

УДК 616.717.003.9–089.843:577.11/.12

Особливості остеорепаративного процесу в разі імплантації композитів на основі лактидів і гліколідів з різним вмістом трикальційфосфату і гідроксилапатиту

В.О. Радченко¹, Н.В. Дєдх¹, С.В. Малишкіна¹,
Л.М. Бенгус¹, І.О. Батура¹, Г.Ф. Попов²

¹ ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМН України», Харків

² Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна. Україна

The osteoreparative process, which takes place when composites on the basis of lactides and glycolids in combination with hydroxyl apatite and tricalcium phosphate are implanted into a defect of the distal femoral metaphysis, was experimentally studied on white laboratory rats. Also, biodegradation of the composites was studied. It was found out that hydroxyl apatite delayed biodegradation of the composites, but imparted osteoconductive properties to them. Tricalcium phosphate rapidly degraded and was characterized with pronounced osteoconductivity. A high content of a polymer substance in a composition with a small amount (30 %) of tricalcium phosphate was accompanied by delayed osteogenesis.

В эксперименте на белых лабораторных крысах изучен остеорепаративный процесс при имплантации в дефект дистального метафиза бедренной кости композитов на основе лактидов и гликолидов в сочетании с гидроксиллапатитом и трикальцийфосфатом. Исследована также биодegradация композитов. Установлено, что гидроксиллапатит замедляет биодegradацию композита, но придает ему остеокондуктивные свойства. Трикальцийфосфат быстро биодegradирует и имеет выраженную остеокондуктивность. Высокое содержание полимерной субстанции в композиции с небольшим количеством (30%) трикальцийфосфата сопровождается замедленным костеобразованием.

Ключові слова: композит, лактиди, гліколіди, гідроксилапатит, трикальційфосфат, імплантація, остеорепарація, біодegradация

Вступ

Лікування переломів кісток і їх наслідків є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної медицини як в Україні, так і за кордоном. Це зумовлено тим, що контингент хворих працездатного віку з наслідками травм упевнено займає 2–3 місце в загальній структурі тимчасової та первинної інвалідності. Спостерігається збільшення числа незадовільних результатів лікування переломів кісток, що зумовлюється розхитуванням фіксаторів, виникненням повторних переломів, нестабільністю фіксуючих конструкцій [2, 14]. У зв'язку з цим першочерговим завданням залишається розробка кісткових фіксаторів, які б забезпечували не тільки стабільний остеосинтез, але й мінімальне травмування сформованого регенерату під час видалення фіксатора, а також оптимізували

б процес репаративного остеогенезу [7]. Вирішити цю проблему, на нашу думку, можливо лише в разі створення і впровадження в клінічну практику фіксаторів, які б розсмоктувалися в біологічному середовищі і у зв'язку з цим не потребували подальшого видалення, або фіксаторів із покриттям, яке біодegradує в процесі утворення кісткового регенерату, а видалення металевої частини фіксатора відбувається без порушення структури регенерату. Серед біоматеріалів, які біодegradують, останнім часом широко досліджуються полігліколіди та полілактиди, полімери на основі полігліколієвої та полімолочної кислот [3]. Означені полімери біосумісні, проте мають нижчі за кальцій-фосфатні кераміки якості міцності. Недостатньо вивченими залишаються питання їх остеокондуктивних якостей та остеointegraції, особливо у випадку

поєднання полімерів із гідроксилапатитом чи трикальційфосфатом.

Мета роботи — вивчення в експерименті на щурах перебігу остеорепаративного процесу в разі імплантації в кістку композитів на основі лактидів і гліколідів з додаванням різного вмісту гідроксилапатиту (ГАП) і трикальційфосфату (ТКФ), а також дослідження впливу складових компонентів композитів на їх біодеградацію.

Матеріал і методи

Виконано чотири серії експериментів на 80 білих лабораторних щурах 6-місячного віку (315 ± 15 г жива маса) із моделюванням у дистальному метафізі стегнової кістки дефектів, які заповнювали різновидами композитів на основі со-полімерів D, L-лактиду та полігліколіду, типу «RESOMER RG-503» зі співвідношенням компонентів 48 мол % : 52 мол % (виробництва фірми «Boehringer Ingelheim», Німеччина). Композити створено в Харківському національному університеті ім. В.Н. Каразіна.

I серія — моделювання дефекту та імплантація зразків композиту складу (№1) 50% ГАП + 50% (DL-PLG) (20 щурів);

II серія — моделювання дефекту та імплантація зразків композиту складу (№2) 60% ГАП + 40% (DL-PLG) (20 щурів);

III серія — моделювання дефекту та імплантація зразків композиту складу (№3) 50% ТКФ + 50% (DL-PLG) (20 щурів);

IV серія — моделювання дефекту та імплантація зразків композиту складу (№4) 30% ТКФ + 70% (DL-PLG) (20 щурів).

Роботу з тваринами проводили згідно з Європейською конвенцією щодо гуманного відношення до експериментальних тварин [8] і за узгодження з Комітетом із біоетики ДУ «ІПХС ім. проф. М.І. Ситенка АМН України». Щурам під загальним тіопенталовим наркозом у дистальному відділі стегнової кістки із зовнішнього боку суглоба (вище зони росту) виконували дефект діаметром 2 мм. У змодельований дефект імпантували зразки композитів у вигляді циліндрів висотою 3 мм і діаметром основи 2 мм. Дослідження перебудови кісткової тканини в зоні імплантації композитів виконували через 14, 30, 90 і 180 діб після операції.

Фрагменти кісток зі зразками композитів готували для виготовлення гістологічних зрізів, використовуючи класичні морфологічні методи [4]. Зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, а також пікрофуксином за Ван Гізон. Морфометричний аналіз площі імпантатів і новоутвореної кісткової тканини в дефекті виконували за методом Автанді-

лова Г.Г. [1], використовуючи морфометричну сітку. Площі досліджуваних об'єктів вираховували у відсотках від загальної території дефекту, приймаючи її за 100%. У кожному випадку аналізували 3 зрізи центральної частини дефекту. Підготовку матеріалу для дослідження в трансмісійному електронному мікроскопі проводили згідно з методами, рекомендованими Уіклі та Рейнольдс [6, 13]. Зрізи аналізували у світловому мікроскопі «Carl Zeiss», трансмісійному електронному мікроскопі EMB-100BP. Фотовідбитки препаратів виконували за допомогою цифрової фотокамери «Canon EOS 300 D».

Результати і їх обговорення

Аналіз регенерації кісткової тканини під час імплантації композитів складу 50% ГАП + 50% DL — PLG (№ 1) і 60% ГАП + 40% DL — PLG (№ 2)

На 14-ту добу на препаратах дистального відділу кістки визначалися дефекти, які були щільно заповнені композитами. Місцями, особливо в композитах з більшим вмістом полімеру, спостерігалися тріщини та щілини. По периметру імпантатів, а також у тріщинах і щілинах розташовувалася фіброретикулярна тканина з високою щільністю клітин як фібробластичного, так і остеобластичного диферонів. Між композитом і материнською кісткою виявлялися невеличкі ділянки новоутвореної кісткової тканини (рис. 1). Під час електронно-мікроскопічного дослідження в таких ділянках спостерігалися численні функціонально активні остеобласти, які мали ексцентрично розташоване ядро, представлене переважно еухроматином. У цитоплазмі відзначено цистерни та гіпертрофовані

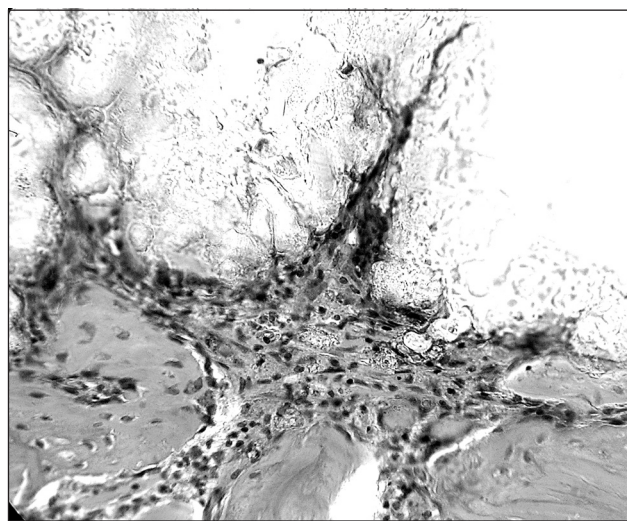


Рис. 1. Микрофото фіброретикулярної тканини та новоутвореної кісткової трабекули поблизу композиту (60% ГАП + 40% DL — PLG) і в його тріщинах. Тріщини та щілини в композиті. 14-та доба. Гематоксилін та еозин. Ок. 10. Об. 8

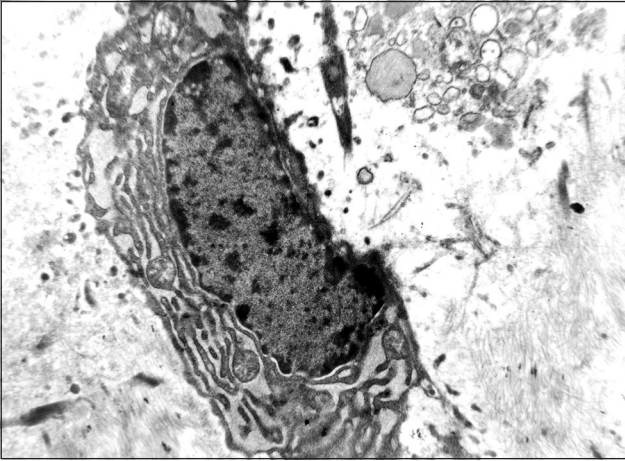


Рис. 2. Микрофото функціонально активного остеобласта із ексцентрично розташованим ядром і цитоплазмою з численними канальцями гранулярної ЕПС із зони регенерату навколо композиту (60% ГАП + 40% DL — PLG). Контрастування за Рейнольдсом. $\times 16700$

канальці гранулярної ендоплазматичної сітки (ЕПС) з численними рибосомами на поверхні (рис. 2).

У процесі морфометричного аналізу не було встановлено відмінностей у площях кісткової тканини поблизу двох композитів і територіях самих композитів (табл. 1), проте поява тріщин, щілин і заглибин в імплантатах свідчить про початок процесу біодеградації.

Материнська кісткова тканина поблизу зони імплантації була з явищами післятравматичної реактивної перебудови — відзначено нерівномірні базofilні цементні лінії, ділянки кістки з порожніми лакунами остеоцитів, розшарування матриксу.

Через 30 діб у композитах, імплантованих у дефекти кістки, тріщини та щілини були значними і місцями відмежовували фрагменти композитів. Особливо це було вираженим у процесі аналізу композиту № 1 — з більшим вмістом полімерної

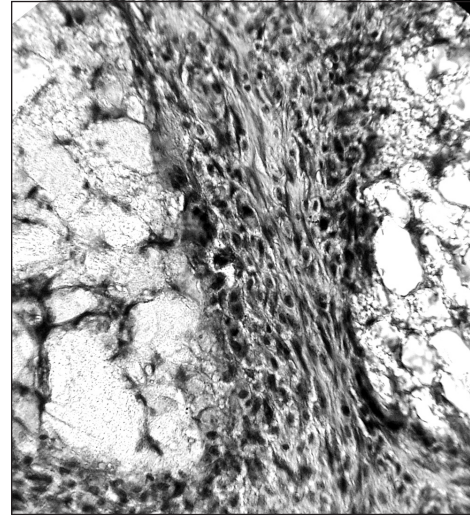


Рис. 3. Микрофото фіброретикулярної тканини з високою щільністю клітин між фрагментами композиту (50% ГАП + 50% DL — PLG). 30-та доба. Гематоксилін та еозин. Ок. 10. Об. 8

субстанції. Між фрагментами композиту розташовувалася фіброретикулярна тканина (рис. 3), а по периферії дефекту — між материнською кісткою і композитом спостерігалася грубоволокниста і пластинчаста кісткова тканина.

Через 90 діб у зонах імплантації виявляли фрагменти композитів різних розмірів і форми. Фрагменти були представлені, переважно, керамічним компонентом. Лише місцями виявлялися залишки полімерної субстанції — вона мала вигляд жовтуватої безструктурної маси. Це свідчить про її виражену біодеградацію. Порівняно з показниками 14-ї доби площа композитів № 1 і № 2 зменшилась у 2,02 і в 1,65 рази відповідно. Територія фрагментів композиту № 1 була в 1,27 рази меншою за показники площі композиту (№ 2) з більшим вмістом ГАП. На нашу думку, це зумовлено саме більшим відсотком у композиті № 1 полімерної субстанції, яка швидко біо-

Таблиця 1. Площі ($M \pm m$) кісткової тканини та композитів у зоні їх імплантації — 50% ГАП + 50% DL — PLG (№ 1) і 60% ГАП + 40% DL — PLG (№ 2) ($n=15$). Площа дефекту ($46,85 \pm 3,58$) умовних одиниць (у.о.)

Термін дослідження (доба)	Площі об'єктів визначення		Площі об'єктів визначення	
	Композит № 1	Кісткова тканина	Композит № 2	Кісткова тканина
14	$39,21 \pm 1,45$	$4,98 \pm 0,61$	$40,72 \pm 2,14$ $P > 0,05$	$6,18 \pm 0,47$ $P > 0,05$
90	$19,43 \pm 1,24$ $P1 < 0,01$	$17,61 \pm 1,17$ $P1 < 0,001$	$24,72 \pm 2,45$ $P < 0,01$ $P1 < 0,01$	$22,67 \pm 1,36$ $P < 0,05$ $P1 < 0,01$
180	$16,36 \pm 1,53$ $P1 < 0,05$ $P2 > 0,05$	$24,37 \pm 1,42$ $P1 < 0,001$ $P2 < 0,05$	$21,57 \pm 2,24$ $P < 0,05$ $P1 < 0,001$ $P2 > 0,05$	$28,99 \pm 1,63$ $P < 0,05$ $P1 < 0,001$ $P2 < 0,01$

P — вірогідні відмінності стосовно показників композиту № 1 у відповідні терміни

P1 — вірогідні відмінності стосовно показників на 14-ту добу

P2 — вірогідні відмінності стосовно показників на 90-ту добу

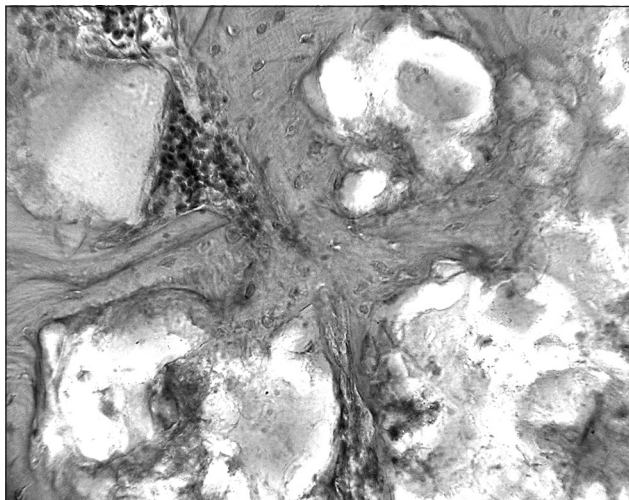


Рис. 4. Микрофото фрагментів композиту (60% ГАП + 40% DL—PLG) щільно оточені пластинчастою кістковою тканиною. 180-та доба. Гематоксилін та еозин. Ок. 10. Об. 8

деградує, а в композиті № 2 — більшого вмісту малорозчинного ГАП (табл. 1). З боку материнської кістки навколо фрагментів формувалася кісткова тканина пластинчастої структури, яка місцями проникала між фрагментами углиб дефекту. Площа кісткової тканини в дефектах із композитами № 1 і № 2 збільшилася відносно показників на 14-ту добу в 3,5 та в 3,65 рази відповідно. У разі використання композиту № 2 площа кісткової тканини перевищувала показники композиту з меншим відсотком ГАП (№ 1) в 1,3 рази (табл. 1).

Через 180 діб у зонах імплантації все ще виявлялися фрагменти композитів, представлені фрагментами ГАП різного розміру. Їх площа практично не змінилася порівняно з 90-ю добою, що вказує на те, що полімерна субстанція біодеградувала повністю, а ГАП не розчинявся (табл. 1). Площа фрагментів композиту з більшим вмістом ГАП (№ 2) була в 1,3 рази більшою за територію композиту № 1 (табл. 1). В обох випадках фрагменти композитів були оточені новоутвореною кістковою тканиною, переважно пластинчастої структури (рис. 4). Лише в центральних ділянках дефекту в разі імплантації композиту з більшим відсотком полімеру (композит № 1) спостерігали осередки грубоволокнистої кісткової тканини. Під час виконання морфометричних досліджень встановлено, що площа кісткової тканини в разі використання композиту з більшим відсотком ГАП (№ 2) була більшою в 1,2 рази, що зумовлено, на нашу думку, саме наявністю в композиті більшого відсотка остеокондуктивного матеріалу — ГАП.

Особливості остеоінтеграції та біодеградації композитів складу 50% ТКФ + 50% DL-PLG (№ 3) і 30% ТКФ + 70% DL-PLG (№ 4)

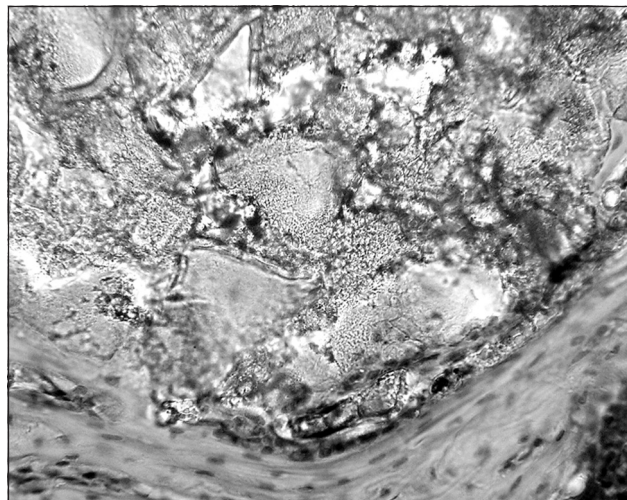


Рис. 5. Микрофото фрагментів композиту (50% ТКФ + 50% DL—PLG) і новоутворена кісткова трабекула в зоні імплантації. 14-та доба. Гематоксилін та еозин. Ок. 10. Об. 8

Через 14 діб у зонах імплантації зразків із ТКФ, на відміну від попереднього дослідження, виявлялися фрагменти композитів різних розмірів (рис. 5). Вірогідних відмінностей у показниках площі обох композитів на даний термін не було встановлено (табл. 2). Проте морфометричний аналіз зафіксував менші в 1,15 рази показники їх територій під час порівняння із композитами № 1 і № 2, у складі яких був ГАП (табл. 1, 2).

Встановлені відмінності в площах композитів можуть бути зумовлені швидкими темпами біодеградації обох складових композитів даного дослідження — як ТКФ, так і полімерної субстанції, у той час як у попередньому дослідженні керамічний компонент композиту (ГАП) практично не розчинявся. Є дані, які свідчать про значно швидші темпи біодеградації ТКФ порівняно з ГАП, навіть низькотемпературного синтезу, а ГАП високотемпературний (кристалічний) практично не біодеградує [5].

Фрагменти композитів з боку материнської кістки були оточені новоутвореними кістковими трабекулами пластинчастої структури. У центральних ділянках дефекту поблизу фрагментів композиту спостерігали фіброретикулярну тканину з високою щільністю клітин фібробластичного та остеобластичного диференсів (рис. 6). Електронно-мікроскопічний аналіз засвідчив наявність у регенераті (як у разі застосування композиту з меншим, так і з більшим вмістом ТКФ) численних функціонально активних пре- та остеобластів (рис. 7).

Площа кісткової тканини в зоні імплантації композиту з більшим вмістом ТКФ (№ 3) не відрізнялася від показників композиту № 4, проте була в 1,94 і 1,56 рази більшою за територію кісткової тканини в разі використання композитів із додаванням ГАП —

Таблиця 2. Площі (M+m) кісткової тканини та композитів (у.о.) у зоні імплантації композитів: 50% ТКФ + 50% DL-PLG (№ 3) і 30% ТКФ + 70% DL-PLG (№ 4) (n=15). Площа дефекту (44,53±2,85) у.о.

Терміни дослідження (доба)	Площі об'єктів визначення		Площі об'єктів визначення	
	Композит № 3	Кісткова тканина	Композит № 4	Кісткова тканина
14	34,27±1,39 P1<0,01	9,71±1,28 P1<0,01	35,46±1,34 P>0,05 P1<0,05	6,73±1,04 P>0,05 P1>0,05
90	14,45±1,52 P2<0,001	23,76±1,51 P2<0,01	10,39±0,98 P<0,05 P2<0,001	19,94±1,47 P<0,05 P2<0,05
180	8,21±0,71 P1<0,01 P2<0,001	32,85±1,39 P1<0,05 P2<0,001	3,75±0,48 P<0,01 P1<0,01 P2<0,001	27,17±1,43 P<0,01 P1<0,01 P2<0,001

P — вірогідні відмінності стосовно показників композиту № 3 у відповідні терміни

P1 — вірогідні відмінності показників композитів № 3 і № 4 стосовно даних попереднього дослід (композити № 1 та № 2)

P2 — вірогідні відмінності стосовно показників даного дослід у 14-ту добу

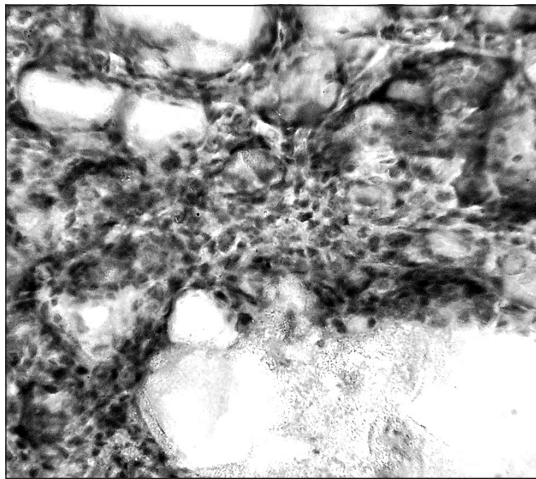


Рис. 6. Микрофото фіброретикулярної тканини із значною щільністю клітин остеобластичного диферону між фрагментами композиту (50% ТКФ + 50% DL — PLG) у центральній ділянці дефекту. 30-та доба. Гематоксилін та еозин. Ок. 10. Об. 8

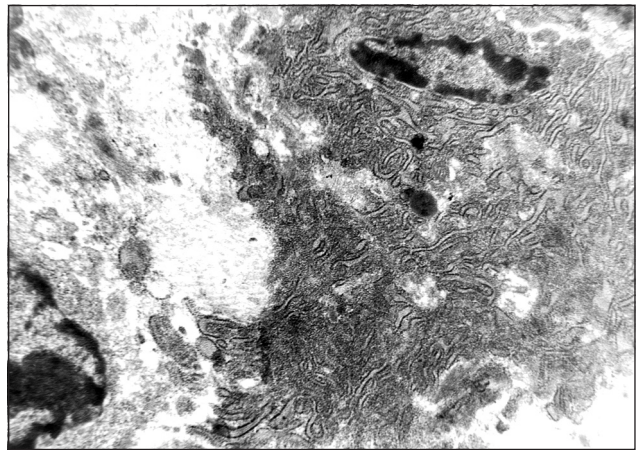


Рис. 7. Микрофото фрагментів двох остеобластів з розвинуеною ЕПС агранулярного типу, округлі мітохондрії зі світлим матриксом, які утворюють анастомози з мембранами ЕПС. Ділянка регенерату поблизу композиту (50%ТКФ + 50% DL — PLG). Контрастування за Рейнольдсом. X 13300

№ 1 і № 2 відповідно (табл. 1, 2). Одержані дані свідчать про високі osteoconductive якості ТКФ і швидкі темпи його біодеградації.

На 30-ту добу виражених відмінностей у морфологічній картині ділянок імплантації композитів відносно 14-ї доби не встановлено.

Через 90 діб у зонах імплантації композитів з ТКФ було відзначено лише поодинокі фрагменти як керамічної, так і полімерної субстанції. Під час порівняльного аналізу територій досліджуваних композитів встановлено, що площа композиту № 4 (з більшим вмістом полімеру) була в 1,4 рази меншою за територію композиту № 3. Це може бути зумовлено саме більш швидкою біодеградацією полімерної субстанції, якої в даному композиті більше. Відносно показників 14-ї доби площі композитів зменшились у 2,4 і 3,2 рази відповідно до композитів з більшим і меншим вмістом ТКФ. А під час порівняння з показниками попереднього

дослід територій композитів з ТКФ були меншими в 1,34 та 2,4 рази відповідно до композитів № 1 і № 2 з додатком ГАП.

Звертає увагу значне розширення територій кісткової тканини навколо фрагментів композитів. Площі новоутвореної кісткової тканини відносно 14-ї доби збільшилися у 2,45 та 2,8 рази відповідно до композитів № 3 і № 4, а території кісткової тканини навколо композиту № 3 перевищували площу кісткової тканини навколо композиту № 4 в 1,3 рази. Більшими в 1,35 рази вони були і відносно до показників композиту з аналогічним відсотком (50%) ГАП (№ 1). Проте площа кісткової тканини в зоні імплантації композиту № 4 (з меншим вмістом ТКФ) не відрізнялася від показників композитів № 1 і № 2 (табл. 1, 2). Ці дані є логічними, якщо узяти до уваги виражену біодеградацію полімерної субстанції та її слабкі osteoconductive якості. Наявність у композиті значної частини

полімерної субстанції знижує остеокондуктивні властивості композиту і прискорює його біодеградацію — спостерігається відставання процесу кісткоутворення від біодеградації композиту. На це вказують і мікроскопічні дослідження — серед фрагментів композиту із 70% відсотком полімерної субстанції (№ 4) залишалися значними території фібронетикулярної тканини, яка місцями пережовувалась із грубоволокнистими кістковими трабекулами. Під час електронно-мікроскопічного дослідження в таких ділянках відзначено пре- та остеобласти, ультраструктурна організація яких свідчила про виражену біосинтетичну активність. Кістковий матрикс біля таких остеобластів був ще недостатньо мінералізований. У ньому виявлялися численні тонкі колагенові волокна і висока щільність кісткових каналців, в яких розміщувалися відростки молодих остеоцитів.

На 180-ту добу в зоні імплантації виявлялися дрібні залишки композитів, площа яких порівняно з 14-ю добою зменшилася в 4,2 і 9,4 рази відповідно до композиту № 3 та № 4. Тобто композит з меншим відсотком ТКФ і більшим вмістом полімеру практично повністю розчинявся. Зони імплантації в обох випадках були вповнені регенератом із кісткової тканини, переважно пластинчастої структури (рис. 8). Лише подекуди, навколо фрагментів полімерної субстанції виявлялися ділянки грубоволокнистої кісткової тканини. Площі кісткової тканини в дефектах з композитами № 3 і № 4 збільшилися відносно 14-ї доби в 3,4 та 4,03 рази відповідно. У разі порівняння територій кісткової тканини в зонах імплантації композитів із ТКФ і ГАП встановлені на 90 добу відмінності зберігалися. Територія кісткової тканини навколо композиту № 3 (з 50% ТКФ і полімерної субстанції) була більшою

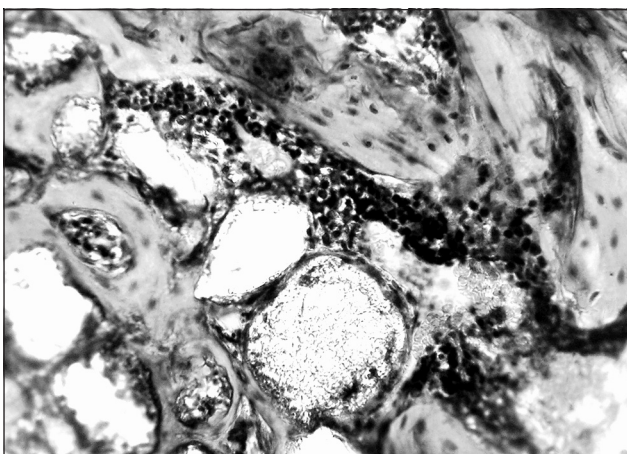


Рис. 8. Микрофото кісткової тканини пластинчастої структури навколо фрагментів композиту 50% ТКФ + 50% DL — PLG. 180-та доба. Гематоксилін та еозин. Ок. 10. Об. 8

в 1,3 рази за показники композиту № 1 (з 50% ГАП). А площа кісткової тканини в зоні імплантації композиту з меншим відсотком ТКФ (30%) і більшим вмістом (70%) полімеру не відрізнялася від показників площі кісткової тканини в зоні імплантації композиту № 2 — з більшим вмістом ГАП.

Таким чином, виконане дослідження остеорепації в кісткових дефектах з імплантованими композитами на основі лактидів і полігліколідів (DL-PLG) з різним вмістом ГАП (№ 1 і № 2) і ТКФ (№ 3 і № 4) показало, що композити біосумісні і виявляють виражені в різній мірі остеоінтеграційні якості. На процеси остеоінтеграції та біодеградації впливають компоненти композитів. Найбільш виражена остеоінтеграція характерна для композиту з високим вмістом ТКФ (№ 3). Найвищі показники території кісткової тканини на 180-ту добу зафіксовано в разі використання даного композиту. Саме наявність у композиті ТКФ, який характеризується високими остеокондуктивними якостями [10], обумовлює виражену остеоінтеграцію композиту. Зазначений композит і добре розчинявся — його площа була у 2,0 і 2,6 рази меншою за територію композитів із ГАП — № 1 та № 2. Зменшення у складі композиту частки ТКФ і збільшення вмісту полімерної субстанції, яка характеризується низькими остеокондуктивними якостями, призводить до зниження темпів кісткоутворення, що може бути зумовлено темпами біодеградації обох компонентів композиту, які випереджають кісткоутворення [11, 12]. У літературі є дані, які свідчать про те, що швидка біодеградація незначної маси ТКФ також супроводжується низькими темпами кісткоутворення [9]. Саме з огляду на зазначене територія кісткової тканини в зоні імплантації композиту, який на 70% складався з полімерної субстанції, була найменшою.

Застосування ГАП в якості складової композиту не сприяє швидкій та повній його біодеградації, що є небажаним у розробці біорезорбуючих знімних покриттів. Проте ГАП виявляє остеокондуктивні якості, про що свідчить той факт, що навколо ГАП формується молода кісткова тканина. А поблизу полімерної субстанції і на 90-ту добу розташовувалася фібронетикулярна тканина. Необхідно відзначити, що ГАП, за даними літератури, має ще і більш високі механічні характеристики [15], що є позитивною якістю для створення композитів.

Висновок

Порівняльний морфологічний аналіз остеорепаративного процесу в зоні імплантації композитів на основі лактидів і полігліколідів (DL-PLG) з різним вмістом остеокондуктивних біокерамік —

ГАП (№ 1 і № 2) та ТКФ (№ 3 і № 4) — дозволив встановити особливості його перебігу в залежності як від складових компонентів композитів, так і їх кількісного вмісту. Виявлено різні темпи біодеградації композитів, які також залежать від складу композитів. Встановлено, що введення до складу композитів на основі вказаних полімерів ГАП і ТКФ надає композитам остеокондуктивних якостей. Проте їх вираженість залежить від кількісного вмісту кальцій-фосфатних керамік. ГАП уповільнює біодеградацію композиту, а ТКФ прискорює. Одержані результати експериментальних досліджень щодо перебудови кісткової тканини та біодеградації створених композитів є підґрунтям для розробки нових композитів, до складу яких ГАП і ТКФ було введено у співвідношеннях, що могли б забезпечити синхронність процесів пролонгованої біодеградації композитів з кісткоутворенням у зоні імплантації.

Робота підтримана Євросоюзом (Грант УНТЦ, проект # 3174).

Література

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия [Текст] / Г.Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1990. — 381 с.
2. Васюк В.Л. «Біологічний» остеосинтез переломів великогомілкової кістки [Текст] / В.Л. Васюк // Ортопед. травматол. — 2000. — № 4. — С. 15–20.
3. Биорезорбируемые полимеры в ортопедии и травматологии [Текст] / В.А. Радченко, Н.В. Дедух, С.В. Малышкина, Л.М. Бенгус // Ортопед. травматол. — 2006. — № 3. — С. 116–124.
4. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника [Текст] / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 542 с.
5. Щепеткин И.А. Кальцийфосфатные материалы в биологических средах [Текст] / И.А. Щепеткин // Успехи соврем. биол. — 1995. — Т. 115, № 1. — С. 58–73.
6. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих [Текст] / Б. Уикли. — М.: Мир, 1975. — 324 с.
7. Claudi B.F. Biological osteosynthesis [Text] / B.F. Claudi, G. Oedekoven // Chirurg. — 1991. — Vol. 62, № 5. — P. 367–377.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose [Text]: Council of Europe 18.03.1986. — Strasbourg, 1986. — P. 52.
9. Ectopic osteogenesis with biphasic ceramics of hydroxyapatite and tricalcium phosphate in rabbit [Text] / K. Kurashina, H. Kurita, Q. Wu et al. // Biomaterials. — 2002. — Vol. 23. — P. 407–412.
10. Comparative study of bone ingrowth into porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate ceramics with four different pore size ranges [Text] / D. Mainard, L. Galois, K. Bordji et al. // J. Bone Jt. Surg. — 1997. — Vol. 79-B, Suppl. 1. — P. 4–8.
11. Maxa J. Use of synthetic biodegradable polymers in medicine [Text] / J. Maxa, M. Dittrich // Ceska Slov. Farm. — 2001. — Vol. 50, № 1. — P. 28–34.
12. Middleton J.C. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices [Text] / J.C. Middleton, A.J. Tipton // Biomaterials. — 2000. — Vol. 21, № 23. — P. 2335–2346.
13. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy [Text] / E.S. Reynolds // J. Cell. Biol. — 1963. — Vol. 17. — P. 208–212.
14. Simmons J. Fracture healing perspectives [Text] / J. Simmons // Clin. Orthop. — 1995. — № 200. — P. 100–113.
15. Processing and mechanical properties of hydroxyapatite reinforced with hydroxyapatite whiskers [Text] / W. Suchanek, M. Yashima, M. Kakihana, M. Yoshimura // Biomaterials. — 1996. — № 17. — P. 1715–1723.