ) різного розміру.

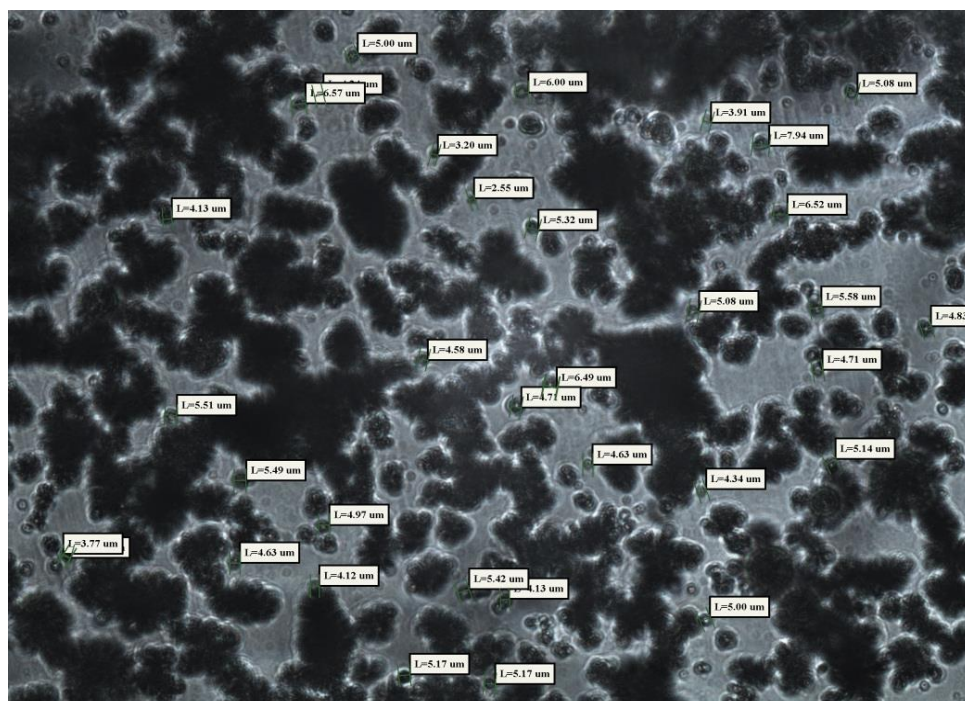


Рисунок 4.6 - Частки композиту на основі дрібнодисперсного кальцій-фосфатного матеріалу. Збільшення 10x40

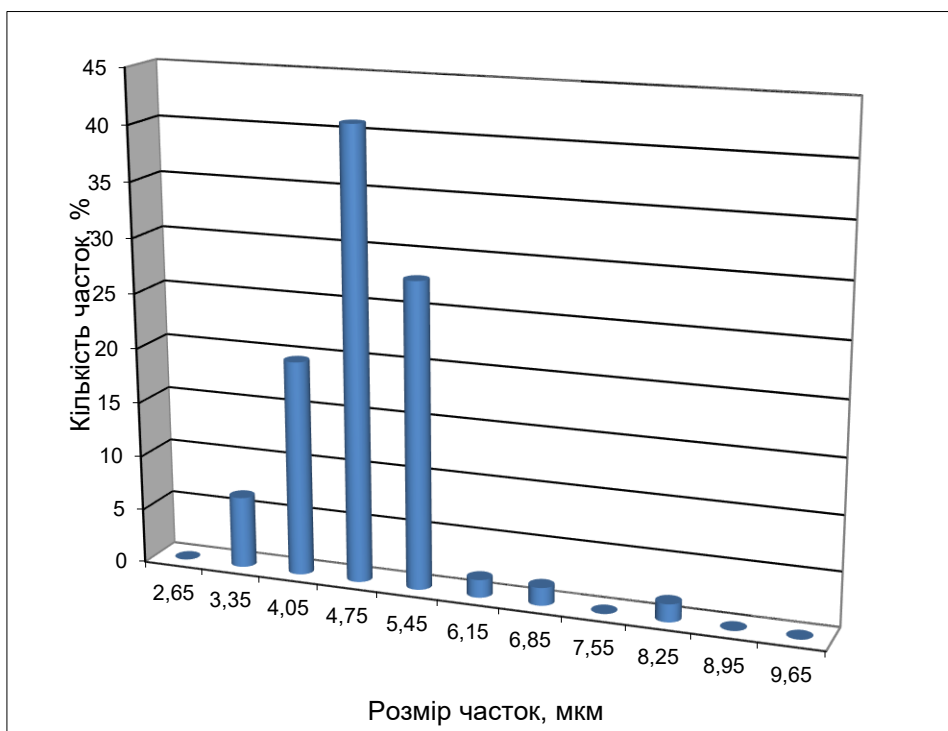


Рисунок 4.7 - Гістограма розподілу за розмірами часток композиту за даними мікрофотографії (рисунок 3.6)

Обробка даних цієї мікрофотографії (рисунок 3.6) у вигляді гістограми розподілу за розмірами часток, яка представлена на рисунку 3.7 - демонструє, що розподіл має одномодальний характер. Середній розмір часток становить 4,8 мкм, стандартне відхилення розподілу 0,8 мкм, 95% часток знаходяться в інтервалі 3,5÷6,5 мкм.

На рисунку 4.8 - наведена мікрофотографія композиту, що одержаний на основі крупнодисперсного кальцій-фосфатного компоненту (матеріалу) і полілактиду. За даними світлової мікроскопії побудовано гістограму розподілу за розмірами часток, наведеною на рисунку 3.9, який демонструє, що розподіл має одномодальний характер. Середній розмір часток становить 312,0 мкм, стандартне відхилення розподілу 80,0 мкм, 95% часток знаходяться в інтервалі 180,0 ÷ 480,0 мкм.

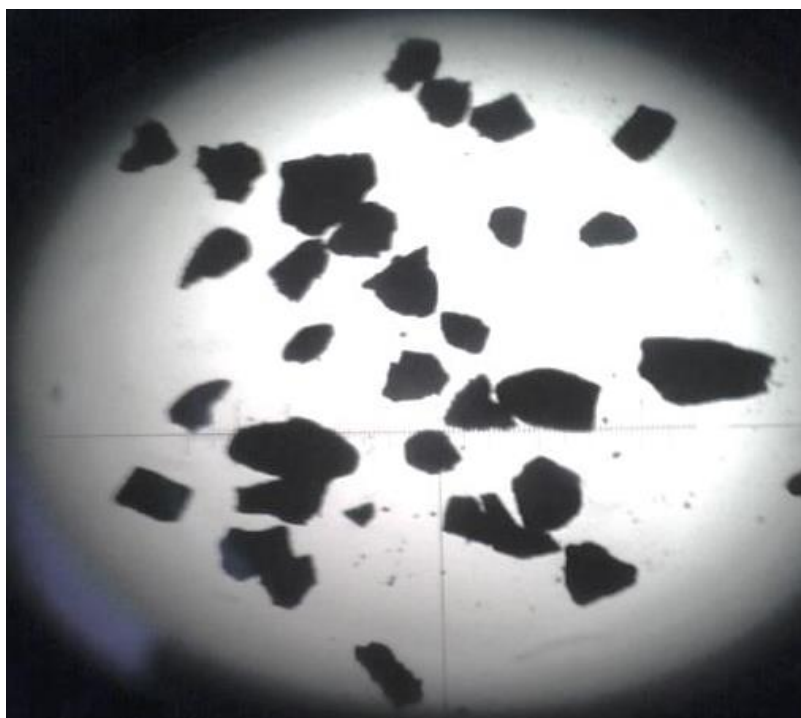


Рисунок 4.8 - Частки композиту на основі крупнодисперсного кальцій-фосфатного матеріалу. Збільшення 10х4

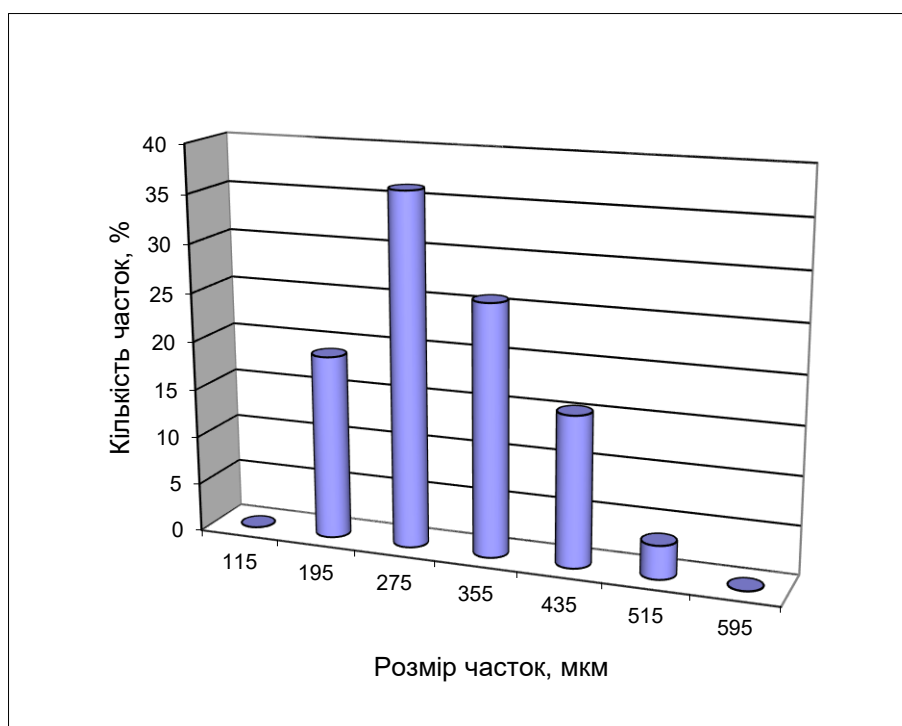


Рисунок 4.9 - Гістограма розподілу за розмірами часток композиту на основі крупнодисперсного кальцій-фосфатного матеріалу

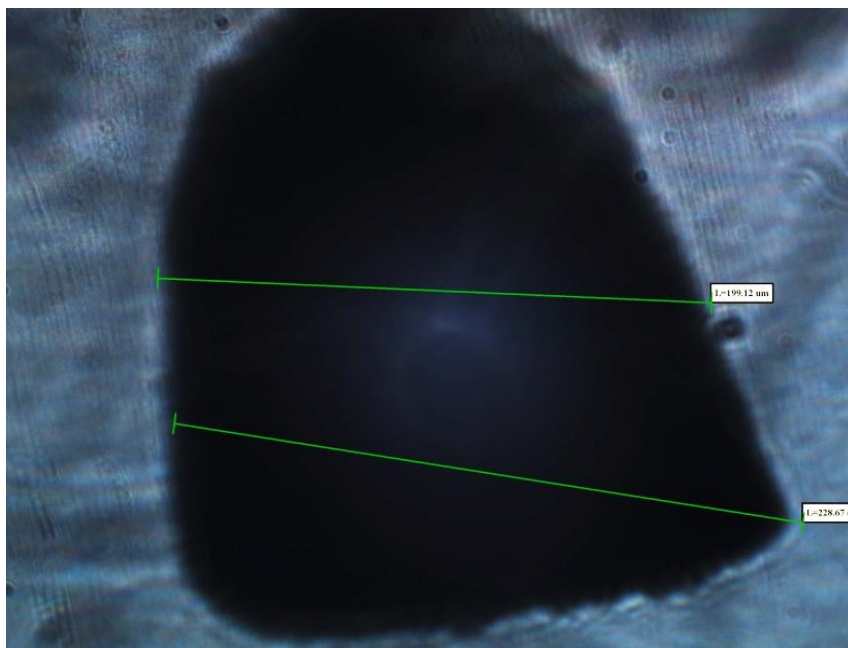


Рисунок 4.10 - Частка композиту на основі крупнодисперсного кальцій фосфатного матеріалу. Збільшення 10х40

Частки одержаних нами зразків, як дрібнодисперсного композиту (рисунок 4.5), так і крупнодисперсного композиту (рисунок 4.10), у порівнянні з вихідними зразками кальцій-фосфатного матеріалу, набувають більш округлої форми та меншою мірою утворюють агломерати.

4.2.3 Дослідження товщини полімерної оболонки біополімерного остеопластичного композиту

Залежно від умов одержання композиту і співвідношення при синтезі між часткою кальцій-фосфатного матеріалу та ПЛ на поверхні мінеральної фази формується полімерна оболонка різної товщини.

Для того, щоб дослідити товщину полімерної оболонки — визначали кількість полімеру у зразку композиту методом мікроелементного аналізу за вмістом у композиті вуглецю на одиницю маси композиту.

Вміст вуглецю у дрібнодисперсному зразку композиту (фракція 3-8 мкм) з середнім розміром часток 4,8 мкм, який одержаний методом мікрокапсулювання становив 6,23% при мінеральному неспалюваному залишку 87,65%, що становить 94,7% від завантаженого на синтез полімеру [135].

Таблиця 4.6 – Кількісний вміст вуглецю та товщина полілактидної оболонки біополімерних остеоплатичних композитів

Найменування зразка	Кількісний вміст вуглецю, %	Товщина полілактидної оболонки, мкм
Дрібнодисперсний композит (середній розмір часток 4,8 мкм) $\bar{x} \pm \Delta x, \% (n=3)$	6,23±0,09	0,3±0,03
Крупнодисперсний композит (середній розмір часток 312,0 мкм), $\bar{x} \pm \Delta x, \% (n=3)$	6,02±0,07	8,7±0,05

У результаті, враховуючи фракційний склад кальцій-фосфатного композиту у даному зразку, сформувалась полімерна полілактидна оболонка з оціночною середньою товщиною 0,3 мкм (таблиця 4.6).

Вміст вуглецю у крупнодисперсному зразку композиту (фракція 180-480 мкм) з середнім розміром часток 312,0 мкм., який одержаний методом мікрокапсулювання становив 6,02% при мінеральному неспалюваному залишку 87,46%, що становить 96,8% від завантаженого на синтез полілактиду [135].

У результаті цього, враховуючи фракційний склад кальцій-фосфатного композиту в даному зразку, сформувалась полімерна полілактидна оболонка з оціночною середньою товщиною 8,7 мкм (таблиця 4.6).

4.2.4 Дослідження швидкості вивільнення кальцій-фосфатного компонента з біополімерного остеопластичного композиту

Важливим фізико-хімічним показником створюваного композиту є дослідження швидкості вивільнення у водне середовище фосфатів кальцію з композиту, оскільки він тісно пов'язаний з біорезорбцією полілактидного захисного шару композиту.

Дослідження часу вивільнення у водне середовище іонів кальцію з дрібнодисперсних та крупнодисперсних фракцій зразків кальцій-фосфатного матеріалу (ГАП та β -ТКФ) та одержаних на їх основі зразків композитів проводилось методом кондуктометрії. При внесенні досліджуваних зразків у водне середовище з рН 6,5 спостерігається процес вивільнення іонів кальцію, що супроводжується збільшенням провідності середовища за рахунок насичення його іонами кальцію, що дозволяє стверджувати про процес їх резорбції [74, 134, 136].

Установлено, що час вивільнення іонів кальцію з кальцій-фосфатного матеріалу (ГАП та β -ТКФ) у воду з середнім розміром часток 4,1 мкм становив 34 хв. (рисунк 3.11, крива 1), у той час, як у композита з середнім розміром часток 3,4 мкм, захищеним полілактидною оболонкою товщиною 0,20 мкм, час вивільнення іонів кальцію з композиту становив 120 хв. (рисунк 4.11, крива 2), що у 3,5 разів більше за час вивільнення іонів кальцію з кальцій-фосфатного компонента матеріалу [134].

Максимальний час вивільнення іонів кальцію з композиту у воду спостерігався з розміром його часток 4,8 мкм, захищеним полілактидною оболонкою товщиною 0,30 мкм і становив 325 хв. (рисунк 4.11, крива 3), що майже в 10 разів за час вивільнення іонів кальцію з кальцій-фосфатного матеріалу та в 2,7 рази більше за час вивільнення іонів кальцію з композиту, захищеного полілактидною оболонкою товщиною шару 0,20 мкм (захисний шар у 1,5 рази менший) [134].

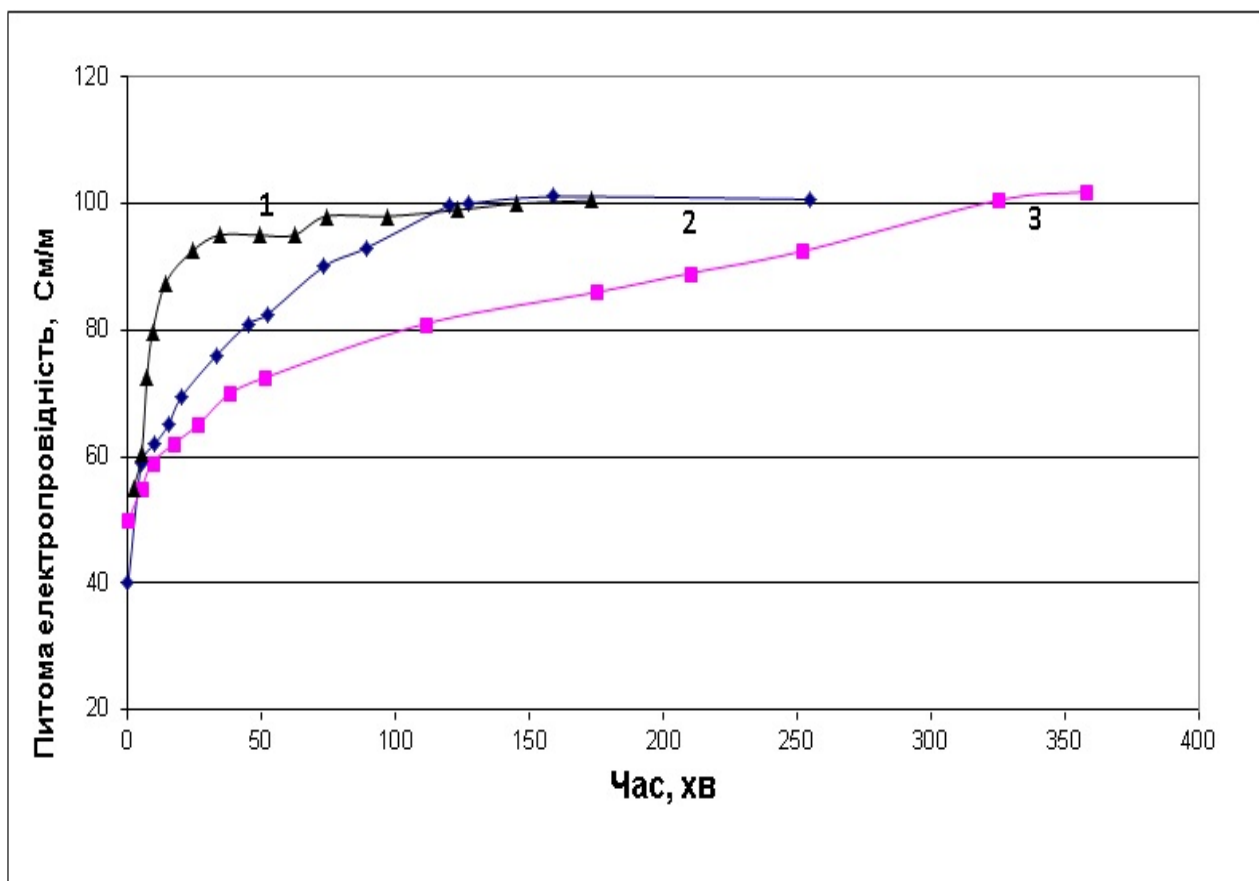


Рисунок 4.11 - Залежність питомої електропровідності від часу вивільнення іонів кальцію з дрібнодисперсних фракцій кальцій-фосфатного матеріалу та композитів на їх основі: 1 – кальцій-фосфатний матеріал з середнім розмір часток 4,1 мкм; 2 – композит з середнім розміром часток 3,4 мкм з товщиною полілактидної оболонки 0,20 мкм; 3 – композит з середнім розміром часток 4,8 мкм товщиною полілактидної оболонки 0,30 мкм

Встановлено, що час вивільнення іонів кальцію з кальцій-фосфатного матеріалу (ГАП та β -ТКФ) у воду з середнім розміром часток 315 мкм становив 58 хв. (рисунок 4.12, крива 1), у той час, як у композита з середнім розміром часток 312 мкм, захищеним полілактидною оболонкою товщиною 8,70 мкм – час вивільнення іонів кальцію з композиту становив 1220 хв., що у 21 раз більше за час вивільнення іонів кальцію з кальцій-фосфатного матеріалу (рисунок 4.12, крива 2) [74].

У композиті з середнім розміром його часток 320 мкм, захищеним полілактидною оболонкою товщиною шару 10,40 мкм – спостерігався максимальний час вивільнення іонів кальцію у воду, який становив 1270 хв. (рисунк 4.12, крива 3), що майже в 22 рази більше за час вивільнення іонів кальцію з кальцій-фосфатного компоненту (матеріалу) та суттєво не відрізнявся (лише в 1,04 рази більше, т.т. приблизно на 4%) у порівнянні з часом вивільнення іонів кальцію з композиту, захищеного полілактидною оболонкою товщиною шару 8,70 мкм (збільшення товщини полілактидної оболонки з 8,7 мкм до 10,4 мкм зросло у 1,2 рази, що становило 20%). Таким чином, при збільшенні товщини полілактидної оболонки у композиту з середнім розміром часток 310-320 мкм на 20% час вивільнення іонів кальцію з композиту зріс, лише, на 4% (рисунк 4.12) [74].

Метод мікрокапсулювання, за допомогою іммобілізації полімерами активних речовин - кальцій-фосфатного матеріалу (ГАП та β -ТКФ) полілактидами, дозволяє регулювати швидкість резобції композиту.

Для зразків композиту з середнім розміром часток 310-320 мкм час вивільнення іонів кальцію з композиту у воду при товщині полілактидної оболонки 4,5 мкм становив 840 хв. (рисунк 4.13).

Збільшення товщини полілактидної оболонки до 8,7 мкм сприяє зростанню часу вивільнення іонів кальцію до 1240 хв., що у 1,5 рази більше від попереднього зразка композиту. Подальше збільшення товщини полілактидної оболонки композита до 10,4 мкм призводить до незначного зростання часу вивільнення іонів кальцію з композиту – 1270 хв., т.т. у 1,02 рази (рисунк 4.13) [134, 136].

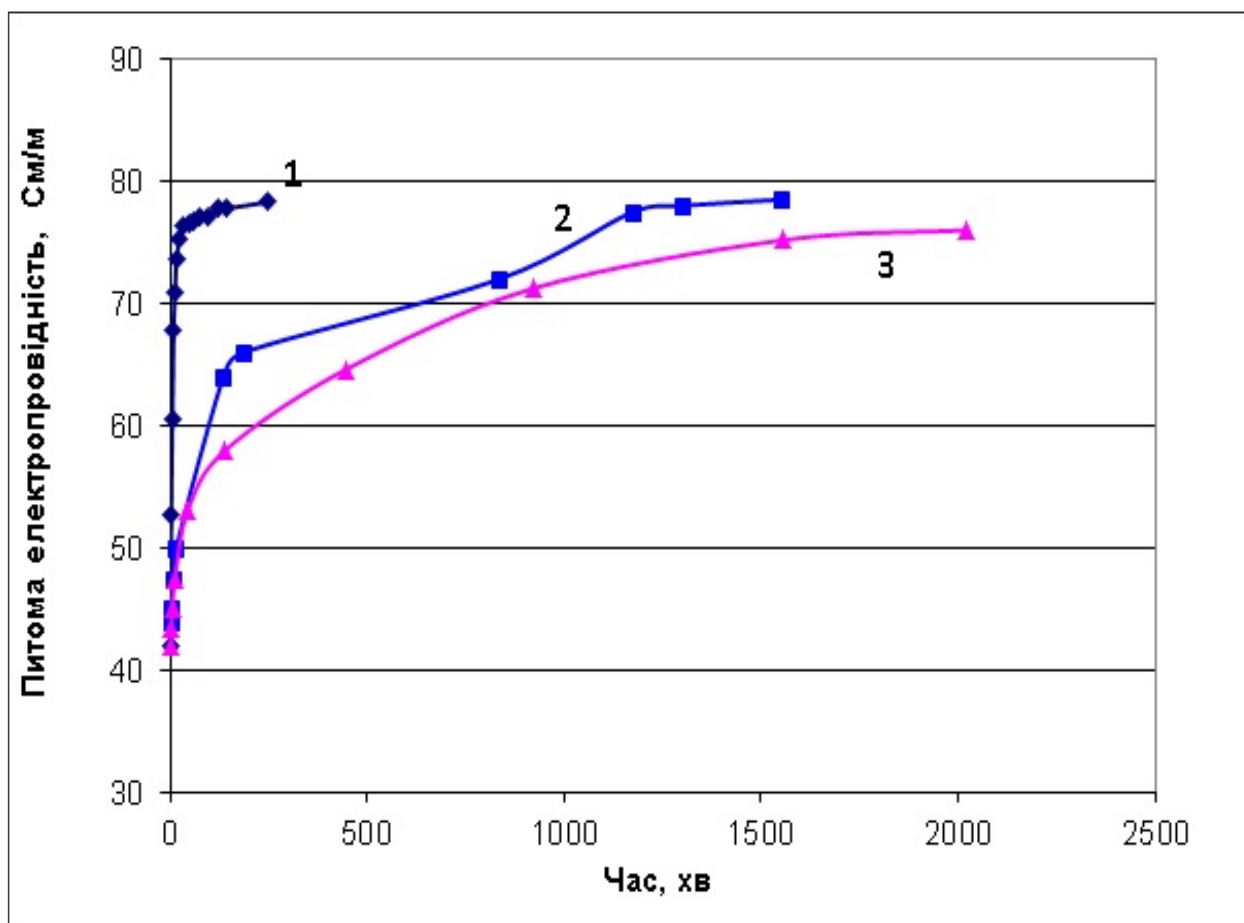


Рисунок 4.12 - Залежність питомої електропровідності від часу вивільнення іонів кальцію з крупнодисперсних фракцій кальцій-фосфатного матеріалу та композитів на їх основі: 1 – біомін ГТ-300 з середнім розміром часток 315 мкм; 2 – композит з середнім розміром часток 312 мкм з товщиною полілактидної оболонки - 8,7 мкм; 3 – композит з середнім розміром часток 320 мкм з товщиною полілактидної оболонки 10,4 мкм

Оптимальна товщина полілактидної оболонки композиту з середнім розміром часток 310-320 мкм знаходиться в межах від 8 до 10 мкм. Подальше збільшення товщини полілактидної оболонки є недоцільним, оскільки збільшення кількісного вмісту полілактиду в композиті суттєво не змінює швидкість його резорбції [134, 136].

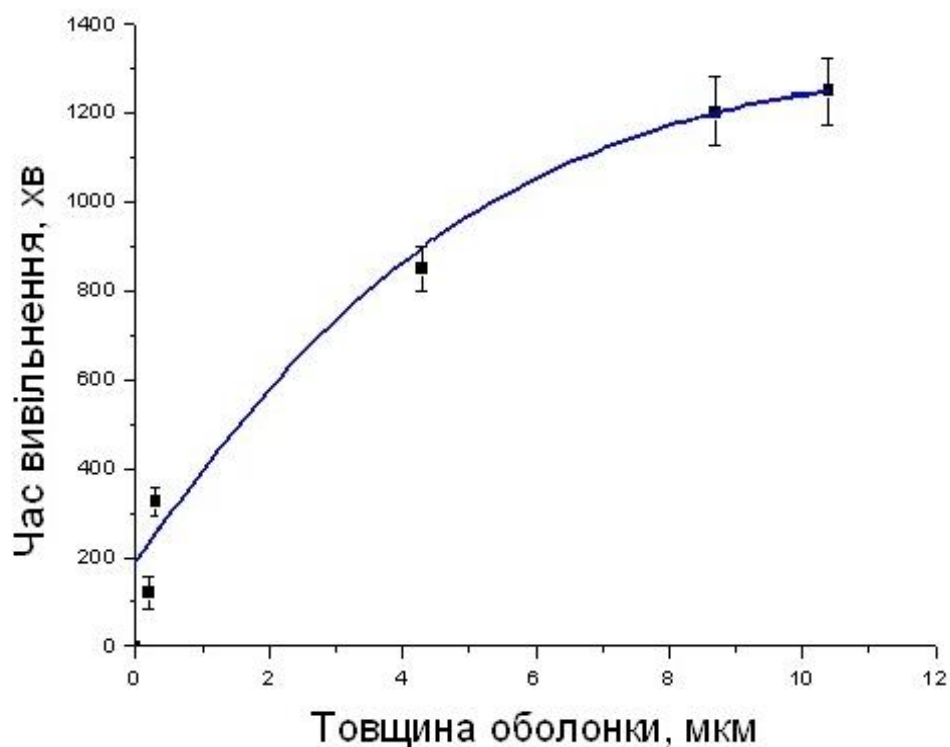


Рисунок 4.13 - Залежність часу вивільнення іонів кальцію з композитів від товщини полілактидної оболонки

Таким чином:

- збільшення товщини полілактидної оболонки від 4,5 мкм до 8,7 мкм зумовлює зростання часу вивільнення іонів кальцію у 1,5 рази;
- оптимальна товщина полілактидної оболонки композиту з середнім розміром часток 310-320 мкм знаходиться в межах від 8 до 10 мкм.

4.2.5. Вивчення характеру біологічної дії біополімерного остеопластичного композиту

Хімічний склад полімерних матеріалів, в тому числі біополімерів, визначає характер його біологічної дії, а саме здатність до генотоксичності,

канцерогенності і репродуктивної токсичності; до проявів цитотоксичності *in vitro*; локальних ефектів після імплантації; до сенсibilізації та системної токсичності [115, 131].

До складу біополімерного остеопластинного композиту входить кальцій-фосфатний компонент (80% ГАП та 20% β -ТКФ), полілактид та полівініловий спирт, які є добре вивченими в токсикологічному плані, речовинами і не викликають застережень. Також слід зазначити, що за даними ІЧ-спектроскопії при одержанні біополімерного остеопластичного композиту методом мікрокапсулювання кальцій-фосфатний компонент (ГАП та β -ТКФ) в полімерній матриці взаємодіє з макромолекулами полімеру – полілактиду на рівні фізичних сил взаємодії і є кординаційно зв'язаним з мінеральною поверхнею композиту. Хімічних перетворень та утворення токсичних продуктів не відбувається [148].

Основним діючим компонентом біополімерного остеопластичного композиту (БПК) є Біомін ГТ, до складу якого входять 80% ГАП та 20% β -ТКФ.

Гідроксилапатит (ГАП) - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ хімічний та кристалохімічний аналог мінеральної речовини кістки ссавців, володіє: абсолютною імуною сумісністю та біоактивністю – здатністю стимулювати остеогенез, зрощуватись з кісткою, слугувати будівельним матеріалом для синтезу кістки та входити до складу кісткової тканини.

β -ТКФ - $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ хімічний аналог мінеральної речовини кісткової тканини, володіє абсолютною біосумісністю, але за рахунок невідповідності кристалічної структури та підвищеної розчинності у порівнянні з ГАП, швидше резорбується в організмі.

Порошок та гранули «Біоміну» зареєстровані в Україні і застосовуються в стоматології та ортопедії для усунення кісткових дефектів, активізації репаративних процесів і для профілактики післяопераційної атрофії кістки [53, 116, 120, 121].

Гостра токсичність (LD50) гідроксиапатиту (ГАП) при пероральному введенні щурам становить > 25350 мг /кг. ГАП не містить компонентів, які

вважаються стійкими, біоаккумулятивними і токсичними або дуже стійкими і дуже біоаккумулятивними при рівні 0,1% або вище [203].

Гостра токсичність (LD50) β -трикальційфосфату (β -ТКФ) при пероральному введенні щурам становить > 5000 мг /кг [202].

Полілактиди - полімери молочної кислоти, а також полілактиди-полігліколіди (кополімери молочної та гліколевої кислот) системно застосовуються в рамках біологічно резорбуючих хірургічних імплантатів, а також у якості компонентів лікарських засобів, оскільки їх біологічна сумісність є основою для клітинного росту і тканинної регенерації [98].

Біорезобція полілактида проходить у водному середовищі за рахунок повільного гідролізу ефірних зв'язків. Розчинні продукти метаболізують в організмі з утворенням води та вуглекислого газу. Гостра токсичність полілактидів та кополімерів полілактидів-полігліколідів не визначена, оскільки дані речовини практично нетоксичні [200, 204].

Гостра пероральна токсичність (LD50) полівінілового спирту (ПВС) для щурів становить > 20000 мг / кг. ПВС не містить компонентів, які вважаються стійкими, біоаккумулятивними і токсичними, або дуже стійкими і дуже біоаккумулятивними при рівні 0,1% або вище [205].

Оскільки компоненти біополімерного остеопластичного композиту є біодеградабельними, вони поступово піддаються остеокластерній резорбції у тканинах, і тому не володіють кумулятивною дією.

Дослідження місцевоподразнювального ефекту (вплив на оточуючі тканини нижніх щелеп кролів) представлено у розділі 5.1. - Загальна клінічна характеристика оперованих експериментальних тварин.

Дослідження імплантації на кісткових дефектах щелеп і склепіння черепа кролів при застосуванні «Коллапану-Л», матеріалу «Кергап» («Біомін-ГТ») та біополімерного остеопластичного композиту представлено у розділах 5.2 – 5.7.

Одним із основних показників індиферентності стоматологічних матеріалів за вимогами ISO, у рамках оцінки біологічної дії медичних виробів, є цитотоксичність [42].

Порівняльне вивчення цитотоксичності кальцій-фосфатного матеріалу «Кергап» (Біомін-ГТ) і біосумісного мінерал-полімерного остеопластичного композиту (БПК) методами *in vitro* включало їх дію на інтенсивність окисних процесів і виживання культури клітин за використанням тест-об'єкту (спермій великої рогатої худоби).

Використання БПК та Керпагу у мінімальних дозах (1,6 мг/л) знижує споживання кисню, порівняно з контролем: на 37% за додавання БПК, і на 39% - за додавання Керпагу (таблиця 4.7). Одночасно, як за мінімальної дози (1,6 мг/л),

Таблиця 4.7 – Дихальна активність і відновна здатність спермій за додавання синтетичних (аллопластичних) матеріалів, $M \pm m$

Показники	Контроль, n=10	Дослід		
		دوزي, мг/л	БПК n=5	Кергап (Біомін ГТ); n=5
Дихальна активність, нг-атом O ₂ /0,1 мл C×хв	2,48±0,54	40	+0,37±0,12**	+0,39±0,15**
		8,0	+0,15±0,06***	+0,65±0,32**
		1,6	1,56±0,43*	1,52±0,55
Відновна здатність, mV/ 0,1 мл C ×хв	0,36±0,10	40	0,18±0,07	0,16±0,07
		8,0	0,23±0,04*	0,18±0,05*
		1,6	0,26±0,05*	0,22±0,06*

*Примітка. «+» - виділення Оксигену в середовище визначення. Різниця

статистично вірогідна порівняно до контролю: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

так і за норми (8 мг/л), зменшується потенціал у середовищі визначення: мінімальна доза - на 28 % за використання БПК і на 39% - Кергапу, і, норма - на 33% (БПК) та 50% (Кергап), порівняно з контролем (таблиця 4.7). Збільшення дози матеріалів у 5 разів (до 8 мкг/мл - норма) в середовищі визначення призводить до генерування Оксигену сперміями в комірці полярографа. Утворення Оксигену становить $+0,15 \pm 0,06$ нг-атом O_2 /0,1 мл С×хв за додавання БПК ($p < 0,001$), $+0,65 \pm 0,32$ нг-атом O_2 /0,1 мл С×хв – Кергапу ($p < 0,01$). Збільшення дози матеріалів до 40 мг/л не призводить до інтенсивного утворення Оксигену – приріст величини значення знаходиться в межах 0,37-0,39 нг-атом O_2 /0,1 мл С×хв. Відновна здатність сперміїв вірогідно не відрізняється і коливається в межах 0,16 - 0,18 mV/ 0,1 мл С×хв. [138].

Активність СДГ за додавання 1,6 мг/л Кергапу (Біомін ГТ) понижена ($32,5 \pm 2,17$ од), а за аналогічних доз БПК підвищувалась на 5 од по відношенню до контролю і становила $45,0 \pm 4,33$ од (таблиця 4.8). Збільшення вмісту досліджуваних матеріалів до 8 мг/л у зразках призводить до підвищення активності ензиму, відповідно, на 12,5 од (23,9 %; $p < 0,05$) за додавання БПК, а за Кергапу - не змінює величину значення, порівняно з контролем. Збільшення дози матеріалів до 40 мг/л вірогідно не впливало на СДГ, величина значення активності знаходилась в межах контролю (40,0 – 43,7 од).

Активність ЦХО за дози 1,6 мг/л БПК підвищувалась на 3,7 од ($p < 0,05$), а за збільшення дози до 8 мг/л знаходилась в межах контролю ($15,0 \pm 2,50$ од), а за вищої дози (40 мг/л) – зростала на 6,2 од (29,2 %; $p < 0,001$). Додавання Кергапу до 8 мг/мл не впливало на активність ензиму (16,2 од), а за вищої дози (40 мг/л) – відмічалось зростання показника на 5,0 од (23,6 %; $p < 0,001$).

Вживання сперміїв за мінімальної дози (1,6 мг/л), як у БПК, так і у Кергапу (Біоміну ГТ) на 4-10 год вище ніж у контролі, а за більших доз (8 мг/л та більше) - не змінюється і становить 78 – 84 год (таблиця 4.8).

Таблиця 4.8 – Активність ензимів та виживання спермійів за додавання синтетичних (аллопластичних) матеріалів, $M \pm m$

Показники	Контроль, n=8	Дослід		
		دوزи,мг/л	БПК; n=4	Кергап (Біомін ГТ); n=4
СДГ, од	40,0±3,40	40	40,0±3,54	43,7±5,96
		8,0	52,5±4,15*	38,7±7,15
		1,6	45,0±4,33	32,5±2,17
ЦХО, од	15,0±0,91	40	21,2±1,08***	21,2±1,08***
		8,0	15,0±2,50	16,2±1,08
		1,6	18,7±1,08*	16,2±2,07
Вживання, год	80,0±4,71	40	78,0±5,20	78,0±5,20
		8,0	78,0±5,20	84,0±6,00
		1,6	90,0±5,20	84,0±6,00

*Примітка. Різниця статистично вірогідна порівняно до контролю: * - $p < 0,05$;

*** - $p < 0,001$.

Таким чином, дихальна активність спермійів за додавання 8,0 мг/л і більше синтетичних (аллопластичних) матеріалів стимулює виділення кисню в середовище визначення;

- використання синтетичних (аллопластичних) матеріалів до 8,0 мг/л незначно гальмує відновну здатність спермійів;
- додавання біополімерного остеопластичного композиту (БПК) дозою 8,0 мг/л стимулює активність сукцинатдегідрогенази;
- за максимальних доз досліджуваних синтетичних (аллопластичних) матеріалів вірогідно ($p < 0,05 - 0,001$) зростає активність цитохромоксидази;

- не виявлено негативного впливу як низьких, так і високих доданих доз біополімерного остеопластичного композиту (БПК) та Кергапу (Біоміну ГТ) на фізіологічний показник якості спермій – виживання.

При дослідженні сенсibiliзуючих властивостей біополімера при постановці внутрішньошкірних проб на мурчаках в дозі 1:100 (розчинник - фізрозчин) було зафіксовано незначне почервоніння на місці введення без утворення папули. В дозі 1:200 змін на шкірі не відмічено.

У сенсibiliзованих екстрактом БПК тварин вміст лейкоцитів ($12,78 \pm 1,67$ г/л) збільшився на 4,5% у порівнянні з контролем ($12,23 \pm 2,82$ г/л). Значення відсоткового вмісту і абсолютної кількості гранулоцитів (нейтрофілів, еозинофілів і базофілів) достовірно не змінювалися у порівнянні з контрольною групою (таблиця 4.9).

Таблиця 4.9 - Показники периферичної крові білих мурчаків-самок після одноразової сенсibiliзації

Показники	Кількість тварин	Контрольні тварини	Сенсibiliзовані тварини	t
Лейкоцити, г/л	20	$12,23 \pm 2,82$	$12,78 \pm 1,67$	0,5
Базофіли, %	20	$0,4 \pm 0,16$	$0,60 \pm 0,27$	0,6
Базофіли, г/л	20	$0,055 \pm 0,023$	$0,074 \pm 0,032$	0,3
Еозинофіли, %	20	$2,20 \pm 0,63$	$3,0 \pm 1,33$	1,7
Еозинофіли, г/л	20	$0,272 \pm 0,098$	$0,332 \pm 0,14$	1,2
Нейтрофіли, %	20	$22,2 \pm 3,76$	$22,8 \pm 3,58$	0,4
Нейтрофіли, г/л	20	$2,73 \pm 0,86$	$2,86 \pm 0,53$	0,4
Моноцити, %	20	$3,00 \pm 1,05$	$3,10 \pm 0,87$	0,2

Моноцити, г/л	20	0,374±0,16	0,388±0,135	0,3
Лімфоцити, %	20	72,20±3,88	70,60±4,50	0,9
Лімфоцити, г/л	20	8,79±1,97	8,80±1,25	0

*t - коефіцієнт Ст'юдента, при $t > 2,1$ достовірні зміни ($p < 0,05$).

Індекси співвідношення лімфоцитів до моноцитів (ІСЛМ) та співвідношення нейтрофілів до моноцитів (ІСНМ) достовірно не змінилися в обох групах. ІСЛМ зменшився на 8,7 % у сенсibilізованих тварин порівняно з контролем за рахунок зменшення кількості лімфоцитів на 2,2 % та збільшення моноцитів на 3,3 %. ІСНМ збільшився на 3,7 % у тварин дослідної групи порівняно з контрольною за рахунок збільшення нейтрофілів на 2,7 % та моноцитів на 3,3 %. Індекс співвідношення нейтрофілів до еозинофілів (ІСНЕ) знизився на 9,5 % за рахунок збільшення нейтрофілів на 2,7 % та збільшення кількості еозинофілів на 36,4 % у сенсibilізованих тварин (таблиця 4.10).

Таблиця 4.10 - Зміни гематологічних індексів у мурчаків

Назва показників	Значення показників, $M \pm m$		
	Контрольні тварини	Сенсibilізовані тварини	t
ІСЛМ	26,89±9,95	24,55±7,1	0,6
ІСНМ	7,65±2,80	7,93±2,75	0,2
ІСНЕ	11,34±5,34	10,27±4,87	0,5

Встановлено, що зміни показників специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ), показників реакції специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ) та пошкодження

нейтрофілів (ППН) мають недостовірний характер і вказують на відсутність алергічної реакції клітин крові. (таблиця 4.11).

Таблиця 4.11 - Результати алерготестів *in vitro* у мурчаків, сенсibilізованих витяжкою БПК ($p \leq 0,05$, $t_{\text{критичне}} = 2,1$)

Показники	Контроль	Дослід	t
РСЛЛ, % розведення 1:100	8,16±3,46	9,11±1,75	2,0
РСЛЛ, % розведення 1:200	8,16±3,46	6,15±2,24	1,0
РСАЛ, розведення 1:100	1,26±0,104	1,34±0,17	1,3
РСАЛ, розведення 1:200	1,26±0,104	1,15±0,10	1,0
ППН, розведення 1:100	0,028±0,009	0,044±0,014	1,0
ППН, розведення 1:200	0,028±0,009	0,028±0,019	0

*t - коефіцієнт Ст'юдента, при $t > 2,1$ достовірні зміни ($p < 0,05$).

Під впливом препарату рівні загального імуноглобуліну Е (Ig Е) помірно зростали у дослідних тварин на 18,5 % (таблиця 4.12)

Таблиця 4.12 - Вміст імуноглобуліну Е

Показники	Кількість тварин	Значення показників, $M \pm m$		
		Контрольні тварини	Сенсибілізовані тварини	t
Ig Е, МОд/мл	20	2,37±1,80	2,97±1,5	0,8

Таким чином, аналіз характеру біологічної дії кожного зі складників біополімерного остеопластичного композиту вказує на відсутність токсичностей

ефектів самого матеріалу, відсутність кумуляції (накопичення) в організмі, високу біодеградабельність, що обумовлює широке використання цих речовин у медичній практиці.

В експерименті на лабораторних тваринах не виявлено достовірних змін в лейкоцитарній формулі крові дослідних тварин, показників пошкодження нейтрофілів, відсутня реакція специфічного лізису лейкоцитів та реакція специфічної агрегації лейкоцитів, спостерігалась тенденція до помірної, проте недостовірної зростаючої рівня загального Ig E, що, ймовірно, вказує на відсутність сенсифікуючих властивостей біополімерного остеопластичного композиту.

Висновки

1. Обґрунтовано оптимальний склад та методом мікрокапсулювання одержано біополімерний остеопластичний композит у формі гранул за допомогою іммобілізації полімерами (полілактидами) активних речовин - кальцій-фосфатного матеріалу (ГАП та β -ТКФ).

2. Методом спектрального дослідження в ІЧ-ділянці спектру було встановлено, що 3/4 біополімерного остеопластичного композиту зв'язано координаційними зв'язками карбонільних груп полілактиду (ПЛ) з іонами кальцію на поверхні кальцій-фосфатного компоненту композиту, що є доказом покриття гранул матеріалу полімерною оболонкою полілактиду та формування цілісної структури мінерал-полімерного композиту (БПК) із остеопластичними властивостями.

3. Оптимальна товщина полілактидної оболонки біополімерного остеопластичного композиту із середнім розміром часток 310-320 мкм знаходиться в межах від 8,0 до 10,0 мкм. Подальше збільшення її товщини недоцільно, оскільки збільшення кількості полілактиду в композиті суттєво не змінює швидкість його резорбції. Покриття кальцій-фосфатних гранул полімерною оболонкою полілактиду різної товщини дозволяє регулювати час вивільнення іонів кальцію з композиту у порівнянні з чистим кальцій-фосфатним матеріалом.

4. Здійснений аналіз характеру біологічної дії інгредієнтів остеопластичного композиту свідчить про відсутність токсичних ефектів і кумуляції в організмі, про високу біодеградабельність матеріалу, що є підставою для безпечного використання у медичній практиці.

5. Дослідженням цитотоксичності *in vitro* не виявлено негативного впливу на фізіологічні показники якості спермій. Їх виживання за мінімальної дози (1,6 мг/л), як у біополімерного остеопластичного композиту, так і у Кергапу на 4-10 год вище ніж у контролі, а за більших доз (8 мг/л та більше) - не змінюється і становить 78 – 84 год.

6. При дослідженні сенсibiliзуючих властивостей біополімерного композиту за постановки внутрішньошкірних проб на мурчаках в дозі 1:200 (розчинник - фізрозчин) були відсутні навіть незначні зміни шкірних покривів.

7. Експериментальними дослідженнями на лабораторних тваринах встановлено відсутність токсичних ефектів, цитотоксичної, подразнювальної та сенсibiliзуючої дії, що є доказом біологічної індиферентності біополімерного остеопластичного композиту.

Основні положення розділу викладені у наступних публікаціях:

1. Макеев В.Ф. Исследование эффективности метода микрокапсулирования остеопластического «композита» / В.Ф.Макеев, М.А.Черпак // Сборник трудов Национального конгресса с международным участием «Паринские чтения 2016» Минск, 5—6 мая 2016 г. «Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». – Минск: Издательский центр БГУ. – Минск, 2016.- С. 440-443 [74].
2. Пат.103595 UA, МПК A61L27/12 (2006.01), A61L27/44 (2006.01) Остеопластичний композит / Черпак М.О., Макеев В.Ф.; заявник Черпак М.О., Макеев В.В. - № u 2015 05583, заявл. 08.06.2015, опубл. 25.12.2015, Бюл. №24, 2015 [99].

3. Черпак М.О. Вивчення впливу структури біополімерної оболонки композиту для пластики кісткових дефектів щелеп на тривалість його резорбції / М.О.Черпак // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми стоматології» присвяченої 90-річчю з дня народження д.мед.н., проф. Е.Я.Вареса. Стоматологічні новини. Випуск 14. - Львів, 2015. - С.100 [134].
4. Черпак М.О. Визначення товщини полімерної оболонки остеопластичного композиту на основі кальцій-фосфатного матеріалу та полілактиду / М.О.Черпак // Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (м. Вінниця, 15 травня 2015 р.) - Вінниця, 2015.-С.76 [135].
5. Черпак М.О. Вплив товщини полілактидної оболонки композиту на швидкість його резорбції / М.О.Черпак // Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 14-15 травня 2015) – Запоріжжя, 2015. - С.130 [136].
6. Черпак М.О. Дослідження спектральних характеристик остеопластичного мінерал-полімерного композиту з полілактидом / М.О.Черпак // VI Український міжнародний конгрес «Стоматологія. Імплантація. Остеоінтеграція» присвячений 100-річчю зі дня народження проф. Г.І.Семенченко та 95-ліття кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії (м.Київ, 16-17 травня 2014 р.) -Київ, 2014. - С.162-164 [137].
7. Черпак М.О. Дослідження цитотоксичності біополімерного остеопластичного композиту / М.О.Черпак // The 2nd International scientific and practical conference “Priority directions of science development” (November 25-26, 2019). SPC “Sci-conf.com.ua”. - Lviv, Ukraine. 2019. – С. 88-93 [138].
8. Черпак М.О. Застосування методики спектроскопічного дослідження кальцій-фосфатних матеріалів та біополімерних композитів / М.О.Черпак // Матеріали 76-го міжнародного медичного конгресу молодих учених

«Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» – Донецьк.: Каштан.-Донецьк, 2014. – С.231 [144].

9. Черпак М.О. Мінерал-полімерні остеопластичні композити у стоматології / М.О.Черпак, В.Я.Самарик // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в сучасній стоматології» (м. Івано-Франківськ, 17-19 березня 2016 р.) - Івано-Франківськ, 2016.-С.85-86 [145].

10. Черпак М.О. Особливості зв'язування компонентів у структурі остеопластичного композиту на основі синтетичних фосфатів кальцію та полілактиду / Черпак М.О., Макєєв В.Ф. // Вісник проблем біології і медицини.- 2014. - Випуск 2,т.2 (108). – С. 213-216 [148].

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ І ГІСТО-МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ДЕФЕКТІВ КІСТКИ В УМОВАХ ІМПЛАНТАЦІЇ ОСТЕОПЛАСТИЧНИХ МАТЕРІАЛІВ – «КОЛЛАПАН-Л», БІОКЕРАМІКИ «КЕРГАП» («БІОМІН-ГТ») І БІОПОЛІМЕРНОГО КОМПОЗИТУ

5.1 Загальна клінічна характеристика оперованих експериментальних тварин

До моменту виведення кролів з експериментального дослідження згідно дотримуваних термінів спостереження, тварини перебували під ретельним контролем для виявлення розвитку ймовірних ускладнень у вигляді розходження країв операційних ран та їх нагноєння. Розвиток запальних процесів у м'яких тканинах навколо ділянок імплантації остеопластичних матеріалів міг суттєво вплинути на термін загоєння ран або навіть на передчасне виведення окремих піддослідних кролів з експерименту.

Післяопераційний період практично в усіх піддослідних тварин протікав без особливостей, вони легко виходили з наркозу. У перші 2 доби після втручання всі оперовані тварини, що перебували під спостереженням були малоактивні, поводити себе в'яло та неохоче поїдали корм. У тварин усіх піддослідних груп виникав післяопераційний набряк навколощелепних м'яких тканин, як реакція на оперативне втручання, який зазвичай зникав до кінця першого тижня.

У першій групі (кролі №1-6), на 6 добу спостереження тварини були в'ялі, поводитися неактивно, мляво поїдали їжу. Післяопераційних гнійних ускладнень не виявлено. Візуально на 7-10 добу відсутні нагноєння післяопераційних ран та розходження їх країв. Незначний набряк м'яких тканин на 7 добу ще дещо

утримувався. Загоєння проходило первинним натягом, а післяопераційні рани були сухі і чисті.

На 13-14 добу клінічного спостереження тварини були активними та добре поїдали корм. Розходження країв рани, нагноєння, появу абсцесів не виявлено. У піддослідних тварин набряк м'яких тканин ліквідувався, рани гоїлися первинним натягом.

На 20-21 добу спостереження у кролів даної групи поведінка стала більш активною, вони охочіше приймали їжу. При візуальному огляді післяопераційних ділянок виявлявся лінійний рубець, який почав поступово заростати шерстю.

У тварин другої експериментальної групи (кролі №7-12) на перший тиждень спостереження візуалізувався незначний післяопераційний набряк білящелепних м'яких тканин. До другого тижня набряк майже повністю розсмоктався, а тварини стали активнішим і більш охоче приймали їжу. Рани загоїлись первинним натягом.

У кроля № 9, на 7 добу спостереження з правого боку, де в один з дефектів був імплантований матеріал «Кергап», а інший слугував контролем виявлено запальний інфільтрат, а краї рани частково розійшлися. До 28 доби спостереження інфільтрат повністю розсмоктався.

На 30 добу усі тварини поводити себе активно, добре приймали їжу, виражених запальних явищ не спостерігалось, а післяопераційні рубці почали поступово заростати шерстю.

У третій групі експериментальних тварин (кролі №13-18) перебіг загоєння операційних ран на 7-10 добу проходив добре, тварини були досить активними і охоче поїдали їжу. Післяопераційних ускладнень не виявлено. Рани гоїлися первинним натягом. Утворені рубці до другого місяця спостереження частково заросли шерстю.

У четвертій експериментальній групі (кролі №19-24) перебіг загоєння післяопераційних ран був аналогічний попереднім піддослідним групам, лише у кролів під №19 та №22, на 10 добу з лівого боку пальпувалися запальні

інфільтрати та було розходження країв операційних ран. У цих двох кролів передні дефекти з лівого боку були контрольними, а задні – заповнені матеріалом «Кергап».

У кроля №24, на 12 добу спостереження з правого боку, у ділянці розташування контрольного дефекту було виявлено щільний запальний інфільтрат та часткове розходження країв рани. До 30 доби спостереження запальний інфільтрат у всіх трьох випадках, які відмічались в четвертій групі тварин – повністю розсмоктувався. У подальшому тварини поводити себе досить активно і добре приймали їжу, а запальний явище у навколощелепних ділянках не виявлялось. До 90 доби післяопераційні рубці повністю заростали шерстю.

Остаточні дані дослідження вказують, що кількість прооперованих тварин дорівнювала кількості планово виведених з експерименту. Ускладнення запального характеру, що спостерігались у навколощелепових м'яких тканинах у 4 із 24 прооперованих кролів не призводили до передчасного виведення жодної тварини з експериментального дослідження, а лише впливали на затримку процесів репаративного остеогенезу у ділянках імплантації матеріалів та в контрольних дефектах щелеп.

5.2 Результати макроскопічного дослідження особливостей будови регенерату за різних умов імплантації у ділянках штучно створених кісткових дефектів

Після виведення тварин з експерименту шляхом передозування кетаміну проводилось видалення щелеп та детальне макроскопічне вивчення отриманих щелепних кісток з двохсторонніми дефектами [114, 142]

На 21 добу дослідження у контрольних дефектах, де перебіг репаративного остеогенезу проходив в умовах природної регенерації під кров'яним згустком на макропрепараті, після відшарування параосальних тканин, спостерігався круговий кістковий дефект, заповнений тканиною м'яко-еластичної консистенції, білувато-жовтого кольору, а його краї були незначно згладжені.

Макроморфологічно процеси остеорегенерації у дефектах заповнених різними остеопластичними матеріалами суттєво не відрізнялися і були практично ідентичними. Зовнішній вигляд оголених ділянок кісткових дефектів з матеріалом представляв собою регенерат щільно-еластичної консистенції, що був інтимно спаяний з кістковою поверхнею ложа пластики.

Візуально і пальпаторно на 30 добу після втручання у дефектах, заповнених «Коллапаном-Л» та «Кергапом» спостерігали м'якотканинний, помірної щільності і консистенції регенерат з включеннями окремих часточок матеріалу, а у виповнених композицією біополімеру з гідроксиапатитом – м'якотканинний неоднорідний регенерат щільної консистенції з включеннями матеріалу, що непорушно був зв'язаний з кістковою тканиною ложа пластики. Контрольний дефект був виповнений регенератом у вигляді незначного потовщення доволі м'якої консистенції.

На 60 добу від початку експерименту кістково-тканинний регенерат у всіх дослідних дефектах з пластичними матеріалами був однорідної консистенції, вкритий волокнистою плівкою фіброзного типу. Рівень кісткового заміщення був найвищим у кісткових дефектах з «Коллапаном-Л» та біополімерним композитом полілактиду з гідроксиапатитом. Оголена поверхня регенерату в ділянці контрольних дефектів була гладкою, щільно-еластичної консистенції та незначно підвищувалася над оточуючою кісткою.

На 90 добу проведеного дослідження – кісткові дефекти заповнені «Кергапом» були виповнені однорідним тканинним регенератом, щільно зрощеним з краями кісткового дефекту. У групах піддослідних тварин, де проводилась імплантація матеріалів «Коллапан-Л» та полімерного біокомпозиту полілактиду з гідроксиапатитом дефекти були виповнені твердою кістково-тканинною структурою регенерату щільної консистенції, як у центральних так і у периферійних ділянках. У контрольних кісткових дефектах виявлявся м'якотканинний регенерат досить щільної консистенції.

5.3 Рентгенологічна оцінка стану кісткових дефектів, наявності у них трансплантатів та динаміки процесів резорбції та кісткоутворення.

На 21 добу експериментального дослідження проведений аналіз та рентгенологічна інтерпретація процесів остеорегенерації у ділянці штучно створених післяопераційних кісткових дефектів, виповнених використаним для імплантації остеопластичним матеріалом «Кергап» показав, що у дефектах із вітчизняним біокерамічним гідроксиапатитом чітко візуалізувались округлі кісткові порожнини, які були заповнені неоднорідним рентгенконтрастним імпантованим матеріалом, що вказувало на процес його поступової біодеградації, з добре помітною тінню (вуаллю) регенерату (рисунок 5.1).



Рисунок 5.1 - Фото рентгенограми нижньої щелепи кроля.
Передній кістковий дефект – «Кергап», задній – контроль.
Термін спостереження 21 доба

За умов імплантації біополімерного композиту у той самий термін на рентгенограмі визначалась незначна втрата чіткості країв за рахунок контрастування дефектів, тіні новоутвореної кісткової тканини, оточуючої рентгенологічно контрастний частково резорбований матеріал (рисунок 5.2).

Рентгенологічна картина контрольних ділянок характеризувалась наявністю тіні післяопераційного дефекту кістки округлої форми з досить чіткими контурами, але при цьому з незначною згладженістю кісткового краю дефектів. Наявна ледь помітна вуаль початкового утворення кістково-тканинного регенерату, яка за своєю рентгенологічною контрастністю менш інтенсивна у порівнянні з рентгенограмами у дослідних дефектах з трансплантатами (рисунок 5.1). У випадках застосування для пластики матеріалу «Коллапан» спостерігали, що контури країв дефектів втрачали свою чіткість, стиралися та згладжувалися, видно було вуаль початкового утворення кісткового регенерату (рисунок 5.2).

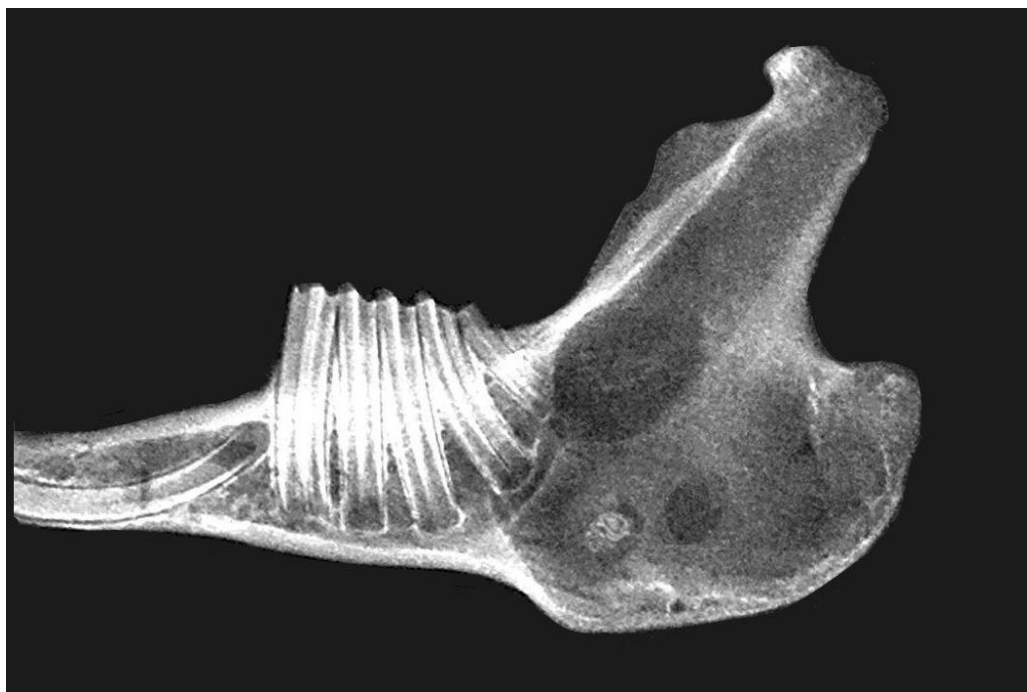


Рисунок 5.2 - Фото рентгенограми нижньої щелепи кроля.

Передній кістковий дефект – біополімерний композит, задній – «Коллапан».

Термін спостереження 21 доба

На 30 добу експерименту за умов імплантації матеріалів «Кергап» та біополімерного композиту спостерігались нерівномірно розподілені частинки рентгенконтрастного матеріалу, згладженість і зменшення чіткості контурів країв дефекту кістки, тінь новоутвореної остеїдної тканини стає більш інтенсивною,

що особливо помітно по периферії дефектів (рисунок 5.3, 5.4). Рентгенологічна оцінка дефектів з «Коллапаном» вказує на виражене посилення тіні кістково-тканинного регенерату, краї дефектів втрачають чіткість, але їх контури ще досить добре визначаються (рисунок 5.4). Контури контрольних дефектів набувають нерівної форми, помітна слабка тінь вуалі утвореної регенератом (рисунок 5.3).



Рисунок 5.3 - Фото рентгенограми нижньої щелепи кроля.

Передній кістковий дефект – «Кергап», задній – контроль.

Термін спостереження 30 діб.

Через 60 діб у всіх дефектах з трансплантатами чітко виявлялися ознаки репаративного остеогенезу, переважно по периферії кісткових дефектів нижніх щелеп. Найбільш інтенсивна тінь кістково-тканинного регенерату у порівнянні з іншими дослідними рентгенограмами спостерігалась у дефектах з «Коллапаном» та біополімером у комбінації з ГАП (рисунок 5.5).

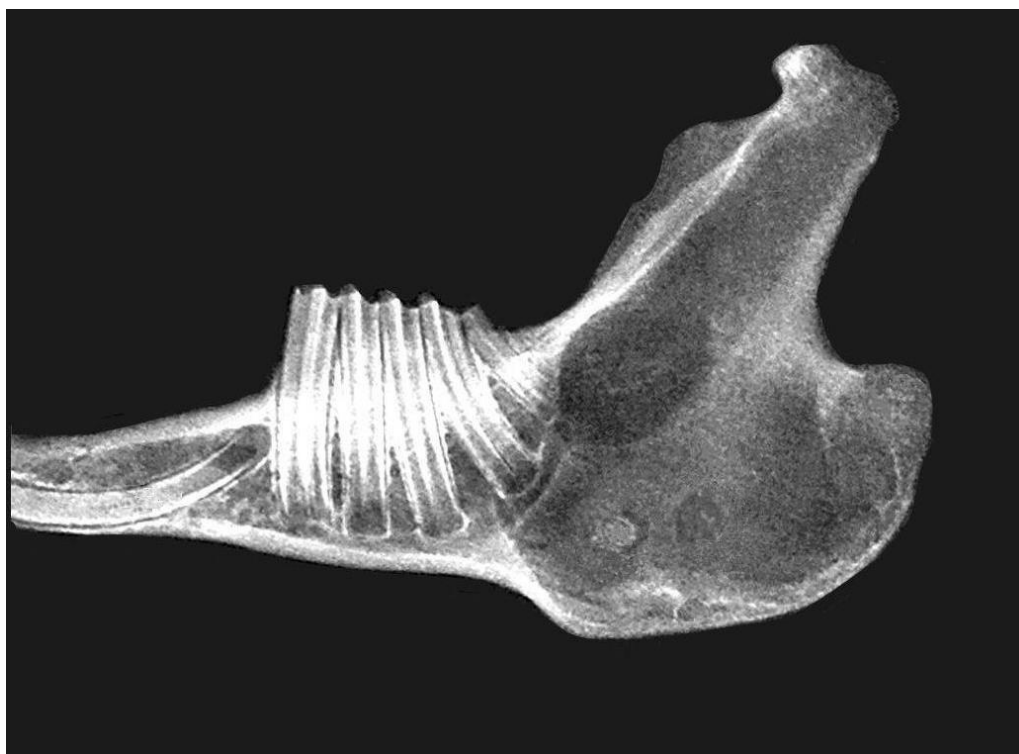


Рисунок 5.4 - Фото рентгенограми нижньої щелепи кроля.

Передній кістковий дефект – біополімерний композит, задній – «Коллапан».

Термін спостереження 30 діб.

Серед структури регенерату у просвіті дефектів кістки виявляються окремі частинки рентгенконтрастного матеріалу, що частково резорбувався (рисунок 5.5).

У дефектах з імплантованим матеріалом «Кергап» у структурі регенерату, щільність якого ставала усе більш вираженою виявлялися тіні частинок біфазної кераміки з різним ступенем рентгенконтрастності (рисунок 5.6).

У зоні контрольного кісткового дефекту визначалася невисокої інтенсивності неоднорідна тінь регенерату, яка частково зливалася з навколишньою кістковою тканиною. Можна відзначити, що спостерігалась тенденція до часткового розмиття границь дефекту, що виражалось у поступовій втраті чіткості країв дефекту, які були дещо згладженими (рисунок 5.6).



Рисунок 5.5 - Фото рентгенограми нижньої щелепи кроля.
Передній кістковий дефект – біополімерний композит, задній – «Коллапан».
Термін спостереження 60 діб.



Рисунок 5.6 - Фото рентгенограми нижньої щелепи кроля.
Передній кістковий дефект – «Кергап», задній – контроль.
Термін спостереження 60 діб

На 90 добу експериментального дослідження за умов імплантації біополімерного композиту на місці колишніх кісткових дефектів нижніх щелеп рентгенологічно спостерігалися інтенсивні контури кісткового регенерату, на фоні яких чітко визначалися залишки неоднорідного і не повністю резорбованого композитного матеріалу. Наявне фактично повне відновлення цілісності кісткової тканини і часткове злиття тіні регенерату з оточуючою непошкодженою кісткою щелепи (рисунок 5.7).

У контрольному дефекті – межі його стали більш згладженими, але повністю свою чіткість вони не втратили і їх ще можна було добре визначити. Розміри дефекту дещо зменшені в порівнянні з початковою величиною, але повного кісткового зрощення не відбулося. Утворилась неоднорідна тінь регенерату з окремими ділянками просвітлення (рисунок 5.7).



Рисунок 5.7 - Фото рентгенограми нижньої щелепи кроля.

Передній кістковий дефект – біополімерний композит, задній – контроль.

Термін спостереження 90 діб



Рисунок 5.8 - Фото рентгенограми нижньої щелепи кроля.
Передній кістковий дефект – «Коллапан», задній – «Кергап».

Термін спостереження 90 діб

У дефектах з імплантованими «Коллапаном» та біокерамікою «Кергап» спостерігалась досить інтенсивна тінь тканинно-кісткового регенерату. Дефект з «Коллапаном» був майже повністю заповнений новоутвореною кістковою тканиною, а межі дефекту зливалися з навколишньою кісткою. У просвіті дефектів кісткової тканини з біокерамікою – рентгенконтрастні залишки частинок матеріалу, що практично повністю резорбувались. Дефекти нижньощелепної кістки в обох випадках суттєво зменшились у розмірах, якщо порівнювати з початковою їх величиною (рисунок 5.8) [93].

5.4 Гістоморфологічна порівняльна оцінка мікроскопічних препаратів

На 21 добу від початку експерименту дефект з імплантованим матеріалом «Кергап» був заповнений переважно розростаннями пухкої сполучної тканини з

ознаками проліферації сполучно-тканинних елементів і кісткових клітинних елементів. Спостерігались окремі ділянки розсмоктування частинок «Кергапу», та початок організації тканинного регенерату (рисунок 5.9).

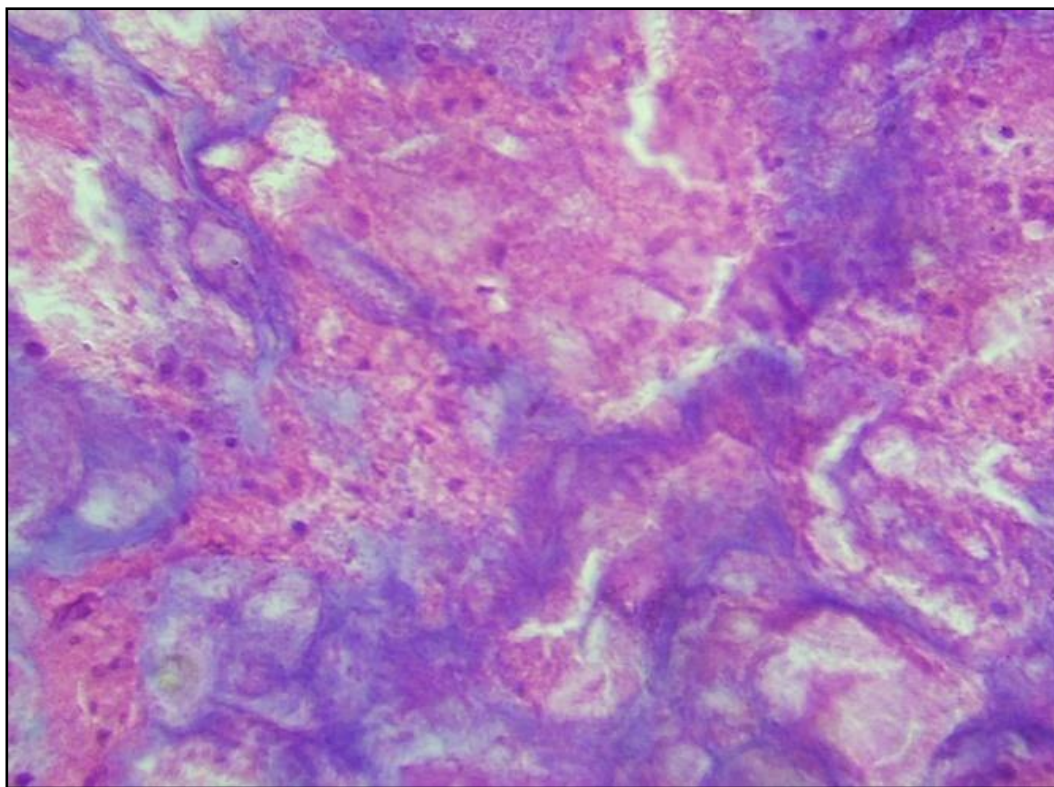


Рисунок 5.9 - Термін дослідження 21 доба. Дефект кістки заповнений «Кергапом»: Активна проліферація клітин, виражена базофільна реакція, початок організації тканинного регенерату. Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 8х40

У дефекті, заповненому «Коллапаном» виявлено розростання сполучнотканинних клітинних елементів та пасма грубоволокнистої тканини, популяції клітин фібробластного та хондроїдного типу (рисунок 5.10), а у виповненому біополімерним композитом – спостерігалась переважно новоутворена пухка сполучна тканина, окремі прошарки грубоволокнистої кісткової тканини та поодинокі ділянки резорбції біоматеріалу (рисунок 5.11). Репаративний процес був більше виражений по периферії кісткових дефектів.

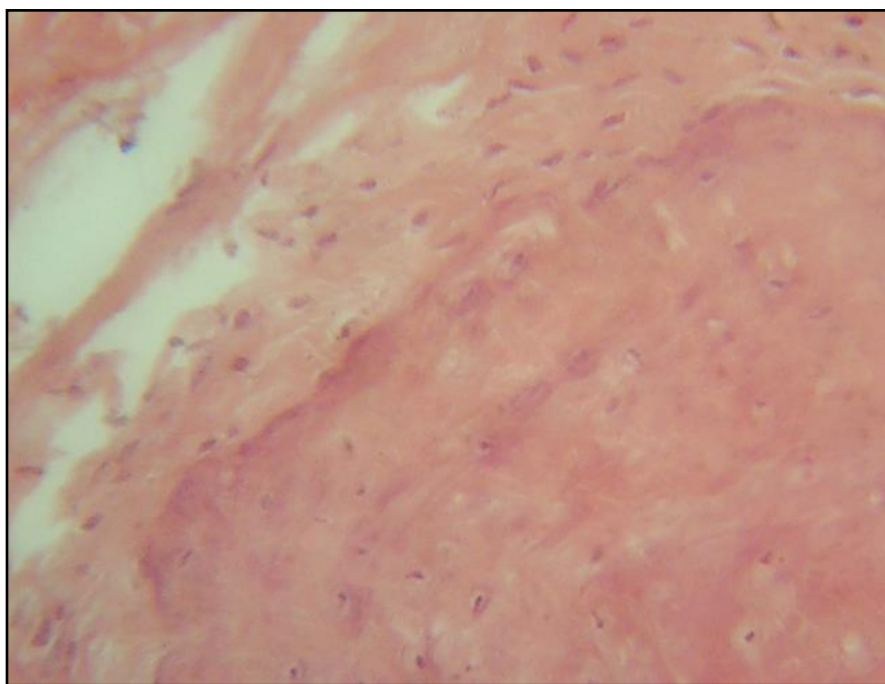


Рисунок 5.10 - Термін дослідження 21 доба. Дефект кістки заповнений «Коллапаном». Регенерат сформований грубоволокнистою фібросполучною тканиною та клітинами фібробластного та хондрійного типу.

Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 10x40

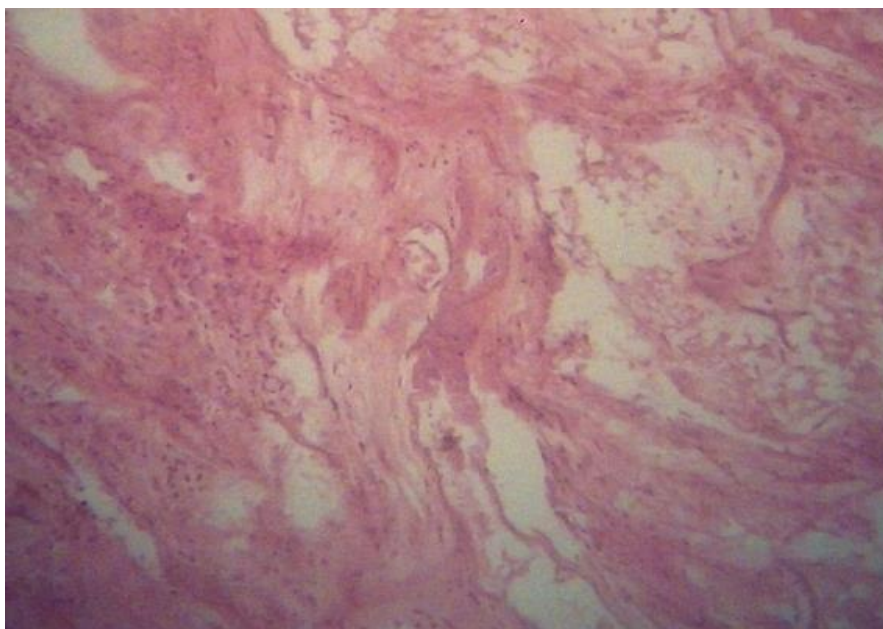


Рисунок 5.11 - Термін дослідження 21 доба. Дефект кістки заповнений біополімерним композитом. Клітинна проліферація, формування пухкої сполучної тканини навколо включень композиту полімеру з ГАП.

Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 10x20

Контрольний кістковий дефект заповнений регенератом, що представляв собою конгломерат неоднорідної структури з розміщенням у його центральній та периферичній частинах переважно пухкої сполучної тканини на стадіях формування і організації. У центральних ділянках візуалізувались зони руйнування фібрину та формених елементів кров'яного згустка. Регенерат в окремих ділянках за будовою був подібний до грануляційної тканини (рис.5.12.).

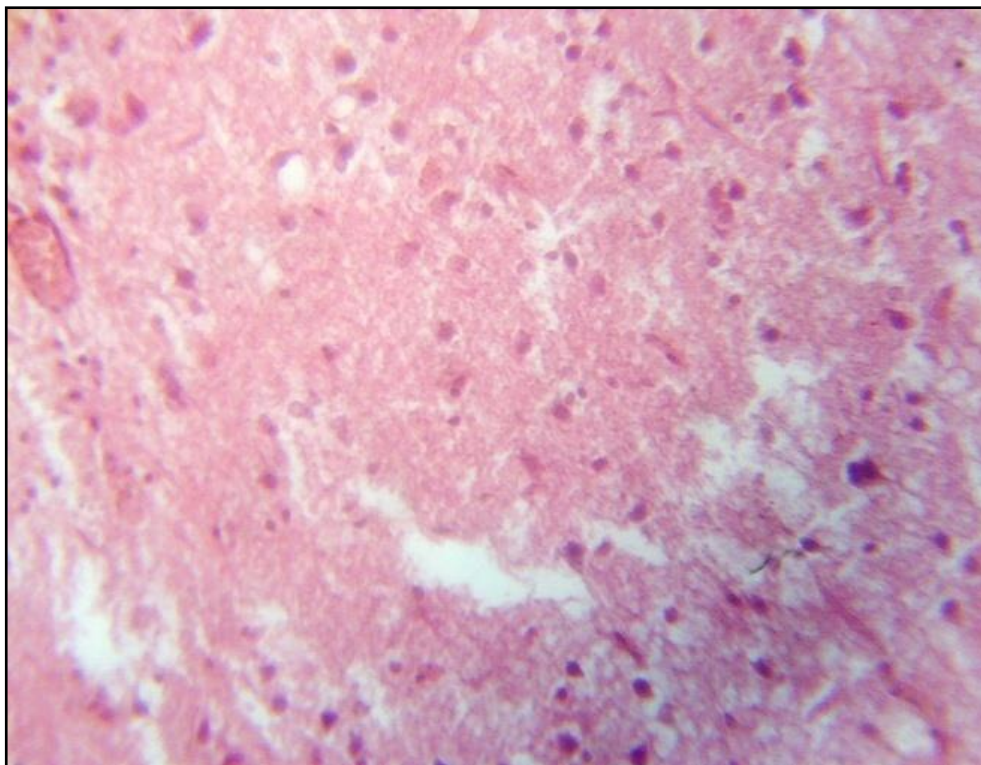


Рисунок 5.12 - Термін дослідження 21 доба. Контрольний дефект. Організація пухкої сполучної тканини. Клітинна проліферація в грубоволокнисті структури.

Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 8x20

При мікроскопії препаратів тканинних структур через 30 діб у дефекті, виповненому «Кергапом» ще переважала сполучна тканина, але навколо його гранул, об'єм яких зменшився, розташовувались остеобласти і новоутворена грубоволокниста остеїдна тканина. У напрямку до периферії регенерат ущільнювався і складався із остеїдних трабекулярних систем (рисунок 5.13).

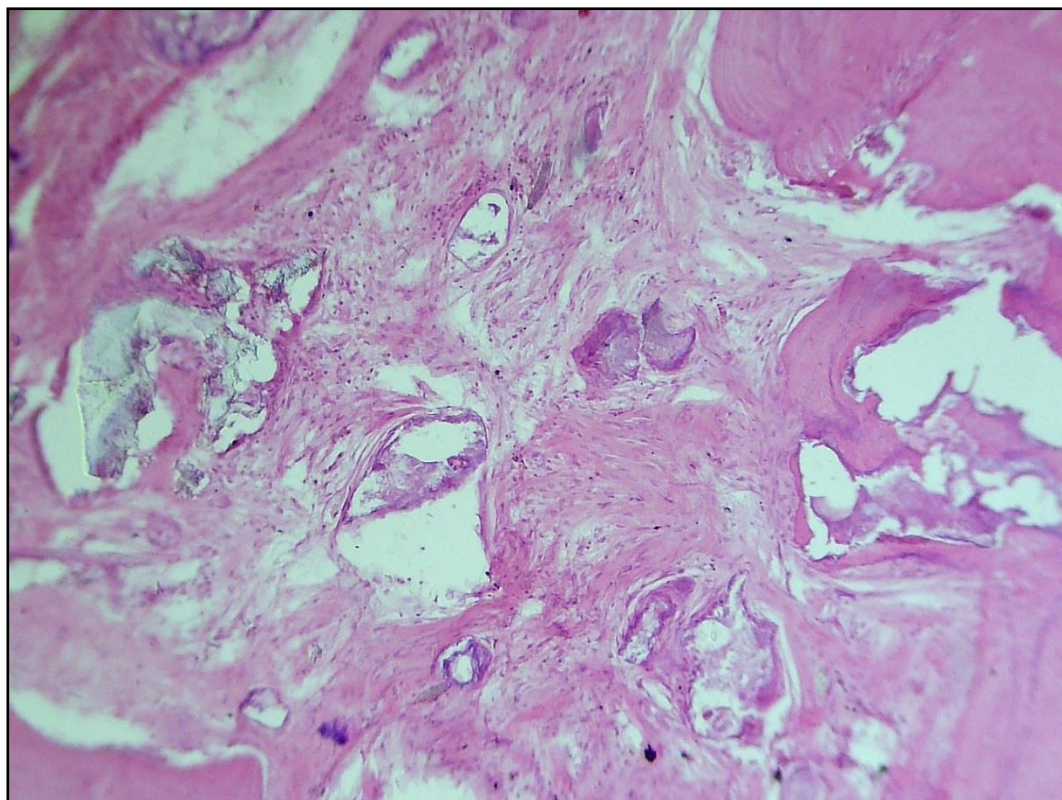
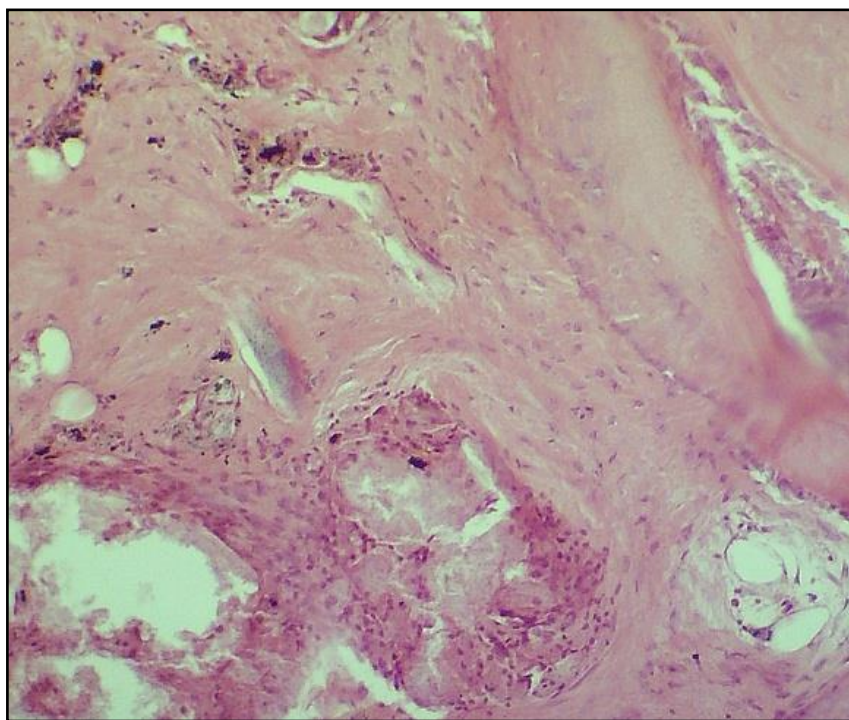


Рисунок 5.13 - Термін дослідження 30 діб. Дефект кістки заповнений «Кергапом»: Незавершений остеогенез на стадії трансформації фіброволокнистого регенерату в остеїдний мозоль.

Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 10х40

У дефектах, що були заповнені «Коллапаном» і біополімерним композитом візуалізувались ділянки переважно грубоволокнистої кісткової тканини та початок формування молодої кісткової тканини з остеогенними структурами. У дефекті з «Коллапаном» – кістково-репаративні процеси проявлялися побудовою юних кісткових трабекул, утворенням різнокаліберних порожнин та щілин. Репарат у дефектах з імплантованим біополімерним композитом був представлений незрілою губчастою кісткою, структура якої включала цілу сітку неоднорідних за своєю будовою балок-трабекул. Продовжується резорбція гранул пластичного матеріалу, об'ємна частка якого в регенераті поступово зменшується (рисунок 5.14).

а



б

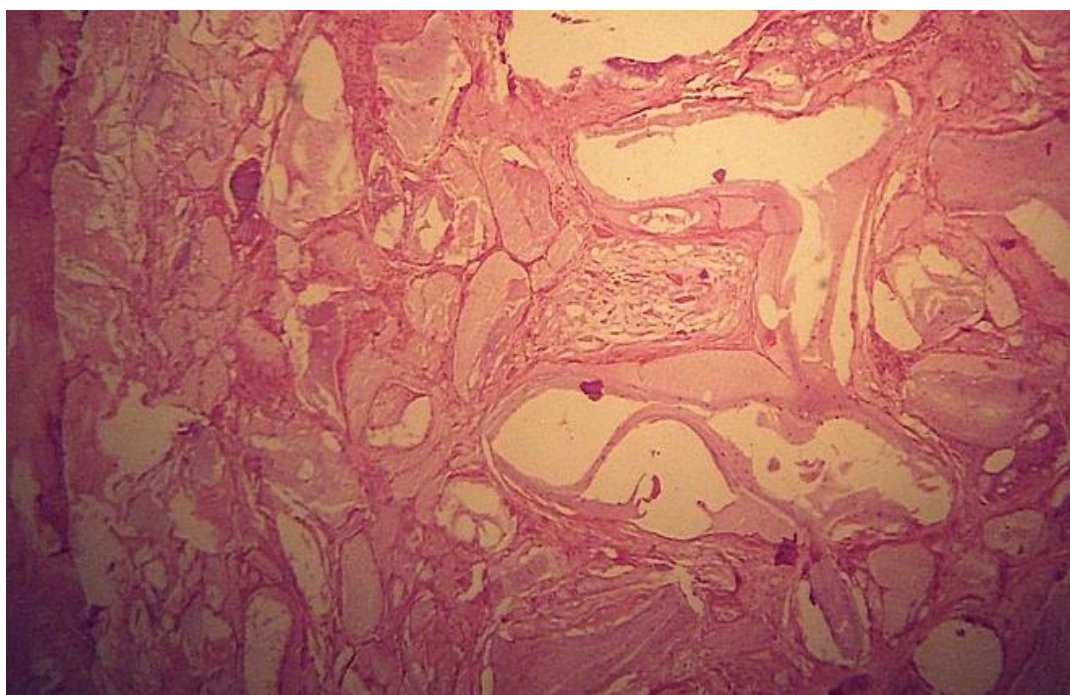


Рисунок 5.14 - Термін дослідження 30 діб. Дефект кістки заповнений «Коллапаном» (а), біополімерним композитом (б).

Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 15х20 (а), 10х20 (б).,
а) сформований тканинний регенерат фіброостеоїдного типу з включеннями «Коллапану», початок формування кісткових балочок,
б) формування трабекул молоді остеїдної тканини з клітинними елементами фібробластного типу навколо включень остеопластичного матеріалу.

Контрольний дефект суттєво відставав за темпами регенерації від дослідних дефектів кістки з імплантованими пластичними матеріалами і був заповнений регенератом переважно з пухкої сполучної тканини з незначними включеннями остеїдної та хрящової тканини, що утворювалась переважно у ділянках недостатньо васкуляризованих (рисунок 5.15).

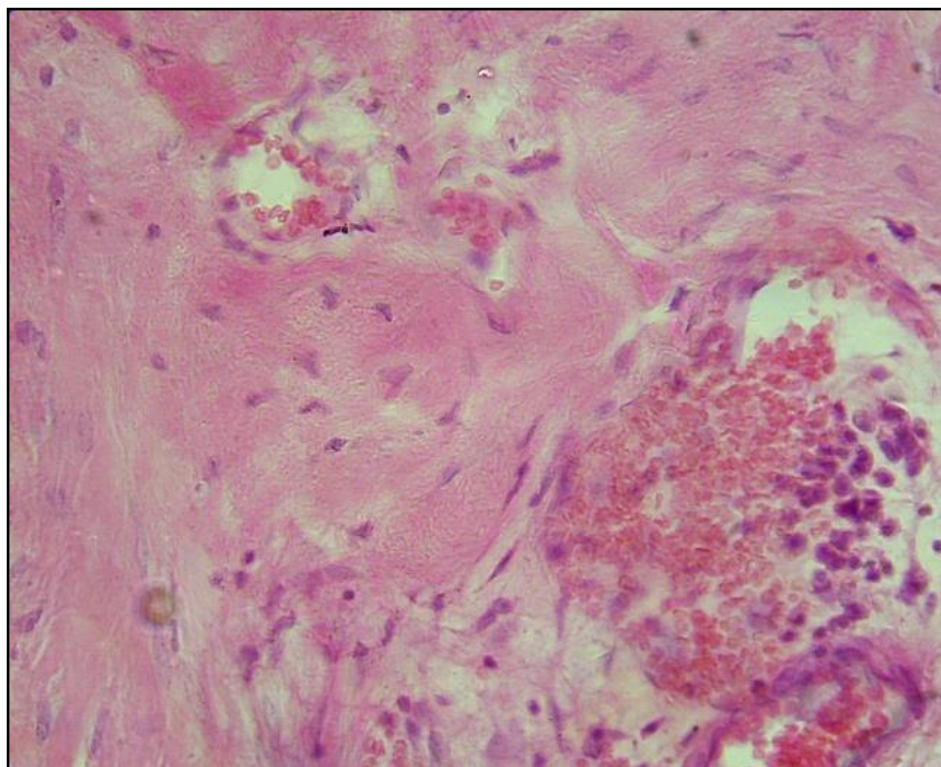


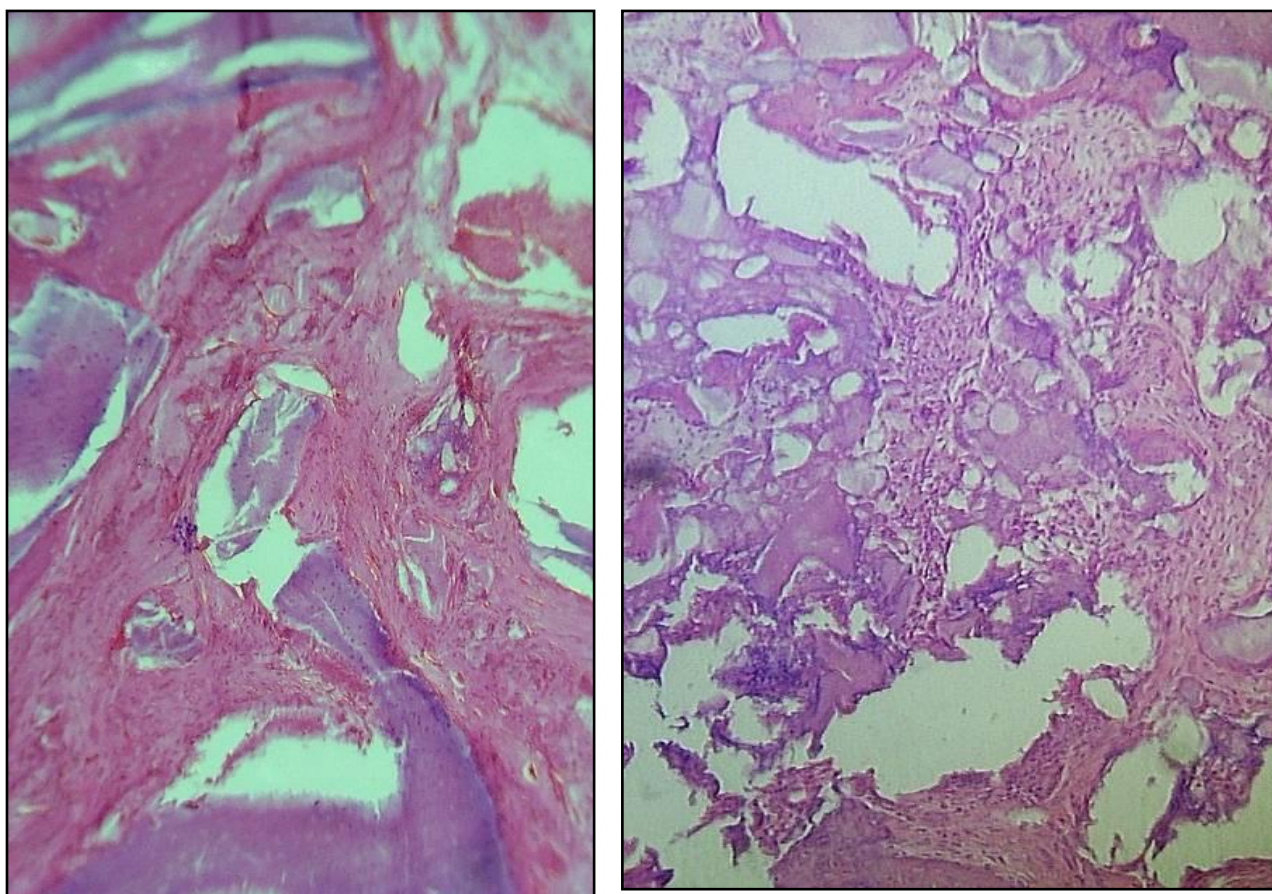
Рисунок 5.15 - Термін дослідження 30 діб. Контрольний дефект.

Формування тканинного регенерату. Трансформація проліферуючих клітин фібробластного та хондрійного типу. Острівці грануляційної тканини в ділянках скупчення клітин лейкоцитарного ряду.

Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 10x40

При мікроскопії препаратів тканинних структур через 60 діб у дефекті, виповненому «Кергапом» – картина незавершеного остеогенезу, виражена базофільна остеобластна реакція навколо включень матеріалу. Вростання остеїдної тканини в товщу регенерату відбувається головним чином з

периферійних зон дефекту у місцях контакту ложа імплантації з пластичним матеріалом. Резорбція частинок пластичного матеріалу (рисунок 4.16).



а

б

Рисунок 5.16 - Термін дослідження 60 діб. Дефект кістки заповнений «Кергапом»: Резорбція і заміщення молодю остеїдною тканиною імплантованого матеріалу. Поліморфна будова регенерату з переважаючою остеїдною трансформацією по периферії. Утворення та перебудова молодих кісткових балочок з вираженою остеобластною проліферацією навколо включень біокераміки та хондробластною і фібробластною трансформацією в центрі. Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 10x40 (а), 15x20 (б)

У дефектах, що заповнені «Коллапаном» – ділянки грубоволокнистої кісткової тканини. Об'єм остеїдної тканини суттєво збільшився у порівнянні з

більш ранніми термінами спостереження. Відбувається перебудова кісткового регенерату, навколо включень імпантованого матеріалу (рисунок 5.17).

У дефекті з імпантованим біополімерним композитом - молода остеїдна тканина набуває ознак компактизації. У зв'язку з особливостями вибраного для дослідження остеопластичного матеріалу на основі біополімеру - резорбція його структур відбувається протягом більш тривалого часу, порівняно з використанням деяких інших кальцій-фосфатних матеріалів (рисунок 5.18).

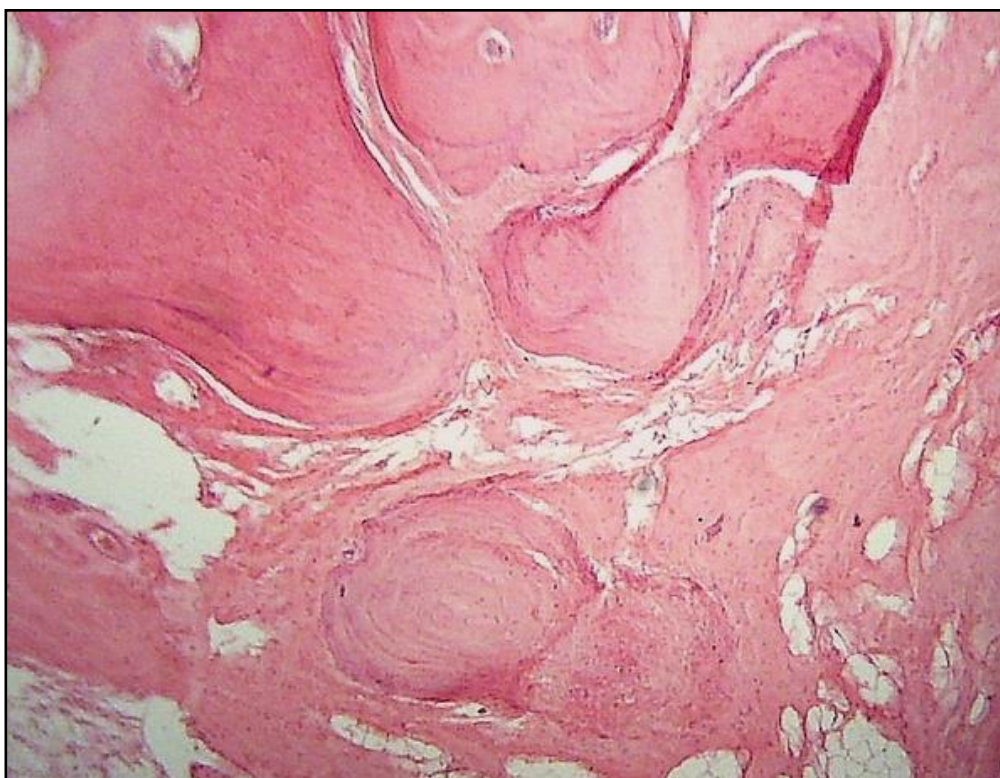


Рисунок 5.17 - Термін дослідження 60 діб. Дефект кістки заповнений «Коллапаном»: Регенерат сформований структурами остеїдного типу.

Трансформація кісткових трабекул в пластинчасті структури.

Резорбція і заміщення острівців «Коллапану».

Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 10x40

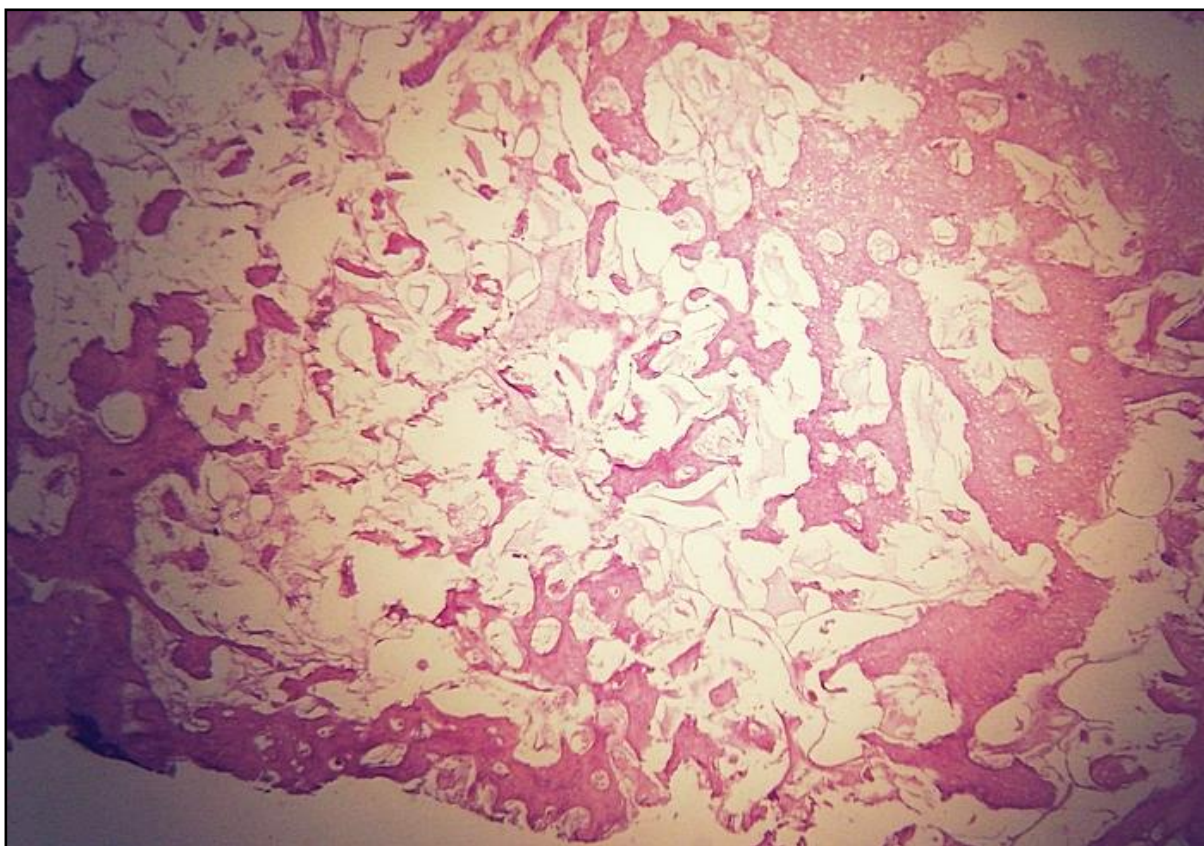


Рисунок 5.18 - Термін дослідження 60 діб. Дефект кістки заповнений біополімерним композитом: Формування і перебудова кісткових трабекул в структури пластинчастого типу з включеннями частинок ГАП. Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 10х20

У контрольному дефекті визначалися ділянки розростання пухкої сполучної та остеїдної тканини. У периферичних ділянках регенерату спостерігалось поступове заміщення об'єму пухкої сполучної тканини остеїдною, поодинокі ділянки центральної зони регенерату були заповнені хондрофібробластоїдною тканиною (рисунок 5.19).

Аналіз гістологічних препаратів на 90 добу від початку експерименту показав, що у піддослідних тварин з імплантованим у дефекти кістки матеріалом «Кергап», регенерат був поліморфний за своєю будовою з кістковими структурами різного ступеня зрілості, з ділянками новоутвореної остеїдної, фіброзної, фібро-ретикулярної та хондроїдної тканини навколо гранул ГАП.

Регенерат розшарований з різнокалібрними порожнинами та щілинами (неоднорідної будови). Відбувається деградація біокераміки та спостерігаються трансформаційні процеси у остеїдній тканині (рисунок 5.20).

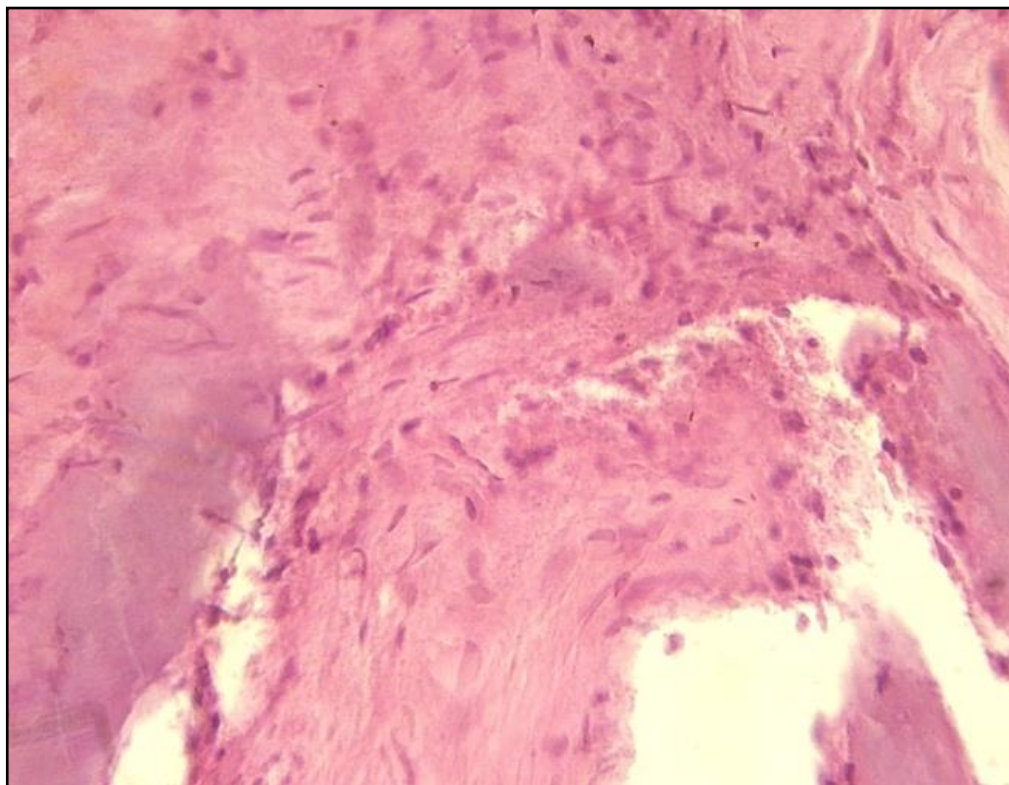


Рисунок 5.19 - Термін дослідження 60 діб. Контрольний дефект: Формування тканинного регенерату хондроїдного та фібробластогенного типу. Виражена фібробластна проліферація. Початок трансформації фібробластогенної тканини в остеїдну. Збарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 10х40

У заповненому «Коллапаном» кістковому дефекті регенерат включає: островці остеїдної та сполучної тканини з ділянками перебудови, без вираженої остеокластичної резорбції та компактизації у центральних ділянках дефекту. Місцями спостерігається сформована губчаста кісткова тканина. Краї кісткового ложа чітко відрізняються від регенерату за структурою та тинкторіальними характеристиками (рисунок 5.21).

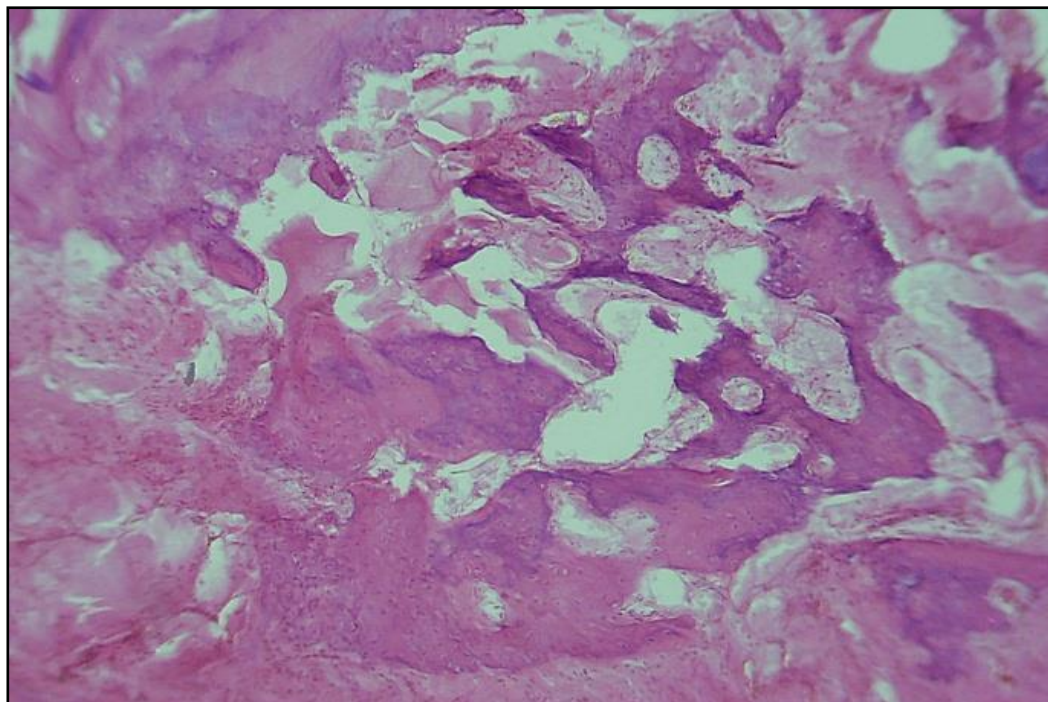


Рисунок 5.20 - Термін дослідження 90 діб. Дефект заповнений «Кергапом»: Трансформація остеїдної тканини в губчасту. Заповнення лакун резорбції фібро-ретикулярною тканиною. Гематоксилін-еозин. Збільшення 10х20

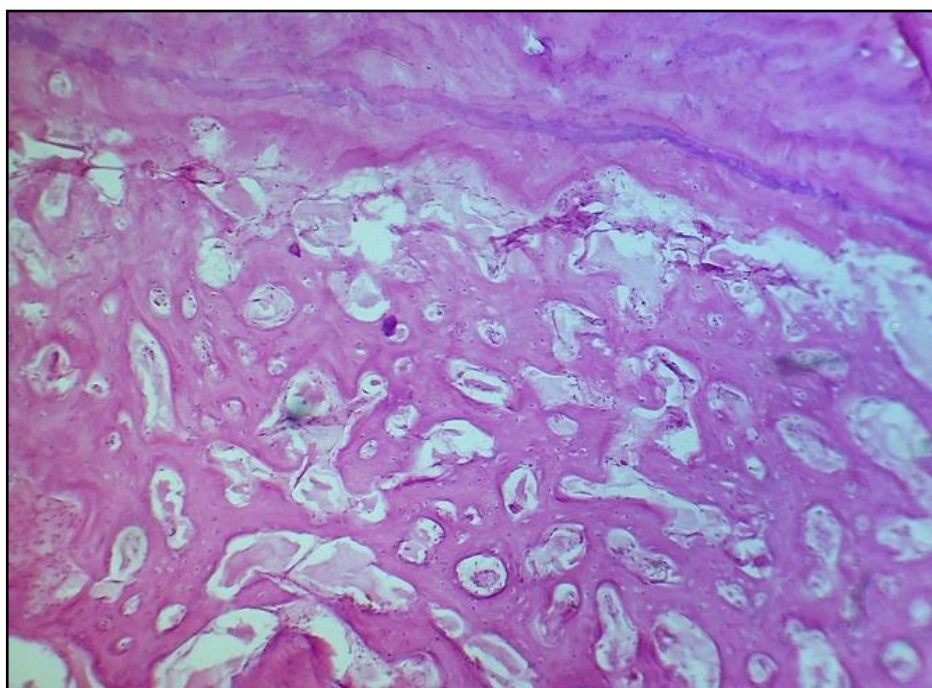


Рисунок 5.21 - Термін дослідження 90 діб. «Коллапан»: Сформована губчаста кісткова тканина. Незавершений остеогенез на периферичних ділянках, процес остеонізації і перебудови кістки, компактизація та мінералізація структур у центральній ділянці регенерату. Гематоксилін-еозин. Збільшення 10х20

У тварин, в просвіт кісткових дефектів яких був імпантований біополімерний композит спостерігались поодинокі ділянки грубоволокнистої кістки на фоні переважно новоутвореної остеїдної тканини пластинчастого типу, що розміщувалася ближче до країв дефекту, а також поодинокі ділянки резорбції матеріалу. Периферичні відділи регенерату зливалися з перебудованою кістковою тканиною країв дефекту. Порівняно з попереднім терміном, кісткова тканина була більш зрілою (рисунок 5.22).

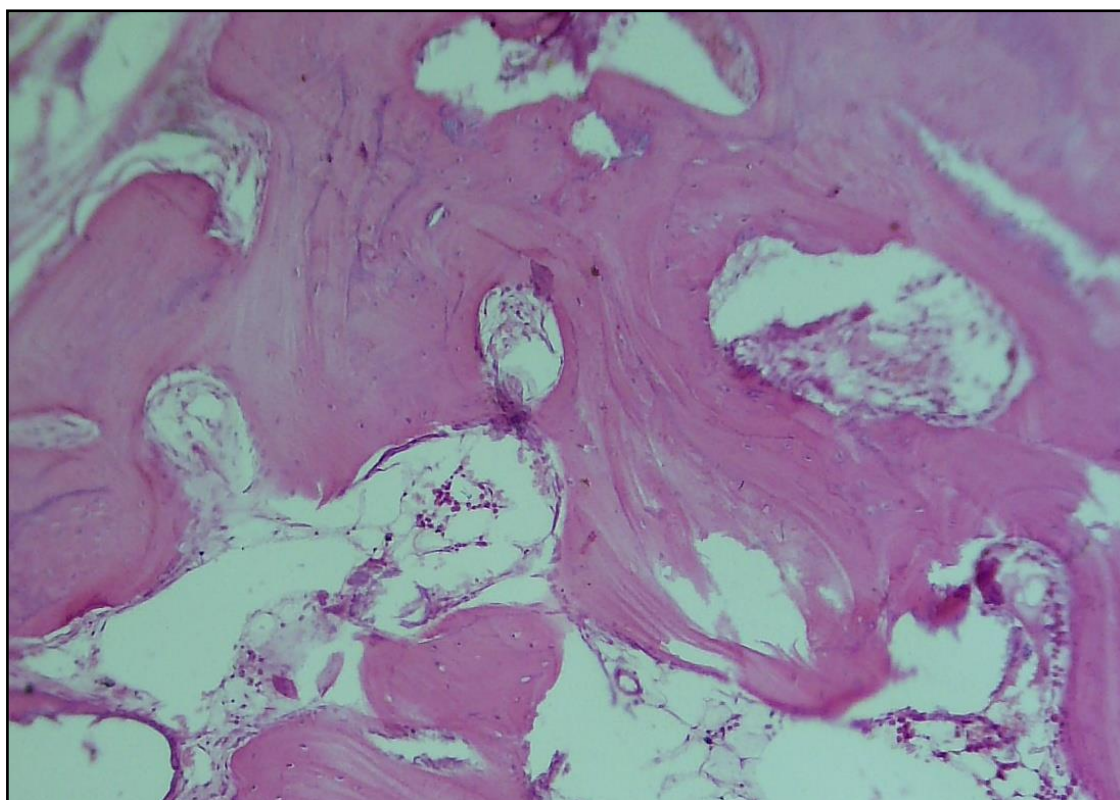


Рисунок 5.22 - Термін дослідження 90 діб. Дефект кістки заповнений біополімерним композитом: Регенерат представлений зрілими структурами пластинчастого типу альвеолярної будови. Відбувається процес остеокластичної резорбції та компактизації кісткових структур.

Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 10x40

Контрольний дефект відстаючи за темпами відновлення кісткових структур представляв собою незрілу остеїдну тканину, у якій ще чітко прослідковувались ділянки сполучно-тканинного регенерату. Структура регенерату мала поліморфний характер і була представлена неоднорідним конгломератом сполучної, остеїдної та хондрофібробластоїдної тканини. На периферії дефектів виявлялись частково сформовані незрілі примітивні кісткові трабекули з нечіткими краями (рисунок 5.23) [93].

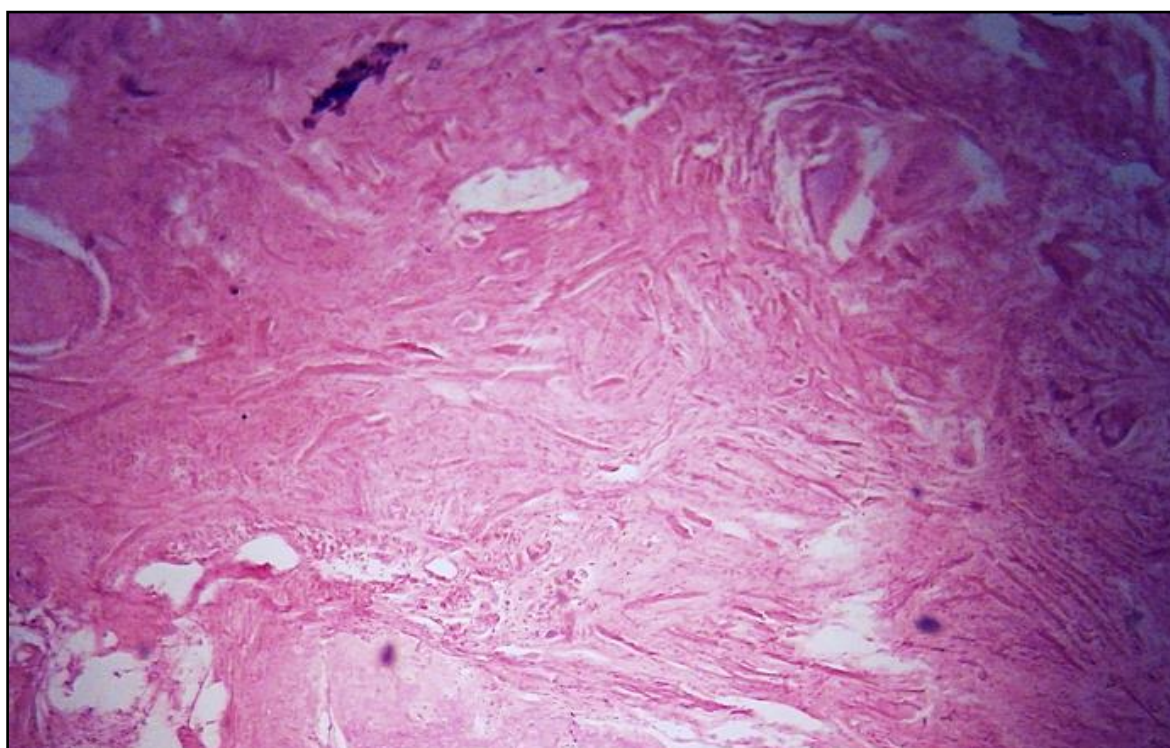


Рисунок 5.23 - Термін дослідження 90 діб. Контрольний дефект: Сповільнений остеогенез, трансформація фібробластної тканини в остеїдну. Помірно виражена базофільна реакція. Формування тканинного регенерату хондроїдного фібробластоїдного типу з низькою концентрацією фібробластних клітин.

Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 15x20

5.5 Морфометричне дослідження остеорегенерату у кісткових дефектах нижньої щелепи

Важливим критерієм ефективності застосування остеопластичних матеріалів є швидкість їх біорезорбції у кісткових дефектах та забезпечення на цей період часу умов для повноцінної остеорегенерації.

Вивчалися особливості зміни структури остеорегенерату за умов імплантації у кісткові дефекти кальцій-фосфатного матеріалу та мінерал-полімерного композиту, вплив полімерного шару композиту на швидкість резорбції мінерального компоненту (представленого частинками ГАП та β -ТКФ). З цією метою був проведений порівняльний аналіз показників морфометрії остеорегенерату у дефектах виповнених кальцій-фосфатним аллопластичним матеріалом «Кергап» (К) та біополімерним композитом (БПК). Морфометричне дослідження дозволило встановити швидкість і особливості диференціювання, дозрівання новоутвореної кісткової тканини та вплив на перебіг цього процесу наявного у складі мінерал-полімерного композиту – полілактиду, що володіючи характерними фізико-хімічними властивостями змінює основні остеорегенеруючі властивості типових кальцій-фосфатних матеріалів на основі ГАП та β -ТКФ, модифікуючи їх [147].

На 21 добу дослідження склад кісткового регенерату за умов застосування «Кергапу» (К) відрізнявся від складу остеорегенерату у дефекті заповненому біополімерним композитом (БПК). Спостерігалась початкова біорезорбція імплантованого матеріалу, як при застосування матеріалу «Кергап», так і біополімерного композиту. Частка остеопластичного матеріалу у остеорегенераті штучно створеного дефекту нижньої щелепи становила $(66,2 \pm 0,5)\%$ при застосуванні «Кергапу» та $(60,9 \pm 0,5)\%$, за умов імплантації біополімерного композиту, що вказує на більш активну резорбцію композиту на початковому етапі експерименту. Одночасно з резорбцією остеопластичного матеріалу відбувається утворення пухкої сполучної, остеοїдної та грубоволокнистої

кісткової тканини, яке проходить більш інтенсивно у регенераті з біополімерним композитом, відповідно, $(19,5 \pm 0,5)\%$, $(12,7 \pm 0,4)\%$ та $(5,7 \pm 0,3)\%$. У остеорегенераті з «Кергапом» - показники утворених тканин становили, відповідно, $(15,9 \pm 0,4)\%$, $(10,9 \pm 0,3)\%$ та $(5,2 \pm 0,3)\%$. Характерною особливістю є утворення у дефекті, заповненому «Кергапом», незначної частки хрящової тканини $(1,9 \pm 0,1)\%$, яка не спостерігається за умов використання біополімерного композиту, а також - незначної частки пластинчастої кісткової тканини у дефекті з біополімерним композитом $(1,2 \pm 0,2)\%$ (табл. 5.1.)

Таблиця 5.1 - Морфометрична характеристика регенерації кісткових дефектів ділянки кута нижньої щелепи кролів після імплантації матеріалів «Кергап» (К) та біополімерного композиту (БПК). Термін спостереження – 21 доба ($M \pm m$, $n=6$).

	Склад остеорегенерату (%)					
Матеріали	Остеопластичний матеріал	Пухка сполучна тканина	Хрящова тканина	Остеїдна тканина	Грубоволокниста кісткова тканина	Пластинчаста кісткова тканина
К	$66,2 \pm 0,5$	$15,9 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,1$	$10,9 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,3$	0,0
БПК	$60,9 \pm 0,5^*$	$19,5 \pm 0,5^{**}$	0,0	$12,7 \pm 0,4^*$	$5,7 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2^*$

Примітки:* - відмінності достовірні відносно величин матеріалу Кергап ($p < 0,05$);

** - відмінності достовірні відносно величин матеріалу Кергап ($p < 0,01$).

На 30 добу спостерігається тенденція щодо подальшої біорезорбції остеорегенератів за умов застосування обох досліджуваних матеріалів, на що вказує подальше зменшення частки остеопластичних матеріалів у дефектах щелеп, як у випадку застосування матеріалу «Кергап» $(54,1 \pm 0,5)\%$, так і при

застосуванні біополімерного композиту ($52,1 \pm 0,5$)%. У остеорегенераті з «Кергапом» з'являється пластинчаста кісткова тканина ($5,1 \pm 0,3$)%. За умов застосування біополімерного композиту спостерігається достовірне збільшення остеїдної тканини – у 1,2 рази, грубоволокнистої кісткової тканини – у 1,3 рази та пластинчастої кісткової тканини – у 1,5 рази, порівняно із застосуванням у якості пластичного матеріалу Кергапу (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 - Морфометрична характеристика регенерації кісткових дефектів ділянки кута нижньої щелепи кролів після імплантації матеріалів Кергап (К) та біополімерного композиту (БПК). Термін спостереження – 30 діб ($M \pm m$, $n=6$)

	Склад остеорегенерату (%)					
Матеріали	Остеопластичний матеріал	Пухка сполучна тканина	Хрящова тканина	Остеїдна тканина	Грубоволокниста кісткова тканина	Пластинчаста кісткова тканина
К	$54,1 \pm 0,5$	$18,0 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,2$	$10,2 \pm 0,4$	$8,8 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,3$
БПК	$52,1 \pm 0,5^*$	$17,6 \pm 0,3$	0,0	$12,1 \pm 0,4^*$	$11,2 \pm 0,3^{**}$	$7,8 \pm 0,5^{**}$

Примітки: * - відмінності достовірні відносно величин матеріалу Кергап ($p < 0,05$); ** - відмінності достовірні відносно величин матеріалу Кергап ($p < 0,01$).

На 60 добу спостерігається подальше поступове зменшення частки остеопластичних матеріалів у кісткових дефектах щелеп, як у випадку застосування матеріалу «Кергап» ($42,9 \pm 0,6$)%, так і при застосуванні біополімерного композиту ($39,6 \pm 0,6$)%. У остеорегенераті з «Кергапом» відмічається незначне подальше зростання частки хрящової тканини ($4,1 \pm 0,2$)%. За умов застосування біополімерного композиту спостерігається значне достовірне зменшення пухкої сполучної тканини – у 2,1 рази, незначне достовірне

збільшення грубоволокнистої кісткової тканини – у 1,2 рази та, особливо, значне достовірне збільшення частки пластинчастої кісткової тканини у структурі регенерату – у 2,6 рази порівняно із Кергапом (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 - Морфометрична характеристика регенерації кісткових дефектів ділянки кута нижньої щелепи кролів після імплантації матеріалів Кергап (К) та біополімерного композиту (БПК). Термін спостереження – 60 діб ($M \pm m$, $n=6$)

Матеріали	Склад остеорегенерату (%)					
	Остеопластичний матеріал	Пухка сполучна тканина	Хрящова тканина	Остеїдна тканина	Грубоволокниста кісткова тканина	Пластинчаста кісткова тканина
К	42,9±0,6	16,9±0,4	4,1±0,2	15,0±0,5	12,9±0,3	8,3±0,6
БПК	39,6±0,6**	8,0±0,4**	0,0	15,8±0,4	15,0±0,4**	21,6±0,4**

Примітки:*- відмінності достовірні відносно величин матеріалу Кергап ($p < 0,05$);

** - відмінності достовірні відносно величин матеріалу Кергап ($p < 0,01$).

На 90 добу спостерігається значне зменшення частки остеопластичних матеріалів у кісткових дефектах, як у випадку застосування матеріалу «Кергап» – у 2,2 рази (з 42,9% до 19,3%), так і при застосуванні біополімерного композиту – у 1,5 рази (з 39,6% до 27,3%), при порівнянні із 60 добою дослідження. У остеорегенераті з Кергапом відмічається зменшення частки хрящової тканини – у 2,3 рази (з 4,1% до 1,8%) та відсутність її у регенераті з біополімерним композитом.

За умов застосування біополімерного композиту спостерігається значне достовірне зменшення пухкої сполучної тканини – у 3,6 рази, остеїдної тканини – у 3,9 рази, незначне достовірне збільшення грубоволокнистої кісткової тканини

– у 1,1 рази та значне достовірне збільшення пластинчастої кісткової тканини – у 2,8 рази порівняно із застосуванням матеріалу «Кергап» (табл.5.4).

Таблиця 5.4 Морфометрична характеристика регенерації кісткових дефектів ділянки кута нижньої щелепи кролів після імплантації матеріалів Кергап (К) та біополімерного композиту (БПК). Термін спостереження – 90 діб ($M \pm m$, $n=6$)

	Склад остеорегенерату (%)					
Матеріали	Остеопластичний матеріал	Пухка сполучна тканина	Хрящова тканина	Остеоїдна тканина	Грубоволокниста кісткова тканина	Пластинчаста кісткова тканина
К	19,3 $\pm$ 0,4	17,6 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,2	27,3 $\pm$ 0,4	18,3 $\pm$ 0,4	14,9 $\pm$ 0,4
БПК	27,3 $\pm$ 0,5**	4,9 $\pm$ 0,4**	0,0	6,9 $\pm$ 0,4**	19,7 $\pm$ 0,4*	41,3 $\pm$ 0,6**

Примітки:*- відмінності достовірні відносно величин матеріалу Кергап ($p < 0,05$);

** - відмінності достовірні відносно величин матеріалу Кергап ($p < 0,01$).

Біорезорбуючі властивості досліджуваних остеопластичних матеріалів та терміни утворення зрілої пластинчастої кісткової тканини у остеорегенератах дефектів нижньої щелепи піддослідних тварин за умов імплантації біополімерного композиту та матеріалу «Кергап» можна представити у вигляді графіку (рисунк 5.24).

Починаючи з 21 доби (початок експерименту) до 90 доби (завершення експерименту) спостерігається значне зменшення частки остеопластичного матеріалу у остеорегенератах за умов імплантації досліджуваних остеопластичних матеріалів. Більш активно проходить біорезорція імплантованого матеріалу Кергап: на 90 добу частка остеопластичного матеріалу у структурі регенерату становила 19,3%, що у 1,4 рази більше порівняно із біополімерним композитом (27,3%). У той же час % утворення зрілої пластинчастої кісткової тканини у остеорегенератах на 90 добу дослідження за умов імплантації біополімерного

композиту становив 41,3%, що у 2,8 рази більше у порівнянні із застосуванням матеріалу Кергап (14,9%) [147].

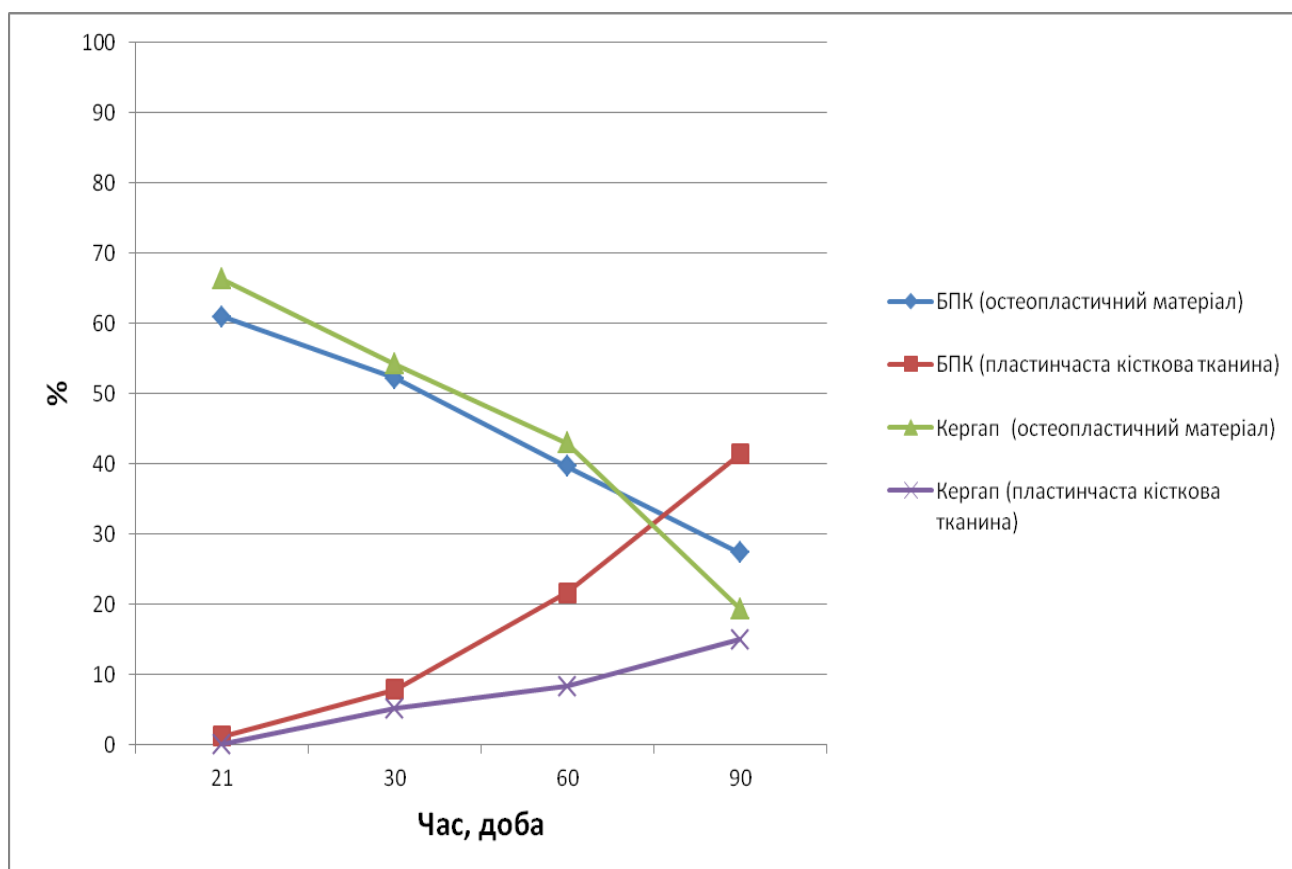


Рисунок 5.24 - Залежність вмісту (наявності) остеопластичного матеріалу та зрілої пластинчастої кісткової тканини в остеорегенераті дефектів нижньої щелепи за умов імплантації біополімерного композиту (БПК) та матеріалу Кергап (К) у залежності від часу спостереження

Частка зрілої пластинчастої кісткової тканини на 90 добу після імплантації у остеорегенератах штучно створених дефектів нижніх щелеп піддослідних кролів за умов імплантації біополімерного композиту полілактиду з гідроксиапатитом (БПК) у 2,8 рази є більшою, ніж при застосуванні Кергапу, що дозволяє стверджувати, що кальцій-фосфатний матеріал модифікований біорезорбуючим

полімером (полілактидом), є більш оптимальним матеріалом вибору з метою забезпечення умов для повноцінної остеорегенерації кісткових дефектів [120].

В процесі морфометричного дослідження у групі тварин з виповненням дефектів щелеп біополімерним композитом - було виявлено більш швидке формування, розвиток (дозрівання) та вторинну перебудову кісткової тканини, ніж за умов використання у якості остеопластичного матеріалу кальцій-фосфатної біокераміки «Кергап», що лише підтверджує результати гісто-морфологічного вивчення кістково-тканинних регенератів у кісткових дефектах піддослідних тварин (таблиця 5.1, 5.2, 5.3, 5.4) [147].

5.6 Рентгенологічна та гістоморфологічна характеристика репаративних процесів у кісткових дефектах склепіння черепа піддослідних тварин при застосуванні остеопластичних матеріалів: «Коллапан-Л», «Кергап» («Біомін-ГТ»), біополімерного остеопластичного композиту

На 180 добу дослідження проведені макроскопічний аналіз та рентгенологічна оцінка перебігу процесів остеорегенерації у штучно створених дефектах кістки склепіння черепа в які було імплантовано матеріал «Кергап» («Біомін-ГТ») – дозволяють констатувати, що у місцях імплантації остеопластичного матеріалу візуалізуються округлі дефекти кістки з частково згладженими і розмитими краями, а ознаки вираженого репаративного остеогенезу виявляються частіше по периферії у ділянках, що межують з краями дефектів та рідше у ділянках, розміщених ближче до центральної частини просвіту кісткових дефектів.

Рентгенологічно – тінь сформованого кістково-тканинного регенерату неоднорідна за контрастністю – переважно середньої інтенсивності, рентгенконтрастні частинки матеріалу практично повністю резорбовані.

Контури контрольних дефектів макроскопічно характеризуються нерівною формою, краї ще досить чіткі та добре визначаються. Місцями візуалізуються

напластування сполучно-тканинного регенерату у вигляді плівки з включеннями фіброволокнистих структур. На дотик поверхня дефектів ще досить м'ягка та піддатлива при надавлюванні.

На рентгенограмі тінь регенерату – гомогенна, з достатньо помітними дещо розпливчастими контурами, досить слабкої інтенсивності контрастування ближче до центральної частини дефектів і середньої інтенсивності у периферичних ділянках, що характерно для аваскулярного ложа пластики та сповільненої мінералізації кісткового регенерату (рисунок 5.25).

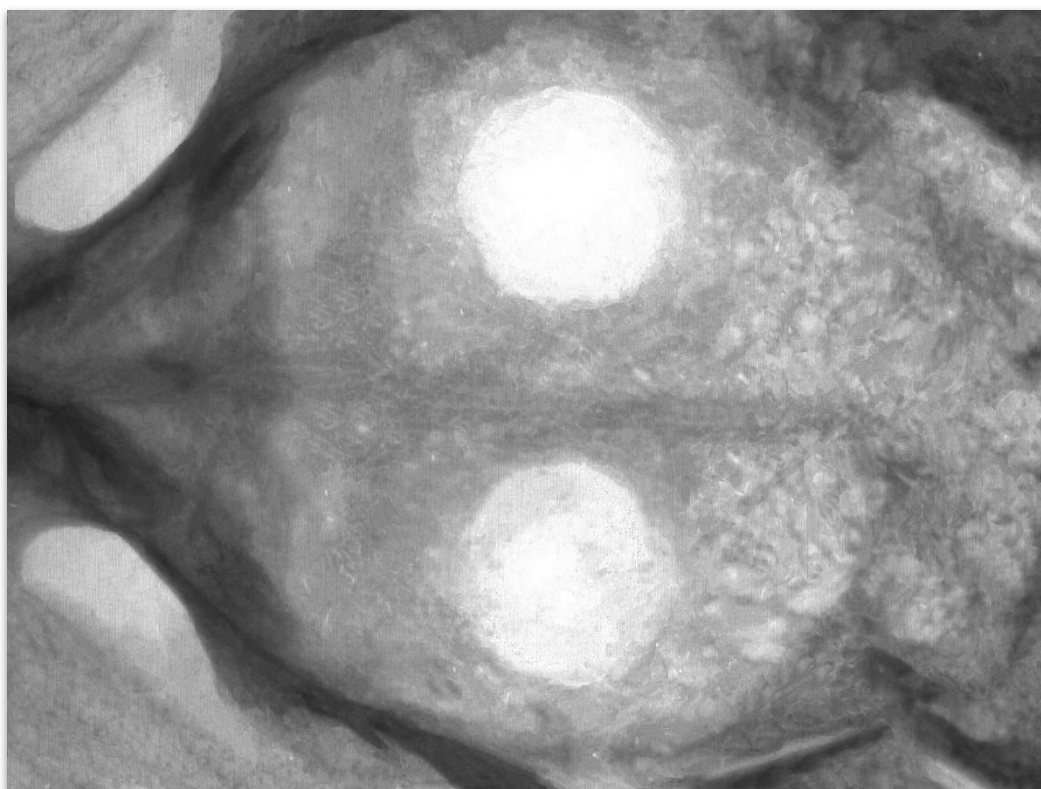


Рисунок 5.25 - Фото рентгенограми склепіння черепа кроля.

Верхній кістковий дефект – контроль, нижній – «Кергап» (Біомін-ГТ).

Термін спостереження 180 діб

Рентгенологічна картина динаміки змін у дефекті з «Кергапом» («Біомін-ГТ») суттєво відрізняється від контрольного своїм розміром та нерівними фестончастими зазубреними краями. Негомогенна тінь регенерату у дослідних

дефектах вказує на різну щільність і неоднорідність сформованого кістково-тканинного матриксу регенерату та інтенсивність процесів його мінералізації.

Порівняльна характеристика даних макроскопічного аналізу та рентгенологічної оцінки контрольних і дослідних дефектів з Кергапом чітко вказує на повну кореляцію даних дослідження та підтверджує виражене прискорення процесів регенерації у дефектах з біокерамікою (рисунок 5.25).

Макроскопічно після відшарування шкірного клаптя над дефектами з імплантованим «Коллапаном» – ділянка дефектів покрита щільною сполучно-тканинною плівкою, яка інтимно зрощена із краями дефектів з напластуваннями м'яких тканин та ознаками рубцевого переродження фіброзної тканини, що щільно спаяна з кортикальною кістковою поверхнею і значно виходить за межі країв дефекту, які практично складно визначити. На дотик поверхня щільна і не продавлюється при пальпації.

Рентгенологічна оцінка за інтенсивністю контрастування вказує на наявність практично повного злиття меж дефекту з навколишньою кісткою і візуалізується вираженням посиленням тіні кістково-тканинного регенерату із значним зменшенням просвіту кісткових дефектів, особливо у порівнянні з контролем та дефектами виповненими біокерамікою.

За умов імплантації біополімерного композиту, через 6 міс. (180 діб) після втручання – рентгенологічно у місцях локалізації кісткових дефектів склепіння черепа спостерігався кістковий регенерат високої інтенсивності контрастування, залишки не резорбованого композитного матеріалу практично не визначаються. Як і у випадку з імплантацією матеріалу «Коллапан», межі кісткових дефектів не визначаються, лише у центральних ділянках заміщених дефектів локально відмічається незначна за розмірами тінь кісткового регенерату середньої інтенсивності (рисунок 5.26).

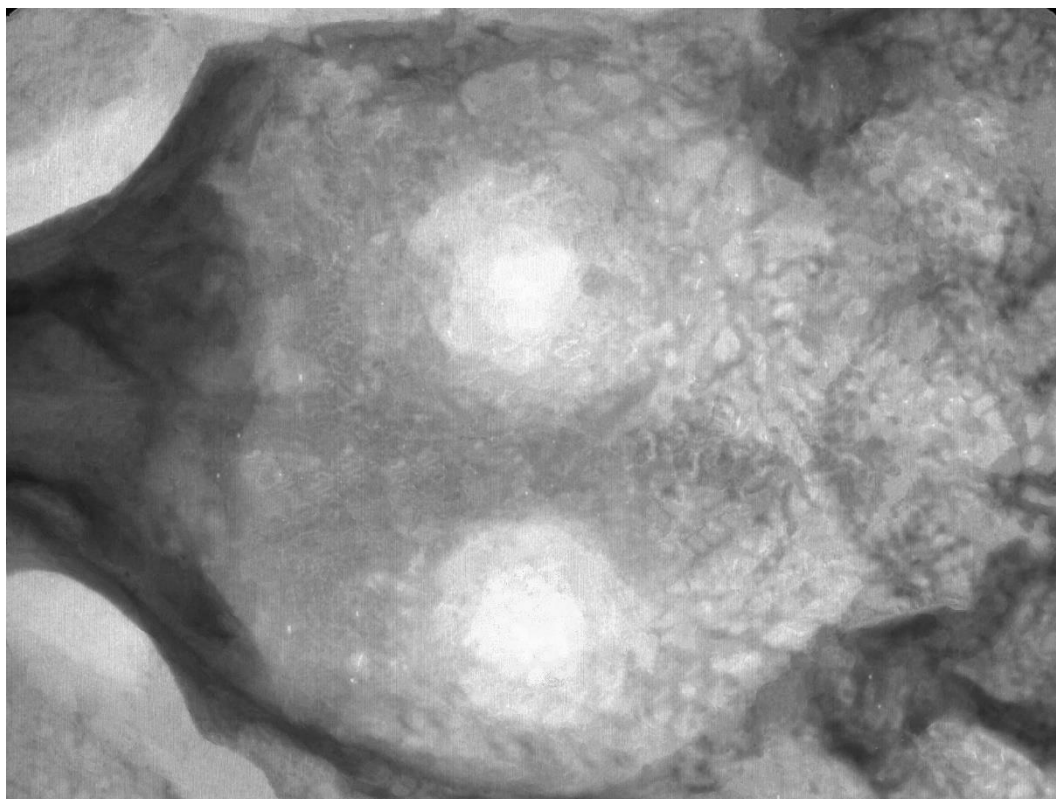


Рисунок 5.26 - Фото рентгенограми склепіння черепа кроля.
Верхній кістковий дефект – біополімерний композит, нижній – «Коллапан».
Термін спостереження 180 діб

На 236 добу експерименту за умов імплантації матеріалу «Коллапан» спостерігалось майже повне згладження границь новоутвореної кістки на основі регенерату з кістковими структурами, що їх оточують. Макроскопічно цілісність кістки склепіння черепа в ділянці дефекту практично повністю відновлена, хоча візуально ще достатньо чітко можна визначити границі відновленої кісткової тканини в дефекті за відмінністю кортикальної поверхні і незначної її деформації по лінії країв та у центральній частині дефекту. Рентгенологічно у центральній ділянці дефекту тінь регенерату середньої інтенсивності, що характеризує процеси незавершеного остеогенезу (рисунок 5.27).

Розміри контрольних дефектів незначно зменшились, а межі стали більш згладженими та візуалізуються частково розпливчастими. На рентгенограмі цих дефектів визначається тінь середньої та слабкої інтенсивності контрастування,

яка дозволяє констатувати, що в дефекті відбувається сповільнення процесів формування кістково-тканинного регенерату в умовах недостатньої мінералізації.

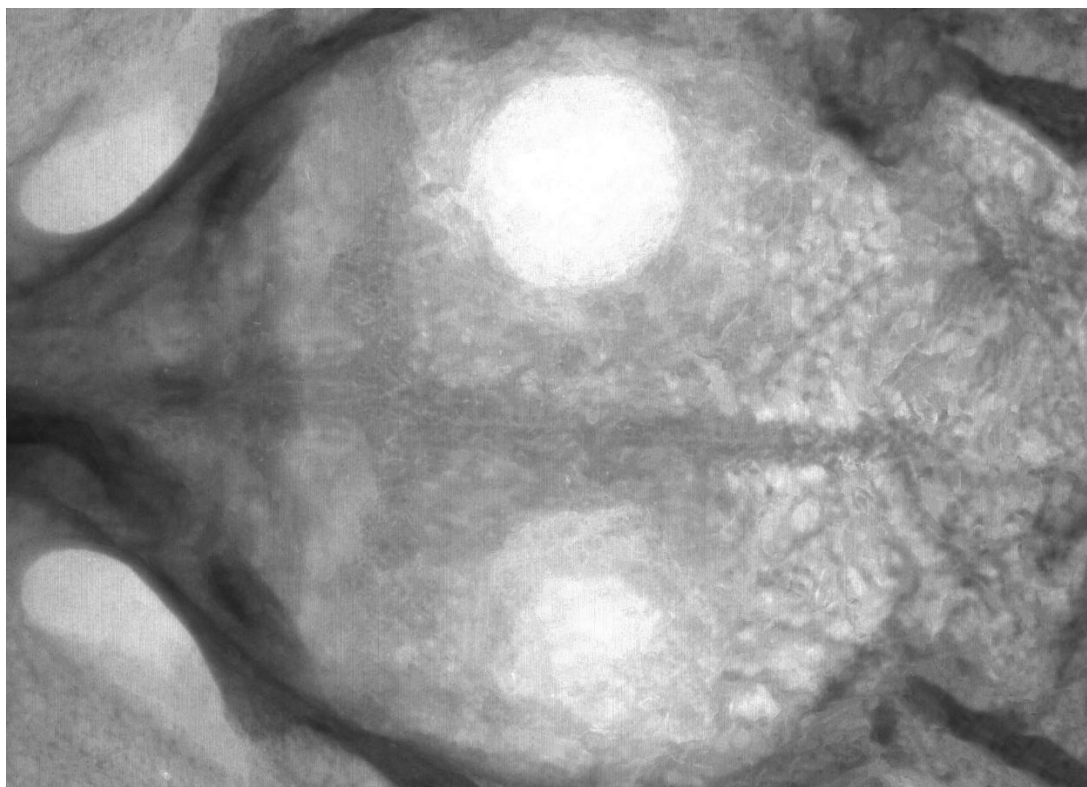


Рисунок 5.27 - Фото рентгенограми склепіння черепа кроля.
Верхній кістковий дефект – контроль, нижній – «Коллапан».
Термін спостереження 236 діб

За умов імплантації біополімерного композиту, через 8 міс. (236 діб) після втручання – рентгенологічно та макроскопічно відбулося повне відновлення цілісності та неперервності кісткових структур у місцях, де були штучно сформовані дефекти кістки черепа експериментальних тварин.

Макроскопічно структура новоутвореної кістки щільна і компактна, яку візуально можна охарактеризувати, як сформовану кортикальну кісткову тканину з упорядкованою структурою органоспецифічної архітекτονіки, що

притаманна для відновленої пластичної кісткової тканини в ділянках перебудови кісткових регенератів на основі кістково-замісних матеріалів (рисунок 5.28).

У дефектах з імплантованим матеріалом «Кергап» («Біомін-ГТ») за цією ж оцінкою спостерігалось лише часткове відновлення цілісності кісткової тканини. Рентгенологічна констатація – зменшення розміру дефектів, кістково-тканинний регенерат неоднорідної структури, візуалізація часткового злиття тіні регенерату з оточуючою непошкодженою кісткою склепіння черепа, це беззаперечно підтверджує сповільнений процес формування кісткових трабекул – структур молоді кісткової тканини.

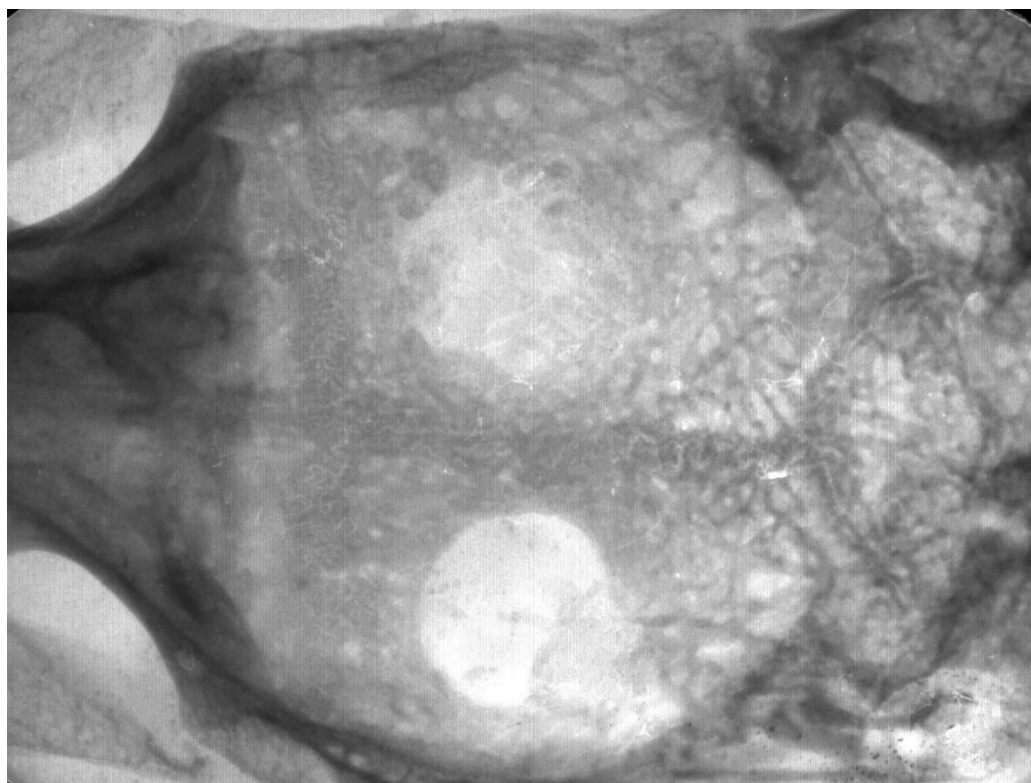


Рисунок 5.28 - Фото рентгенограми склепіння черепа кроля.

Верхній кістковий дефект–біополімерний композит, нижній–«Кергап»(Біомін-ГТ). Термін спостереження 236 діб

Проведено гістоморфологічне дослідження та порівняльну оцінку мікроскопічних препаратів кістково-тканинних регенератів дефектів склепіння черепа піддослідних тварин [139].

На 180 добу від початку експерименту – контрольний кістковий дефект був заповнений регенератом сформованим по типу енхондрального остеогенезу. Структура його однорідна, хондрофібробластного типу – стадія тканниої організації (рисунок 5.29).

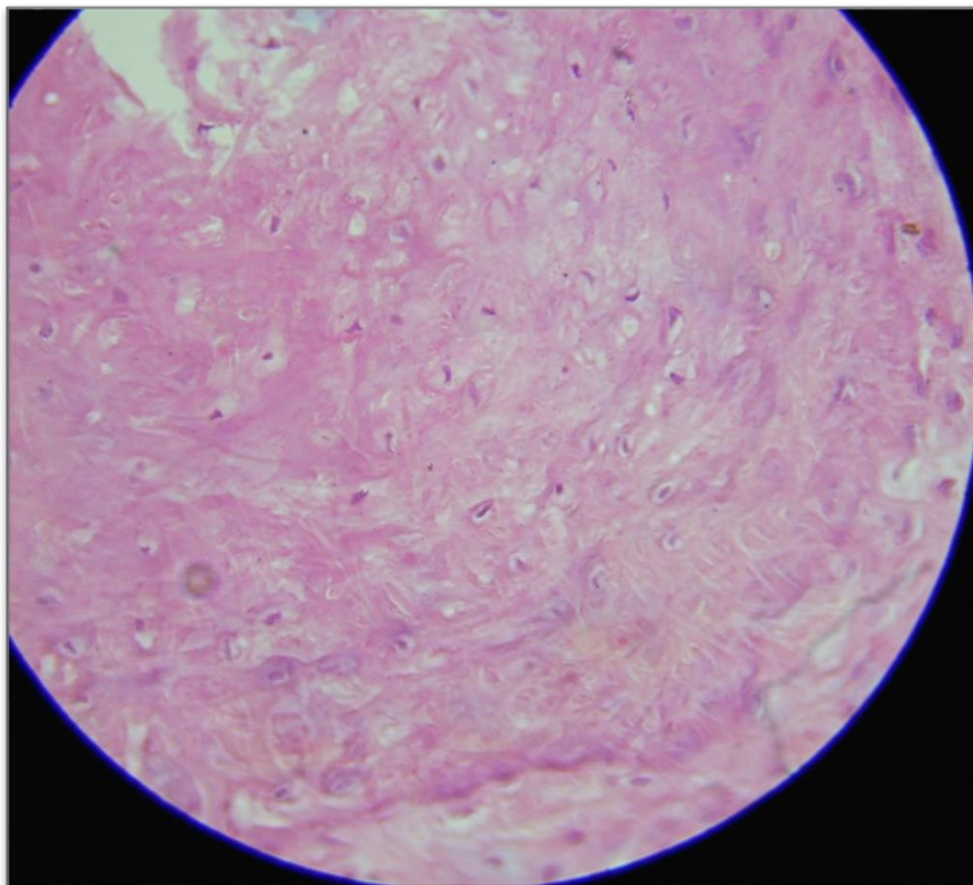
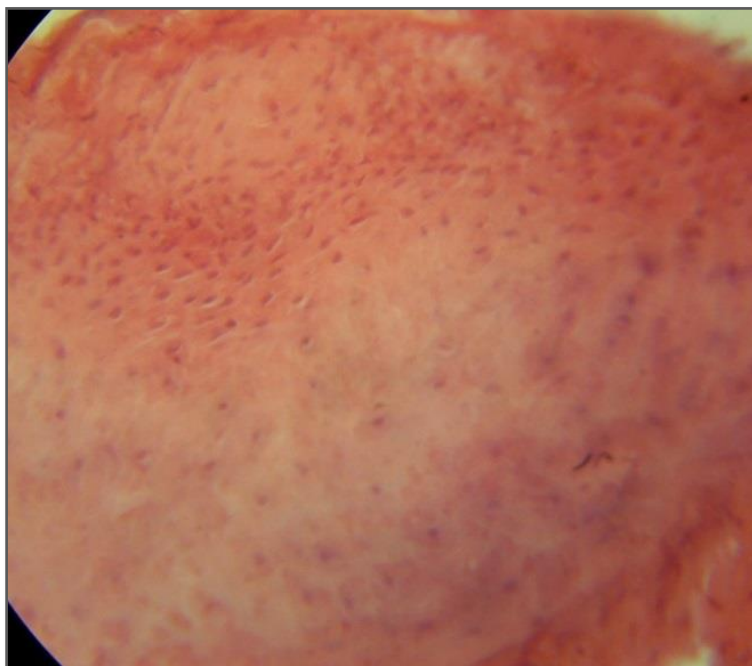


Рисунок 5.29 - Термін дослідження 180 діб. Контрольний дефект.

Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 10x20

На 236 добу дослідження в контрольних дефектах, де загоєння відбувалося під кров'яним згустком, без введення матеріалу (рисунок 5.30) – спостерігалось заміщення дефектів м'якотканинним регенератом фібро-остеоїдного типу без ознак трабекулярної структури, а в окремих ділянках визначалось скупчення молодих клітин фібробластного та хондроїдного типу, що характеризує сповільнену регенерацію кісткової тканини по енхондральному типу [139].

а



б

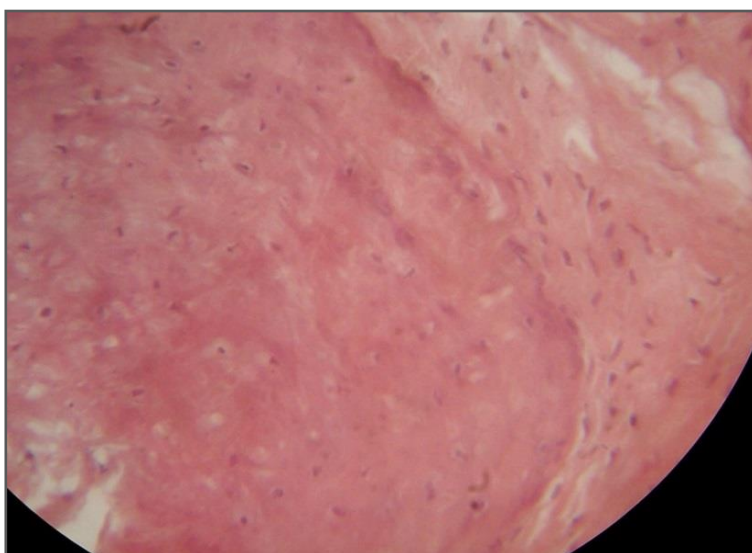


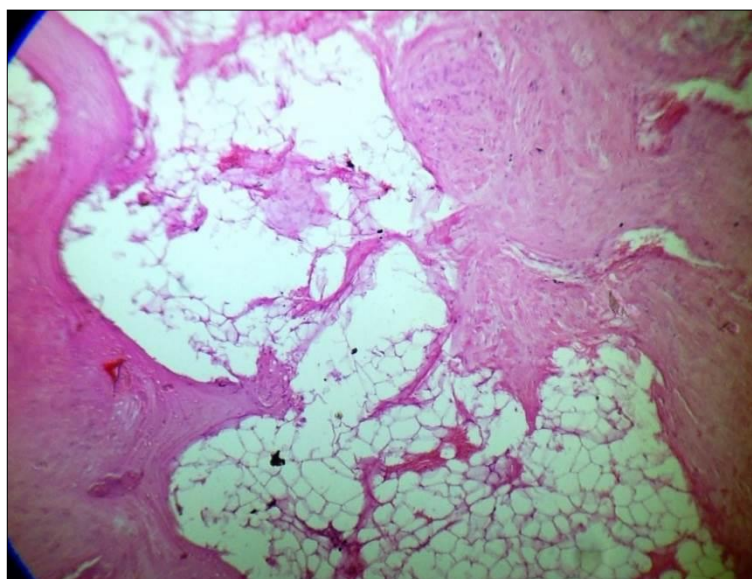
Рисунок 5.30 - Термін дослідження 236 діб. Контрольні дефекти.

Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення а, б) 10х20

При мікроскопії препаратів тканинних структур через 180 діб у дефектах виповнених «Кергапом» (Біомін-ГТ) спостерігалися обширні ділянки остеопластичного матеріалу пронизані тканиною фіброволокнистого типу з окремими скупченнями клітин еритроцитарного ряду.

Слабо виражена базofilна реакція в новоутвореній тканині кісткового регенерату, що огортає незаміщений остеопластичний матеріал. Поряд молода, трабекулярного типу остеїдна тканина. Процес повільної остеорегенерації. Незріла кісткова тканина в окремих периферійних ділянках щільно спаяна з краями ложа остеогенезу. Незавершений процес компактизації з утворенням кісткових структур губчастого типу (рисунок 5.31).

а



б

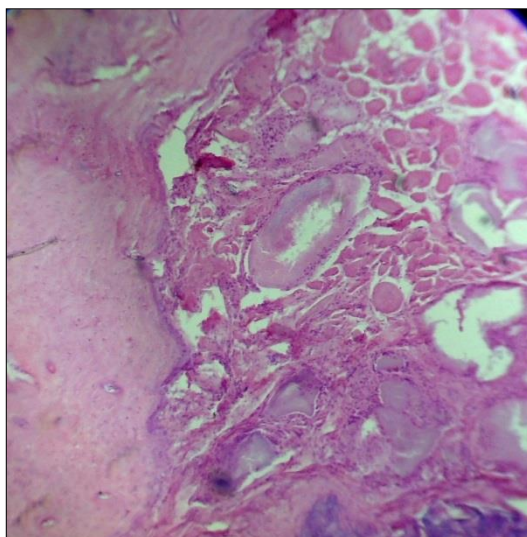
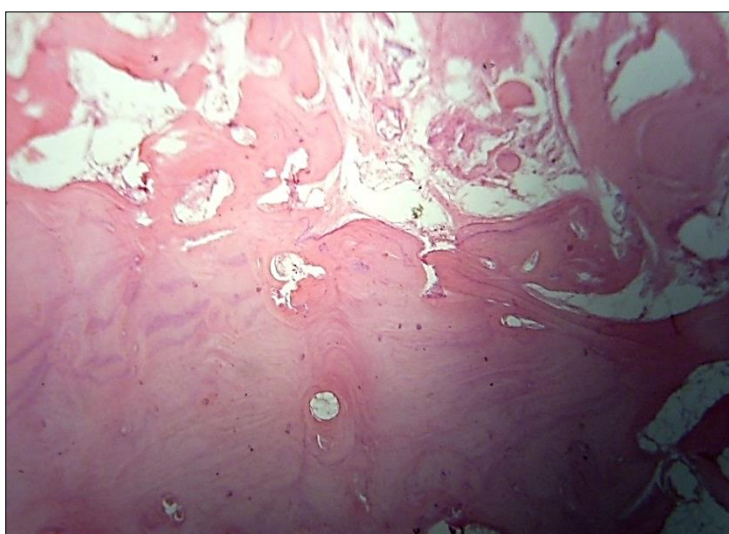


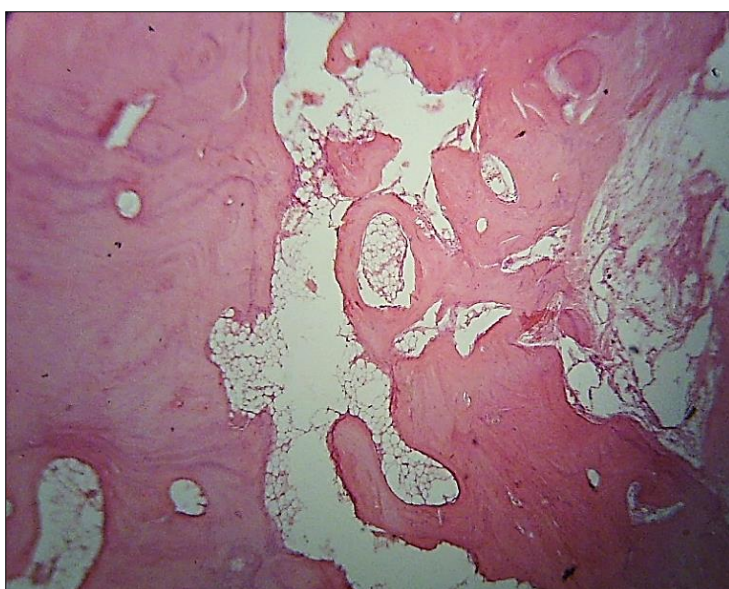
Рисунок 5.31 - Термін дослідження 180 діб. Дефекти кістки заповнені «Кергапом» (Біомін-ГТ). Забарвлено гематоксилін-еозином.

Збільшення а) 15х20 б) 10х20

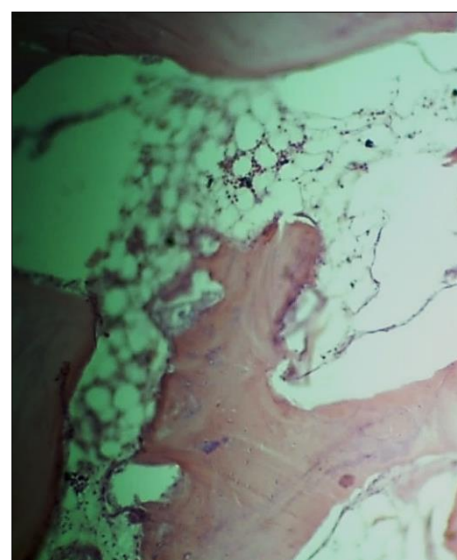
На 236 добу дослідження спостерігається значне заміщення – звуження ділянок з імплантованим матеріалом. В дефекті місцями масивні молоді кісткові балки ще не повністю сформованої будови пластинчастого типу, що відрізняються по своїй структурі від країв дефекту – пронизують і розділяють остеопластичний матеріал. Процеси заміщення для цього терміну спостереження мають в'ялотекучий характер, про що свідчить незначна кількість зрілих клітин остеобластного ряду (рисунок 5.32) [139].



а



б

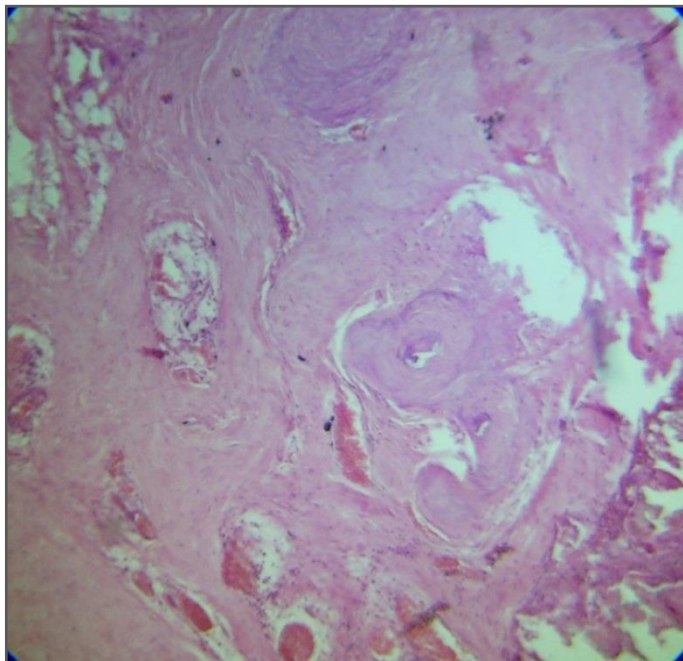


в

Рисунок 5.32 - Термін дослідження 236 діб. Дефекти заповнені «Кергапом» (Біомін-ГТ). Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення а, б) 10х20 в) 10х40

Аналіз гістологічних препаратів на 180 добу від початку експерименту засвідчив, що у піддослідних тварин з імплантованим у дефекти склепіння черепа матеріалом «Коллапан» (рисунок 5.33), вони були заповнені незрілою губчастою остеїдного типу кістковою тканиною поліморфної будови з характерними для кісткових балок тинкторіальними властивостями. Наявні достатньо обширні ділянки не заміщеного пластичного матеріалу [139].

а



б

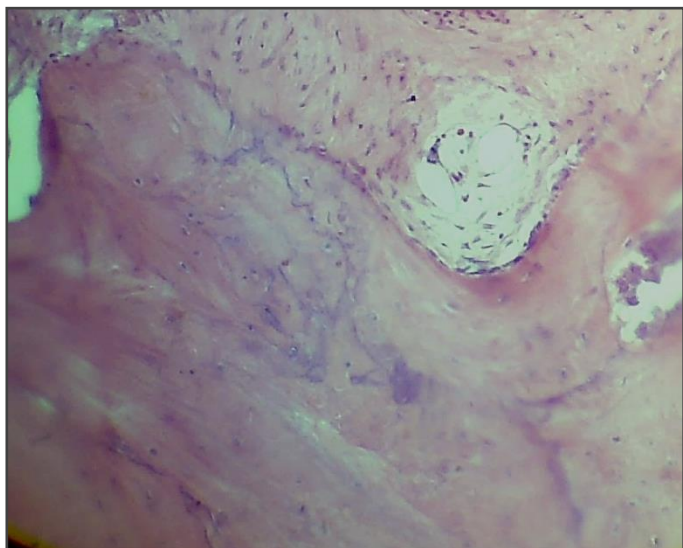
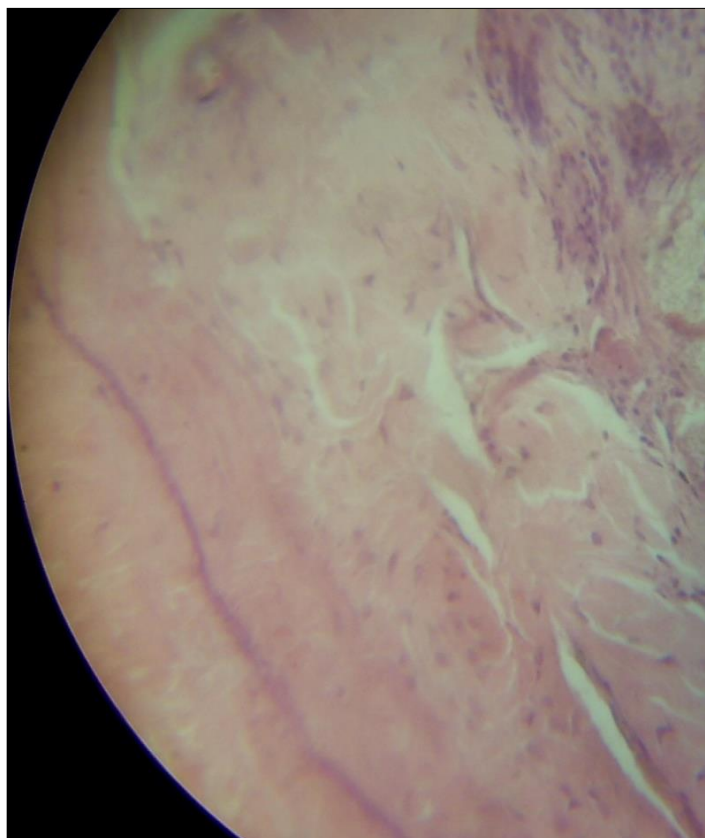


Рисунок 5.33 - Термін дослідження 180 діб. Дефекти кістки заповнені матеріалом «Коллапан». Забарвлено гематоксилін-еозином.

Збільшення а) 10x20 б) 10x40

На 236 добу дослідження (рисунок 5.34) продовжується перебудова новоутворених кісткових структур. Регенерат є чітко відділений від країв дефекту, що вирізняється базофільною реакцією у вигляді смужки клітин остеобластного типу.

а



б

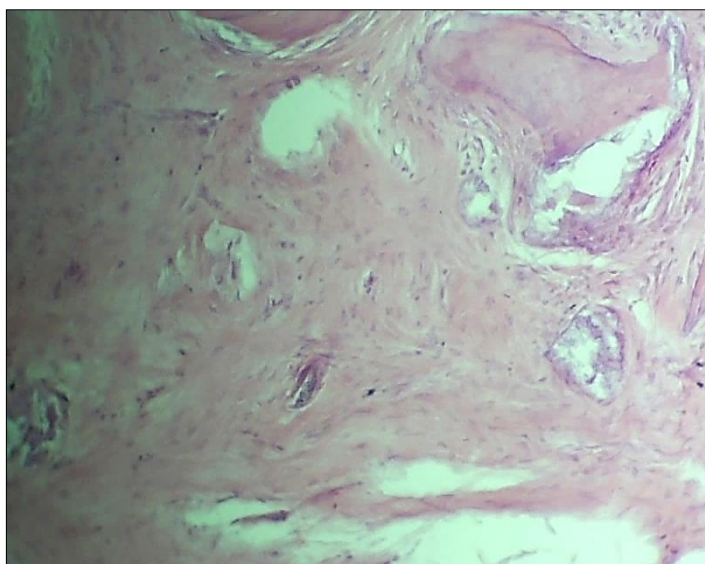


Рисунок 5.34 - Термін дослідження 236 діб. Дефекти заповнені матеріалом «Коллапан». Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення а) 8x20 б) 15x20

При проведенні мікроскопії препаратів тканинних структур через 180 діб у дефекті, виповненому біополімерним композитом – перебудова новоутвореної кісткової тканини кортикального типу. Поодинокі ніші остеокластичної резорбції. Завершується процес утворення зрілих кісткових трабекул. Спостерігається також вrostання кісткових балок від периферійних ділянок дефекту до центру регенерату, що дозволяє констатувати проостеокондуктивні властивості остеопластичного матеріалу. Виражена базofilна клітинна реакція (рисунок 5.35).

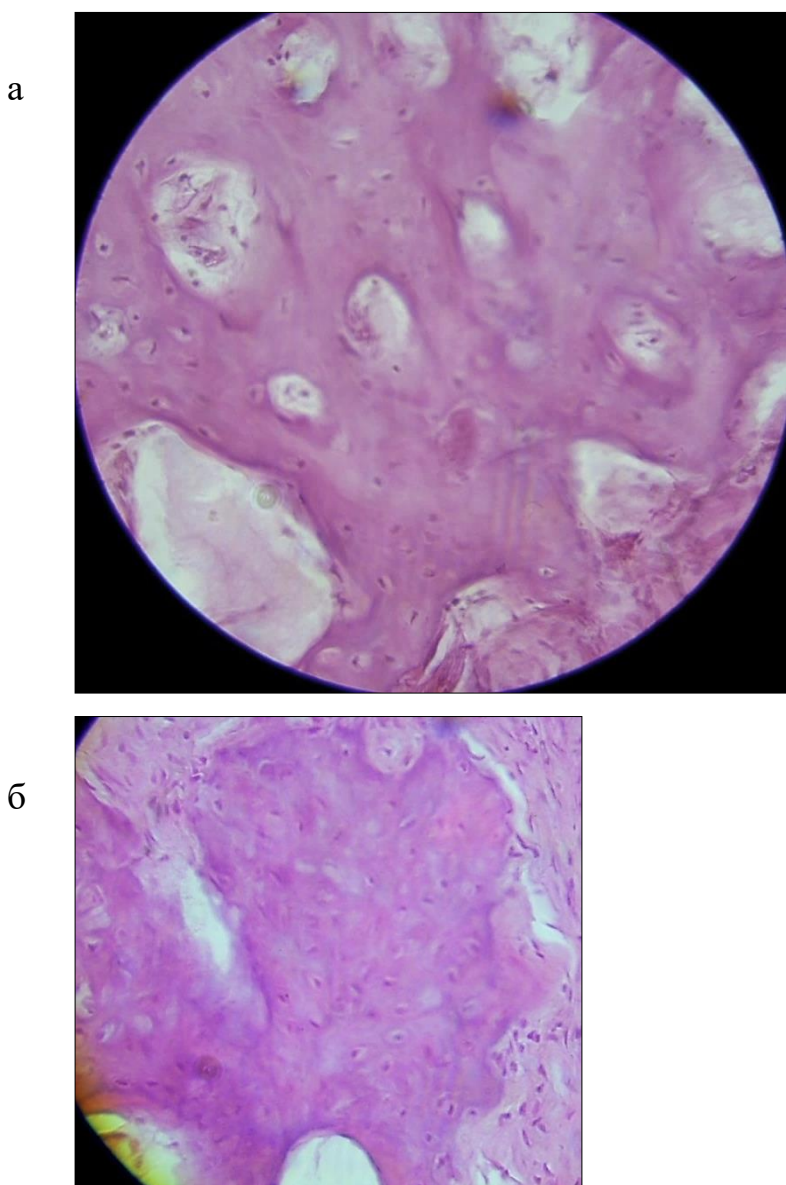


Рисунок 5.35 - Термін дослідження 180 діб. Дефекти заповнені біополімерним композитом. Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення а) 8x20 б) 10x20

Аналіз гістологічних препаратів на 236 добу від початку експерименту (рисунок 5.36) показав, що сформована у дефектах склепіння черепа кісткова тканина має щільну пластинчасту структуру, як у периферичних, так і у центральних ділянках. Спостерігаються ще поодинокі невеликого розміру острівці остеопластичного матеріалу, що пронизуються волокнистого типу фібро-ретикулярною тканиною.

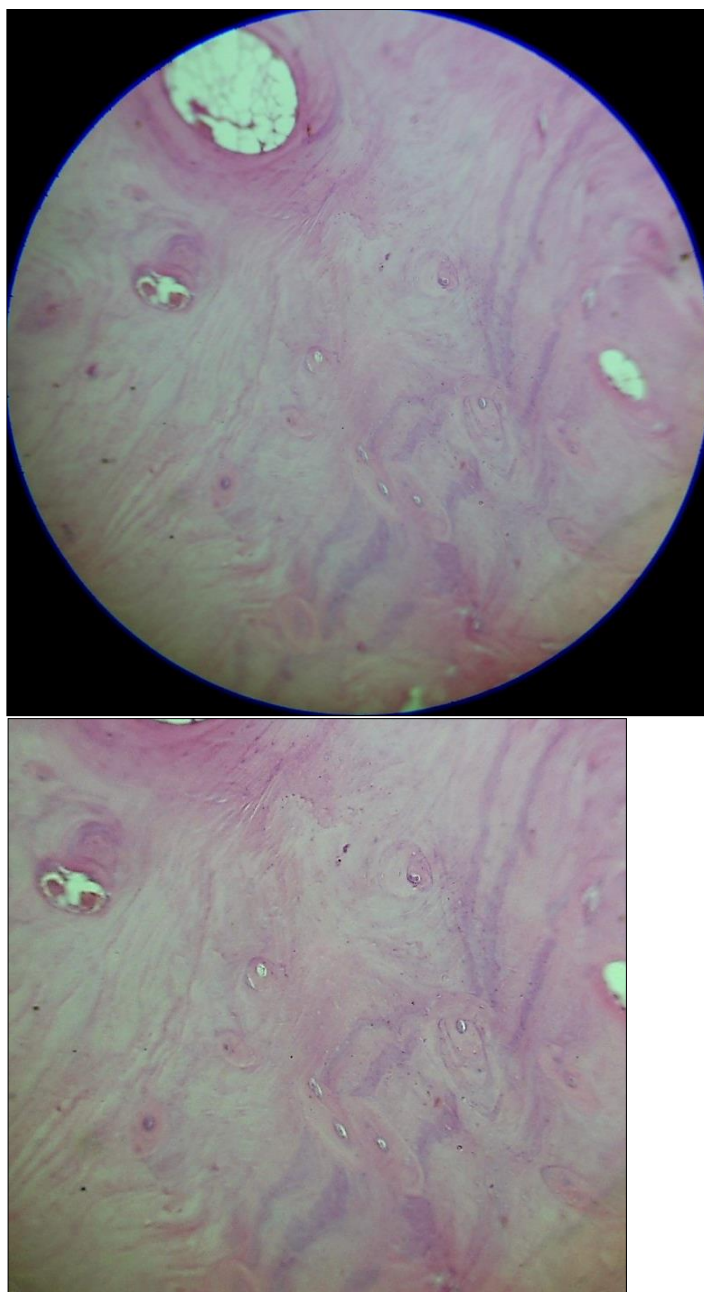


Рисунок 5.36 - Термін дослідження 236 діб. Дефект заповнений біополімерним композитом. Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 10х20

В кістковому дефекті сформована молода кісткова тканина кортикального типу, що не відрізняється за структурою від кістки країв дефекту [139].

5.7 Порівняльна характеристика закриття кісткових дефектів щелеп і склепіння черепа при застосуванні – «Коллапану-Л», біокераміки «Кергап» (Біомін-ГТ) та біополімерного остеопластичного композиту

Підсумовуючи результати клініко-рентгенологічного, макроскопічного та мікроскопічного досліджень, у першу чергу потрібно підкреслити їх повну кореляцію між собою.

Репаративні процеси у дефектах кістки нижніх щелеп кролів в умовах природної регенерації під кров'яним згустком, що слугували контролем та з імплантованою біокерамікою «Кергап» у 4 (16,7%) випадках ускладнювались нагноєнням післяопераційних ран з розходженням їх країв, що на ранніх стадіях перебігу остеорегенерації призводило до дистрофічно-деструктивних процесів у кістковій тканині. Дані післяопераційні ускладнення до кінця першого місяця дослідження зникали і візуально не визначалися, а також не призводили до позапланового виведення тварин з експерименту. У вказаних клінічних випадках кісткова регенерація створених кісткових дефектів суттєво уповільнювалася за своїми темпами у порівнянні з іншими контрольними та дослідними дефектами, де увесь період спостереження протікав без клінічно виражених ознак гнійного запалення.

Контрольні дефекти за відсутності гнійно-некротичних процесів демонстрували сповільнені темпи остеогенезу, що може пояснюватись відсутністю іншої матриці для остеорегенерації, окрім волокон фібрину сформованого кров'яного згустка. Дефекти кістки навіть через 3 місяці від початку експерименту були заповнені переважно сполучною тканиною, а також кісткою з різним ступенем зрілості і хрящовою тканиною. Така гістоморфологічна картина чітко вказує на потребу у застосуванні для заміщення

кісткових дефектів різних остеопластичних матеріалів. Результати рентгенологічного аналізу закриття контрольних дефектів щелеп вказують на недостатню щільність тканинного регенерату, тільки підтверджують необхідність оптимізації репаративних процесів за допомогою матеріалів з остеокондуктивними властивостями. На рентгенограмах у контрольних випадках в ділянці кута щелепи до кінцевого терміну спостереження (90 діб) візуалізується тінь округлої форми на місці дефекту.

Аналізуючи перебіг репаративного остеогенезу в кісткових дефектах щелеп за умов імплантації кальцій-фосфатних та біополімерного матеріалів варто відмітити позитивну динаміку закриття дефектів, якщо порівнювати з контрольними випадками, що зберігається протягом усього періоду проведення експериментального дослідження, і підтверджується, як рентгенологічним, так і гісто-морфологічним дослідженням.

Отже, імплантація остеопластичного композитного матеріалу на основі біоінертного полімеру та ГАП в дефекти нижніх щелеп піддослідних тварин сприяла більш швидкій репаративній регенерації, а утворена при цьому кісткова тканина до кінцевого терміну експерименту наближалась за своєю структурою до зрілої. Підсумовуючи результати гістологічного дослідження, необхідно підкреслити, що при використанні для пластики дефектів щелеп матеріалу «Коллапан» та біополімерного композиту ПЛ з ГАП у жодному випадку процес утворення структур кісткової тканини в регенераті не проходив через хрящову стадію, а це у свою чергу скорочувало терміни формування молодшої остеоїдної тканини та її перебудову у зрілі кісткові структури пластинчастого типу. На рентгенограмах дефектів щелеп заповнених полімерним композитом та гранулами «Кергапу» навіть до завершення експерименту добре візуалізуються частинки матеріалу, які ще не повністю піддалились біодеградації у зв'язку з властивостями цих матеріалів, що характеризують їх більш тривалий період резорбції.

Комплекс проведених досліджень показав, що на його підставі можна провести оцінку динаміки процесів репаративного остеогенезу за різних умов

імплантації. Дане дослідження вказує на перспективність подальшого клінічного вивчення процесів відновлення втрачених кісткових структур при використанні різних модифікацій композитних матеріалів на основі біополімерів та кальцій-фосфатних біоматеріалів.

Кісткова пластика дефектів середнього та великого діаметру значно ускладнює процес повного закриття цих дефектів, навіть у віддалені терміни експериментального дослідження. Враховуючи масивність і товщину кортикального шару кісткової тканини склепіння черепа піддослідних тварин у порівнянні з незначним та відносно тонким шаром кістки ділянки кута нижньої щелепи кролів. Такі анатомо-топографічні особливості будови черепа тварин відібраних для проведення експериментальних досліджень обумовлюють специфічні особливості перебігу остеорегенерації, значно збільшуючи часові терміни для повного закриття кісткових дефектів та відновлення неперервності втрачених тканин.

Імплантація остеопластичного мінерал-полімерного композитного матеріалу на основі полілактиду з ГАП та β -ТКФ в дефекти склепіння черепа показала позитивну рентгенологічну та гісто-морфологічну динаміку закриття штучно створених наскрізних дефектів діаметром 10 мм, з формуванням повноцінної структурно сформованої кортикальної кістки, як у периферійних ділянках, так і у центральній частині просвіту кісткових дефектів на кінцевий термін експериментального дослідження, що складав близько 8 місяців (236 діб). Гранули біополімерного композиту поступово резорбувалися, створюючи основу для вrostання та заміщення вільних ділянок новоутвореними кістково-тканинними структурами молодшої та слабо мінералізованої кістки з ознаками компактизації. У випадку застосування у якості остеопластичного матеріалу для заміщення дефектів «Коллапану» або біополімерного композиту відзначалось виражене та інтенсивне злиття в регенераті центральних та периферійних ділянок кісткових дефектів.

Поступова, але з більш виражена темпами резорбція кальцій-фосфатних гранул покритих полілактидною оболонкою, дозволяє сформуватися

функціонально і структурно більш зрілому остеорегенерату у просвіті штучно створених дефектів кістки. При цьому незначна кількість остеопластичного композиту залишалася у просвіті дефектів і продовжувала брати участь у перебудові кістки, будучи оточеною сформованою молодого кістковою тканиною кортикального типу. У дефектах з «Кергапом» (Біомін-ГТ) спостерігалась більш сповільнена динаміка формування кісткової тканини, яка лише на межі периферійних ділянок країв дефектів суттєво не відрізнялася від материнської кістки. У контрольних випадках, без застосування остеопластичних матеріалів відмічався сповільнений (в'ялий) перебіг процесів остеорегенерації внаслідок формування структур енхондрального типу та фібро-остеоїдної кісткової тканини.

Висновки

1. Під час проведення загального клінічного спостереження за тваринами встановлено, що біополімерний композит на основі кальцій-фосфатного компоненту (ГАП і β -ТКФ) та полімеру (ПЛ) не спричиняв будь-якого шкідливого впливу на оточуючі тканини ложа пластики, у тому числі і токсичних ефектів.

2. Післяопераційних ускладнень (запальних процесів та нагноєння ділянок остеопластики і суміжних тканин) за умов використання біокомпозиту вдалось уникнути повністю, що може опосередковано свідчити про високі антибактеріальні властивості полілактидної оболонки, яка перешкоджає бактеріальній контамінації на поверхні гранул матеріалу. Це позитивно вирізняє біополімерний композит серед багатьох інших представників синтетичних кальцій-фосфатних матеріалів.

3. За гісто-морфологічними та морфометричними даними – терміни формування кісткової тканини при застосуванні біополімерного композиту були практично у двічі швидшими, ніж у випадках застосування біокераміки «Кергап» (Біомін-ГТ) та значно більш вираженими, якщо порівнювати з контролем. Результати застосування «Коллпапану» також можна вважати позитивними та частково наближеними до показників композиту.

4. Застосування композитного матеріалу для остеопластики суттєво впливало на показники остеорегенерації у штучно створених дефектах щелеп та склепіння черепа, що проявлялось у більш швидкому диференціюванні і дозріванні структур новоутвореної кісткової тканини.

Основні положення розділу викладені у наступних публікаціях:

1. Сірий О.М., Угрин М.М., Черпак М.О. Експериментальне порівняльне дослідження osteoінтегративних властивостей біополімерного резорбуючого композиту на основі полілактиду та кальцій-фосфатних синтетичних біоматеріалів / О.М.Сірий, М.М.Угрин, М.О.Черпак М.О. // Новини стоматології. - 2010. - №3.- С. 47-52 [114].
2. Черпак М.О. Експериментальне вивчення репаративного остеогенезу у кісткових дефектах, заповнених кальцій-фосфатними матеріалами та полімерним композитним біоматеріалом / Черпак М.О. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. - Том 3, № 5 (14). – С. 58-62 [139].
3. Черпак М.О. Експериментальне дослідження репаративного остеогенезу у штучно створених дефектах щелеп, виповнених аллопластичними матеріалами / М.О.Черпак // Збірник наукових праць «Актуальні питання та проблеми розвитку стоматології на сучасному етапі» присвячується 75-річчю з дня народження заслуженого лікаря України, проф. кафедри ортопедичної стоматології з імплантологією ВДНЗУ «УМСА» Рубаненка В.В.- Полтава.: ВДНЗУ «УМСА».- Полтава, 2011.-С. 87-89 [140].
4. Черпак М.О. Експериментальна реконструкція кісткових дефектів щелеп синтетичними остеопластичними матеріалам / М.О.Черпак // Вісник стоматології.- 2013. - №1.-С.205 [141].
5. Черпак М. Заміщення дефектів щелеп за умов використання полімерного остеопластичного композиту та кальцій-фосфатних синтетичних матеріалів у експерименті / М.Черпак // Матеріали 2-ї загальноуніверситетської науково-

практичної конференції молодих вчених і спеціалістів (Львів, 15-17 травня 2013р.). - Львів, 2013. - С.114-115 [142].

6. Черпак М.О. Морфометричне дослідження остеорегенерату кісткових дефектів при застосуванні біополімерного остеопластичного композиту / М.О.Черпак // The Second International scientific congress of scientists of Europe. Proceedings of the II International Scientific Forum of Scientists "East–West" (May 10-11, 2018). Premier Publishing s.r.o. – Vienna, 2018. – С. 703-717 [147].

7. Черпак М.О. Особливості перебігу остеогенезу при заміщенні кісткових дефектів щелеп композицією полілактидів і гліколідів з трикальційфосфатом та гідроксиапатитом (експериментальне дослідження) / М.О.Черпак // Матеріали науково-практичної конференції «Львівська школа ортопедичної стоматології: традиції, здобутки та перспективи» з нагоди 55-річчя кафедри ортопедичної стоматології та на честь 75-річчя проф.В.Ф.Макєєва. Стоматологічні новини. Випуск 14. - Львів, 2016. - С.67 [149].

8. Черпак М.О. Остеопластична ефективність біоінертних полімерних матеріалів за даними експериментально-морфологічних досліджень / М.О.Черпак // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (м.Вінниця, 15-16 травня 2014 р.).- Вінниця, 2014.- С. 83 [150].

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Здійснюючи аналіз частоти видалення постійних зубів у пацієнтів різних вікових груп та умов проживання, а саме за розподілом на сільське та міське населення Львівської області, особливу увагу звертали на групу осіб молодого віку (пацієнтів до 17 років включно). Необхідно враховувати, що вік пацієнта у період видалення постійних зубів є надзвичайно важливим показником, від якого залежить можливість та швидкість розвитку вторинних деформацій зубо-щелепної системи. Згідно аналізу джерел науково-медичної літератури та інтернет ресурсів, проблема профілактики атрофії альвеолярної кістки щелеп із наступною прогресуючою втратою її об'ємних характеристик є недостатньо вивченою, а даних, що чітко вказують та прослідковують динаміку прогресування даної стоматологічної проблеми у молодих пацієнтів є досить мало. Клініко-статистично визначено, що основними причинами видалення зубів є ускладнення каріозного процесу, а також захворювання пародонта.

За даними, які були отримані у процесі аналізу медично-облікової документації, можна прослідкувати певну закономірність, яка вказує, що характерним було переважання числа видалених зубів серед сільського населення, як в групах видалень з приводу ускладнень каріозного процесу (від 60,84% до 57,47%), так і в групах видалень з приводу розвитку захворювань пародонта (від 63,39% до 59,12%) у порівнянні із населенням міст з дещо нижчими показниками.

У осіб молодого віку визначено, що серед усіх видалених постійних зубів за 3 роки спостереження (2015-2017 рр.) – більше 70% склали зуби видалені внаслідок ускладненого карієсу і близько 25-29% видалень здійснювалось за ортодонтичними показаннями. Суттєвим недоліком є те, що за отриманими нами даними, таким пацієнтам практично ніколи не проводилась остеопластика лунок видалених зубів, за незначними виключеннями. Це є надзвичайно важливою ортопедичною проблемою для молодих осіб із огляду на майбутню перспективу проведення дентальної імплантації та протезування таким пацієнтам.

Проаналізувавши показники видалення зубів у пацієнтів Львівського регіону і причини їх передчасної втрати та зважаючи на значні негативні показники, у тому числі серед осіб молодого віку, і на те, що вітчизняний остеопластичний матеріал «Кергап» (Біомін-ГТ) відноситься до класу синтетичних (аллопластичних) матеріалів, що показані до використання при аугментації щелеп та при пластиці лунки видаленого зуба, перед нами постало важливе завдання, а саме – розпрацювати новий композитний остеопластичний матеріал, який завдяки введенню у його склад полілактиду, дозволяє покращити остеокондуктивні властивості уже відомих кальцій-фосфатних матеріалів.

Необхідно наголосити, що полімери молочної кислоти системно застосовуються в рамках біологічно резорбуючих хірургічних імплантатів. Застосування їх в медицині на сьогоднішній день є різноманітним і широким (операції на кістках скелету, щелепно-лицьова хірургія, фармакологічні препаративні форми з контрольованим вивільненням: імплантати, мікросфери, наносфери, вакцини). Біологічна сумісність полілактидів робить їх ефективними основами для клітинного росту і тканинної регенерації [98].

У ході проведення комплексного наукового дослідження нами застосовано різноманітні методи для вивчення особливостей структурної будови гранул біополімерного композиту (визначення ефективності взаємодії кальцій-фосфатних речовин із полімерним компонентом композиту, визначення розміру гранул, часу вивільнення іонів кальцію та товщини полілактидної оболонки), вивчення індиферентності та встановлення особливостей динаміки процесів регенерації кісткової тканини у штучно створених дефектах щелеп та склепіння черепа експериментальних тварин.

Розроблено технологію одержання, проведено модифікування, удосконалення та здійснено обґрунтування складу - біосумісного пористого мінерал-полімерного композитного остеопластичного матеріалу у формі гранул на основі резорбуючого полілактиду (ПЛ), штучного порошку гідроксиапатиту (ГАП) з β -трикальційфосфатом (β -ТКФ).

Проведено фізико-хімічне дослідження запропонованого матеріалу з аналізом ІЧ-спектральних характеристик. Батохромний зсув в ІЧ-спектрі характеристичної смуги поглинання композиту на основі кальцій-фосфатного мінерального компоненту та полілактиду по відношенню до характеристичної смуги поглинання ІЧ-спектру полілактиду в інтервалі частот 1845-1715 см^{-1} , є доказом взаємодії компонентів композиту;

- аналіз структури сигналу ІЧ-спектру від карбонільної групи свідчить, що 3/4 біополімерного композиту зв'язано координаційними зв'язками карбонільних груп полілактиду з іонами кальцію на поверхні кальцій-фосфатного компоненту композиту, що є свідченням покриття гранул кальцій-фосфатного компоненту полімерною оболонкою полілактиду та формування цілісної структури мінерал-полімерного композиту з остеопластичними властивостями, характерними для композитів з біорезорбуючим полімерним компонентом;

Встановлено, що метод мікрокапсулювання, за допомогою іммобілізації полімерами активних речовин - кальцій-фосфатного матеріалу (гідроксиапатиту та β -трикальційфосфату) полілактидами, дозволяє регулювати швидкість резорбції композиту.

Для зразків композиту з середнім розміром часток 310-320 мкм час вивільнення іонів кальцію з композиту у воду при товщині полілактидної оболонки 4,5 мкм становить 840 хв. Збільшення товщини полілактидної оболонки до 8,7 мкм сприяє зростанню часу вивільнення іонів кальцію до 1240 хв., що у 1,5 рази більше від попереднього зразка композиту. Подальше збільшення товщини полілактидної оболонки композита до 10,4 мкм призводить до незначного зростання часу вивільнення іонів кальцію з композиту – 1270 хв., тобто лише у 1,02 рази. Виходячи з цих даних, можна впевнено стверджувати, що зміна товщини полімерної оболонки композиту корелює з часом його резорбції у певних встановлених межах, які залежать від умов одержання композиту і співвідношення при синтезі між часткою кальцій-фосфатного компоненту та

біорезорбуючим полімером (полілактидом) за рахунок формування на поверхні мінеральної фази полімерної оболонки різної товщини.

Визначено, що оптимальна товщина полілактидної оболонки композиту з середнім розміром часток 310-320 мкм знаходиться в межах від 8 до 10 мкм. Подальше збільшення товщини полілактидної оболонки недоцільно, оскільки збільшення кількісного вмісту полілактиду в композиті суттєво не змінює швидкість його резорбції. Покриття кальцій-фосфатних гранул полімерною оболонкою полілактиду різної товщини регулює час вивільнення іонів кальцію з композиту у порівнянні з чистим кальцій-фосфатним матеріалом.

Важливим напрямком визначення придатності матеріалу для клінічного використання є показники індиферентності стоматологічних матеріалів. За вимогами ISO, у рамках оцінки біологічної дії медичних виробів, необхідно визначити цитотоксичність матеріалу. Найкращим методом є звичайно порівняльне вивчення цитотоксичності. Ставилось за мету проведення вивчення кальцій-фосфатного матеріалу «Кергап» (Біомін-ГТ) та біосумісного мінерал-полімерного остеопластичного композиту (БПК) методами *in vitro*. Дослідження включало аналіз їх дії на інтенсивність окисних процесів та виживання культури клітин за використанням тест-об'єктів, а саме спермійв великої рогатої худоби за типовою методикою.

Дослідження сенсibiliзуючої дії матеріалу проводилось відповідно до вимог стандарту по «Біологічному оцінюванню медичних виробів», а саме випробувань на подразнення та сенсibiliзацію. Встановлення алергенних властивостей біополімерного остеопластичного композиту (БПК) на піддослідних тваринах визначалось за достовірними змінами показників периферійній крові (лейкоцитів та елементів лейкоцитарної формули), бо лише на основі лейкоцитарної формули можна провести обчислення співвідношення окремих популяцій лейкоцитів, які можуть бути використані в якості загальної характеристики клітинних реакцій неспецифічного і специфічного захисту організму. За отриманими даними досліджень не було виявлено змін в

лейкоцитарній формулі крові піддослідних тварин, як імовірного наслідку негативного впливу досліджуваного композитного матеріалу або його компонентів, а також не було виявлено показників пошкодження нейтрофілів. Реакції специфічного лізису лейкоцитів та специфічної агрегації лейкоцитів були відсутні також.

Встановлена відсутність токсичних ефектів, цитотоксичної дії, а також подразнювальних та сенсibiliзуючих впливів композиту, що є підставою вважати біополімерний остеопластичний композит біологічно індиферентним.

Проведено порівняльне експериментальне дослідження, вивчення та оцінку динаміки остеорегенераційних процесів у дефектах кісткової тканини при застосуванні для їх пластики: аллопластичних кальцій-фосфатних матеріалів та біосумісного полімерного композитного остеопластичного матеріалу з полілактидом.

Встановлено, що результати проведених клініко-рентгенологічного, макроскопічного та мікроскопічного досліджень повністю корелюють між собою.

В дефектах кістки нижніх щелеп кролів в умовах природної регенерації під кров'яним згустком (контроль) та при імплантації біокераміки «Кергап» у незначній кількості випадків визначалися нагноєння післяопераційних ран з відповідними дистрофічно-деструктивними змінами у кістковій тканині щелеп піддослідних тварин. Такі післяопераційні ускладнення негативно впливали на тривалість репаративних процесів, але все ж не призводили до позапланового виведення тварин з експерименту.

У контрольних дефектах навіть за умов відсутності гнійно-некротичних ускладнень спостерігались сповільнені темпи остеогенезу. Дефекти кісткової тканини тривалий період часу залишалися заповненими сполучною тканиною, а також кісткою з різним ступенем зрілості та хрящовою тканиною, що у свою чергу вказує на необхідність та обгрунтованість заміщення кісткових дефектів щелеп остеопластичними матеріалами. Рентгенологічний аналіз закриття

контрольних дефектів тільки підтверджує необхідність використання кісткових замінників.

При імплантації аллопластичних кальцій-фосфатних та біополімерного матеріалів репаративний остеогенез мав позитивну динаміку. Відбувалося прискорене за своїми темпами закриття кісткових дефектів, що визначалось і підтверджувалось на рентгенограмах, макроскопічними та гістологічними дослідженнями. Використання остеопластичного композитного матеріалу на основі біосумісного полімеру (ПЛ) з ГАП та β -ТКФ для закриття дефектів нижніх щелеп та склепіння черепа піддослідних тварин сприяло більш швидкій репаративній регенерації. Кісткова тканина у просвіті дефектів до кінцевого терміну експерименту наближалась за своєю структурою до зрілої. За умов використання матеріалу «Коллапан» та біополімеру (ПЛ) з ГАП та β -ТКФ у жодному випадку процес утворення структур кісткової тканини в регенераті не проходив через хрящову стадію, що позитивно впливало на тривалість остеорегенерації. Скорочувалися терміни формування молодого остеїдної тканини та пришвидшувався процес її перебудови у більш зрілу кістку з структурами пластинчастого типу. На рентгенограмах дефектів щелеп заповнених полімерним композитом та гранулами «Кергапу» навіть до кінця 3 міс. експерименту візуалізувались частинки матеріалу, які ще не повністю піддались біодеградації у зв'язку із властивостями матеріалів з більш тривалим періодом резорбції. На рентгенограмах проведених через 6 та 8 міс., за умов імплантації вказаних матеріалів у кісткові дефекти склепіння черепа – частинки остеопластичних матеріалів практично не визначались, що вказує на їх повну біодеградацію з включенням у структуру новоутвореної кістки. Об'єм проведених досліджень дозволяє нам стверджувати, що спираючись на їх детальний аналіз можна провести оцінку динаміки процесів репаративного остеогенезу за різних умов імплантації. Фізико-хімічне та експериментальне дослідження властивостей композиту на основі кальцій-фосфатного матеріалу і полілактидів, аналіз та визначення його впливу на відновлення втрачених кісткових структур вказує на

необхідність подальшого клінічного вивчення біополімерного композиту. Дослідження направлені на вивчення та проведення порівняльної характеристики процесів відновлення втрачених структур кісткової тканини за різних умов імплантації, а також при використанні різних модифікацій композитних аллопластичних біодеградабельних матеріалів на основі полімерів та кальцій-фосфатних компонентів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення науково-практичного завдання, яке полягає у підвищенні ефективності та якості заміщення кісткових дефектів щелеп шляхом розробки оригінального індиферентного біосумісного мінерал-полімерного композитного матеріалу, його фізико-хімічного та експериментального вивчення.

Обґрунтовано оптимальний склад та розроблено технологію одержання біополімерного остеопластичного композиту. Проведено порівняльне дослідження та аналіз отриманих результатів.

1. Клініко-статистично обґрунтовано потребу у розробці та покращенні вже існуючих остеопластичних матеріалів вітчизняного походження для пластики постекстракційних дефектів щелеп. За період з 2015 по 2017 р. по Львівській області спостерігались стабільні показники кількості видалень постійних зубів у пацієнтів як молодого, так і дорослого віку, які становили від 302,3 до 315,8 тис., що є передумовою для збільшення кількості втручань з проведення остеопластики лунки видаленого зуба.

2. Методами фізико-хімічного дослідження визначено оптимальну товщину полілактидної оболонки використаного для дослідження композитного матеріалу з середнім розміром часток близько 300 мкм, яка знаходиться в межах від 8 до 10 мкм, а також встановлено недоцільність збільшення товщини полілактидної оболонки, оскільки збільшення кількісного вмісту полілактиду у композиті суттєво не змінює швидкості його резорбції.

3. Біологічну індиферентність біополімерного остеопластичного композиту підтверджено відсутністю токсичних ефектів, цитотоксичної, подразнювальної та сенсibilізуючої дій. При дослідженні сенсibilізуючих властивостей біополімерного композиту за постановки внутрішньошкірних проб на мурчаках в дозі 1:200 (розчинник - фізрозчин) були відсутні навіть незначні зміни шкірних покривів.

4. Встановлено, що біополімерний композит на основі біосумісного полімеру ПЛ у поєднанні з ГАП та β -ТКФ забезпечує ефективне виконання об'єму кісткового дефекта – відтворюючи його форму і анатомічну поверхню, не викликає шкідливого впливу на оточуючі тканини та володіє вираженим остеокондуктивним потенціалом.

5. Визначено, що терміни формування кісткової тканини при застосуванні для остеопластики біорезорбуючого мінерал-полімерного остеопластичного композиту ПЛ з ГАП та β -ТКФ були у двічі швидші, ніж у випадках застосування біокераміки «Кергап» (Біомін-ГТ) та особливо значними у порівнянні з контролем.

6. Характерними рисами остеорегенерації за результатами гісто-морфологічного, морфометричного та рентгенологічного досліджень після заміщення штучно створених кісткових дефектів біополімерним композитом було:

- скорочення термінів остеорегенерації не тільки по периферії дефекту, але й у його центральній частині;
- швидше диференціювання та дозрівання структур новоутвореної кісткової тканини у порівнянні з контрольними та дослідними дефектами за умов імплантації «Кергапу» (Біомін-ГТ) та «Коллапану»;
- повна остеointegraція з тканинами ложа пластики.

7. Результати проведених експериментальних досліджень дозволяють рекомендувати застосовувати для пластики постекстракційних дефектів та аугментації альвеолярних відростків щелеп використані у дослідженні остеопластичні матеріали. Вибір матеріалу залежить від локалізації і об'єму втрачених тканин альвеолярних відростків щелеп та від вибраної методики аугментації, імплантації та протезування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аболмасов Н.Г. Ортопедическая стоматология / Н.Г.Аболмасов, Н.Н.Аболмасов, В.А.Бычков, А.Аль-Хаким -М.: Мед.Пресс-информ, 2003.- 496 с.
2. Алексеева О.Г. Аллергия к промышленным соединениям / О.Г. Алексеева, Л.А. Диева. – М.: Медицина, 1978. – 272 с.
3. Алексеев К. В. Полимеры для фармацевтической технологии / К. В. Алексеев, И. А. Грицкова, С.А. Кедик – М.: Изд-во ИФТ, 2011. – 511 с.
4. Алексеев М.С. Применение препарата Коллапан в гнойной хирургии кисти / М.С.Алексеев, А.Ш.Гармаев // Биоматериалы. – 2007. - № 7. - С. 2.
5. Алимский А.В. Возрастные изменения зубочелюстной системы / А.В.Алимский // Российский стоматологический журнал. - 2002. - №5. – С. 67-71.
6. Альвеолярный дистракционный остеогенез. «Калифорнийский журнал Стомат. Ассоциации» [Электронный ресурс] / К. Питер, Эль-Гариб Мустафа, Л.А.Тара. – 2009. – Режим доступа: [http:// www.stomatologia.by /specialistam/statji-specialistam/implantologia](http://www.stomatologia.by/specialistam/statji-specialistam/implantologia).
7. Альфаро Ф.Э. Костная пластика в стоматологической имплантологии. Описание методик и их клиническое применение / Ф.Э.Альфаро – М.: Азбука, 2006. – 235 с.
8. Баграташвили В.Н. Получение микрочастиц биорезорбируемых полимеров с помощью сверхкритических сред / В.Н.Баграташвили, С.Е.Богородский, А.Н.Коновалов // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. – 2007. – Т.2, № 1. – С. 53-59.
9. Баграташвили В.Н. Синтез новых минерал -полимерных композитов для имплантологии и тканевой инженерии / В.Н.Баграташвили, А.П.Краснов, С.М.Хоудл // Сборник трудов ИПЛИТ РАН. – М., 2007. - С. 157-165.
10. Базилян Э.А. Восстановление альвеолярного гребня верхней челюсти в дистальных отделах для установки дентальных имплантов / Э.А. Базилян, Б.С. Смбатян // Клиническая стоматология. - 2008. - № 2 (46). - С. 4-10.

11. Балберкин А.В. Применение Коллапана для замещения пострезекционных дефектов у больных с опухолями и опухолеподобными заболеваниями костей / А.В.Балберкин, А.Ф.Колондаев // Биоматериалы. 2007. - №7. – С. 2-3
12. Безруков В.М. Гидроксипатит как субстрат для костной пластики: теоретические и практические аспекты проблемы / В.М.Безруков, А.С.Григорьян // Стоматология. - 1996. – Т. 75, №5. – С. 7-12.
13. Безруков В.М. Оперативное лечение кист челюстей с использованием гидроксипатита ультравысокой дисперсности / В.М. Безруков, А.С.Григорьян, В.П.Зуев, А.С.Панкратов // Стоматология. – 1998. – Т. 77, №1. – С. 31-35.
14. Безруков С.Г. Клініко-лабораторне обґрунтування використання комбінованої біорезорбуючої пов'язки на альвеолярний відросток після операції видалення зуба / С.Г.Безруков, Е.В.Хоменко // Вісник стоматології. – 2007. - № 4. - С. 4-7.
15. Бернадский Ю.Й. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии: Переклад 3-го рос. Видання, переробленого і доповненого / Ю.Й.Бернадский – К.:Спалах, 2003. - 512 с.
16. Биоматериалы Коллапан [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.collapan.ru>.
17. Болонкин И.В. Костная пластика аутооттрансплантатами при дентальной имплантации / И.В.Болонкин // Клиническая стоматология. - 2010. - № 3 (55). – С. 26-29.
18. Варес Я.Е. Застосування полімерних міні-пластин для остеосинтезу нижньої щелепи. Перший / Я.Е.Варес / Новини стоматології. – 2006. –№4(49). – С. 54-57.
19. Варес Я.Е. Переломи тіла та ментального відділу нижньої щелепи: сучасні принципи кісткової фіксації / Я.Е.Варес // Практ. медицина. - 2009. - Т. 15, №2. - С. 100-106.
20. Варес Я.Е., Готь І.М., Філіпська Т.А. Особливості проведення остеосинтезу нижньої щелепи за умов скомпрометованої якості та кількості кісткової тканини / Я.Е.Варес, І.М. Готь, Т.А.Філіпська // Новини стоматології -2009. - № 4 (61) - С. 18-23.

21. Васильев В.В. Особенности формирования зубочелюстной системы при раннем удалении временных зубов / В.В.Васильев, Т.К.Шкваро // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. - №3. – С. 178-179.
22. Венц Б. Гарантований клінічний прогноз / Б.Венц // Новини стоматології. - 2005. - № 2. – С. 43.
23. Венц Б. Ефективність кісткових замінників при застосуванні у пародонтальних дефектах / Б. Венц // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. - 2005. - №1(1). – С. 58-61.
24. Венц Б. Кісткові замінники: вплив площі та об'єму поверхні на клінічну ефективність застосування. Багато простору для росту нової кістки / / Б.Венц // Новини стоматології.- 2004. - № 4 (41). – С. 34-36.
25. Воложин А.И. Исследование остеointegrативных свойств полиметилметакрилата, химически связанного с синтетическим гидроксиапатитом / А.П.Воложин, Т.Т.Бирюкбаев, А.А.Докторов // Российский стоматологический журнал. - 2001. - №4. - С. 4 - 8.
26. Воложин А.И. Некоторые достижения в создании синтетических заменителей костной ткани / А.И.Воложин // Достижения и перспективы стоматологии: матер. межд. науч.-практ. конф. 9-12 февраля 1999. - М., 1999. – Т. 1. – С. 6-10.
27. Гаврилов Е.И. Ортопедическая стоматология / Е.И.Гаврилов, А.С.Щербаков - М: Медицина, 1984. – С. 576.
28. Гельман Н.Е. Методи кількісного органічного мікроаналізу елементного. - М: Хімія, 1987. - 296 с.
29. Герке С. Механизм резорбции инъецируемого кальций-фосфатного цемента – рентгенологическое и гистологическое исследование / С.Герке // Клиническая стоматология. – 2009. - № 4 (52). – С. 10-14.
30. Готь І.М. Сучасні аспекти хірургічного лікування ангулярних переломів нижньої щелепи / І.М. Готь, Я.Е.Варес, Т.А.Філіпська // Український медичний альманах – 2008. – Т.11, №6. – С. 58-61.

31. Григорьева Л.П. Прикус у детей. – Полтава, 1995. – 232 с.
32. Григорянц Л.А. Остеокондуктивный материал Easy Graft™ на основе бета-трикальцийфосфата (ТКФ) - новое направление в лечении дефектов костной ткани в реабилитации стоматологических больных / Л.А.Григорянц, А.Н.Ряховский, Т.А.Савчук, А.Штеренберг // Стоматология Сегодня. – 2009. - № 5 (85). – С. 25-29.
33. Грунтовский Г.Х. Перспективы использования биоактивных керамических материалов для костной пластики / Г.Х.Грунтовский, С.В.Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1997. - № 3. – С. 35-38.
34. Гулюк А.Г. Клініко-рентгенологічна оцінка результатів усунення обмежених дефектів альвеолярного відростку щелеп у хворих генералізованим пародонтитом / А.Г.Гулюк, С.А.Гулюк, В.В.Лепский, О.А.Фаренюк // Вісник стоматології. – 2008. - № 2. – С. 71-77.
35. Гурин А.Н. Карбонатгидроксиапатит как фактор структурно-функциональной организации минерализованных тканей в норме и при патологии. Перспективы применения в костнопластической хирургии // А.Н.Гурин, Н.А.Гурин, Ю.С.Петрович // Стоматология. – 2009. -№2. – С. 76-79
36. Гурин А.Н. Октакальций фосфат – прекурсор биологической минерализации, перспективный остеопластический материал / А.Н.Гурин, В.С.Комлев, И.В.Фадеева, С.М.Баринов // Стоматология. - 2010. - №4 – С. 57-64.
37. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид.- Х.:РІРЕГ, 2001.- 556 с.
38. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. - Доповнення 1.- Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2004.- 520 с.
39. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. - Доповнення 2.- Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008.- 620 с.

40. ДСТУ EN ISO 10993-1:2015 (EN ISO 10993-1:2009, IDT; ISO 10993-1:2009, IDT) Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 1. Оцінювання та тестування в рамках процесу управління ризиками [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://document.ua/biologichne-ocinyuvannja-medichnih-virobiv-chastina-1-ocin-std33014.html>.
41. ДСТУ EN ISO 10993-3:2018 (EN ISO 10993-3:2014, IDT; ISO 10993-3:2014, IDT) Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 3. Випробування на генотоксичність, канцерогенність і репродуктивну токсичність [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://27-196.document.cc.colocall.com/DSTU-EN-ISO-10993ssstr3-2018-nrm41685.html>.
42. ДСТУ EN ISO 10993-5:2015 (EN ISO 10993-5:2009, IDT; ISO 10993-5:2009, IDT) Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 5. Випробовування на цитотоксичність in vitro [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://document.ua/biologichne-ocinyuvannja-medichnih-virobiv-chastina-5-vipr-std33018.html>.
43. ДСТУ EN ISO 10993-6:2015 (EN ISO 10993-6:2009, IDT; ISO 10993-6:2007, IDT) Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 6. Випробовування на локальні ефекти після імплантації [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://document.ua/biologichne-ocinyuvannja-medichnih-virobiv-chastina-6-vipr-std33019.html>
44. ДСТУ ISO 10993-10:2004 Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 10. Випробування на подразнення та сенсibiliзацію (ISO 10993-10:1995, IDT) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://document.ua/biologichne-ocinyuvannja-medichnih-virobiv-chastina-10-vip-std11475.html>
45. ДСТУ EN ISO 10993-11:2015 (EN ISO 10993-11:2009, IDT; ISO 10993-11:2006, IDT) Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 11. Випробовування на системну токсичність [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://document.ua/biologichne-ocinyuvannja-medichnih-virobiv-chastina-11-vip-std33023.html>

46. ДСТУ Б В.2.1-16:2009. Методи лабораторного визначення вмісту органічних речовин.- Київ. Мінрегіонбуд України.- 2010.- 30 с.
47. Жданов Е.В. Хирургическая подготовка пациентов к протезированию на имплантатах при выраженной атрофии альвеолярной кости / Е.В.Жданов, А.В.Хватов // Клиническая стоматология. – 2007. - № 1. – С. 78-83.
48. Заблоцький Я.В. Новая философия ортопедического лечения концевых дефектов зубных рядов несъемными протезами с использованием имплантатов / Я.В.Заблоцький // Современная стоматология. – 2003. - № 4. - С. 116 – 125.
49. Заблоцький Я.В. Ортопедичне лікування включених дефектів зубних рядів за відсутності двох та більше зубів незнімними протезами з опорою на остеоінтегровані імплантати (методичні рекомендації) / Я.В.Заблоцький, В.Ф.Макеєв, М.М.Угрин - Львів – Київ: Гал Дент, 2006. - С. 12-15.
50. Заярнюк Н.Л. Дослідження стабільності нового протинаркотичного та протиалкольного ін'єкційного препарату пролонгованої дії «Налтетлонг» / Н.Л.Заярнюк, О.М.Черпак, О.В.Федорова [та ін.] // - Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. - № 3-4 (8-9). – С. 67 – 72.
51. Заярнюк Н.Л., Комбінована ін'єкційна емульсія пролонгованої дії налтрексону та дисульфіраму для лікування пацієнтів з наркотичною та алкогольною залежностями / Н.Л.Заярнюк, О.М.Черпак, А.М. Кричковська [та ін.] // Київ.Фармацевтичний журнал. - 2011. - №5. – С. 44-49.
52. Заярнюк Н.Л. Проблеми створення комбінованих ін'єкційних лікарських засобів з використанням біодеградабельних полімерів / Н.Л.Заярнюк, В.В.Лунін, А.М. Кричковська [та ін.] // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія «Біологія, хімія». – 2013. - Т. 26 (65), № 4. - С. 253 - 258.
53. Інструкція по використанню Кісткових імплантатів на основі гідроксилапатиту та β -трикальційфосфату "Біомін" ТУ У 33.1-00235016-001:2010. Свідоцтво про державну реєстрацію №9438/2010.

54. Иванов С.Ю., Стоматологическая имплантология / С.Ю.Иванов, А.Ф.Бизяев, М.В.Ломакин, А.М.Панин // Учебное пособие. - М.: РФ, 2000.– С. 96.
55. Изучение в эксперименте и клинике композиции гидроксиапатита с коллагеном – «Оссокола» / М.М.Соловьев, Т.М. Алехова, Л.Г.Владимирова [и др.] // Журнал «Стоматология». – 1994. - №2. -. С. 48-53.
56. Иорданишвили А.К. “Коллапан” - современный оптимизатор репаративного остеогенеза / А.К.Иорданишвили, В.Г.Гололобов, Ю.В.Басченко, Н.В.Сахарова // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. - 2002. - № 2. - С. 6-8.
57. Ілик Р.Р. Залежність остеоінтеграції дентальних імплантатів від біоінтеграції остеотропних матеріалів у реабілітації стоматологічних пацієнтів / Р.Р.Ілик // Новини Стоматології. - 2011. - № 1. - С. 6-10.
58. Ілик Р.Р. Негайна імплантація після видалення кореня зуба у інфіковану лунку із застосування остеотропного матеріалу Easy-Graft («DS», Швейцарія) / Р.Р.Ілик // Новини стоматології - 2011. - №2.- С. 68-70.
59. Каназава Т. Неорганические фосфатные материалы / Т.Каназава. – Киев: Наукова думка, 1998. – 298 с.
60. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата Коллост и биорезорбируемых мембран Диплен-Гам и Пародонкол при удалении ретензированных и дистопированных нижних третьих моляров / С.В.Сирак, А.А.Слетов, А.Ш.Алимов [та ін.] // Стоматология. – 2008. - № 2. – С. 10-14.
61. Кулаков А.А. Устранение критических костных дефектов с помощью биоинженерной конструкции на нерезорбируемой полимерной основе с использованием аутогенных мультипотентных стромальных клеток из жировой ткани / А.А.Кулаков // Стоматология. – 2010. - №3. - С. 9-10.
62. Куцевляк В.И. Влияние преждевременного удаления верхних временных моляров на разных стадиях формирования прикуса / В.И.Куцевляк, С.А.Скляр, В.В.Слободянюк // Вісник стоматології . - 2008. - №3. - С. 79-82.

63. Лабораторное исследование минералонаполненного композита Полилактида, подвергнутого воздействию сверхкритического диоксида углерода для приоменения в челюстно-лицевой хирургии / О.В. Семикозов, Е.В.Мокренко, В.К.Попов [и др.] // Стоматология для всех. – 2006. - № 4. –С. 29-31.
64. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В.Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др. – Москва: Медицина, 1987. – 364 с.
65. Леонтьев В.К. Биологически активные синтетические кальцийфосфатсодержащие материалы для стоматологии / В.К.Леонтьев // Стоматология. – 1996. – Т. 75, № 5. – С. 4-6.
66. Лепський. В.В. Вплив остеопластичних матеріалів на біохімічні показники загоєння і регенерації лунки та альвеолярного краю після видалення пародонтозних зубів / В.В.Лепський, В.І.Карий, Л.М.Розсаханова // Вісник стоматології. - 2009. - № 2. – С. 57-59.
67. Литвинов С.Д. Коллаген-апатитовый материал при замещении дефектов костной ткани челюсти / С.Д.Литвинов, С.И.Буланов // Стоматология. – 2001. - № 3. – С. 7-12.
68. Логинова Н.К. Патофизиология пародонта. Навчально-методичний посібник. / Н.К.Логинова , А.И.Воложин - Москва: типография «ВИА», 1995. – С. 47-49.
69. Лукьянова Л.Д. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние / Л.Д. Лукьянова, Б.С.Балмуханов, Л.Т.Уголев Л.Т. – М.: Наука, 1982.- 262 с.
70. Лунгу В.І. Показання до застосування імплантатів у горбово-крилоподібній ділянці / В.І.Лунгу, С.В.Лунгу. - Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2010. - № 4. - С. 65-68.
71. Мазур І.П. Локальні фактори регуляції ремоделювання кісткової тканини., Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія / І.П.Мазур. – 2009. - №2 (14). – С. 20-26.

72. Макеев В.Ф. Дентальна імплантація у дітей і підлітків. Можливості і проблеми (огляд літератури) / В.Ф.Макеев, А.-С.А.Крупник // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. -№4 (2). – С. 29-35.
73. Макеев В.Ф., Застосування полімерних остеопластичних матеріалів у стоматології / В.Ф.Макеев, М.О.Черпак // Український стоматологічний альманах.- 2013. - №1. - С.116-119.
74. Макеев В.Ф. Исследование эффективности метода микрокапсулирования остеопластического «композита» / В.Ф.Макеев, М.А.Черпак // Сборник трудов Национального конгресса с международным участием «Паринские чтения 2016» Минск, 5—6 мая 2016 г. «Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». – Минск: Издательский центр БГУ. – Минск, 2016.- С. 440-443.
75. Макеев В.Ф. Порівняльна експериментальна оцінка репаративного остеогенезу кісткових дефектів щелеп, заповнених різними остеопластичними біоматеріалами / В.Ф.Макеев, О.М. Сірий, М.О.Черпак, В.З.Сліпий // Новини стоматології. - 2010. - № 1. – С. 42-45.
76. Макеев В.Ф. Морфологічні зміни у зубощелепному комплексі при втраті одного першого моляра у підлітків 13-17 років (частина 2) / В.Ф.Макеев, Г.Б.Мартінек, А.-С.А.Крупник // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Вип.2 (4). – С. 327-333.
77. Макеев В.Ф. Частота дефектів зубів і зубних рядів у підлітків 13-17 років залежно від віку / В.Ф.Макеев, Г.Б.Мартінек // Український стоматологічний альманах. – 2012. - №4. – С. 106-110.
78. Маланчук В.А. Спосіб збільшення висоти альвеолярного паростку щелепи / В.А.Маланчук, В.Й.Грабовецький, Д.В.Яценко // Вісник стоматології. 2008. - № 1. - С. 136-137.
79. Методичні рекомендації для оцінки імунного статусу людини: клініко-лабораторна діагностика алергічних захворювань, типування лейкоцитів, оцінка імунотропів: метод.

Рекомендації / Уклали Я.М. Романишин, І.В. Темник, Л.Є. Лаповець та ін. – Львів, 1999. – 26 с.

80. Митрошенков П.Н. Реконструкция лицевого скелета биodeградируемыми имплантатами / П.Н.Митрошенков, А.А.Ховрин, Д.В.Куцый, П.М.Борисов // Новое в стоматологии. – 2007. - №3. - С. 76-82.

81. Модина Т.Н. Применение комплекса «Cerasorb - богатая тромбоцитами плазма – бедная тромбоцитами плазма» в пародонтальной хирургии / Т.Н.Модина, М.В.Болбат // Dental Market. - 2004. - №2. - С. 12-16.

82. Мюллер Х.-П. Пародонтология, Пер. с нем.; Под ред. Политун А.М. / Х.-П. Мюллер – Львов: ГалДент, 2004. - С. 256

83. Никольский В.Ю. Сочетанное применение имплантатов с биоактивным покрытием и аллогенных костнопластических материалов для раннего лечения отсутствия зубов / В.Ю.Никольский // Стоматолог. – 2006.- № 3. - С. 17-21.

84. Овчаренко Е.С. Отдаленные результаты применения остеопластического материала Коллапан-Л в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Е.С.Овчаренко, С.В.Мелехов // Клиническая стоматология. - 2010. - №4(56). – С. 18-22.

85. Окопиридзе Г.Г. Оценка антимикробной активности биокomпозиционных модифицированных материалов / Г.Г.Окопиридзе // Биоматериалы. - 2005 –№ 3. - С.24-27.

86. Опанасюк И.В. Костнопластические материалы в современной стоматологии. Аллопластические материалы / И.В.Опанасюк, Ю.В.Опанасюк // Современная стоматология. – 2002.- № 3. – С. 101-105.

87. Опанасюк И.В. Костнопластические материалы в современной стоматологии. Часть I / И.В.Опанасюк, Ю.В.Опанасюк // Современная стоматология. – 2002. - № 1. – С. 77-80.

88. Опанасюк І.В. Методика верхньощелепової субантральної аугментації (синус-ліфтингу). Умови проведення / І.В.Опанасюк, А.З.Сюма // - Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2008. - № 1 (9). – С. 29-41.

89. Орловский В.П. Синтез, свойства и применение гидроксиапатита кальция/ В.П.Орловский, С.Г. Курдюмов, О.И.Сливка // Стоматология. – 1996. – Т. 75, № 5. – С. 68-73.
90. Особенности регенерации костной ткани при использовании различных остеопластических материалов в эксперименте. / Д.А.Трунин, Л.Т. Волова, А.Е.Беззубов [и др..] // Стоматология. – 2008. - № 5. - С. 4-8.
91. Островский А. Остеогенные материалы в современной пародонтологии и имплантологии / А.Островский – М.: Азбука, 2005. - С. 68.
92. Павленко А.В. Гистологическое строение регенерата при заполнении костного дефекта материалами EasyGraft и ТКФ / А.В. Павленко, Э.А. Дмитриева, В.И. Лузин. // Український медичний альманах. - 2009. – Том 12, №5. - С. 129-133.
93. Павленко А.В. Инновационная методика “Root Replica” для профилактики атрофии альвеолярного отростка после удаления корня зуба / А.В.Павленко, С.А. Горбань, Р.Р. Илык, А.Shterenberg // Современная стоматология. – 2009. - № 2. – С. 67-69.
94. Павленко А.В. Остеопластические материалы в стоматологии: прошлое, настоящее, будущее / А.В.Павленко, Р.Р.Илык, С.А.Горбань, А.Shterenberg // Современная стоматология. - 2008. - № 4. - С. 103–108.
95. Павленко А.В. Реабилитация стоматологических больных при значительной атрофии альвеолярного отростка в боковых участках верхней челюсти / А.В.Павленко, И.В.Чуганский, Р.Р. Илык, А.Shterenberg // Современная стоматология. – 2009. - № 1. – С. 83-85.
96. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология. Основы теории и практики / В.Л.Параскевич.- Минск: ООО «Юнипресс», 2002. – 368 с.
97. Пат. Евразийский № 200900277. МПК А61К 9/19 (2006.01), А61К 9/10 (2006.01), А61К 47/34 (2006.01), А61К 47/32 (2006.01), А61Р 25/00 (2006.01) Система направленной доставки терапевтически активного или диагностического агента через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему млекопитающего, ее применение и способ направленной доставки / Бабий В. Е.,

Игнатъев А. В., Гельперина С. Э., Максименко О. О., Ванчугова Л. В., Шипуло Е. В.; заявитель ООО «Научно-производственный комплекс «Наносистема». - № заявки 2009000020; - заявл. 04.03.2009; опубл. 29.10.2010., Бюл. Евразийского пат. ведомства № 5, 2010.

98. Патент РФ № 2214283, МПК A61L27/58, A61K9/19 Имплантат для подкожного или внутрикожного введения / Азіус Ж., Фесіі А., Гуше Ф., Лагленн Б., Ложье-Лагденн Е.; заявитель Авентіс Фармасьютікалз холдінг інкорпорейшн. - № международной заявки: FR 98/01241 от 12.06.1998. - № международной публикации: WO 98/56431 от 17.12.1998. - № заявки: 99105121/14. – заявл. 12.06.1998; опубл.20.10.2003., Бюл.№29, 2003.

99. Пат. №103595, Україна, МПК A61L27/12, A61L27/44. Остеопластичний композит: Черпак М.О.,Макєєв В.Ф. - № u2005 05583, заявл.08.06.2015, опубл. 25.12.2015, Бюл. №24.

100. Погранична Х.Р. Заміщення післяопераційних кісткових порожнин щелеп остеопластичним матеріалом з плацентної тканини: автореф. дис. На здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматологія» / Х.Р.Погранична. – Львів, 2006. – 21 с.

101. Пономарьов А.А. Імплантація та протезування при множинній адентії з застосуванням методик розщеплення, внутрішнього синус-ліфту та використання матеріалів для регенерації кісткової тканини / А.А. Пономарьов, Є.О.Коничев // Імплантологія Пародонтологія Остеологія. – 2011. - №3 (23). – С. 64-68

102. Попов В.К. Новые биоактивные композиты для регенерации костных тканей. / В.К.Попов, А.П.Краснов, А.И.Воложин, С.М.Хоудл // Перспективные материалы. – 2004. – № 4. - С. 49-57.

103. Порушення імунного статусу організму людини за дії хімічних чинників та методи їх визначення. Методичні рекомендації./Уклали І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха та інші. – Київ, 2007. - С. 33-35.

104. Применение неколлагеновых белков кости в составе остеопластического материала Гапкол, модифицированного вакуумной обработкой, для оптимизации регенерации челюсти в эксперименте / А.И.Воложин, А.С.Григорьян, К.С.Десятниченко [и др.] // Стоматология. – 2008.- №3.– С. 4-11.
105. Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів [Електронний ресурс] / Режим доступу:<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/753-2013-п/conv/para576>.
106. Процессы регенерации в костных дефектах при имплантации в них композиционного материала различной плотности на основе полилактида, наполненного гидроксиапатитом / А.С.Григорьян, А.И.Воложин, А.А.Кулаков [и др.] // Стоматология. - 2009. - №1. - С. 17 – 23.
107. Пустовалов І.А. Сучасний погляд на заміщення дефектів щелеп кістково-пластичними матеріалами (огляд літератури) / І.А. Пустовалов, Д.М. Король // Український Стомат. Альманах. – 2010. - № 1. – С. 41-43.
108. Путь В.А. Функциональная эстетическая и социальная реабилитация пациентки с использованием методов трансплантации кости и системы дентальных имплантатов Аxiom / В.А.Путь, С.А.Путь, Н.Н.Корнюшина // Клиническая стоматология. – 2010. - № 4. - С. 51-53.
109. Ревелл П.А. Патология кости. - М.: Медицина, 1993. - 354 с.
110. Робустова Т.Г. - Имплантация зубов. Хирургические аспекты 2003. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2003. – 560 с.
111. Рожко М.М. Ортопедична стоматологія / М.М.Рожко, В.П.Неспрядько - Київ:Книга плюс, 2003. - 567с.
112. Савельев С.Н. Лечение костных кист у детей с применением апатитколлагенового композита «Литар»: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук.: спец. 14.01.22 «Стоматология» / С.Н.Савельев. – Ижевск, 2008. – 16 с.

113. Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиенической оценке полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения. - М., 1987 г. - 98 с.
114. Сірій О.М., Угрин М.М., Черпак М.О. Експериментальне порівняльне дослідження остеоінтегративних властивостей біополімерного резорбуючого композиту на основі полілактиду та кальцій-фосфатних синтетичних біоматеріалів / О.М.Сірій, М.М.Угрин, М.О.Черпак М.О. // Новини стоматології. - 2010. - №3.- С. 47-52.
115. Справочник по гигиене применения полимеров / Станкевич К. И., Ковшило В. Е., Волощенко О. И. и др.- К.: Здоров'я, 1984. - 192 с.
116. Сравнительное изучение влияния различных биопластических материалов на клинические данные и цитохимические показатели нейтрофилов периферической крови при хирургическом лечении пародонтита., Современная стоматология и зубное протезирование /[Електронний ресурс] / Г.Безруков, В.Н.Кириченко – Режим доступа: <http://www.stomatology.org.ua/modules/myarticles/article.php?storyid=67>.
117. Стрикер А. Дистракционный остеогенез и тканевая инженерия. Новые возможности оптимизации условий для установки имплантатов / А. Стрикер, А. Шрамм, Э. Марукава // Perio iQ., 2005. - № 3.- С. 93-97.
118. Структура поверхні, біосумісність і регенерація твердих тканин / Д.Ротхамель, Й.Нойгебауер, Т.Лінгор [та ін.] // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2011. - №1. – С. 35-40.
119. Таиров В.В. Клинический опыт применения остеокондуктивных материалов при лечении деструктивных форм периодонтита / В.В.Таиров, С.В.Мелехов, О.В.Капирулина // Клиническая Эндодонтия. – 2007. - № 1-2. - С.64-70.
120. Технические характеристики Костных имплантатов на основе гидроксилапатита и β -трикальцийфосфата «Биомин» ТУ У 33.1-00235016-001:2010 Свидетельство о государственной регистрации №9438/2010.

121. Тимофеев О.О. Лікування післяопераційних дефектів щелеп з використанням остеотропного препарату КЕРГАП. Сучасні аспекти військової стоматології / О.О.Тимофеев, В.П.Цислюк, В.П.Блінова – Київ:Науковий світ, 1999. - С. 94–97.
122. Ткаченко І.М. Моніторинг кількісних та якісних показників кісткової тканини у стоматологічній практиці / І.М.Ткаченко, О.А.Писаренко // Вісник проблем біології та медицини. – 2014. –Вип.3 (2). – С. 271-274.
123. Топольницкий О.З. Остеоинтегративные свойства полимерных композитов на основе Этакрила-М и гидроксиапатита после воздействия сверхкритической двуокисью углерода / О.З.Топольницкий, А.И.Воложин, А.А.Докторов // В кн.: Биомедицинские технологии. Труды НИЦ БМТ ВИЛАР. – М., 1999. – Вып. 12. – С. 28-35.
124. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: МУ 1.1.578-9: [Утв. Госкомсанэпиднадзором России 21.10.1996]. - М., 1997. – 24 с.
125. Увеличение ширины альвеолярного отростка (альвеолярной части) методом расщепления / [Электронный ресурс] / А.Жусев. – 2008. – Режим доступа: <http://www.zhusev.ru/109/htm>.
126. Угрин М.М. Обговорення протоколів дентальної імплантації / М.М. Угрин // Тези науково- практичної конференції «Остеологія у Львові».– Львів.– 2003.– С.5.
127. Угрин М.М. Розширення показів до імплантації при вираженій атрофії дистальних відділів верхньої щелепи / М.М.Угрин // Матеріали Першої східно-європейської конференції з проблем стоматологічної імплантації. – Львів, 2002. - С. 54.
128. Федоровская А.Н. Сравнительный анализ процесса заживления костных дефектов челюсти под воздействием различных пластических материалов (экспериментально-морфологическое исследование) / А.Н.Федоровская, А.С.Григорьян, А.А.Кулаков, Т.К.Хамриев //Стоматология. – 2001. - № 6. – С. 4-7.

129. Физико-механические и остеointегративные свойства полилактида, наполненного гидроксиапатитом, предназначенного для остеопластики в челюстно-лицевой области / А.И.Воложин, А.В. Жарков, А.П. Краснов [и др.] // Российский стоматологический журнал – 2006. - № 3. – С. 8 - 12.
130. Фонтана Ф. Реконструкція альвеолярного гребеня методом направленої кісткової регенерації: клінічний підхід / Ф.Фонтана, Е.Машера, М.Сіміон - Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2009. - № 1 (13). - С. 41-46.
131. Харченко Т.Ф., Левицька В.М., Ісаєва С.С. Методичні підходи до токсиколого-гігієнічної оцінки матеріалів та виробів медичного призначення // Матер. конф. “Актуальні пробл. екогігієни і токсикол”. - К. - 1998. - С. 227-232.
132. Хоббек Джон А, Руководство по дентальной имплантологии / Дж. А.Хоббек, Р. М. Уотсон, Л. Дж.Дж. Сизн ; под ред. М. З. Миргазизова ; пер. с англ. М. К. Макеева. - М. : МЕДпресс-информ, 2007. - 224 с.
133. Чаушу Д. Застосування блоку губчастої аллокістки для підняття дна гайморової пазухи з одночасним встановленням імплантатів на верхній щелепі з вираженою атрофією / Д.Чаушу, О.Мердінгер, С.Калдерон, О. Мозес // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2010. - №1. – С. 79-80.
134. Черпак М.О. Вивчення впливу структури біополімерної оболонки композиту для пластики кісткових дефектів щелеп на тривалість його резорбції / М.О.Черпак // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми стоматології» присвяченої 90-річчю з дня народження д.мед.н., проф. Е.Я.Вареса. Стоматологічні новини. Випуск 14. - Львів, 2015. - С. 100.
135. Черпак М.О. Визначення товщини полімерної оболонки остеопластичного композиту на основі кальцій-фосфатного матеріалу та полілактиду / М.О.Черпак // Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (м. Вінниця, 15 травня 2015 р.) - Вінниця, 2015. - С. 76.
136. Черпак М.О. Вплив товщини полілактидної оболонки композиту на швидкість його резорбції / М.О.Черпак // Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні

аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 14-15 травня 2015) – Запоріжжя, 2015. - С. 130.

137. Черпак М.О. Дослідження спектральних характеристик остеопластичного мінерал-полімерного композиту з полілактидом / М.О.Черпак // VI Український міжнародний конгрес «Стоматологія. Імплантація. Остеоінтеграція» присвячений 100-річчю зі дня народження проф.Г.І.Семенченко та 95-ліття кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії (м.Київ, 16-17 травня 2014 р.)-Київ, 2014. - С. 162-164.

138. Черпак М.О. Дослідження цитотоксичності біополімерного остеопластичного композиту / М.О.Черпак // The 2nd International scientific and practical conference “Priority directions of science development” (November 25-26, 2019). SPC “Sci-conf.com.ua”. - Lviv, Ukraine. 2019. – С. 88-93.

139. Черпак М.О. Експериментальне вивчення репаративного остеогенезу у кісткових дефектах, заповнених кальцій-фосфатними матеріалами та полімерним композитним біоматеріалом / Черпак М.О. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. - Том 3, № 5 (14). – С. 58-62.

140. Черпак М.О. Експериментальне дослідження репаративного остеогенезу у штучно створених дефектах щелеп, виповнених аллопластичними матеріалами / М.О.Черпак // Збірник наукових праць «Актуальні питання та проблеми розвитку стоматології на сучасному етапі» присвячується 75-річчю з дня народження заслуженого лікаря України, проф. кафедри ортопедичної стоматології з імплантологією ВДНЗУ «УМСА» Рубаненка В.В.- Полтава.: ВДНЗУ «УМСА».- Полтава, 2011. - С. 87-89.

141. Черпак М.О. Експериментальна реконструкція кісткових дефектів щелеп синтетичними остеопластичними матеріалам / М.О.Черпак // Вісник стоматології.- 2013. - №1.- С. 205.

142. Черпак М. Заміщення дефектів щелеп за умов використання полімерного остеопластичного композиту та кальцій-фосфатних синтетичних матеріалів у експерименті / М.Черпак // Матеріали 2-ї загальноуніверситетської науково-

практичної конференції молодих вчених і спеціалістів (Львів, 15-17 травня 2013 р.). - Львів, 2013. - С. 114-115.

143. Черпак М.О. Застосування біополімерних остеопластичних матеріалів у стоматологічній імплантології / М.О.Черпак // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для молодих вчених та студентів): науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К.Д.Двужильної (Одеса, 14-15 березня 2013 р.): тези доповідей.- Одеса: ОНМедУ, 2013. - С. 158.

144. Черпак М.О. Застосування методики спектроскопічного дослідження кальцій-фосфатних матеріалів та біополімерних композитів / М.О.Черпак // Матеріали 76-го міжнародного медичного конгресу молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» – Донецьк.:Каштан.-Донецьк, 2014. – С. 231.

145. Черпак М.О. Мінерал-полімерні остеопластичні композити у стоматології / М.О.Черпак, В.Я.Самарик // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в сучасній стоматології» (м. Івано-Франківськ, 17-19 березня 2016 р.) - Івано-Франківськ, 2016.- С. 85-86.

146. Черпак М.О. Можливості використання остеопластичних матеріалів з полілактидом у передпротезній хірургії за умов атрофії альвеолярних відростків щелеп / М.О.Черпак // Тези доповідей III з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (Київ, 17-18 травня 2013 р.).- Київ, 2013. - С. 304-306.

147. Черпак М.О. Морфометричне дослідження остеорегенерату кісткових дефектів при застосуванні біополімерного остеопластичного композиту / М.О.Черпак // The Second International scientific congress of scientists of Europe. Proceedings of the II International Scientific Forum of Scientists "East–West" (May 10-11, 2018). Premier Publishing s.r.o. – Vienna, 2018. – С. 703-717.

148. Черпак М.О. Особливості зв'язування компонентів у структурі остеопластичного композиту на основі синтетичних фосфатів кальцію та

полілактиду / Черпак М.О., Макєєв В.Ф. // Вісник проблем біології і медицини.- 2014. - Випуск 2,т.2 (108). – С. 213-216.

149. Черпак М.О. Особливості перебігу остеогенезу при заміщенні кісткових дефектів щелеп композицією полілактидів і гліколідів з трикальційфосфатом та гідроксиапатитом (експериментальне дослідження) / М.О.Черпак // Матеріали науково-практичної конференції «Львівська школа ортопедичної стоматології: традиції, здобутки та перспективи» з нагоди 55-річчя кафедри ортопедичної стоматології та на честь 75-річчя проф.В.Ф.Макєєва. Стоматологічні новини. Випуск 14. - Львів, 2016. - С. 67.

150. Черпак М.О. Остеопластична ефективність біоінертних полімерних матеріалів за даними експериментально-морфологічних досліджень / М.О.Черпак // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (м.Вінниця, 15-16 травня 2014 р.).- Вінниця, 2014.- С. 83.

151. Черпак М.О. Передпротезна профілактика атрофії альвеолярних відростків щелеп з використанням біополімерних композитів та кальцій-фосфатних аллопластичних біоматеріалів (огляд літератури) / М.О.Черпак, В.Ф.Макєєв // Український стоматологічний альманах.- 2011.- № 5. - С. 94-98.

152. Черпак М.О. Характеристика частоти видалення постійних зубів у осіб різних вікових груп по Львівській області / М.О.Черпак // The 2nd International scientific and practical conference “Priority directions of science development” (November 25-26, 2019). SPC “Sci-conf.com.ua”. - Lviv, Ukraine. 2019. – С. 93-96.

153. Чухрій Б.М. Колориметричний спосіб визначення активності сукцинатдегідрогенази в спермі бугаїв / Б.М.Чухрій, Л.О.Клевець, Д.Д.Остапів // Вісник аграрної науки. - 1995. - № 11. - С. 73–76.

154. Эффективность трансканального применения Коллапан-геля, содержащего антимикробные средства, в лечении деструктивных форм хронического периодонтита на основании данных микробиологических исследований / [Електронний ресурс] / А.В.Митронин, В.Н.Царев, Т.Г.Робустова – Режим доступу: / <http://collapan.ru.com>.

155. Штольц К.Ф. Амперометрическое определение ферроцианида в присутствии субклеточных структур / К.Ф.Штольц, И.М.Мосолова, Л.А.Дронова // Биохимические методы. - М.: Наука, 1980. - С. 147 – 150.
156. Щербаков А.С. Ортопедическая стоматология / А.С.Щербаков, Е.И.Гаврилов, Е.Н.Жулев - С.-Петербург: ИКФ «Фолиант»,1997.– 508 с.
157. Abraham R. Midline diastema and its aetiology - a review / .Abraham, G.Kamath // Dent. Update - 2014. – Vol.41. – P. 457-464.
158. Agenesis of Multiple Primary and Permanent Teeth Unilaterally and its Possible Management / R.Ephraim, T Rajamani, T.P.Mohammed Feroz, S.Abraham // J.Int. Oral Health. – 2015. – Vol.7, №5. – P. 68–70.
159. Atwood D. Bone loss of edentulous alveolar ridges / D.Atwood //J. Periodontal. – 1979. - Vol.50. - P. 11-21.
160. Benque E. Combined collagen membrane and hydroxyapatite/ collagen chondroitinesulfate spaser placement in the treatment of 2-wall intrabony defects in chronic adult and rapidly progressive periodontitis patients / E.Benque, S.Zahedi, D.Brocar // J.Clin.Periodontol. – 1997. – Vol. 24, №8. – P. 550-556.
161. Bianchi V. Carbon fiber-reinforced (YMAS) Glass-ceramic matrix composites. III. Interfacial aspects / V.Bianchi, P.Goursat, W.Sinkler // Journal of European Ceramic Society. - 1999. - Vol. 19, №3. - P. 317-327.
162. Biocomposites containing natural polymers and hydroxyapatite for bone tissue engineering / M.Swetha, K.Sahithi, A.Moorthi [et al.] // International J.Biological Macromolecules/ - 2010. – Vol. 47, Issue 1. – P. 1-4.
163. Bodner L. Effect of decalcified freeze-dried bone allograft on the healing of jaw defects after cyst enucleation / L.Bodner // J. of Oral Maxillofac. Surg. - 1996. - Vol. 54, № 11. - P. 282-286.
164. Brocklehurst P. Skill-mix in preventive dental practice - will it help address need in the future / P.Brocklehurst, R.Macey // BMC Oral Health. - 2015. - №15. - P. 10-17.
165. Buser D. Концепция ранней установки имплантатов в лунки удаленных зубов в эстетической зоне / D.Buser // Новое в стоматологии. - 2008.- № 1. – С. 22-28.

166. Carels C. The future of orthodontics / C.Carels, G.Willems // Leuven: Leuven . University Press. – 1998. – 293 p.
167. Corsair A. A clinical evaluation of resorable hydroxyapiilte for the repair of human intra-osseous defects / A.Corsair // J. Oral Implantol. - 1990. - Vol. 16, №2. – P. 125-128.
168. Chan C. Evaluation of Bioiglass-dextran composite as a bone graft substitute / C.Chan, I.Thompson, P.Robinson // Int. J. Oral and Maxillofac. Surg. - 2002. - Vol. 31, № 1. – P. 73 -77.
169. Commuzzil L. Injectable calcium cement as a filler for bone defects around implant an experimental study in goals / L.Commuzzil, E.Ooms, J.A.Jansen // Clin.Oral Impl. Res. - 2002. - Vol. 13, №3. - P. 304-311.
170. Cook S. Hydroxyapatite coating of porous implants improves bone in grow than interface attachment strength / S.Cook, K.Thomas, J.Dalton // J. Biomed Mater.Res. - 1992. - Vol. 26. - P. 989.
171. Decker B. Relation ship between endothelial cells, pericytes, and osteoblasts during bone formation in the sheep femur following implanttion of tricalciumphosphate ceramic / B.Decker, H.Bartels, S.Decker // Anat. Record. - 1995. - Vol. 242, №3. - P. 310-320.
172. Eigbobo J.O. Causes and pattern of tooth extractions in children treated at the University of Port Harcourt Teaching Hospital / J.O.Eigbobo, D.C.Gbujie, C.O.Onyeaso // Odontostom. Trop. - 2014. - V.37. - P. 35-41.
173. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Counsil of Europe 18.03.1986.– Strasburg, 1986. - № 123. – 52 p.
174. Functional dental occlusion: an anthropological perspective and implications for practice / J.A.Kaidonis, S.Ranjitkar, D.Lekkas [et al.] // Aus.Dent.J. – 2014. -Vol.59. – P. 162-173.

175. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Communities. – 2010. – L 276. – P. 33 – 79.
176. Gard A.K. Alveolar ridge preservation during and after surgical tooth Removal Interview / A.K.Gard // Dent.Implantol.Update.-2001. - Vol. 11,№8. - P. 57-62.
177. Garsia A. Effect of Surface Reaction Stage On Fibronectin-mediated Adhesion of Osteoblast-like cells to Bioactive Glass / A.Garsia, P.Ducheyene, D.Boettiger // J. Biomed. Mater. Res. - 1998. - Vol. 40, № 1. - P. 48-56.
178. Greenberg Alex M. Craniomaxillofacial Fractures / Alex M. Greenberg // Springer - Verlag. - 1993. - 211 p.
179. Haers P.E. Biodegradable self-reinforced poly-L/DL-lactide plates and screws in bimaxillary orthognathic surgery: Short term skeletal stability and material related failures / P.E.Haers, H.F. Sailer // Article in Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. – 1999. - Vol. 26, №6.- P. 363-372.
180. Heikkilä J.T. Bioactive glass versus hydroxyapatite in reconstruction of osteochondral defects in the rabbit / J.T.Heikkilä // Acta Orthop. Scand. - 1993. - Vol. 64, № 6. - P. 678-682.
181. Histomorphometric and densitometric changes in bone volume and structure after avascular bone grafting / S.Schutze-Moosgan, M.Keweloh, I.Wilffang [et al.] // Brit.J.Oral Maxillofac.Surg. - 2001. - Vol.89, №6.- P. 439-447.
182. Horowitz R. Enhancing Extraction Socket Therapy / R.Horowitz, M.Rohrer, H.Prasad, Z.Mazor // The Journal of Implant & advanced Clinical Dentistry -September 2009.-Vol.1, №6.- P. 47-58.
183. Hummeke S. Реставрация переднего зуба с опорой на имплантат / S.Хуммеке, С.Гаертнер // Новое в стоматологии. – 2010. - №6. – С. 20-28.
184. Influence of γ Irradiation on the Mechanical Strength and in Vitro Biodegradation of Porous Hydroxyapatite/Collagen Composite [Электронный ресурс] / Режим доступа:<https://ceramics.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1551-2916.2006.01151.x>

185. In search of the optimal material for dental bone grafting / [Электронный ресурс] / S.Aiken, A.Bendkowski – Режим доступа: - [http://www.crescopraha.cz/wp-content/uploads/2017/03/An overview of dental bone graft material.pdf](http://www.crescopraha.cz/wp-content/uploads/2017/03/An%20overview%20of%20dental%20bone%20graft%20material.pdf).
186. Jarcho M. Retrospective analysis of hydroxyapatite development for oral implant application / M.Jarcho // Dent. Clin. North. Amer. - 1992. - Vol. 36. - P. 19-26.
187. Jensen O. The sinus bone graft / O. Jensen // Chicago: Quintessence. – 1999. - Vol. 33-35. - P. 201-208.
188. Karad A. Clinical Orthodontics: Current Concepts, Goals and Mechanics 2nd Edition. India: Elsevier. – 2014. – P. 2-11.
189. Lew D. Use of hydroxyapatite cement to support implants in extraction sockets / D.Lew, T.Rubey, K.Klizan, J.Keller // Implant. Dent. - 2000. - Vol. 9, №1. – P. 45-50.
190. Liu Y.P. Mandibular growth, remodeling, and maturation during infancy and early childhood / Y.P.Liu, R.G.Behrents, P.H.Buschang // Angle Orthod. – 2010. – Vol.80 (1). – P. 97-105.
191. Neumeyer S. Der Einsatz von polylactidbeschichtetem Beta-Tricalciumphosphat zum Verschluss von Mund-Antrum-Verbindungen / S.Neumeyer, H.Bosebeck // Die Quintessenz (60) – 2009. - №8. - P. 891- 899.
192. Nystrom E. Bone graft remodeling and implant success rate in the treatment of the severely resorbed maxilla / E.Nystrom, J.Ahlqvist, P.Legrell, K.E.Kahnberg // Int.J.Oral Maxillofac.Surg. - 2002. - Vol. 31, №2. - P. 158-164.
193. Oreamuno S. Comparative clinical study of porous hydroxyapatite and decalcified freeze-dried bone in human periodontal defects / S.Oreamuno, V.Lekovic, E.B.Kenney // J. Periodontol. - 1990. - Vol. 61, № 7. - P. 399-404.
194. Patent WO 2004108084 A2, МПК A61K 31/485 (2006.01 Polymorphic Forms of Naltrexone/ Inventors: Brittain H.G., Dickason D.A., Hotz J., Lyons S.L., Ramstack J. M., Wright S.G.. Assignees:Alkermes Inc.- заявл. 03.06.2004; опубли. 16.12.2004.
195. Pistner H. Biodegradation of polylactide osteosynthesis materials in a long-term trial / H.Pistner, T.Hoppert, R.Gutwald // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.- 1994.-Vol.52, №10. - P.1095–1096.

196. Pistner H. Poly(l-lactide): a long-term degradation study in vivo. Part III. Analytical characterization. / H.Pistner, Dr. Bendix, J.Muhling, J.Reuther // *Biomaterials*. -1993.- № 14. – P. 291–298.
197. Ploger M. Аугментация гребня челюсти с помощью блочных трансплантатов аллогенных костных тканей / M.Ploger, I.Schau // *Новое в стоматологии*. - 2010. - № 8. - С. 46-52.
198. Polder B.J. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth / B.J.Polder, M.A.Van't Hof, F.P.Van der Linden, A.M.Kuijpers-Jagtman // *Community Dent Oral Epidemiol*. – 2004. – Vol.32(3). – P. 217-226.
199. Polymeric materials and films in dentistry: An overview [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123218300584>.
200. Purasorb® PDLG 7507 Rev. No. 6 / March 2015 Product data sheet [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.corbion.com/static/downloads/datasheets/39d/purasorb%20pdlg%207507.pdf>.
201. Rakhshan V. Meta-analysis of congenitally missing teeth in the permanent dentition: Prevalence, variations across ethnicities, regions and time / V.Rakhshan, H.Rakhshan // *Int. Orthod*. - 2015. - Vol. 13, №3. - P. 261-273.
202. Ruhaimi R.A. Effect of adding resorbable calcium sulfate to grafting materials on early bone regeneration in osseous defects in rabbits / R.A.Ruhaimi // *Int. J. Oral Maxillofac. Impl*. - 2000. - Vol. 15, №6. - P. 853-864.
202. Safety Data Sheet for Calcium phosphate [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.merckmillipore.com/INTL/en/product/msds/MDA_CHEM-102143?Origin=PDP.
203. Safety Data Sheet for Hydroxyapatite [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/289396?lang=en®ion=UA>
204. Safety Data Sheet for Poly(D,L-lactide-co-glycolide) [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/polydllactidecoglycolide1234598765?lang=en®ion=UA>.

205. Safety Data Sheet for Poly(vinyl alcohol) [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=9002-89-5>.
206. Sculean A. Regenerative Parodontaltherapie / A.Sculean, B.Willershausen // Quintessenz. - 2004. - № 55(5). - P. 491-499.
207. Serino G. Ridge preservation following tooth extracting using a polylactide and polyglycolide sponge as space filler: a clinical and histological study in man / G.Serino, S.Biancu, G.Iezzi, A.Piattelli // Clinical-Oral-Impl-Res. – 2003. - №14. – P. 651-658.
208. Soft tissue reactions of different biodegradable polylactide implants / A.Prokop, A.Jubel, H.J.Helling [et al.] // Biomaterials – 2004. – №25. – P. 259-267.
209. Stauffer U., Sailer H., Weigum H. Resorbable implants in craniofacial surgery in childhood. A contribution to the development of polylactide implants / U.Stauffer, H.Sailer, H.Weigum // Helvetica Chirurgica Acta – 1991. – Vol.58 (1-2) – P.123-127.
210. Sugar A.W. Titanium mesh in orbital wall reconstruction / A.W.Sugar, M.Kuriakose, N.D.Walshaw // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 1992. - №21.- P. 140-144.
211. Sugawarai A. Histopathologic reaction of a calcium phosphate cement for alveolar ridge augmentation / A.Sugawarai, K.Fujikawa, K.Kusama // J. Biomed. Mater. Res. - 2002.-Vol. 61, № 1. - P. 47-52.
212. The aetiology of hypodontia: the prevalence, severity and location of hypodontia within families / N.Parkin, C.Elcock, R.N.Smith [et al.] // Archives of Oral Biology. – 2009. Vol.54 (1). – P. 436-434.
213. Timing of implant placement after tooth extraction: immediate, immediate-delayed or delayed implants? A Cochrane systematic review / M.Esposito, M.G.Grusovin, I.P.Polyzos [et al.] // Eur J Oral Implantol. - 2010.–Vol.3. – P.189-205.
214. Uchegbu I. Polymers in Drug Delivery / I. Uchegbu - CRC Taylor & Francis Group, 2006. – 280 p.
215. Ulery B.D. Biomedical Applications of Biodegradable Polymers / B.D.Ulery, L.S.Nair, C.T. Laurencin // J. of polymer science part b: polymer physics. – 2011. - №49. – P. 832–864.

216. Veloso dos Anjos A.L. Polylactic/Polyglycolic acid copolymer is a good carrier for BMP-2 on bone regeneration / A.L.Veloso dos Anjos, R.C.Perez, B.M. Braga, M.A.Matsumoto // Bioscience J. – 2017. - Vol.33, №3. – P. 815-823.
217. Vert M. Bioresorbable polymers for temporary therapeutic applications / M.Vert // Angew. Macromol. Chem. – 1989. - Vol. 166/167. - P. 155-168.
218. Widbom T. Possible sites for cylinder implants in Swedish individuals aged 20-70 years. A comparative radiological inventory in 1983 and 1993. / T.Widbom, T.Bergendal, A.Hugoson, S. Kvint // Swed Dent J. – 2000. – Vol. 24, № 1-2. – P. 13-22.
219. Wood Cr.A. Osseointegration and autogenous onlay bone grafts: reconstruction of the edentulous atrophic maxilla / Cr.A.Wood // British J.Oral Maxillofac.Surg. - 2002. - Vol.40, № 4. - P. 160-161.
220. Zerbo I. Histology of human alveolar bone regeneration with a porous tricalcium phosphate. A report of two cases / I.R.Zerbo, A.L.Bronckers, J.L.Lange // Clin. Oral Implants Res. - 2001. - Vol. 12, № 4. - P. 379-384.

Додаток А

Бланк статистичного клінічного опитування

Медичний заклад (клініка) _____

<i>Групи зарубіжних та вітчизняних остеопластичних матеріалів</i>	<i>Застосування матеріалів</i> «Як часто Ви використовуєте наведені у таблиці остеопластичні матеріали у своїй практиці?» (А) застосовуємо часто (від 25 до 100% усіх випадків остеопластики); (Б) застосовуємо, але менше, ніж у 25% випадків) (В) зовсім або практично не застосовуємо (від 0 до 5% випадків); вибрати та позначити необхідне у кожній клітинці напроти матеріалу*
Зарубіжні ксеногенні остеопластичні матеріали – Bio-Oss, Cerabone, Osteograf/N, Osteoplast, аналоги	
Зарубіжні синтетичні (аллопластичні) матеріали на основі ГАП і b-ТКФ або/та з колагеном – Calcibone, Straumann BoneCeramic, Osteograf/LD, Коллапан, Гапкол, аналоги	
Зарубіжний синтетичний (аллопластичний) матеріал на основі пористого гідроксиапатиту (ГАП), b- ТКФ та полімерного компоненту – Easy-graft	
Вітчизняні синтетичні (аллопластичні) матеріали – Кергап (Біомін-ГТ), аналоги	



Додаток В

Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про
апробацію результатів дисертації

1. Макєєв В.Ф. Порівняльна експериментальна оцінка репаративного остеогенезу кісткових дефектів щелеп, заповнених різними остеопластичними біоматеріалами / В.Ф. Макєєв, О.М. Сірий, **М.О.Черпак**, В.З. Сліпий // Новини стоматології. - 2010. - № 1. – С.42-45. *Здобувачем проведено експериментальне дослідження, здійснено аналіз, інтерпретація результатів та формування висновків, підготовлені матеріали до друку.*
2. Сірий О.М. Експериментальне порівняльне дослідження osteointegratивних властивостей біополімерного резорбуючого композиту на основі полілактиду та кальцій-фосфатних синтетичних біоматеріалів / О.М.Сірий, М.М.Угрин, **М.О.Черпак** // Новини стоматології. - 2010. - №3.- С.47-52. *Здобувачем проведено експериментальне дослідження, здійснено аналіз, інтерпретація результатів та формування висновків, підготовлені матеріали до друку.*
3. Черпак М.О. Передпротезна профілактика атрофії альвеолярних відростків щелеп з використанням біополімерних композитів та кальцій-фосфатних аллопластичних біоматеріалів (огляд літератури) / **М.О.Черпак**, В.Ф.Макєєв // Український стоматологічний альманах.- 2011.- № 5. - С.94-98. *Здобувачем опрацьовані джерела науково-медичної інформації, здійснений їх критичний аналіз та формування висновків, підготовлені матеріали до друку.*
4. Макєєв В.Ф., Застосування полімерних остеопластичних матеріалів у стоматології / В.Ф.Макєєв, **М.О.Черпак** // Український стоматологічний альманах.- 2013. - №1. - С.116-119. *Здобувачем опрацьовані джерела науково-медичної інформації, здійснений їх критичний аналіз та формування висновків, підготовлені матеріали до друку.*

5. Черпак М.О. Експериментальна реконструкція кісткових дефектів щелеп синтетичними остеопластичними матеріалам / **М.О.Черпак** // Вісник стоматології.- 2013. - №1.-С.205.
6. Черпак М.О. Особливості зв'язування компонентів у структурі остеопластичного композиту на основі синтетичних фосфатів кальцію та полілактиду / **Черпак М.О.**, Макєєв В.Ф. // Вісник проблем біології і медицини.- 2014. - Випуск 2,т.2 (108). – С. 213-216. *Здобувачем проведено експериментальне дослідження, здійснено аналіз, інтерпретація результатів та формування висновків, підготовлені матеріали до друку.*
7. Черпак М.О. Експериментальне вивчення репаративного остеогенезу у кісткових дефектах, заповнених кальцій-фосфатними матеріалами та полімерним композитним біоматеріалом / Черпак М.О. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. - Том 3, № 5 (14). – С. 58-62. *Здобувачем проведено експериментальне дослідження, здійснено аналіз, інтерпретація результатів та формування висновків, підготовлені матеріали до друку.*
8. Пат. 103595 UA, МПК A61L27/12 (2006.01), A61L27/44 (2006.01) Остеопластичний композит / Черпак М.О., Макєєв В.Ф.; заявник Черпак М.О., Макєєв В.В. - № u2015 05583, заявл.08.06.2015, опубл. 25.12.2015, Бюл. №24, 2015.
9. Макєєв В.Ф. Исследование эффективности метода микрокапсулирования остеопластического «композита» / В.Ф.Макєєв, **М.А.Черпак** // Сборник трудов Национального конгресса с международным участием «Паринские чтения 2016» Минск, 5—6 мая 2016 г. «Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». – Минск: Издательский центр БГУ. – Минск, 2016.- С. 440-443. *Здобувачем проведено експериментальне дослідження, здійснено аналіз, інтерпретація результатів та формування висновків, підготовлені матеріали до друку.*

10. Черпак М.О. Морфометричне дослідження остеорегенерату кісткових дефектів при застосуванні біополімерного остеопластичного композиту / М.О.Черпак // The Second International scientific congress of scientists of Europe. Proceedings of the II International Scientific Forum of Scientists "East–West" (May 10-11, 2018). Premier Publishing s.r.o. – Vienna, 2018. – С. 703-717. *Здобувачем проведено експериментальне дослідження, здійснено аналіз, інтерпретація результатів та формування висновків, підготовлені матеріали до друку.*

11. Черпак М.О. Дослідження цитотоксичності біополімерного остеопластичного композиту / М.О.Черпак // The 2nd International scientific and practical conference “Priority directions of science development” (November 25-26, 2019). SPC “Sci-conf.com.ua”. - Lviv, Ukraine. 2019. – С. 88-93.

Здобувачем проведено експериментальне дослідження, здійснено аналіз, інтерпретація результатів та формування висновків, підготовлені матеріали до друку.

12. Черпак М.О. Характеристика частоти видалення постійних зубів у осіб різних вікових груп по Львівській області / М.О.Черпак // The 2nd International scientific and practical conference “Priority directions of science development” (November 25-26, 2019). SPC “Sci-conf.com.ua”. - Lviv, Ukraine. 2019. – С. 93-96.

Здобувачем здійснено аналіз, інтерпретація результатів та формування висновків, підготовлені матеріали до друку.

13. Черпак М.О. Вивчення впливу структури біополімерної оболонки композиту для пластики кісткових дефектів щелеп на тривалість його резорбції / **М.О.Черпак** // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми стоматології» присвяченої 90-річчю з дня народження д.мед.н., проф. Е.Я.Вареса. Стоматологічні новини. Випуск 14.- Львів, 2015. - С.100.

14. Черпак М.О. Особливості перебігу остеогенезу при заміщенні кісткових дефектів щелеп композицією полілактидів і гліколідів з трикальційфосфатом та гідроксиапатитом (експериментальне дослідження) / **М.О.Черпак** // Матеріали

науково-практичної конференції «Львівська школа ортопедичної стоматології: традиції, здобутки та перспективи» з нагоди 55-річчя кафедри ортопедичної стоматології та на честь 75-річчя проф.В.Ф.Макєєва. Стоматологічні новини. Випуск 15. - Львів, 2016.- С.67.

15. Черпак М.О. Експериментальне дослідження репаративного остеогенезу у штучно створених дефектах щелеп, виповнених аллопластичними матеріалами / **М.О.Черпак** // Збірник наукових праць «Актуальні питання та проблеми розвитку стоматології на сучасному етапі» присвячується 75-річчю з дня народження заслуженого лікаря України, проф. кафедри ортопедичної стоматології з імплантологією ВДНЗУ «УМСА» Рубаненка В.В.- Полтава.: ВДНЗУ «УМСА».- Полтава, 2011.-С.87-89. *Здобувачем проведено експериментальне дослідження, здійснено аналіз, інтерпретація результатів та формування висновків, підготовлені матеріали до друку.*

16. Черпак М.О. Застосування біополімерних остеопластичних матеріалів у стоматологічній імплантології / **М.О.Черпак** // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для молодих вчених та студентів): науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К.Д.Двужильної (Одеса, 14-15 березня 2013 р.): тези доповідей.- Одеса: ОНМедУ, 2013. - С.158.

17. Черпак М. Заміщення дефектів щелеп за умов використання полімерного остеопластичного композиту та кальцій-фосфатних синтетичних матеріалів у експерименті / **М.Черпак** // Матеріали 2-ї загальноуніверситетської науково-практичної конференції молодих вчених і спеціалістів (Львів, 15-17 травня 2013 р.). - Львів, 2013.-С.114-115.

18. Черпак М.О. Можливості використання остеопластичних матеріалів з полілактидом у передпротезній хірургії за умов атрофії альвеолярних відростків щелеп / **М.О.Черпак** // Тези доповідей III з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (Київ, 17-18 травня 2013 р.).- Київ, 2013.-С.304-306.

19. Черпак М.О. Остеопластична ефективність біоінертних полімерних матеріалів за даними експериментально-морфологічних досліджень / **М.О.Черпак** // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (м.Вінниця, 15-16 травня 2014 р.)- Вінниця, 2014.- С. 83.
20. Черпак М.О. Дослідження спектральних характеристик остеопластичного мінерал-полімерного композиту з полілактидом / **М.О.Черпак** // VI Український міжнародний конгрес «Стоматологія. Імплантація. Остеоінтеграція» присвячений 100-річчю зі дня народження проф.Г.І.Семенченко та 95-ліття кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії (м.Київ, 16-17 травня 2014 р.)-Київ, 2014.- С.162-164.
21. Черпак М.О. Застосування методики спектроскопічного дослідження кальцій-фосфатних матеріалів та біополімерних композитів / **М.О.Черпак** // Матеріали 76-го міжнародного медичного конгресу молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» – Донецьк.:Каштан.-Донецьк, 2014. – С.231.
22. Черпак М.О. Визначення товщини полімерної оболонки остеопластичного композиту на основі кальцій-фосфатного матеріалу та полілактиду / **М.О.Черпак** // Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (м. Вінниця, 15 травня 2015 р.) - Вінниця, 2015.-С.76.
23. Черпак М.О. Вплив товщини полілактидної оболонки композиту на швидкість його резорбції / **М.О.Черпак** // Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 14-15 травня 2015) – Запоріжжя, 2015.-С.130.
24. Черпак М.О. Мінерал-полімерні остеопластичні композити у стоматології / **М.О.Черпак**, В.Я.Самарик // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в сучасній стоматології» (м. Івано-Франківськ, 17-19 березня 2016 р.) - Івано-Франківськ, 2016.-С.85-86.

Основні положення і результати досліджень висвітлено на:

- науково-практичній конференції ВДНЗУ УМСА «Актуальні питання та проблеми розвитку стоматології на сучасному етапі» з нагоди 75-річчя із дня народження заслуженого лікаря України, проф. кафедри ортопедичної стоматології з імплантологією ВДНЗУ «УМСА» Рубаненка В.В. (Полтава, 2011) (стендова доповідь, публікація);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічні і теоретичні аспекти артикуляції і оклюзії в ортопедичній стоматології» (Полтава, 2012) (стендова доповідь);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К.Д. Двужильної «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (для молодих вчених та студентів) (Одеса, 2013) (доповідь, публікація);
- науково-практичній конференції «Інноваційні технології в сучасній стоматології» (Івано-Франківськ, 2013) (стендова доповідь);
- 2-й загальноуніверситетській науково-практичній конференції молодих вчених і спеціалістів «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини» (Львів, 2013) (доповідь, публікація);
- III з'їзді Української Асоціації Черепно-Щелепно-Лицевих Хірургів (Київ, 2013) (доповідь, публікація);
- VI Українському міжнародному конгресі «Стоматологія. Імплантація. Остеоінтеграція» присвяченому 100-річчю від дня народження проф. Г.І.Семенченко та 95-літтю кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії (Київ, 2014) (стендова доповідь, публікація);
- V міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2014) (публікація);
- 76-му міжнародному медичному конгресі молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецьк, 2014) (публікація);

- VI-й міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2015) (публікація);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2015) (доповідь, публікація);
- міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми стоматології» присв'яченій 90-річчю з дня народження д.мед.н., проф. Е.Я. Вареса (Львів, 2015) (доповідь, публікація);
- Национальном конгрессе с международным участием «Паринские чтения. Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Минск, 2016) (доповідь, публікація);
- V Стоматологічному форумі «МЕДВІН: Стоматологія - 2016» і науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в сучасній стоматології» (Івано-Франківськ, 2016) (стендова доповідь, публікація);
- науково-практичній конференції «Львівська школа ортопедичної стоматології: традиції, здобутки та перспективи» з нагоди 55-річчя кафедри ортопедичної стоматології та на честь 75-річчя доктора медичних наук, професора В.Ф.Макеєва (Львів, 2016) (доповідь, публікація).

Додаток Г-1

ООО Центр науково-технічних послуг
"Рapid"

УКРАЇНА, м. Київ, вул. Кржижанівського, 3 тел./факс: (044) 423-82-54

ПАСПОРТ

Найменування продукції	Імпланти з остеотропної кераміки: Біомін ГТ-300
Технічна документація	ТУ У 33.1-00235016-001:2010
Дата виготовлення	01.04.13
Партія	44010
Гарантійний строк зберігання	5 років

Вміст основної фази %

Методи контролю

Фазовий склад (x-ray),%	Гідроксилапатит - 80 β-трикальційфосфат - 20
Розмір гранул, мм	0,2-0,4 мм

Вміст токсичних елементів

Найменування показників	Показники якості згідно НД, мг/кг	Результати аналізу, мг/кг
Мышьяк, не більше	1,0	<0,025
Кадмий, не більше	0,1	<0,001
Ртуть, не більше	0,01	<0,001
Свинець, не більше	2,0	0,13

Додаток Г-2

Certificate NL12/818286977.02
Contract number: NL/KVO 232312*

The management system of

BU Biomaterials

Is part of Purac Biochem B.V.

Arkelsedijk 46
4206 AC Gorinchem, The Netherlands

This certificate is part of an overarching certificate. The main certificate is numbered:
NL12/818286977.00

has been assessed and certified as meeting the requirements of

ISO 9001:2008

For the following activities

Development, production and sales of biomaterials.

Further clarifications regarding the scope of this certificate and the applicability of ISO 9001:2008 requirements may be obtained by consulting the organisation

This certificate is valid from 10 February 2012 until 10 February 2015
and remains valid subject to satisfactory surveillance audits.

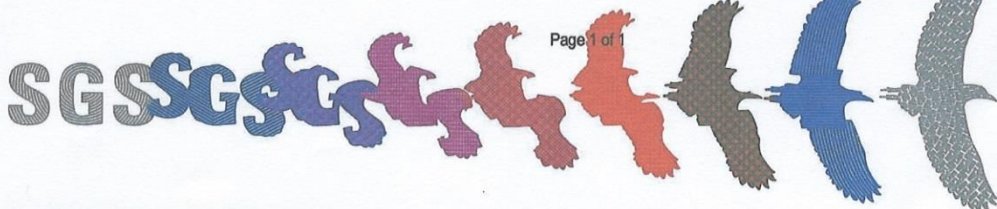
Issue 1

Authorised by
Ir. J. Weide



Certification Manager

SGS Nederland B.V. Systems & Services Certification
Malledijk 18, 3208 LA Spijkenisse, Netherlands
t +31 (0)181-693333 f +31 (0)181-693582 www.sgs.com



This document is issued by the Company subject to its General Conditions of Certification Services, unless otherwise agreed, accessible at www.sgs.com/terms_and_conditions.htm. Attention is drawn to the limitations of liability, indemnification and jurisdictional issues established therein. The authenticity of this document may be verified at http://www.sgs.com/certified_clients.htm. Any unauthorized alteration, forgery or falsification of the content or appearance of this document is unlawful and offenders may be prosecuted to the fullest extent of the law.

graphic design atelier roger pland printed by wettl forest security printing ltd switzerland

The management system of

Arkelsedijk 46
4206 AC Gorinchem, The Netherlands

ISO 14001:2004

For the following activities

Development, production and sales of biomaterials.

This certificate has been issued based on the SCCM certification system.
SCCM publishes certificates on www.sccm.nl

This certificate is valid from 10 February 2012 until 10 February 2015
and remains valid subject to satisfactory surveillance audits.
Issue 1

Authorised by
Ir. J. Weide

Certification Manager

SGS Nederland B.V. Systems & Services Certification
Malledijk 18, 3208 LA Spijkenisse, Netherlands
t +31 (0)181-693333 f +31 (0)181-693582 www.sgs.com



Page 1 of 1

This document is issued by the Company subject to its General Conditions of Certification Services, unless otherwise agreed, accessible at www.sgs.com/terms_and_conditions.htm. Attention is drawn to the limitations of liability, indemnification and jurisdictional issues established therein. The authenticity of this document may be verified at http://www.sgs.com/clients/certified_clients.htm. Any unauthorized alteration, forgery or falsification of the content or appearance of this document is unlawful and offenders may be prosecuted to the fullest extent of the law.

Додаток Д

ПУБЛИЧНОЕ АКЦИОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
«ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА ЗІРКА»

Директор ПАТ «Хімфармзавод» Червона Зірка»

д.б.н. Гругасв І.В.

«15» січня 2016 р.



ТИМЧАСОВИЙ ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ

на виробництво медичного виробу

КОМПОЗИТ ОСТЕОПЛАСТИЧНИЙ,

гранули по 0,250 г у флаконах, №1

ТТР 64- 00481241- -2016

Версія 01.2016

Термін дії до «__» _____ 20__ р.

Розроблено:

Максєв В.Ф. д.м.н., проф.кафедри ортопедичної
стоматології ЛНМУ ім.Данила Галицького

«11» січня 2016 р.

Черпак М.О. асистент кафедри ортопедичної
стоматології ЛНМУ ім.Данила Галицького

«11» січня 2016 р.

Самарик В.Я., д.х.н., пров.наук.співр. кафедри
органічної хімії Національного університету
«Львівська політехніка»

«11» січня 2016 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Інституту хімії поверхні ім.О.О.Чуйка
Національної академії наук України
академік НАН України Картель М.Т.
«5» 05 2016 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Остеопластичний композит

(найменування пропозиції для впровадження)

2. Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького,
кафедра ортопедичної стоматології Макєєв В.Ф., Черпак М.О.

(найменування установи, прізвища, імені, по батькові авторів впровадження)

3. Патент України на корисну модель:

Черпак М.О., Макєєв В.Ф. Остеопластичний композит / Патент №103595, Україна, МПК
A61L27/12, A61L27/44; № u2005 05583, заявл.08.06.2015, опубл. 25.12.2015, Бюл. №24

(джерело інформації)

4. Впроваджено у науково-дослідну роботу відділу біомедичних проблем поверхні
Інституту хімії поверхні ім. О.О.Чуйка НАН України

(де і коли впроваджено)

5. Термін впровадження: з лютого 2016 р. по квітень 2016 р.

6. Ефективність впровадження:

Апробація запропонованого авторами оригінального складу та застосування методу мікрокапсулювання дозволяє в умовах лабораторії одержувати невеликі кількості гранул остеопластичного композиту. У перспективі, масштабуванням даного технологічного процесу з застосуванням виробничого обладнання, можна досягти випуск композиту у промислових кількостях.

Спосіб одержання остеопластичного композиту не вимагає складного обладнання і особливих умов приготування. Всі компоненти заявленого остеопластичного композиту являються доступними, нетоксичними, відсутній ризик зараження пріонними захворюваннями. Остеопластичний композит дозволяє розширити асортимент ефективних засобів для лікування кісткових дефектів.

Відповідальний за впровадження:

завідувач відділу біомедичних

проблем поверхні

Інституту поверхні ім. О.О.Чуйка

НАН України

член-кореспондент НАН України,

доктор хім. наук, професор

В.В.Туров

Додаток К-2

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор ПАТ «Хімфармзавод «Червона Зірка»
 _____ д.б.н. Трутаєв І.В.
 « 21 » жовтня 2016 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Технологія композиту остеопластичного.

2. Ким запропоновано:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра ортопедичної стоматології Макєєв В.Ф., Черпак М.О.,
 Національний університет «Львівська політехніка», кафедра органічної хімії Самарик В.Я.

3. Джерела інформації:

Тимчасовий технологічний регламент (ТТР) на виробництво «Композиту остеопластичного».

4. Впроваджено: практичну роботу відділу фармацевтичних розробок ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

5. Термін впровадження: з серпня 2016 р. по жовтень 2016 р.

6. Ефективність впровадження:

Запропонована технологія одержання в лабораторних умовах остеопластичного композиту методом мікрокапсулювання з застосуванням у якості полімеру біорезорбуючого полілактиду у поєднанні з кальцій-фосфатним синтетичним матеріалом добре відтворюється. Апробована технологія може бути рекомендована як для лабораторного, так і промислового виробництва нового біорезорбуючого остеопластичного композиту.

Відповідальний за впровадження:
 начальник відділу фармацевтичних розробок
 ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

_____ к.х.н., Мирний А.В.

Додаток К-3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Університетського
стоматологічного центру
Харківського національного
медичного університету
к.мед.н., доцент Бірюкова М.М.



вересень 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Використання остеопластичного композиту на основі кальцій-фосфатного компоненту та полілактиду, як матеріалу для кісткової пластики з метою передпротезної профілактики атрофії альвеолярних відростків щелеп»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького (вул.Пекарська 69а, м.Львів, 79010, Україна, UA)
3. **Джерело інформації:** «Остеопластичний композит». Патент на корисну модель №103595 (Україна) від 25.12.2015. Бюлет. №24; Черпак М.О., Макєєв В.Ф.
4. **Автори:** Черпак Михайло Олександрович, Макєєв Валентин Федорович.
5. **Базова установа, що проводить впровадження:** стоматологічне відділення УСЦ Харківського національного медичного університету
6. **Форма впровадження:** впроваджено у лікувальний процес стоматологічного відділення Харківського національного медичного університету.
7. **Термін впровадження:** вересень 2017 р. – вересень 2018 р.
8. **Ефективність впровадження:** Застосовується у лікувальному процесі стоматологічного відділення УСЦ ХНМУ.

Відповідальний за впровадження:

завідувач стоматологічним відділенням

Додаток К-4



1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Обґрунтування вибору та застосування полімерних остеопластичних матеріалів у стоматології».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького (вул.Пекарська 69а, м. Львів, 79010, Україна, UA).
3. **Джерело інформації:** стаття у фаховому науковому журналі: Макєєв В.Ф. Застосування полімерних остеопластичних матеріалів у стоматології / В.Ф. Макєєв, М.О. Черпак // Український стоматологічний альманах.- 2013. - №1. - С.116-119.
4. **Автори:** Макєєв Валентин Федорович, Черпак Михайло Олександрович.
5. **Базова установа, що проводить впровадження:** кафедра ортопедичної стоматології з імплантологією Української медичної стоматологічної академії.
6. **Форма впровадження:** в матеріали лекцій та практичних занять для студентів 4-5 курсу стоматологічного факультету.
7. **Термін впровадження:** вересень 2017 р. – вересень 2018 р.
8. **Пропозиції:** рекомендовано видати інформаційний лист.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедра ортопедичної стоматології з імплантологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», протокол № 2 від 13.09.2018 р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри ортопедичної
 стоматології з імплантологією
 к.мед.н., доцент

Г.М. Кузь

Додаток К-5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор Державного вищого
навчального закладу
«Івано-Франківський національний



Рожко М.М.
2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Застосування біополімерного остеопластичного композиту на основі кальцій-фосфатного компоненту та полілактиду у якості остеопластичного матеріалу»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького (вул.Пекарська 69а, м.Львів, 79010, Україна, UA)
3. **Джерело інформації:** «Остеопластичний композит». Патент на корисну модель №103595 (Україна) від 25.12.2015. Бюлет. №24; Черпак М.О., Максеєв В.Ф.
4. **Автори:** Черпак Михайло Олександрович, Максеєв Валентин Федорович
5. **Базова установа, що проводить впровадження:** кафедра ортопедичної стоматології Державного вищого навчального закладу Івано-Франківський національний медичний університет
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес кафедри ортопедичної стоматології Державного вищого навчального закладу Івано-Франківський національний медичний університет
7. **Термін впровадження:** вересень 2017 р. – вересень 2018 р.
8. **Ефективність впровадження:** Включено в матеріали лекцій та практичних занять кафедри ортопедичної стоматології.

Відповідальний за впровадження:
доцент кафедри ортопедичної стоматології
к.мед.н.,

« 03 » 10 2018 р.

Обідняк В.З.

Додаток К-6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор інституту стоматології

НМАПО імені П.Л. Шупика

д.мед.н., проф. _____ Дорошенко О.М.

« 25 » 10 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Особливості впливу кальцій-фосфатних матеріалів та полімерних композитів на репаративний остеогенез кісткових дефектів»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького (вул.Пекарська 69а, м.Львів, 79010, Україна, UA)
3. **Джерело інформації:** стаття у фаховому науковому журналі: Черпак М.О. Експериментальне вивчення репаративного остеогенезу у кісткових дефектах, заповнених кальцій-фосфатними матеріалами та полімерним композитним біоматеріалом / Черпак М.О. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. - Том 3, № 5 (14). – С. 58-62.
4. **Автори:** Черпак Михайло Олександрович.
5. **Базова установа, що проводить впровадження:** кафедра стоматології інституту стоматології НМАПО імені П.Л.Шупика
6. **Форма впровадження:** в матеріали лекцій, семінарів та практичних занять інтернів і курсантів
7. **Термін впровадження:** червень 2018 р. – по теперішній час
8. **Пропозиції:** рекомендовано видати інформаційний лист.

Відповідальний за впровадження, його посада, прізвище, підпис

Завідувач кафедри стоматології

« 25 » 10 2018

д.мед.н., проф.Павленко О.В.



Додаток К-7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного
медичного університету

д.мед.н., професор Марковський В.Д.

« 11 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Використання остеопластичного композиту на основі кальцій-фосфатного компоненту та полілактиду, як матеріалу для кісткової пластики з метою передпротезної профілактики атрофії альвеолярних відростків щелеп»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького (вул.Пекарська 69а, м.Львів, 79010, Україна, UA)
3. **Джерело інформації:** «Остеопластичний композит». Патент на корисну модель №103595 (Україна) від 25.12.2015. Бюлет. №24; Черпак М.О., Макєєв В.Ф.
4. **Автори:** Черпак Михайло Олександрович, Макєєв Валентин Федорович.
5. **Базова установа, що проводить впровадження:** кафедра ортопедичної стоматології Харківського національного медичного університету
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес кафедри ортопедичної стоматології Харківського національного медичного університету
7. **Термін впровадження:** вересень 2017 р. – вересень 2018 р.
8. **Ефективність впровадження:** Включено у лекційний матеріал та матеріали практичних занять для студентів 4-5 курсів стоматологічного факультету.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри ортопедичної стоматології

д.мед.н., професор

Янішен І.В.

Додаток К-8



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Остеопластичний композит

(найменування пропозиції для впровадження)

2. Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького,
кафедра ортопедичної стоматології Макєєв В.Ф., Черпак М.О.

(найменування установи, прізвища, імені, по батькові авторів впровадження)

3. Патент України на корисну модель:

Черпак М.О., Макєєв В.Ф. Остеопластичний композит / Патент №103595, Україна, МПК
A61L27/12, A61L27/44; № u2005 05583, заявл.08.06.2015, опубл. 25.12.2015, Бюл. №24

(джерело інформації)

4. Впроваджено у навчальний процес кафедри технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології у лекційний курс «Полімери біомедичного призначення» при
вивченні теми «Тверді полімерні композиції»

(де і коли впроваджено)

5. Термін впровадження: з січня 2017 р. по травень 2017 р.

6. Ефективність впровадження:

Запропонована технологія (метод мікрокапулювання) дозволяє в лабораторних умовах
швидко одержувати невеликі кількості гранул композиту остеопластичного з високим
виходом готового продукту (вихід складає 96%). Застосування полілактидів у якості
полімерної матриці кальцій-фосфатних синтетичних матеріалів відкриває шляхи синтезу
нових біорезорбуючих остеопластичних композитів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
технології біологічно активних
сполук, фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»,
Заслужений діяч науки і техніки
України, д.х.н., проф.

В.П.Новіков