

УДК 616.717/.718-089.881-092.9:599.323.452](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872017270-77>

Експериментально-гістологічне дослідження репаративного остеогенезу за умов різних методів фіксації алотрансплантата під час алокомпозитного ендопротезування довгих кісток

О. Є. Вирва, Я. О. Головіна, Р. В. Малик, З. М. Данишук, О. А. Нікольченко

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

The study of bone regeneration in the case of application of allocomposite endoprosthetics is an important area of research in orthopedics. Objective: to study the regeneration processes using allocomposite endoprosthetics to replace postresection segmental defects of the femur with various fixation methods in rats. Methods: models of various variants of fixing the allograft to the bone of the recipient have been developed and improved; a model of cementless fixation of an endoprosthesis with ceramic stem coating using an allograft has been proposed. The experiment was carried out on 45 laboratory white rat cells (age 5 months, body weight 350–400 g), which were divided into three groups of 15 each: I — transverse osteotomy of the femur with implantation of the allocomposite endoprosthesis; II — transverse osteotomy of the femur with implantation of the allocomposite endoprosthesis and autoplasty of junctional zone between bone and allograft; III — stepped osteotomy with implantation of the allocomposite endoprosthesis. The animals were sacrificed at 3, 6 and 9 months, and histological examination was performed. Results: after transverse osteotomy of the femur (group I and II) and substitution of postresection defects of the proximal part with allocomposite endoprostheses, allografts were reorganized at all terms of the study. Symptoms of inflammation are not established in any case. With the increase in the contact plane of the allograft with the recipient bone (step osteotomy, group III), the processes of reorganization and vascularization of the allograft were more pronounced. Signs of active reorganization of autografts were observed from the 3rd month of the experiment. Bone fusion of an autograft with a bone of the recipient is established after 9 months after operation. On the perimeter of the endoprosthesis, the newly formed bone tissue was in tight contact with the ceramic coating of the endoprosthesis. Key words: allocomposite endoprosthetics, reparative osteogenesis, femur, rats.

Изучение регенерации кости в случае применения аллокомпозитного эндопротезирования является важным направлением исследований в ортопедии. Цель: изучить процессы регенерации при использовании аллокомпозитного эндопротезирования для замещения пострезекционных сегментарных дефектов бедренной кости крыс с различными способами фиксации. Методы: разработаны и усовершенствованы модели различных вариантов фиксации аллотрансплантата к кости реципиента, предложена модель бесцементной фиксации эндопротеза с керамическим покрытием на ножке с использованием аллотрансплантата. Эксперимент проведен на 45 лабораторных белых крысах-самцах (возраст 5 мес., масса тела 350–400 г), которых разделили на три группы по 15 в каждой: I — поперечная остеотомия бедренной кости с имплантацией аллокомпозитного эндопротеза; II — поперечная остеотомия бедренной кости с имплантацией аллокомпозитного эндопротеза и аутопластикой зоны соединения аллотрансплантата и кости; III — ступенчатая остеотомия с имплантацией аллокомпозитного эндопротеза. Животных выводили из эксперимента через 3, 6 и 9 мес., проводили гистологическое исследование. Результаты: после выполнения поперечной остеотомии бедренной кости (I и II группы) и замещения пострезекционных дефектов проксимального отдела аллокомпозитными эндопротезами обнаружена перестройка аллотрансплантатов на всех сроках исследования. Признаков воспаления не установлено ни в одном случае. При увеличении плоскости контакта аллотрансплантата с костью реципиента (ступенчатая остеотомия, III группа) процессы перестройки и васкуляризации аллотрансплантата были более выраженными. Признаки активной перестройки аутотрансплантатов наблюдали с третьего месяца эксперимента. Костное сращение аутотрансплантата с костью реципиента установлено через 9 мес. после операции. По периметру ножки эндопротеза новообразованная костная ткань плотно контактировала с керамическим покрытием эндопротеза. Ключевые слова: аллокомпозитное эндопротезирование, репаративный остеогенез, бедренная кость, крысы.

Ключові слова: алокомпозитне ендопротезування, репаративний остеогенез, стегнова кістка, щури

Вступ

Вивчення регенерації кістки в разі застосування алокомпозитного ендопротезування є важливим напрямом досліджень в умовах заміщення значних дефектів кісток та суглобів.

Розрізняють три типи досліджень, які дають змогу вивчити біологічну взаємодію кісткової тканини та імплантата, розташованого в ній. Перший тип — це видалення та вивчення самих імплантатів (експлантація), другий — дослідження *in vitro*, третій — експерименти на тваринах. Результати досліджень *in vitro* проблематично екстраполювати на реальну клінічну ситуацію. Використання експериментів на тваринах дає можливість моделювати умови більш наближені до клінічної ситуації, провести доклінічну фазу досліджень та визначити оптимальні параметри імплантатів та умови їхнього використання [1–6].

Для впровадження алокомпозитного ендопротезування в клінічну практику необхідні поглиблені експериментальні дослідження, зокрема й на тваринах. G. E. Plutaг і співавт. [7] вивчили методики рефіксації сідничних м'язів у випадку алокомпозитного ендопротезування дефекту ¼ проксимального відділу стегнової кістки собаки із заміщенням його алокомпозитним ендопротезом в умовах цементної фіксації. Автори моделювали такі способи рефіксації відвідних м'язів стегна: шов сухожилків м'язів до алотрансплантата, рефіксація м'язів із кістковою пластинкою, а також пластичне укріплення алокомпозитного ендопротеза автотрансплантатами зі збереженням ділянок прикріплення м'язів. Виконували поперечну остеотомію стегнової кістки та алокомпозитне ендопротезування її проксимального відділу. Проте аналіз процесів репарації кістки не був завданням експерименту. Водночас використання сучасних біоматеріалів та їх композитів потребує різноманітних підходів до дослідження. Насамперед, викликають інтерес вивчення різних варіантів гібридних або безцементних способів фіксації ендопротеза, використання покриттів з остеointegraційними властивостями металевої частини ендопротеза. Також не вивченим залишається вплив площі контакту кістки реципієнта з алокомпозитним ендопротезом на репаративний остеогенез. Таким чином, вивчення різних аспектів алокомпозитного ендопротезування є актуальним і цікавим питанням сьогодення. Потребують поглибленого вивчення процеси репарації

кістки у випадках автопластики зони контакту ендопротеза з кісткою, васкуляризації кісткового алотрансплантата алокомпозитного ендопротеза, остеоінтеграції керамічного покриття ніжки ендопротеза з васкуляризованим алотрансплантатом [8–12].

Мета роботи: дослідити регенераційні процеси в разі використання алокомпозитного ендопротезування для заміщення післярезекційних сегментарних дефектів стегнової кістки щурів із різними способами фіксації.

Матеріал та методи

Розроблення моделей фіксації алотрансплантата до кістки реципієнта у випадках алокомпозитного ендопротезування. На першому етапі роботи розроблено та удосконалено наявні моделі різних варіантів фіксації алотрансплантата до кістки реципієнта у випадках алокомпозитного ендопротезування. Згідно з даними наукової літератури, такі ускладнення алокомпозитного ендопротезування, як резорбція алотрансплантата та його переломи трапляються доволі часто (від 7 до 46 % та від 12,5 до 27 % відповідно). Це призводить до розвитку асептичної нестабільності ендопротеза і ревізійних хірургічних втручань. Відомо, що безцементна фіксація ніжки ендопротеза в кістці реципієнта найефективніша і саме за її використання ризик розвитку названих ускладнень найменший. Також відомо, що фіксацію ендопротеза в алотрансплантаті завжди проводять на кістковому цементі. Ураховуючи це, ми запропонували модель безцементної фіксації ендопротеза з використанням алотрансплантата й ендопротеза з керамічним покриттям його ніжки (рис. 1).



Рис. 1. Модель безцементної фіксації ендопротеза в разі алокомпозитного ендопротезування

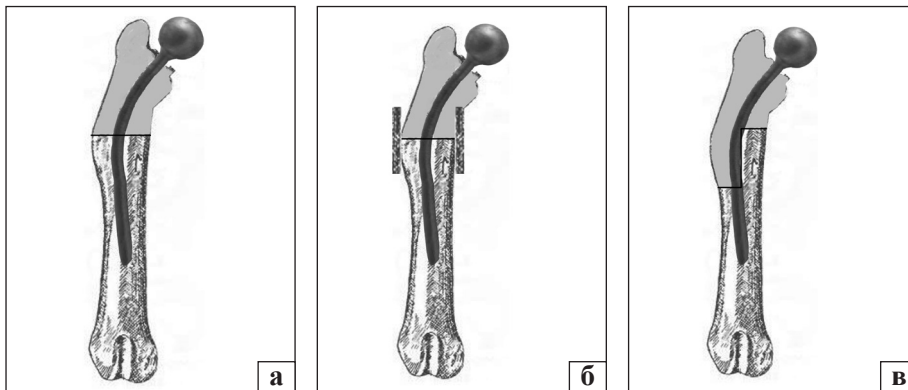


Рис. 2. Моделі фіксації алотрансплантата і ніжки ендопротеза з кісткою реципієнта: через поперечну остеотомію (а); поперечну остеотомію з додатковим використанням автотрансплантатів (б) і ступінчасту (в)

Для визначення найефективнішої методики фіксації та з'єднання алотрансплантата з кісткою реципієнта обрано три моделі:

- перша — через поперечну остеотомію (рис. 2, а);
- друга — через поперечну остеотомію з додатковим використанням автотрансплантатів у цій зоні (рис. 2, б);
- третя — через ступінчасту (step-cut) остеотомію (рис. 2, в).

Створення зразків металокерамічних імплантатів для заміщення дефекту стегнової кістки щура. В експерименті на щурах моделювали клінічну ситуацію, яка виникає після резекції пухлини суглобового кінця, заміщення дефекту кістки ендопротезом та алотрансплантатом. Модель імплантата створена на основі рентгенометричних та остеометричних розрахунків стегнової кістки щура. Імплантати виготовлені з анодованого титану марки VT-6, усі ніжки зразків покриті шаром корундової кераміки (рис. 3).

Метод виготовлення алотрансплантатів. Після забору кісткового матеріалу (стегнових та великомілкових кісток щурів) його обробляли відповідно до запатентованого способу [13]. Проводили насичення матеріалу аскорбіновою кислотою та

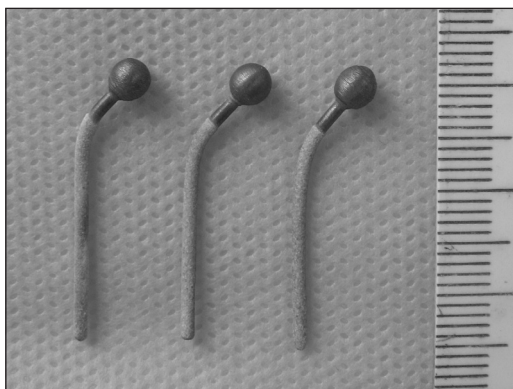


Рис. 3. Титанові імплантати з покриттям ніжки шаром корундової кераміки для проведення алокомпозитного ендопротезування в експерименті на щурах

антибіотиком. Після дегідратації кісткової тканини препарати консервували холодом за температури -25°C .

Характеристика експериментальних тварин. Робота виконана на 45 лабораторних білих щурах-самцях (вік — 5 міс., жива маса тіла — 350–400 г) популяції експериментально-біологічної клініки ДУ «ПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» із дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 26) [14, 15], що підтверджено позитивним висновком локального комітету з біоетики (протокол № 160 від 26.12.2016). Усі хірургічні втручання виконували в умовах асептики та антисептики під загальним знеболюванням: аміназин (10 мг/кг живої маси) і кетамін (50 мг/кг живої маси) внутрішньом'язово.

Тварин розподілили на три групи по 15 щурів у кожній залежно від виду остеотомії стегнової кістки (рис. 4):

- 1-ша — поперечна остеотомія стегнової кістки з імплантацією алокомпозитного ендопротеза;
- 2-га — поперечна остеотомія стегнової кістки з імплантацією алокомпозитного ендопротеза та автопластикою зони з'єднання алотрансплантата і кістки;
- 3-тя — ступінчаста остеотомія з імплантацією алокомпозитного ендопротеза.

Техніка хірургічного втручання на тваринах.
 1-ша та 2-га групи. Першим етапом проводили мобілізацію проксимального відділу стегнової кістки, потім виконували поперечну остеотомію на рівні середньої третини діяфіза стегнової кістки. Третім етапом операції було безцементне встановлення сегментарного алотрансплантата на проксимальну половину ендопротеза. Дистальний відділ ендопротеза імплантували в кіст-

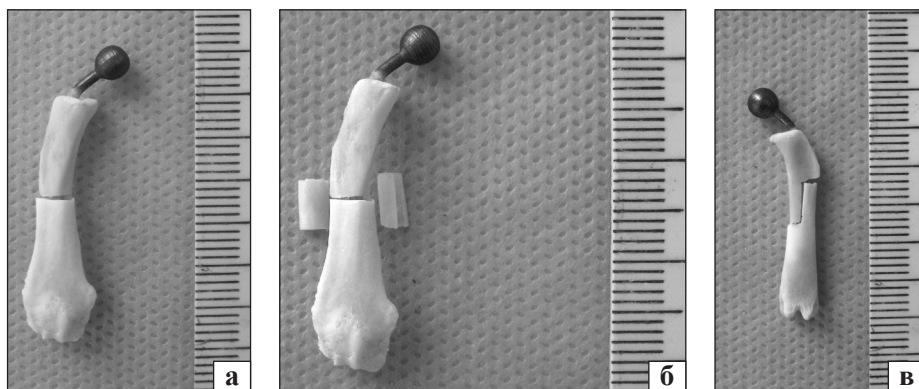


Рис. 4. Моделі стегнових кісток щурів після виконання: а) поперечної остеотомії та заміщення дефекту алокомполітним ендопротезом (1-ша група); б) поперечної остеотомії та заміщення дефекту алокомполітним ендопротезом із використанням автопластики в зоні контакту стегнової кістки та алотрансплантата (2-га група); в) ступінчастої остеотомії та заміщення дефекту алокомполітним ендопротезом (3-тя група)

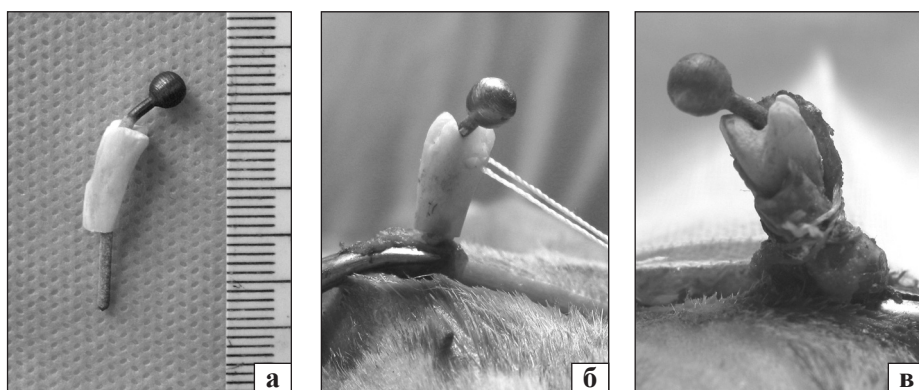


Рис. 5. Етапи хірургічного втручання: а) ендопротез з алотрансплантатом; б) вигляд операційної рани під час етапу імплантації алокомполітного ендопротеза в стегнову кістку щура 1-ї групи; в) виконання автопластики зони контакту алотрансплантата зі стегновою кісткою щура 2-ї групи

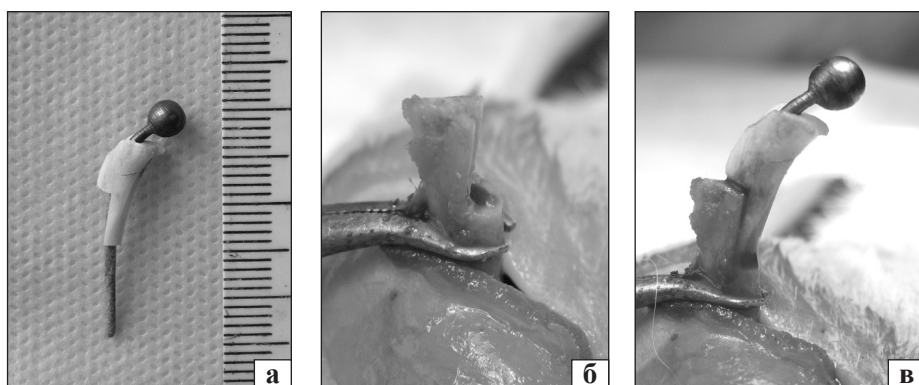


Рис. 6. Зовнішній вигляд алокомполітного ендопротеза (а); операційної рани під час етапів експериментальної операції: ділянка ступінчастої остеотомії нижньої половини стегнової кістки, підготовленої для імплантації алокомполітного ендопротеза (б); етап імплантації алокомполітного ендопротеза в стегнову кістку (в)

ковомозковий канал стегнової кістки щура з використанням стоматологічного цементу. У зоні контакту алотрансплантата з кісткою реципієнта кістковий цемент був відсутній. Щурам 2-ї групи на відміну від 1-ї фіксували алотрансплантат так, щоб перекрити зону контакту алотрансплантата з кісткою реципієнта (рис. 5).

3-тя група. Тваринам за допомогою циркулярної фрези проводили фігурну ступінчасту остеотомію на рівні середньої третини діафіза стегнової кістки. Алотрансплантат попередньо обробляли фрезою для виготовлення відповідної частини для з'єднання. На проксимальний відділ ніжки ендопротеза безцементно встановлювали сегментарний алотрансплантат (рис. 6, а, б).

Дистальний відділ ніжки ендопротеза імплантували в кістковомозковий канал стегнової кістки щура з використанням стоматологічного цементу так, щоб співпадали зони остеотомій (рис. 6, в). У зоні контакту алотрансплантата з кісткою реципієнта кістковий цемент був відсутній.

Усім тваринам виконували рентгенографію після операції (рис. 7) та по термінах виведення з експерименту через 3, 6 і 9 міс.

Для гістологічного дослідження стегнову кістку з ендопротезом фіксували в 10 % нейтральному формаліні, проводили декальцинацію в 4 % азотній кислоті, після чого обережно видаляли імплантат і продовжували обробку матеріалу відповідно до методів гістології. Виготовлені гістологічні зрізи

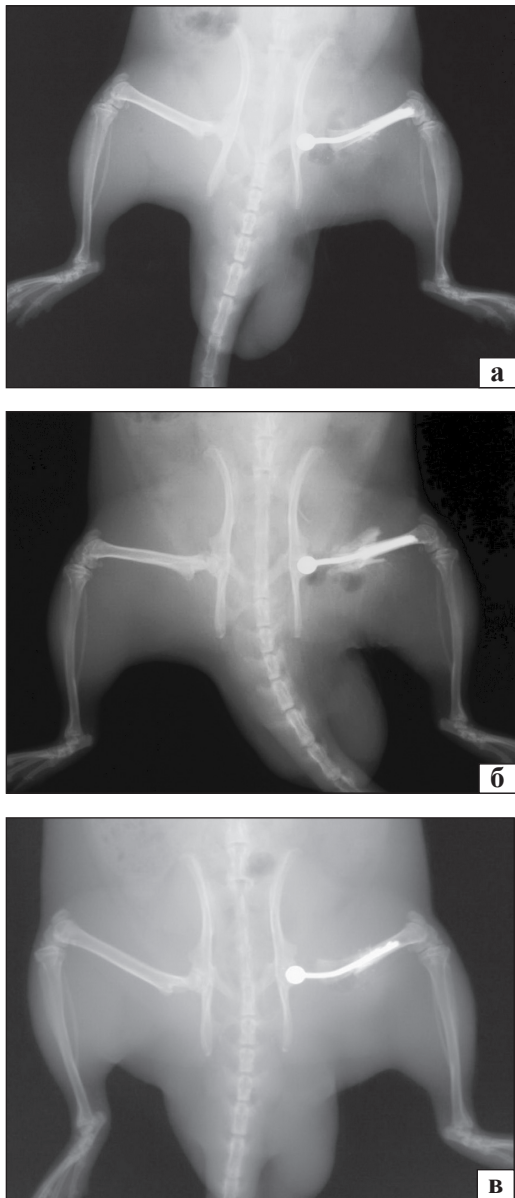


Рис. 7. Рентгенограми щурів 1-ї (а), 2-ї (б) і 3-ї (в) груп після виконання експериментального моделювання дефекту верхньої половини стегнової кістки з проведенням його заміщення

забарвлювали гематоксиліном і еозином, аналізували під світловим мікроскопом «Olympus BX63» (Японія) із використанням програмного забезпечення «CellSens Dimension 1.8.1».

Результати та їх обговорення

У післяопераційному періоді всі дослідні щури впродовж перших двох діб виявляли зниження апетиту, їхня рухова активність була зменшеною, оперовану кінцівку навантажували не повністю. На третю добу активність тварин збільшувалась, щури починали спиратись на оперовану кінцівку. Рани у всіх тварин загоїлись первинним

натягненням на 3–4-ту добу. Починаючи з 4–5-ї доби після імплантації і протягом усього спостереження (до 9 міс.) тварини повністю відновлювали навантаження на оперовану кінцівку.

1-ша група тварин. Через 3 міс. після операції алотрансплантат, виготовлений із кортексу стегнової кістки, розташовувався навколо верхньої половини ніжки ендпротеза у вигляді смужки і був з ознаками слабо вираженої перебудови. На межі алотрансплантата і кортексу кістки реципієнта також спостерігали ознаки перебудови: аппозиційне нашарування кісткової тканини, яка тісно контактувала з трансплантатом (рис. 8). На періостальній поверхні виявлені осередки новоутвореної кісткової тканини. Ознак запалення та осередків деструкції не визначено.

Через 6 міс. після операції перебудова алотрансплантата продовжувалася, між ним і ендпротезом визначали кісткову та фіброретикулярну тканину остеогенного типу.

Кістка реципієнта була в стані перебудови в усіх випадках. Відмічали осередки періостального та ендостального нашарування новоутвореної кісткової тканини.

Сформована кістка тісно контактувала з корундовою керамікою на поверхні ніжки ендпротеза. На ділянках, розташованих нижче ніжки ендпротеза, структура компактної кістки реципієнта була збереженою.

Через 9 міс. після операції відмічено проростання в алотрансплантат судин. Крайова поверхня його була нерівною, на невеликих ділянках він був заміщений новоутвореною кістковою тканиною, що свідчить про продовження його перебудови. У зоні контакту кістки реципієнта з ніжкою ендпротеза, розташованого у кістковомозковому каналі, спостерігали території новоутвореної кісткової тканини.

2-га група тварин. Через 3 міс. після операції автотрансплантат був з ознаками перебудови: у розширені кісткові канали проросли кровоносні судини. У крайових відділах трансплантата відзначали нашарування кісткової тканини з остеоцитами, які містилися в розширених лакунах. Кісткового зрощення трансплантата з материнською кісткою не виявлено.

Через 6 міс. після операції між ніжкою ендпротеза та кісткою реципієнта спостерігали вузький прошарок кісткової тканини. Автотрансплантат був перебудований та представлений нашаруваннями пластинчастої кісткової тканини із високою щільністю остеоцитів та розширеними судинними каналами (рис. 9, а).

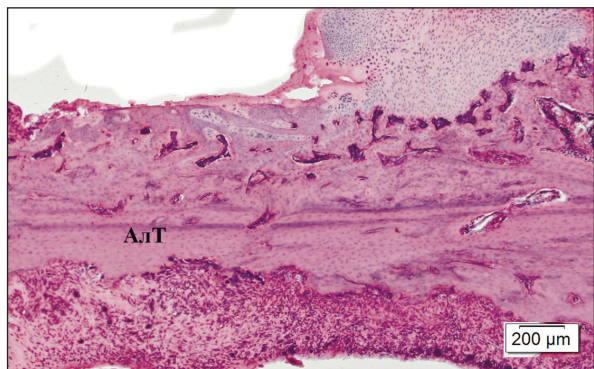


Рис. 8. Мікрофото. Аппозиційне нашарування кісткової тканини по періостальній поверхні алотрансплантата (АлТ). 1-ша група, 3 міс. після операції. Гематоксилін та еозин. Зб. 40

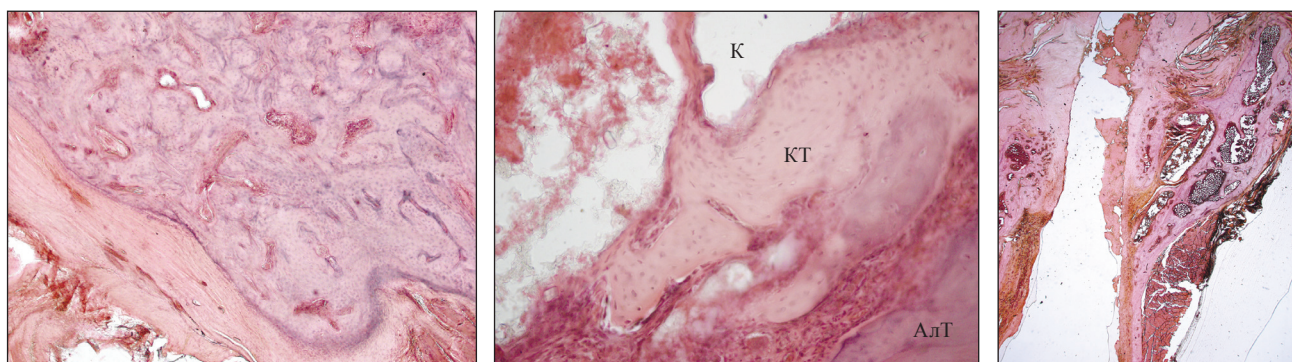


Рис. 9. Мікрофото. 2-га група тварин: а) фрагмент кісткової тканини пластинчастої структури, утвореної на місці автотрансплантата, 6 міс. після операції, зб. 40; б) новоутворена кісткова тканина (КТ) тісно контактує з часточками керамічного наплення (К) ендопротеза, 6 міс. після імплантації, зб. 40; в) зрощення автотрансплантата з кісткою реципієнта, 9 міс. після імплантації, зб. 12,5. Гематоксилін та еозин

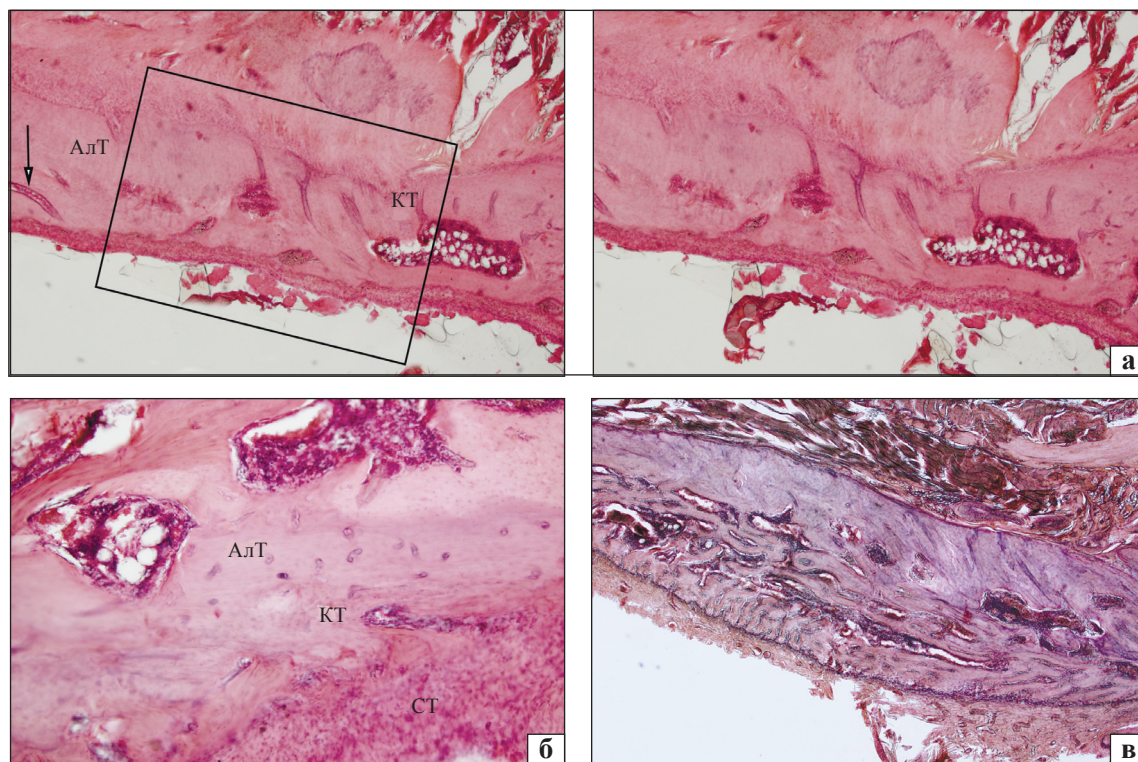


Рис. 10. Мікрофото. 3-тя група тварин: а) ділянка травматичного ушкодження з прилеглим алотрансплантатом (АлТ), кісткове зрощення (прямокутник), 3 міс. після операції, зб. 40; б) перебудова алотрансплантата (АлТ), нашарування кісткової тканини (КТ), невеликі ділянки сполучної тканини (СТ) на межі з ендопротезом, 6 міс. після операції, зб. 100; в) перебудова кістки реципієнта, 9 міс. після операції, зб. 40. Гематоксилін і еозин

Між ніжкою ендопротеза та кісткою реципієнта розташовувався вузький прошарок кісткової тканини.

Навколо дистального кінця ендопротеза в кістковомозковому каналі відмічено утворення кісткової тканини, яка тісно контактувала з фрагментами керамічного напилення ніжки ендопротеза, що залишились після його видалення (рис. 9, б). У кістці реципієнта виявлено ознаки реактивної перебудови — розширені судинні канали, невеликі резорбційні порожнини та аппозиційне нашарування кісткової тканини.

Кістка реципієнта, авто- та алотрансплантат були поєднані між собою осередками кісткової тканини з ділянками сполучної тканини різної зрілості.

9 міс. після операції. Між ніжкою ендопротеза та кісткою реципієнта виявлена новоутворена сполучна тканина, а в кістковомозковому каналі навколо дистального кінця ендопротеза — зновсформована кісткова тканина пластинчастої структури. У ділянці розташування автотрансплантата, як і на попередній термін дослідження, виявлена губчаста кісткова тканина пластинчастої структури з великими порожнинами, заповненими червоним кістковим мозком. Відзначено зрощення автотрансплантата з кісткою реципієнта (рис. 9, в).

3-тя група тварин. Через 3 міс. після операції на гістопрепаратах спостерігали ділянки діафіза стегнової кістки та алотрансплантата, який тісно прилягав до кістки реципієнта, а місцями був спаяний із кортексом новосформованої кісткової тканини (рис. 10, а). Трансплантат перебудовувався завдяки проростанню в нього кровоносних судин. Уздовж стінок судин у трансплантаті містилися осередки новоутвореної кісткової тканини.

Перебудова алотрансплантата продовжувалася і через 6 міс. після операції, ділянки нашарування кісткової тканини розширювалися (рис. 10, б).

Через 9 міс. після операції ніжка ендопротеза по периметру була оточена кістковою тканиною з ділянками сполучної. Нижче зони остеотомії зафіксовано утворення міцного з'єднання ендопротеза з кісткою реципієнта завдяки міцному контакту на межі «керамічне покриття – кісткова тканина». Як і в інших групах спостереження, визначали перебудову материнської компактної кістки за каналікулярним типом — судинні канали були розширеними, із нашаруванням кісткової тканини (рис. 10, в). Алотрансплантат на значних територіях був заміщений новоутвореною кістковою тканиною.

Таким чином, у результаті морфологічного дослідження стегнових кісток щурів після виконання поперечної остеотомії (1-ша і 2-га групи) та заміщення післярезекційних дефектів проксимального відділу алокомполімерними ендопротезами виявлено перебудову алотрансплантатів на всіх термінах дослідження. Ознак запалення не було встановлено в жодному випадку. У разі збільшення площини контакту алотрансплантата з кісткою реципієнта за умов виконання ступінчастої остеотомії процеси перебудови і васкуляризації алотрансплантата були більш вираженими.

У випадку застосування автотрансплантатів (2-га група) їхню перебудову спостерігали, починаючи з 3-го місяця. Через 9 міс. після операції автотрансплантат був заміщений новоутвореною кістковою тканиною пластинчастої структури з ознаками ремоделювання.

У всіх тварин через 6 та 9 міс. після ендопротезування відмічено утворення тісного з'єднання «керамічне покриття ніжки ендопротеза – кісткова тканина», що дає змогу сподіватися на стабільність фіксації.

Висновки

Після виконання поперечної остеотомії та заміщення післярезекційного дефекту проксимального відділу стегнової кістки щурів алокомполімерними ендопротезами виявлено перебудову алотрансплантатів на всі терміни експеримента. Ознаки активної перебудови автотрансплантатів спостерігали з 3-го місяця експеримента.

Кісткове зрощення автотрансплантата з кісткою реципієнта встановлено через 9 міс. після операції.

По периметру ніжки ендопротеза новосформована кісткова тканина щільно контактувала з керамічним покриттям ендопротеза.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Вырва О. Е. Аллокомполімерное ендопротезирование при хирургическом лечении пациентов со злокачественными опухолями длинных костей (обзор литературы) / О. Е. Вырва, Я. А. Головина, Р. В. Мальк // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2015. — № 2. — С. 120–126. — DOI: 10.15674/0030-598720152120-125.
2. Влияние различных видов покрытий имплантатов головки бедренной кости на ткани сустава / О. Е. Вырва, В. В. Бурлака, С. В. Малышкина, О. А. Никольченко // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2012. — № 2. — С. 20–26. — DOI: 10.15674/0030-598720122220-26.
3. Анализ использования костных аллотрансплантатов в клинической практике / О. Е. Вырва, Ю. П. Делевский,

- Л. А. Кладченко, Н. В. Димитрова // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2002. — № 2. — С. 57–61.
4. Вирва О. С. Кісткова алопластика післярезекційних пухлинних дефектів / О. С. Вирва // Злоякісні новоутворення : Зб. наук. р. — 2003. — Вип. 7. — С. 3.
 5. Tissue response and biomaterial integration: the efficacy of in vitro methods / C. J. Kirkpatrick, V. Krump-Konvalinkova, R. E. Unger [et al.] // *Biomol. Eng.* — 2002. — Vol. 19 (2–6). — P. 211–217. — DOI: 10.1016/S1389-0344(02)00019-9.
 6. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review / A. I. Pearce, R. G. Richards, S. Milz [et al.] // *Eur. Cells Mater.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1–10. — DOI: 10.22203/eCM.v013a01.
 7. Gluteal muscle attachment during proximal femoral reconstruction in a canine model / G. E. Pluhar, P. A. Manley, J. P. Heiner [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2007. — Vol. 25 (2). — P. 208–220. — DOI: 10.1002/jor.20283.
 8. Uncemented allograft-prosthetic composite reconstruction of the proximal femur / L. Min, J. Peng, H. Duan [et al.] // *Indian. J. Orthop.* — 2014. — Vol. 48 (3). — P. 289–295. — DOI: 10.4103/0019-5413.132521.
 9. Van de Sande M. A. J. Proximal humerus reconstruction after tumour resection: biological versus endoprosthetic reconstruction / M. A. J. van de Sande, P. D. Sander Dijkstra, A. H. M. Taminiau // *Int. Orthop.* — 2011. — Vol. 35. — P. 1375–1380. — DOI: 10.1007/s00264-010-1152-z.
 10. Evaluation of the allograft-prosthesis composite technique for proximal femoral reconstruction after resection of a primary bone tumour / B. M. McGoveran, A. M. Davis, A. E. Gross, R. S. Bell // *Can. J. Surg.* — 1999. — Vol. 42 (1). — P. 37–45.
 11. Distal femur allograft prosthetic composite reconstruction for short proximal femur segments following tumor resection / B. S. Moon, N. F. Gilbert, C. P. Cannon [et al.] // *Advances in Orthopaedics.* — 2013. — Vol. 2013. — Article ID 397456. — DOI: 10.1155/2013/397456.
 12. Allograft-prosthetic composite in the proximal tibia after bone tumor resection / D. Donati, M. Colangeli, S. Colangeli [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2008. — Vol. 466 (2). — P. 459–465. — DOI: 10.1007/s11999-007-0055-9.
 13. Пат. 108813 С2 UA, МПК А61К 35/32, А61F 2/28, А61P 19/00, А01N 1/00, А61L 27/00. Спосіб виготовлення біоматеріалу з кісткової тканини / Корж М. О., Вирва О. С., Воронцов П. М. [та ін.] ; завник та патентовласник ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН». — № а 2014 03313 ; заявл. 25.11.2014 ; опубл. 10.06.2015, Бюл. № 11.
 14. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року : офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. — Офіц. веб-сайт. — (Міжнародний документ Ради Європи). — Режим доступу : http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137.
 15. Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 р. [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. — Офіц. веб-сайт. — Режим доступу : <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15>.

Стаття надійшла до редакції 26.04.2017

EXPERIMENTAL AND HISTOLOGICAL STUDY OF REPARATIVE OSTEOGENESIS IN CONDITIONS OF DIFFERENT METHODS OF FIXATION DURING ALLOGRAFT ALOCOMPOSITIVE ARTHROPLASTY OF LONG BONES

O. E. Vyrva, Y. O. Golovina, R. V. Malyk, Z. M. Danishchuk, O. A. Nikolchenko

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, Kharkiv, Ukraine

✉ Oleg Vyrva, MD, Prof. in Orthopaedics and Traumatology: dr.olegvyrva@gmail.com

✉ Yanina Golovina, PhD in Orthopaedics and Traumatology: dr.yanina.golovina@gmail.com

✉ Roman Malyk: malyk_roman@mail.ua

✉ Zinayda Danishchuk: dzn62@mail.ru

✉ Olga Nikolchenko, PhD in Biol. Sci.: o_nikolchenko@ukr.net