

Порівняльна характеристика регенерації стегнової кістки щурів при інтрамедулярному остеосинтезі з використанням медичної сталі та вуглець-вуглецевого композитного матеріалу

В. В. Чорний^{id}*^{A,B,C,D}, П. В. Богданов^{id}^{E,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – порівняти морфологічні особливості регенерації стегнової кістки щурів при інтрамедулярному остеосинтезі з використанням медичної сталі та вуглець-вуглецевого композитного матеріалу.

Матеріали та методи. Шляхом оперативного втручання дослідним тваринам моделювали перелом стегнової кістки. Усіх тварин поділили на дві групи: у першій для інтрамедулярної фіксації уламків використовували медичну сталь, а в другій фіксацію уламків кістки виконували за допомогою вуглець-вуглецевого композитного матеріалу. Під час дослідження дотримувались Директиви 2010/63/ЄС з захисту тварин Європейського Парламенту, принципів Гельсінської Декларації та Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Використовуючи морфологічні, морфометричні, гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні та рентгенологічні методи дослідили кістковий регенерат на 30 добу, через 6 і 12 місяців після оперативного втручання. Вивчали експресію імуногістохімічних маркерів CD-34 і Ki-67 на клітинах регенерату з використанням програми ImageJ. Статистичний аналіз результатів виконали методами варіаційної статистики з використанням програми Statistica 13.0.

Результати. В експериментальній групі тварин, у яких для фіксації кістки використовували вуглець-вуглецевий композитний матеріал, на 30 добу після оперативного втручання встановлено статистично значуще збільшення експресії відносної площі, яку займають CD-34⁺ структури, порівняно з групою тварин, де для фіксації використовували медичну сталь (у першій експериментальній групі – $4,80 \pm 0,40$, у другій – $2,80 \pm 0,30$), а також статистично значуще збільшення експресії маркера Ki-67⁺ (у першій експериментальній групі – $5,20 \pm 0,36$, у другій – $2,48 \pm 0,32$). Під час оглядової мікроскопії спостерігали швидші темпи остеоінтеграції та регенерації місця перелому в групі експериментальних тварин, у яких для фіксації кістки використовували вуглець-вуглецевий композитний матеріал, порівняно з другою групою внаслідок стимуляції росту ендотелію судин. Результати гістологічного дослідження збігаються з даними рентгенологічного обстеження на всіх строках спостереження.

Висновки. Використання вуглець-вуглецевого композитного матеріалу під час інтрамедулярного остеосинтезу пришвидшує темпи перебудови кісткового регенерату внаслідок реалізації ангіогенного ефекту. Це підтверджено збільшенням експресії маркерів проліферативної активності Ki-67⁺ та маркера ендотелію судин CD-34⁺ у групі тварин, лікованих із використанням композитного матеріалу, на 30 добу.

Ключові слова: регенерація, перелом кістки, інтрамедулярний остеосинтез, композитний матеріал, вуглець.

Патологія. 2022. Т. 19, № 3(56). С. 207-213

*E-mail: chorniyv94@gmail.com

Comparative characteristics of the regeneration of the femur bone of rats at intramedullary osteosynthesis using medical steel and carbon-carbon composite material

V. V. Chorni, P. V. Bohdanov

The aim of this study was to compare the morphological features of rat femoral bone regeneration during intramedullary osteosynthesis using medical steel and carbon-carbon composite material.

Materials and methods. All animals were divided into two groups. A fracture of the thighbone was simulated by surgical intervention. In the first group, medical steel was used for intramedullary fixation of fragments; in the second group, fragments were fixed using a carbon-carbon composite material. The morphological, morphometric, histological, histochemical, immunohistochemical and X-ray methods was used, the bone regenerate was studied on the 30th day, 6 and 12 months after the surgical intervention. There were established expression of immunohistochemical markers CD-34 and Ki-67 using the ImageJ program. The statistical analysis of the obtained results was performed by the methods of variational statistics using the program Statistica 13.0.

Results. In the group of animals where composite material was used, on the 30th day after surgery, a statistically significant increase in the expression of the relative area occupied by CD-34⁺ structures compared to the second group of animals was established (4.80 ± 0.40 in the group in which the composite material was used and 2.80 ± 0.30 in group in which the medical steel was used). Also a statistically significant increase in the expression of the Ki-67⁺ marker was established (5.20 ± 0.36 in the group in which the composite material was used and 2.48 ± 0.32 in group in which the medical steel was used). With inspection microscopy, faster rates of osseointegration and regeneration of the fracture site were observed in the group of animals in which the composite material had been used compared to the other group of animals due to the stimulation of vascular endothelium growth. The data of the histological examination coincide with the data of the X-ray examination at all the periods of observation.

Key words: regeneration, bone fracture, intramedullary fracture fixation, composite material, carbon.

Pathologia 2022; 19 (3), 207-213

Conclusions. The use of carbon-carbon composite material during intramedullary osteosynthesis accelerates bone regeneration pace due to the angiogenic effect, which is confirmed by increase in the expression of markers of proliferative activity Ki-67+ and the marker of vascular endothelium CD-34+ in the group of experimental animals in 30 days.

Одне з пріоритетних завдань, що стоїть перед сучасною світовою системою охорони здоров'я, – підвищення рівня виживання та покращення якості життя пацієнтів після травм і захворювань опорно-рухового апарату. Здебільшого саме захворювання та травми кісток, суглобів призводять до тривалої втрати працездатності та інвалідизації хворих.

Традиційні моделі заміщення кісткових дефектів передбачають використання ауто- або алотрансплантатів. Однак такі методи мають низку обмежень і недоліків, що пов'язані з біосумісністю тканин й імовірністю передачі інфекцій від донора до реципієнта. В сучасній практиці для фіксації кісткових уламків і великих дефектів кісток, заміни суглобів штучними моделями при їх ураженні дегенеративно-деструктивними процесами та іншими захворюваннями, корекції деформацій хребців тощо все частіше використовують різні композитні матеріали.

Синтетичні імпланти можуть сприяти пришвидшенню темпів загоювання кісткової тканини [1,10]. Такі матеріали мають відповідати певним вимогам щодо безпечності, надійності, гіпоалергенності та біосумісності, вони мають бути інертними до живих тканин, не виявляти канцерогенного впливу, бути доволі механічно міцними та стійкими до впливу і внутрішнього середовища організму, й зовнішніх факторів.

Нині в ортопедії використовують імпланти та штучні суглоби з біоактивного скла, кальцій-фосфорної кераміки, армуючих матеріалів на основі вуглецевих нанотрубок, графену, оксиду графену [2, 10, 12]. Також широко застосовують імпланти на основі різних сплавів металів, як-от титан, медична сталь, кобальт, магній, цинк, золото тощо. Деякі сплави та полімери мають термочутливі властивості з ефектом пам'яті форми, інші характеризуються біорезорбтивними властивостями, і тому ці матеріали мають ширші можливості використання в різних галузях медицини [3–7]. Проте майже всі матеріали не позбавлені недоліків, тому потребують постійного вивчення та вдосконалення [6]. Саме це ставить все більше вимог для науковців і в галузі медицини, й інженерії для розроблення нових матеріалів. Усі матеріали, що застосовують у клінічній практиці, мають проходити доклінічне дослідження на лабораторних тваринах.

Мета роботи

Порівняти морфологічні особливості регенерації стегнової кістки щурів при інтрамедулярному остеосинтезі з використанням медичної сталі та вуглець-вуглецевого композитного матеріалу.

Матеріали і методи дослідження

У роботі досліджували стегову кістку 36 статевозрілих білих лабораторних щурів-самців лінії Вістар.

Тварин утримували в віварії Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького держав-

ного медичного університету. Всіх тварин утримували в окремих поліхлорвінілових клітках по 4–5 особин у кожній з вільним доступом до води та їжі. Під час дослідження дотримувались Директиви 2010/63/ЄС з захисту тварин Європейського Парламенту, принципів Гельсінської Декларації та Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Дослідних тварин поділили на 2 групи. У першу групу включили щурів, яким в асептичних умовах під загальною анестезією з використанням тіопентал натрію («Тіопенат») в дозуванні 30 мг/кг внутрішньо-очеревинно виконали латеральний доступ до стегнової кістки. За допомогою кісткових кусачок Лістона перекушували стегову кістку в ділянці діафіза. Для фіксації кісткових уламків у кісткомозковий канал вводили голку, виготовлену з медичної сталі. Рану пошарово зашивали. В другій групі тваринам здійснили оперативне втручання за такою самою методикою, але фіксацію кістки виконали інтрамедулярно, застосувавши штифт, що виготовлений із вуглець-вуглецевого композитного матеріалу (УУКМ ТУ У 33.1-13312223-004:2007).

У післяопераційному періоді здійснювали рентгенологічний контроль за допомогою апарата X-MIND Unity (Італія). Тварин виводили з експерименту на 30, 180 та 365 добу після оперативного втручання шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину тіопенталу натрію в дозуванні 50 мг/кг. Вилучений матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну.

Морфологічне дослідження виконали в лабораторії кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету. Перед початком гістологічних процедур із кістки вилучали композитний матеріал і голку. Матеріал декальцинували у 5 % розчині мурашиної кислоти, надалі промивали, зневоднювали у висхідній батареї спиртів за стандартною гістологічною методикою та заливали в парафін. На ротаційному мікроскопі HM 340e виготовляли серійні зрізи завтовшки 5 мкм, які після депарафінізації забарвлювали гематоксином та еозином для оглядової мікроскопії, а також використовували для імуногістохімічних (ІГХ) реакцій.

Для оцінювання метахромазії в ділянці регенерату забарвлювали толуїдиновим синім. Використовуючи мікроскоп PrimoStar (Carl Zeiss, Німеччина) та відеосистему Axiolab, визначали клітинний склад регенерату та вимірювали товщину кісткового регенерату. Для дослідження проліферативної активності в ділянці кісткового регенерату поставили ІГХ реакцію, використовуючи антитіла Ki-67 і CD-34. Депарафінізацію та демаскування антигенів виконали за допомогою РТ-модуля Thermo Scientific (Thermo Fisher Scientific) в EDTA-буфері рН 6,0. Ендогенну пероксидазу блокували за допомогою пероксидазного блоку. Як первинні антитіла застосували Ki-67 (M-19): sc-7846 (Santa Cruz Biotechnology), CD-34 (C-18): sc-7045 (Santa Cruz Biotechnology). Візуалізували за допомогою Master Polymer Plus HRP і DAB систем. Дозабарвлювали

гематоксиліном Майєра, заключали в бальзам. Експресію маркерів оцінювали, використовуючи програму ImageJ. У стандартизованих полях зору мікроскопа PrimoStar (Carl Zeiss, Німеччина) при збільшенні $\times 400$ за допомогою кольорової деконволюції виділяли потрібний колір, обчислювали відносну площі ділянки, що мала таке забарвлення (експресія маркера).

Статистичний аналіз результатів виконали методами варіаційної статистики, застосували програму Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Достовірність відмінностей результатів оцінювали за допомогою *t*-критерію Стюдента для рівня вірогідності не менше ніж 95 % ($p < 0,05$); це достатньо для медико-біологічних досліджень.

Результати

Післяопераційний період у щурів обох груп перебігав без істотних ускладнень. Рани обробляли розчином йоду, загоєння відбувалось первинним натягом. Додаткове лікування не призначали, оскільки в ньому не було потреби.

Під час рентгенологічного дослідження на рівні перелому в двох стандартних проєкціях (прямій і бічній) на 30 добу після оперативного втручання в експериментальних тварин, у яких для фіксації кісткових уламків застосували вуглець-вуглецевий композитний матеріал, спостерігали негомгенні тіні регенерату низької щільності, що заповнюють діастаз між уламками. Виражена періостальна й ендостальна реакція, зафіксували чітку лінію перелому. Композитний матеріал не контрастовано (рис. 1).

Під час гістологічного дослідження в групі тварин після інтрамедулярної фіксації кістки вуглець-вуглецевим композитним матеріалом виявили виражений регенерат, що складався здебільшого з волокнистої та хондродної тканин. Періостальна, інтермедіарна й ендостальна мозоля складалася переважно з хондродної тканини; це характерно для регенерації довгих трубчастих кісток. Ділянки між дрібними уламками кісток вповнені грубоволокнистою сполучною тканиною, що містить достатню кількість судин. На периферії інфільтрату виявили осередки мінералізації з утворенням первинних кісткових балок. У деяких препаратах у регенераті подекуди виявляли тонкі щільні, що не заповнені тканиною. Це може бути результатом значного діастазу між кістковими уламками. Вздовж місця, де знаходився імплант, сформувалася сполучнотканинна капсула, серед волокон якої виявляли залишки композитного матеріалу – чорні уламки різного розміру, що мали циліндричну форму (рис. 2).

При забарвленні толудіновим синім у регенераті спостерігали добре виражену реакцію метахромазії. Це свідчить про достатню наявність мукополісахаридів у складі регенерату (рис. 3.)

У групі тварин, у яких для фіксації кістки інтрамедулярно використали медичну сталь, на 30 добу дослідження виявили схожу морфологічну картину. Регенерат складався з грубоволокнистої сполучної тканини з осередками хондродної тканини. У ній виявили зони гіпертрофії та резорбції хряща.

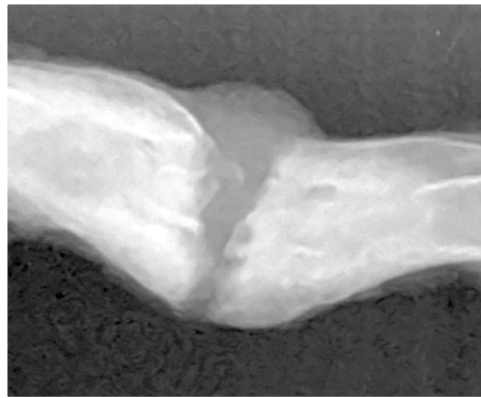


Рис. 1.
Рентгенограма стгенової кістки щура з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом. Бічна проєкція, 30 доба після операції.

У периферичній і центральній частинах визначили помірну кількість судин. При забарвленні толудіновим синім виявили нерівномірні прояви метахромазії регенерату (рис. 4).

CD-34 належить до маркерів ендотеліальних клітин, його можна використовувати під час оцінювання процесів регенеративної ревазуляризації. В обох експериментальних групах виявили експресію CD-34 на клітинах ендотелію капілярів.

Порівняльний аналіз експресії маркера CD-34 на 30 добу дослідження виявив статистично значуще збільшення відносної площі, яку займають CD-34⁺ судини в групі експериментальних тварин з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом – $4,83 \pm 0,38$ (медіана експресії (Me) маркера становила 4,83 %; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 4,04–5,61 %), а в групі тварин з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю – $2,80 \pm 0,30$ (Me маркера – 2,67 %; 95 % ДІ 2,15–3,45 %; $p = 0,000285$) (рис. 5).

В обох групах дослідження ядерна експресія маркера клітинної проліферації Ki-67 визначена в клітинах регенерату та ендотелію капілярів.

Експресія Ki-67 на 30 добу дослідження в експериментальній групі тварин з використанням для інтрамедулярної фіксації кістки вуглець-вуглецевого композитного матеріалу вірогідно перевищувала показники другої групи тварин, де для фіксації застосовували медичну сталь: $5,20 \pm 0,36$ (Me маркера становила 4,78 %; 95 % ДІ 4,44–5,96 %) – в групі з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом; $2,48 \pm 0,32$ (Me маркера – 2,26 %; 95 % ДІ 1,83–3,14 %; $p = 0,000001$) – у групі з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю (рис. 6, 7).

Через 6 місяців після оперативного втручання під час рентгенологічного дослідження місця перелому в експериментальній групі тварин після інтрамедулярної фіксації кістки композитним матеріалом лінія перелому малопомітна. Періостальні нашарування компактні, виступають над поверхнею кістки та об'єднують її кінці. У тварин, у яких для інтрамедулярного остеосинтезу застосували медичну сталь, визначили більш виражене періостальне нашарування (негомгенна тінь). Кінці кісткових уламків з'єднуються вздовж лінії перелому як веретеноподібне звуження. В проєкції кістковомозкової порожнини виявили щільні тіні ендостального регенерату (рис. 8).

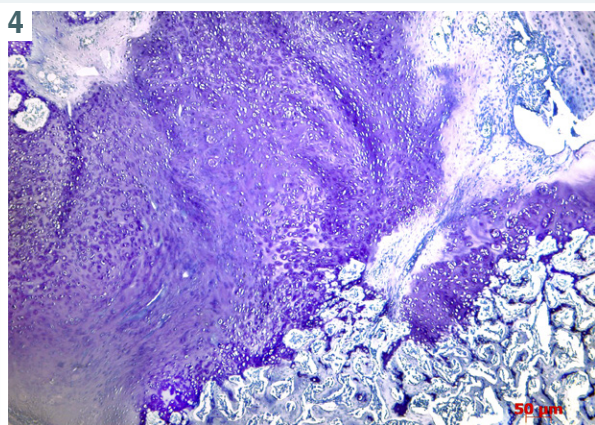
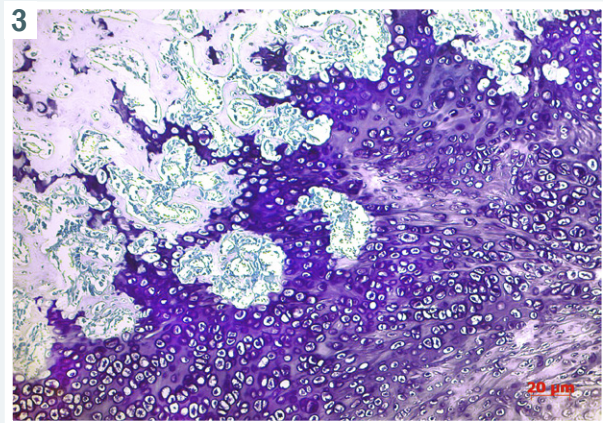
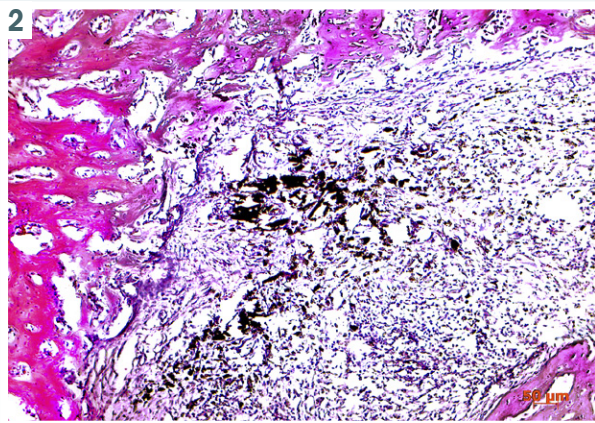


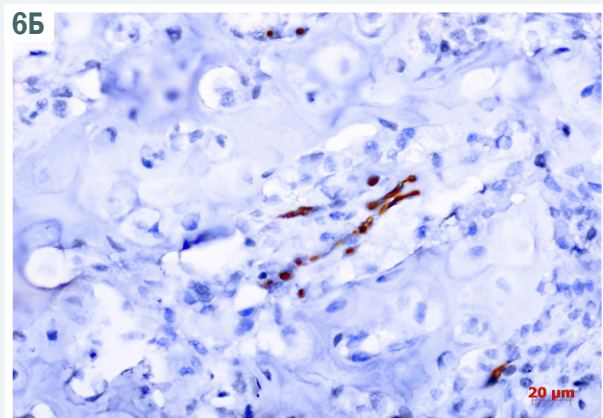
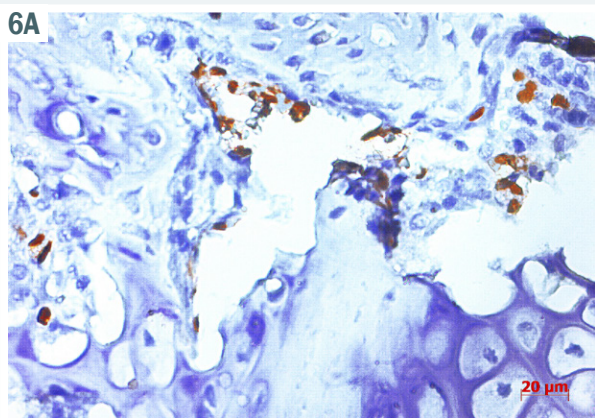
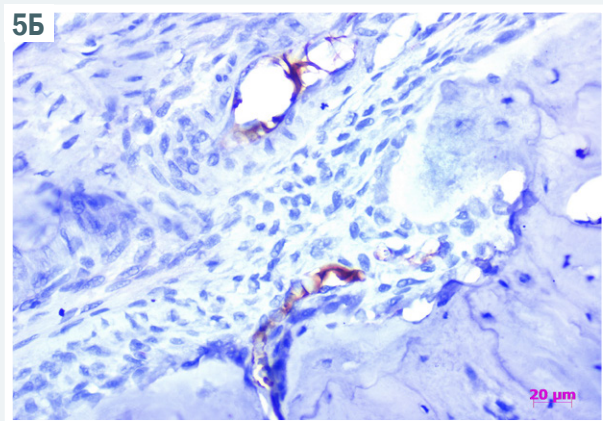
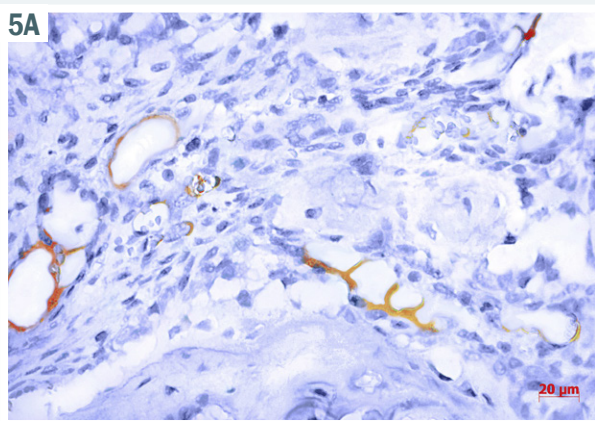
Рис. 2. Регенерат стегнової кістки щура з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом, 30 доба дослідження. Забарвлення гематоксилином та еозином.

Рис. 3. Регенерат стегнової кістки щура з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом, 30 доба дослідження. Забарвлення толуїдиновим синім. Метахромазія в регенераті.

Рис. 4. Регенерат стегнової кістки щура з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю, 30 доба дослідження. Забарвлення толуїдиновим синім. Метахромазія в регенераті.

Рис. 5. Експресія CD-34*. А: експериментальна група з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом; Б: група тварин з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю.

Рис. 6. Експресія Ki-67*. А: експериментальна група з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом; Б: група тварин з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю.



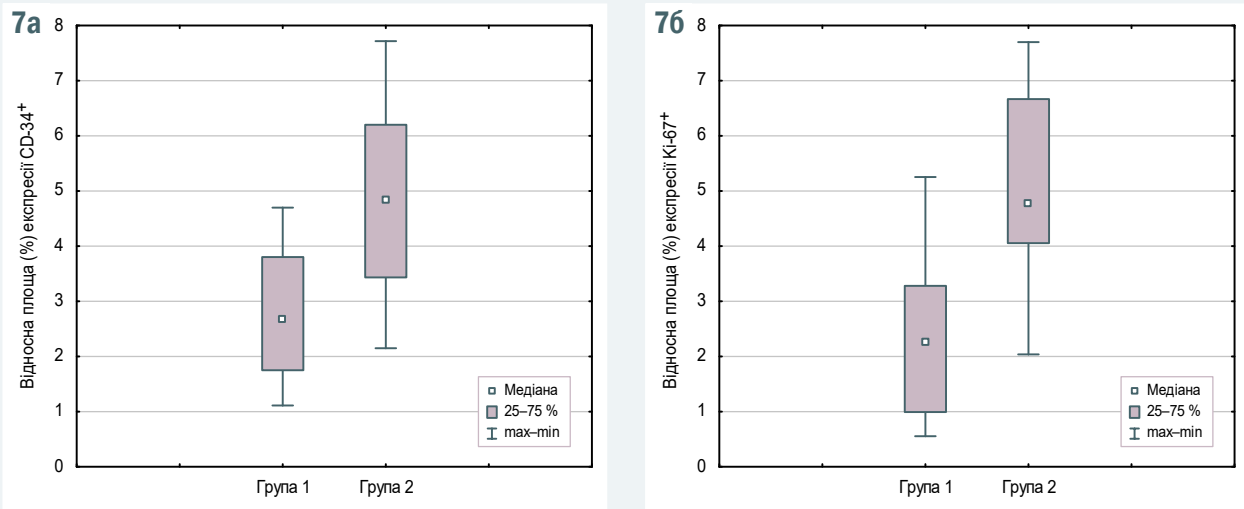


Рис. 7. Відносна площа (%) експресії CD-34⁺ (А) та Ki-67⁺ (Б), 30 доба дослідження. Група 1 – експериментальна група з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом; група 2 – тварини з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю.

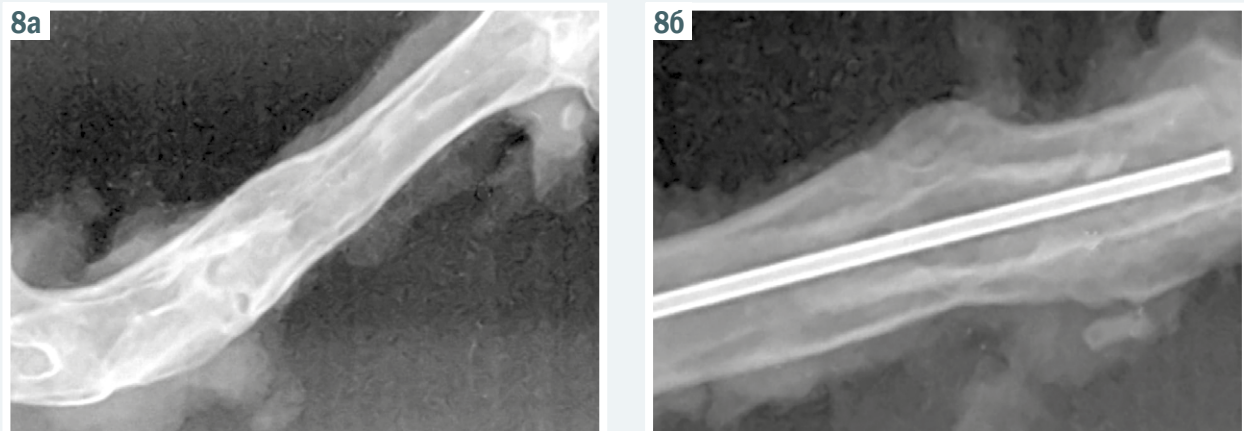


Рис. 8. Рентгенограма стегнової кістки щура експериментальної групи. Бічна проекція, 6 місяців після операції. А: група з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом; Б: група тварин з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю.

Під час гістологічного дослідження встановили, що кісткові уламки з'єднані тонкими трабекулами. Регенерат складається з грубоволокнистої тканини з осередками хондрогенної тканини, містить достатню кількість судин. У періостальній, інтермедіарній та ендостальній зонах регенерату визначили ділянки мінералізації з утворенням кісткової тканини, що має грубоволокнисту, а подекуди структуровану пластинкову будову. Кінці уламків повністю з'єднані за допомогою кісткових трабекул пластинчастої будови, що перекривають лінію перелому. Навколо місця, де знаходився імплант, сформована сполучнотканинна капсула. В групі тварин, у яких для остеосинтезу використали медичну сталь, виявили схожу морфологічну картину, проте регенерат складався з менш зрілої кісткової тканини. Уламки з'єднані за допомогою грубоволокнистої сполучної тканини з осередками мінералізації та структуризації волокон. Під час імуногістохімічного дослідження експресію маркерів CD-34⁺ і Ki-67⁺ здебільшого виявляли на клітинах кісткового мозку.

Через 12 місяців після оперативного втручання в обох групах спостереження місце перелому представ-

лене структурованою пластинчастою кістковою тканиною, що містила зрілі та молоді остеоцити, канали остеона з судинами. В одному препараті в регенераті виявили окремі ділянки хондріодної тканини. Імовірно, це зумовлене значним діастазом і зміщенням уламків у післяопераційному періоді. Навколо місця, де розміщувався імплант, сформована сполучнотканинна капсула. Подекуди визначали залишки композиту в тканині. Результати морфологічного дослідження відповідають стадії завершення перебудови первинного регенерату та реструктуризації кістки.

Обговорення

В останні 30 років різні вуглецеві біокомпозитні матеріали, що використовують для виготовлення імплантів і каркасів для фіксації кісток, все більше зацікавлюють лікарів із різних галузей медицини.

Дослідження низки авторів підтверджують ефективність застосування імплантів на основі вуглецевих біокомпозитних матеріалів під час лікування переломів кісток [8]. Такі композитні матеріали мають дуже хороші

механічні характеристики, їх можна використовувати і самостійно, і як каркас для інших матеріалів, як покриття для імплантів [9, 11]. Особливий інтерес викликають нові вуглецеві біокompatивні наноматеріали, що застосовують як 3D-бідруквані каркаси [14, 15].

Дані, що одержали в нашому дослідженні, показали прискорення темпів перебудови кісткового регенерату в групі щурів, де використали вуглець-вуглецевий композитний матеріал як імплант для інтрамедулярного остеосинтезу.

Встановили статистично значуще збільшення експресії відносної площі, яку займають CD-34⁺ судини в експериментальній групі тварин, де для інтрамедулярної фіксації стегнової кістки щурів застосували вуглець-вуглецевий композитний матеріал, порівняно з іншою групою тварин, у якій для інтрамедулярної фіксації кістки використали медичну сталь ($4,80 \pm 0,40$ – у групі композитного матеріалу, $2,80 \pm 0,30$ – в групі медичної сталі). Виявили також статистично вірогідне збільшення експресії ядерного маркера проліферації Ki-67* ($5,20 \pm 0,36$ – у групі з використанням композитного вуглець-вуглецевого композитного матеріалу, $2,48 \pm 0,32$ – у групі з використанням медичної сталі). Отже, вуглець-вуглецевий композитний матеріал чинить ангіогенний ефект у кістковому регенераті, що пришвидшує темпи остеоінтеграції та регенерації кістки.

Подібний ангіогенний та остеогенний ефекти встановили в інших дослідженнях на щурах з використанням композитного каркасу PLGA/TCP/Puerarin, а також у дослідженнях з використанням оксиду графену та графену як каркасів для регенерації кісток [1, 10, 12, 13].

Аналогічний стимулювальний остеогенний ефект у дослідженнях регенерації кісткової тканини з використанням нанокompatивних матеріалів на основі графену (in vivo) описали J. H. Lee et al. Автори встановили, що нанокompatивні матеріали rGO та hAp можуть не тільки стимулювати остеогенез MC3T3-E1 остеобластів, але й посилюють утворення нової кістки без виникнення реакції запальної відповіді [16].

Отже, результати нашого дослідження збігаються з даними досліджень (in vivo та in vitro) інших авторів, котрі вивчали ефективність використання сучасних біокompatивних матеріалів на основі вуглецю.

Висновки

1. В експериментальній групі тварин, де використали вуглець-вуглецевий композитний матеріал, прискорюються темпи утворення та перебудови кісткового регенерату внаслідок стимуляції росту судин, що підтверджено експресією ІГХ-маркерів.

2. У тварин, у котрих застосували вуглець-вуглецевий композитний матеріал, на 30 добу дослідження достовірно збільшувалася експресія ІГХ-маркера CD-34 в ендотелії судин.

3. У групі експериментальних тварин, де використали вуглець-вуглецевий композитний матеріал, на 30 добу дослідження вірогідно збільшилася експресія ІГХ-маркера Ki-67 в ендотелії судин і клітинах регенерату.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні дослідження біоінтеграції та регенерації

кістки з використанням вуглець-вуглецевих композитних матеріалів, вивченні співвідношення остеоцитів, остеобластів та остеокластів в регенераті, відносної площі та співвідношення окремих структур регенерату, а також дослідженні експресії маркерів колагенів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Морфологічні особливості перебудови кісток в умовах їх полісегментарного ушкодження та хірургічної корекції», держреєстрація № 0120U103164.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 18.02.2022

Після доопрацювання / Revised: 29.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 05.10.2022

Відомості про авторів:

Чорний В. В., асистент каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0902-7616](https://orcid.org/0000-0003-0902-7616)

Богданов П. В., канд. мед. наук, старший викладач каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1533-6370](https://orcid.org/0000-0002-1533-6370)

Information about authors:

Chornyi V. V., MD, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bohdanov P. V., MD, PhD, Senior Lecturer of the Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] New use for old drug: Local delivery of puerarin facilitates critical-size defect repair in rats by promoting angiogenesis and osteogenesis / H. Cao, L. Li, L. Li et al. *Journal of orthopaedic translation*. 2022. Vol. 36. P. 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.05.003>
- [2] An overview of graphene-based hydroxyapatite composites for orthopedic applications / M. Li, P. Xiong, F. Yan et al. *Bioactive materials*. 2018. Vol. 3, Iss. 1. P. 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.01.001>
- [3] Clinical translation and challenges of biodegradable magnesium-based interference screws in ACL reconstruction / Y. Luo, C. Zhang, J. Wang et al. *Bioactive materials*. 2021. Vol. 6, Iss. 10. P. 3231-3243. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.02.032>
- [4] 3D-printed NIR-responsive shape memory polyurethane/magnesium scaffolds with tight-contact for robust bone regeneration / Y. Zhang, C. Li, W. Zhang et al. *Bioactive materials*. 2021. Vol. 16. P. 218-231. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.12.032>
- [5] Biologically modified implantation as therapeutic bioabsorbable materials for bone defect repair / C. Li, H. Lv, Y. Du et al. *Regenerative therapy*. 2021. Vol. 19. P. 9-23. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2021.12.004>
- [6] Advanced biomaterials for repairing and reconstruction of mandibular defects / Q. Zhang, W. Wu, C. Qian et al. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*. 2019. Vol. 103. P. 109858. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109858>
- [7] Bioresorbable materials for orthopedic applications (Lactide and glycolide based) / B. Prabhu, A. Karau, A. Wood et al. *Orthopedic Biomaterials: Progress in Biology, Manufacturing, and Industry Perspectives*. Springer International Publishing. 2018. P. 287-344. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89542-0_13
- [8] Graphene-Based Nanocomposites as Promising Options for Hard Tissue Regeneration / Y. C. Shin, S. J. Song, S. J. Jeong et al. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018. Vol. 1078. P. 103-117. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0950-2_6
- [9] Review on carbon nanomaterials as typical candidates for orthopaedic coatings / S. Y. Bhong, N. More, M. Choppadandi, G. Kapusetti. *SN Applied Sciences*. 2019. Vol. 1. P. 76. <https://doi.org/10.1007/s42452-018-0082-z>

- [10] Eckhart, K. E., & Sydlík, S. A. (). Functional Graphenic Materials, Graphene Oxide, and Graphene as Scaffolds for Bone Regeneration / Z. M. Wright, A. M. Arnold, B. D. Holt et al. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. 2019. Vol. 5, Iss. 2. P. 190-209. <https://doi.org/10.1007/s40883-018-0081-z>
- [11] Graphene Oxides/Carbon Nanotubes–Hydroxyapatite Nanocomposites for Biomedical Applications / R. Barabás, E. de Souza Ávila, L. O. Ladeira et al. *Arabian Journal for Science and Engineering*. 2020. Vol. 45, Iss. 1. P. 219-227. <https://doi.org/10.1007/s13369-019-04058-4>
- [12] Cheng X., Wan Q., Pei X. Graphene Family Materials in Bone Tissue Regeneration: Perspectives and Challenges. *Nanoscale research letters*, 2018. Vol. 13, Iss. 1. P. 289. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2694-z>
- [13] Osteoblastic differentiation of stem cells induced by graphene oxide-hydroxyapatite-alginate hydrogel composites and construction of tissue-engineered bone / X. Li, J. Chen, Z. Xu et al. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2020. Vol. 31, Iss. 12. <https://doi.org/10.1007/s10856-020-06467-6>
- [14] In vitro characterization of 3D printed scaffolds aimed at bone tissue regeneration / J. C. Boga, S. P. Miguel, D. de Melo-Diogo et al. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. 2018. Vol. 165. P. 207-218. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.02.038>
- [15] 3D-printed bioceramic scaffolds with antibacterial and osteogenic activity / Y. Zhang, D. Zhai, M. Xu et al. *Biofabrication*, 2017. Vol. 9, Iss. 2. P. 025037. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aa6ed6>
- [16] Enhanced Osteogenesis by Reduced Graphene Oxide/Hydroxyapatite Nanocomposites / J. H. Lee, Y. C. Shin, S. M. Lee et al. *Scientific reports*. 2015. Vol. 5. P. 18833. <https://doi.org/10.1038/srep18833>
- Nanotubes–Hydroxyapatite Nanocomposites for Biomedical Applications. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 45(1), 219-227. <https://doi.org/10.1007/s13369-019-04058-4>
- [12] Cheng, X., Wan, Q., & Pei, X. (2018). Graphene Family Materials in Bone Tissue Regeneration: Perspectives and Challenges. *Nanoscale research letters*, 13(1), 289. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2694-z>
- [13] Li, X., Chen, J., Xu, Z., Zou, Q., Yang, L., Ma, M., Shu L., He Z., & Ye, C. (2020). Osteoblastic differentiation of stem cells induced by graphene oxide-hydroxyapatite-alginate hydrogel composites and construction of tissue-engineered bone. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 31(12). <https://doi.org/10.1007/s10856-020-06467-6>
- [14] Boga, J. C., Miguel, S. P., de Melo-Diogo, D., Mendonça, A. G., Louro, R. O., & Correia, I. J. (2018). In vitro characterization of 3D printed scaffolds aimed at bone tissue regeneration. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 165, 207-218. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.02.038>
- [15] Zhang, Y., Zhai, D., Xu, M., Yao, Q., Zhu, H., Chang, J., & Wu, C. (2017). 3D-printed bioceramic scaffolds with antibacterial and osteogenic activity. *Biofabrication*, 9(2), 025037. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aa6ed6>
- [16] Lee, J. H., Shin, Y. C., Lee, S. M., Jin, O. S., Kang, S. H., Hong, S. W., Jeong, C. M., Huh, J. B., & Han, D. W. (2015). Enhanced Osteogenesis by Reduced Graphene Oxide/Hydroxyapatite Nanocomposites. *Scientific reports*, 5, 18833. <https://doi.org/10.1038/srep18833>

References

- [1] Cao, H., Li, L., Li, L., Meng, X., Liu, Y., Cheng, W., Zhang, P., Gao, Y., Qin, L., & Wang, X. (2022). New use for old drug: Local delivery of puerarin facilitates critical-size defect repair in rats by promoting angiogenesis and osteogenesis. *Journal of orthopaedic translation*, 36, 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.05.003>
- [2] Li, M., Xiong, P., Yan, F., Li, S., Ren, C., Yin, Z., Li, A., Li, H., Ji, X., Zheng, Y., & Cheng, Y. (2018). An overview of graphene-based hydroxyapatite composites for orthopedic applications. *Bioactive materials*, 3(1), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.01.001>
- [3] Luo, Y., Zhang, C., Wang, J., Liu, F., Chau, K. W., Qin, L., & Wang, J. (2021). Clinical translation and challenges of biodegradable magnesium-based interference screws in ACL reconstruction. *Bioactive materials*, 6(10), 3231-3243. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.02.032>
- [4] Zhang, Y., Li, C., Zhang, W., Deng, J., Nie, Y., Du, X., Qin, L., & Lai, Y. (2021). 3D-printed NIR-responsive shape memory polyurethane/magnesium scaffolds with tight-contact for robust bone regeneration. *Bioactive materials*, 16, 218-231. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.12.032>
- [5] Cao, H., Li, L., Li, L., Meng, X., Liu, Y., Cheng, W., Zhang, P., Gao, Y., Qin, L., & Wang, X. (2022). New use for old drug: Local delivery of puerarin facilitates critical-size defect repair in rats by promoting angiogenesis and osteogenesis. *Journal of orthopaedic translation*, 36, 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.05.003>
- [6] Zhang, Q., Wu, W., Qian, C., Xiao, W., Zhu, H., Guo, J., Meng, Z., Zhu, J., Ge, Z., & Cui, W. (2019). Advanced biomaterials for repairing and reconstruction of mandibular defects. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 103, 109858. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109858>
- [7] Prabhu, B., Karau, A., Wood, A., Dadsetan, M., Liedtke, H., & DeWitt, T. (2018). Bioresorbable materials for orthopedic applications (Lactide and glycolide based). In *Orthopedic Biomaterials: Progress in Biology, Manufacturing, and Industry Perspectives* (pp. 287-344). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89542-0_13
- [8] Shin, Y. C., Song, S. J., Jeong, S. J., Kim, B., Kwon, I. K., Hong, S. W., Oh, J. W., & Han, D. W. (2018). Graphene-Based Nanocomposites as Promising Options for Hard Tissue Regeneration. *Advances in experimental medicine and biology*, 1078, 103-117. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0950-2_6
- [9] Bhong, S. Y., More, N., Choppadandi, M., & Kapusetti, G. (2019). Review on carbon nanomaterials as typical candidates for orthopaedic coatings. *SN Applied Sciences*, 1, 76. <https://doi.org/10.1007/s42452-018-0082-z>
- [10] Wright, Z. M., Arnold, A. M., Holt, B. D., Eckhart, K. E., & Sydlík, S. A. (2019). Functional Graphenic Materials, Graphene Oxide, and Graphene as Scaffolds for Bone Regeneration. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 5(2), 190-209. <https://doi.org/10.1007/s40883-018-0081-z>
- [11] Barabás, R., de Souza Ávila, E., Ladeira, L. O., António, L. M., Tötös, R., Simeđu, D., Bizo L., Cadar, O. (2020). Graphene Oxides/Carbon