

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**  
**ДУ «ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ**  
**ІМ. АКАД. А.П. РОМОДАНОВА НАМН УКРАЇНИ»**

На правах рукопису

**НАХАБА ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК: 616.714-089.844-089.168.1-06-092.9

**ВІДСТРОЧЕНА КРАНІОПЛАСТИКА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ**  
**ДЕФЕКТІВ ЧЕРЕПА (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

14.01.05 — нейрохірургія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
БІЛОШИЦЬКИЙ ВАДИМ ВАСИЛЬОВИЧ  
доктор медичних наук

Київ — 2017

<b>ЗМІСТ</b>	Стор.
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b>	5
<b>ВСТУП</b>	6
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	13
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	35
2.1. Загальна характеристика спостережень	35
2.2. Характеристика експериментальних груп другої серії дослідження	40
2.2.1. Група 1 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із екстракорпоральним збереженням кісткового клаптя після видалення великого фрагменту склепіння черепа	41
2.2.2. Група 2 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із інтракорпоральним збереженням видаленого великого фрагменту склепіння черепа у підшкірній жировій клітковині передньої черевної стінки та із розміщенням поліетиленових прокладок між твердою мозковою оболонкою і lamina vitrea черепа, а також між окістям черепа і galea aroneurotica m.occipitofrontalis у проекції операційної рани	46
2.2.3. Група 3 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із інтракорпоральним збереженням видаленого великого фрагменту склепіння черепа (кісткового клаптя) у підшкірній жировій клітковині передньої поверхні стегна та із розміщенням поліетиленових прокладок між твердою мозковою оболонкою і lamina vitrea черепа, а також між окістям черепа і galea aroneurotica m.occipitofrontalis у проекції операційної рани	48
2.2.4. Група 4 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із краніопластикою дефекту черепа протакриловим імплантатом	50
2.2.5. Група 5 — проведення великоклаптевої краніотомії у	51

щурів із краніопластикою дефекту черепа титановою пластинкою	
2.2.6. Група 6 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із краніопластикою дефекту черепа металокерамічним нанокompозитним імплантатом	53
2.2.7. Група 7 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із краніопластикою дефекту черепа титановою пластинкою, обгорнутою металокерамічним нанокompозитним матеріалом	55
2.2.8. Група 8 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із одномоментною краніопластикою дефекту черепа власним кістковим клаптем (контрольна група)	58
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ</b>	60
3.1. Характеристика екстра- та інтракорпорального консервування аутотрансплантатів кісток склепіння черепа (перша серія експериментів)	60
3.2. Характеристика відстроченої краніопластики дефектів склепіння черепа трансплантатами біологічного та небіологічного походження (друга серія експериментів)	75
3.3. Мультиспіральні комп'ютерно-томографічні дослідження черепа у експериментальних групах 5–8 другої серії експериментів	79
3.3.1. Контрольна група 8 — аутотрансплантація кісткового клаптя склепіння черепа на місце дефекту черепа	79
3.3.2. Додаткова група порівняння МСКТ дослідження — закриття дефекту черепа лише окістям без повернення кісткового клаптя на його місце	80
3.3.3. Відстрочена краніопластика дефекту черепа перфорованою титановою пластинкою	82
3.3.4. Відстрочена краніопластика дефекту черепа металокерамічним нанокompозитом	83

3.3.5. Відстрочена краніопластика дефекту черепа перфорованою титановою пластинкою, обмашеною металокерамічним нанокompозитом	84
3.4. Патоморфологічні дослідження у експериментальних групах 5–7 (другої серії експериментів) із заміщенням дефекту черепа матеріалами небіологічного походження (протакрилом, титаном, нанокompозитною металокерамікою, та нанокompозитною металокерамікою на титановому каркасі)	86
3.4.1. Опис макропрепаратів	86
3.4.2. Характеристика мікропрепаратів	89
<b>ПІДСУМОК</b>	102
<b>ВИСНОВКИ</b>	111
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b>	113
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	114

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

**ДКСЧ** — дефекти кісток склепіння черепа

**ДЧ** — дефекти черепа

**КП** — краніопластика

**МСКТ** — мультиспіральна комп'ютерна томографія

**ТМО** — тверда мозкова оболонка

**ТЧ** — трепанація черепа

**ЧМТ** — черепно-мозкова травма

**BV %** — відносний обсяг кісткової тканини

## ВСТУП

### Актуальність теми

Проблема лікування ушкоджень та аномалій кісток склепіння черепа в останні десятиріччя набуває особливого значення, що насамперед зумовлено стійким зростанням травматизму. Зокрема це стосується кількості травм, отриманих під час бойових дій, у структурі яких значне місце посідає черепно-мозкова травма (ЧМТ) [98, 114, 132, 166, 206, 244]. Високий рівень смертності та інвалідизації постраждалих з ЧМТ, серед яких переважає найбільш працездатна частина населення, особи молодого і середнього віку, є відмітною рисою цієї патології [54, 144, 152, 176, 264].

Накопичений до теперішнього часу значний експериментальний і клінічний матеріал свідчить, що дефекти кісток склепіння черепа, які є однією з причин інвалідності пацієнтів після операцій з приводу травм та іншої патології черепа й головного мозку, незалежно від етіології, величини і локалізації, кістковою тканиною самостійно не закриваються [53, 94, 112, 206, 245]. Вони зазвичай заміщуються сполучно-тканинним рубцем, зрощеним із твердою мозковою оболонкою, окістям та шкірою. Лише в окремих випадках невеликі дефекти черепа у дітей заміщаються новоутвореною кістковою тканиною [79, 170, 200, 212]. Повсякденні потреби медичної практики диктують необхідність подальшого пошуку і розробки в експерименті та клініці методик усунення дефектів кісток склепіння черепа.

Незважаючи на велику кількість модифікацій способів закриття дефектів черепа різними матеріалами, що застосовувалися багатьма авторами, відзначається, що наявні способи краніопластики мають певні недоліки, які обмежують їх використання. Відтак, багато питань краніопластики, зокрема проблема вибору оптимального в конкретних клінічних умовах матеріалу, залишаються суперечливими [159, 175, 177, 200, 206, 233, 237, 249].

Заміщення дефектів склепіння черепа в разі збереження фрагментів

власних кісток пов'язане з питаннями збереження кісткового клаптя з метою аутотрансплантації. До теперішнього часу дані наукових публікацій, пов'язаних зі способами зберігання трансплантатів і часом проведення краніопластики, є неоднозначними [19, 101, 206, 216, 244].

Нагальним залишається питання вибору оптимального матеріалу, що забезпечує кращі результати і меншу кількість ускладнень у конкретних клінічних умовах. Одним з методичних підходів для вирішення завдань краніопластики є використання різних імплантатів як біологічного, так і небіологічного походження [38, 188, 202, 206, 275].

Вивчення і розуміння процесів «остеоінтеграції», що забезпечують стабільність імплантату і його механічну міцність та забезпечують герметичність черепа, є необхідним для обґрунтування методики використання різних трансплантатів при проведенні відстроченої краніопластики. На сьогоднішній день науково обґрунтованих експериментальних порівняльних досліджень використання різних імплантатів небагато [202].

Таким чином, актуальною є необхідність оцінки нових модифікацій відстроченої краніопластики з використанням різних матеріалів біологічного та небіологічного походження, порівняння різних методів консервації видаленого під час краніотомії кісткового клаптя, аналіз вибору пластичного матеріалу на основі його біодоступності та біосумісності, з урахуванням особливостей розвитку остеогенезу у ділянці трансплантації, що і є предметом цього дослідження.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційне дослідження виконане в ініціативному порядку на базі ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

**Мета роботи:** порівняльне вивчення різних способів відстроченої краніопластики, підходів до використання різноманітних трансплантатів

біологічного і небіологічного походження, морфологічних показників стану кісткової тканини при відстроченій краніопластиці в експерименті.

**Завдання дослідження:**

1. Удосконалити спосіб моделювання формування дефектів черепа шляхом великоклаптевої краніотомії в щурів, який дозволить оцінювати ефективність експериментальних методів краніопластики.

2. Провести оцінку ефективності краніопластики (консолідації і остеointegraції трансплантату) в експерименті.

3. Оцінити ефективність різних способів збереження кісткового ауто трансплантата (заморожування, імплантація до підшкірної жирової клітковини різних ділянок тіла *in vivo*) для подальшої відстроченої краніопластики.

4. Оцінити результати відстроченої краніопластики аутокісткою, збереженою в різний спосіб (консолідацію й остеointegraцію трансплантатів).

5. Оцінити результати відстроченої краніопластики матеріалами небіологічного походження (протакрил, титанова пластинка, металокераміка, металокераміка на титановому каркасі); оцінити консолідацію й остеointegraцію трансплантатів.

6. Обґрунтувати доцільність подальшого випробування матеріалів біологічного й небіологічного походження в клініці на основі одержаних у ході експериментального дослідження даних про їх переваги та недоліки.

**Об'єкт дослідження** — післяопераційні дефекти черепа.

**Предмет дослідження** — відстрочена краніопластика із використанням трансплантатів біологічного і небіологічного походження в експерименті.

**Методи дослідження:** експериментально-хірургічний (моделювання



кісткового дефекту), хірургічний (відстрочена краніопластика), оцінка загального і неврологічного стану щурів, морфологічний (гістологічне і морфометричне дослідження), радіологічний (мультиспіральна комп'ютерна томографія), статистичний.

Усі досліді на тваринах були схвалені Комітетом з біоетики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» і проводилися в суворій відповідності до чинного нормативного документа «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р.) та згідно з правилами Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Удосконалено експериментальну модель формування дефекту черепа шляхом великоклаптевої краніотомії в щурів, яка дозволяє ефективно оцінювати методи краніопластики.

Проведено порівняння ефективності різних способів збереження кісткового аутотрансплантата для подальшої відстроченої краніопластики.

Розроблено і впроваджено комплексну оцінку ефективності краніопластики (консолідації і остеointegraції трансплантату) в експерименті, що включає морфологічне і мультиспіральне комп'ютерно-томографічне дослідження при різних способах відстроченої краніопластики.

Проведено експериментальне порівняльне дослідження ефективності краніопластики (консолідації і остеointegraції трансплантату) із використанням різноманітних трансплантатів біологічного (аутокістка) й небіологічного (протакрил, титан, металокераміка, металокераміка на титановому каркасі) походження.

Доведено, що, за наявності збереженого кісткового клаптя, аутокраніопластика є найбільш ефективним способом відстроченої

краніопластики, а кращим способом зберігання трансплантата — його заморожування.

Доведено, що, за відсутності збереженого кісткового клаптя, використання сучасних матеріалів (металокерамічні імплантати, металокерамічні імплантати на титановому каркасі) супроводжується остеогенезом різного ступеня виразності, формуванням зон регенерації, забезпечує герметизацію черепа та не пригнічує репаративні процеси.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Удосконалено експериментальну модель формування дефекту черепа шляхом великоклаптевої краніотомії у щурів (патент України на корисну модель № 51853, від 10.08.10 р.). Ця модель є адекватною для подальшого дослідження результатів відстроченої краніопластики в експерименті.

Експериментально досліджено переваги та недоліки різних матеріалів біологічного й небіологічного походження, які використовуються для краніопластики, а також різних способів збереження кісткового клаптя, що дає підставу обґрунтованого вибору найбільш оптимального матеріалу, в тому числі в умовах конкретної клінічної ситуації (патент України на корисну модель № 112695, від 26.12.16 р., патент України на корисну модель № 112696, від 26.12.16 р.).

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в роботу лабораторії експериментальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Результати роботи слугують підґрунтям для подальшого випробування й впровадження сучасних матеріалів для краніопластики в клініці.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертація є самостійним науковим дослідженням автора. Здобувачем

самостійно виконані всі хірургічні втручання. Самостійно виконано патентно-інформаційний пошук та проведено аналіз літератури з теми дослідження, проведено аналіз неврологічних, радіологічних та патоморфологічних даних, проведений статистичний аналіз отриманих результатів.

Спільно з науковим керівником д.мед.н. Білошицьким В.В. сформульовані мета та основні завдання дослідження, проаналізовано результати і зроблено висновки.

Здобувачем самостійно оформлені та написані всі розділи дисертації.

### **Апробація результатів дослідження**

Основні положення дисертації були викладені на: конференції «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2009), конференції «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2010), конференції «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2011), конференції «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2013), VI Міжнародному медичному форуму «Інновації в медицині — здоров'я нації» (Київ, 2015), 15th Interim Meeting of the World Federation of Neurosurgical Societies (Rome, Italy, 2015).

Апробація дисертації відбулася на засіданні Вченої ради ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» 15 липня 2016 р., протокол №18.

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 16 наукових друкованих робіт, з яких 7 статей у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, у тому числі 3 — у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз, 3 патенти України на корисну модель, 6 тез доповідей на конгресах, з'їздах, конференціях.

## **Структура та обсяг дисертації**

Дисертація складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», одного розділу власних досліджень, підсумку, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатку. Робота викладена на 143 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 68 рисунками, містить 4 таблиці. Список використаних літературних джерел складається з 276 посилань, з них 147 кирилицею та 129 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Найпоширенішою формою нейрохірургічної патології є черепно-мозкова травма (ЧМТ) [42, 100, 103, 117, 126, 206].

У всьому світі відзначається зростання травматизму, в структурі якого значне місце відводиться ЧМТ, яка тягне і величезні економічні витрати, визначаючи значимість лікування травматичних пошкоджень і аномалій плоских кісток склепіння черепа [115, 138, 152].

Частота ЧМТ становить 1,8–5,4 на 100 000 населення за даними ВООЗ [227]. Щорічно вона збільшується на 2%. Тільки в США ЧМТ виникає у 1.6 млн. постраждалих, 260 000 з них госпіталізують, 60 000 — помирає, 85 000 — встановлюють інвалідність [227]. Частота ЧМТ в Україні в середньому становить 2,3–6 проміле, в середньому 4,2 проміле, тобто близько 200 тис. осіб на рік, близько 1 млн встановлюють інвалідність внаслідок ЧМТ [144].

За даними Живолупова С.А. з співавторами, (2009) у 50–90% хворих після травми головного мозку зберігаються неврологічні симптоми або формуються нові неврологічні синдроми, які у 45% з них є причиною інвалідизації [43]. Лихтерман Л. Б. з співавт. [63] вказує, що частота наслідків ЧМТ, які потребують хірургічного лікування, становить 15–18 хворих на 100 000 населення. Пацієнти з тяжкою ЧМТ, що ускладнилася внутрішньочерепними гематомами і потребує трепанації черепа, складають за різними даними від 18,5% до 44% [65]. До 40% інвалідів складають пацієнти, які мають трепанаційні дефекти [87].

Зростання військових конфліктів також викликає різке зростання числа хворих з дефектами черепа (ДЧ), обумовлюючи пошук нових ідей і наукомістких лікувальних технологій, які повинні використовуватися при реконструкції кісток склепіння черепа [119, 132, 176, 232, 240, 270].

Проблема пластичного закриття посттравматичних дефектів кісток склепіння черепа (ДКСЧ), твердої мозкової оболонки (ТМО) і відновлення

цілісності склепіння черепа — є одним з найбільш затребуваних розділів нейрохірургії [3, 7, 206, 207].

При проведенні відновного лікування оптимальним є усунення або повна компенсація ушкодження, а при наявності трепанаційного дефекту у хворих з наслідками тяжкої ЧМТ патогенетичну терапію слід починати з його пластичного закриття [10].

Постійне стійке зростання нейроонкологічної патології і поширення судинної патології також призводить до збільшення числа трепанацій [10, 221, 266]. За минулий час питанням пошуку вирішення проблем краніопластики (КП) присвячена велика кількість робіт. [5, 8, 53, 75, 80, 102, 103, 140, 160, 192, 202].

Накопичені до теперішнього часу експериментальний і клінічний матеріал свідчить про те, що здатність до регенерації кісток черепа знижується у вищих тварин [36, 37] внаслідок особливостей типу обміну речовин в організмі, властивостей тканинних білків, будови та остеогенних властивостей ендоста і периоста, що містять остеобластичні елементи [45,79].

Доведено, що здатність до регенерації кісток склепіння черепа у ссавців залежить від їх виду і віку [107, 116]. Встановлено, що в регенерації покривних кісток черепа у кроликів, щенят та інших тварин, у яких збереглась здатність до регенерації кісток черепа, велику роль відіграє ТМО, без якої кістка не відновлюється, що було підтверджено і іншими дослідниками [57]. Окістя теж сприяє відновленню кісток черепа, але регенерація може відбуватися і без нього. Стара кістка також може відновлюватися, але її регенераційна здатність перебуває в прямій залежності від щільності, ступеня руйнування, а також вимивання вапняних солей [106].

З літератури відомо, що відновлення тканин при переломах кісток черепа у дорослих людей йде дуже повільно, а іноді не відбувається. У дітей же тріщини і лінійні переломи при відсутності зсуву зникають безслідно, проте і у них можливі тривале (до 2–3 років) існування лінії тріщини і навіть розвиток остеолізу з утворенням дефекту кістки [4, 159, 224].

Вивчення кісток черепа за допомогою багатопроєкційної і контактної рентгенографії, прицільної рентгенографії із застосуванням феномена паралакса, рентгенографії з прямим збільшенням зображення і томографії дозволило І. І. Камалову встановити, що при переломах кісток склепіння черепа кісткова консолидація протягом 2 років спостерігається тільки у  $9,7 + 4,1\%$  хворих, через 6–10 років — у  $56,6 \pm 6,8\%$ , навіть за наявності тільки тріщин черепа [55, 56].

Клінічними і експериментальними дослідженнями доведено, що ДКСЧ, які часто є єдиною і найбільш частою причиною інвалідності пацієнтів після операцій з приводу травм та іншої патології голови [26, 90], незалежно від етіології, величини і локалізації, самостійно кістковою тканиною не закриваються [52, 94, 112]. Вони зазвичай заміщуються сполучнотканинним рубцем [48, 116], зрощеним із ТМО, окістям, шкірою [53, 79], іншими тканинами. Лише в окремих випадках невеликі дефекти у дітей заміщуються новоствореною кістковою тканиною [49, 52]. При спонгіозному типі будови кістки це відбувається через 3–4,5 міс, а при компактному — через 6–7 міс [47].

Незважаючи на численні спроби, до теперішнього часу не виявлено всі причини, за якими кісткові дефекти в черепі самостійно не заміщаються регенеруючою кістковою тканиною. Цей факт намагалися пояснити тим, що краї ДКСЧ огортаються щільним сполучнотканинним рубцем із бідною судинною мережею, який перешкоджає росту по площині кістки, а також відсутністю стику країв дефекту, пульсаторними рухами мозку і мозкової рідини. На думку авторів, не останню роль у зниженні регенераційної здатності кісток черепа грає їх розташування у ділянці, бідній на м'язові тканини і судини [91]. Інші дослідники [62] також вказують, що шкірно-оболонково-мозковий рубець, що розвивається в дефекті, відіграє негативну роль в регенерації кісток склепіння черепа. Рубець, стягуючи краї кістки, порушує васкуляризацию, що веде до зниження гемо- та ліквородинаміки.

В експериментальну розробку методів заміщення дефектів кісток

склепіння черепа істотний внесок зробили Л. В. Полежаєв і співробітники керованої ним лабораторії (1956–1982) [106, 107, 108, 109, 110, 111, 112]. В їх роботах переконливо доведена можливість, при створенні певних умов, повноцінного відновлення кісток склепіння черепа [109,110]. Було запропоновано чотири нові біологічні методи заміщення ДЧ у тварин (мишей, щурів, собак) і у людини. Перший з них — метод трансплантації ембріональних закладок черепа тварин того ж виду [109, 112]. У проведених експериментах трансплантати розкладалися і спонукали місцеві тканини до новоутворення кістки. У клінічних умовах метод дав позитивний ефект [96], особливо у дитячому віці [18], проте він не знайшов поширення через неможливість отримання достатньої кількості трансплантаційного матеріалу і труднощів, пов'язаних із заготівлею, зберіганням і транспортуванням трансплантатів. Другий метод, запропонований для заміщення ДКСЧ, заснований на зміні обміну речовин. Після видалення ділянки черепної кістки в організмі тварин (щури, собаки, вівці) створювали надлишок вітамінів D і A, а також молочнокислого кальцію. В результаті відбувалося новоутворення кістки в області дефекту [109, 124].

Найбільш простим і ефективним методом заміщення ДЧ, застосовуваним і в клінічних умовах, вважається метод деструкції [109], що полягає в наступному: після видалення фрагменту черепної кістки в дефект на ТМО врівень з поверхнею кістки поміщають стружки із ауто — і аллокістки, а в подальшому отримують повноцінну кістку [25,111].

Застосування цього методу для стимуляції регенерації кісток черепа Л.В. Полежаєв обґрунтовує тим, що будь-який процес репаративної регенерації визначається руйнуванням і дедиференціюванням тканини і що різке посилення цих явищ може привести до відновлення втраченої регенераційної здатності органів і тканин у тварин (1977, 1980). При цьому автор виходить з наступних передумов: після видалення шматків кістки із склепіння черепа у дорослих мишей, щурів і собак по краям дефекту спостерігаються деякі ознаки кісткоутворення, що пов'язано із наявністю продуктів розпаду кістки,



і цей процес можна посилити; руйнування і дедиференціювання тканин є необхідною умовою для регенерації кінцівок і, ймовірно, інших органів у безхвостих амфібій і інших хребетних; деструкція основних тканин кінцівки мезодермального походження у аксолотлів не перешкоджає регенерації цих органів.

В ході експериментів кісткові стружки розчинялися і в області ДЧ виникали острівці новоствореної кісткової тканини, які поступово зливалися один з одним і з краями старої кістки, повністю закриваючи ділянку дефекту. Через рік у всіх випадках дефект заповнювався новоствореною кістковою тканиною [111]. Кращі результати отримані при застосуванні свіжих стружок аутокістки [110, 112]. Відзначено, що регенерація йде і при відсутності окістя, але не відбувається без ТМО [59, 85, 86, 89].

Закриття кісткового ДЧ, відновлення анатомічних взаємовідносин мозку і його оболонок є неодмінною умовою відновлення порушених функцій мозку [200, 212]. При цьому важливо, щоб закриття дефекту було повним із поліпшеними косметичним ефектом і функціональними результатами, і, як показано у деяких роботах, попереджало би виникнення неврологічних ускладнень, перш за все епісиндрому [243, 249, 258, 263].

Ряд авторів вважають, що показанням для КП є наявність кісткового ДЧ розміром не менше 3x4 см, розташованого в ділянках, не прикритих м'язами [74, 134]. А.Н. Коновалов та Л. Б. Ліхтерман вказують площу кісткового дефекту понад 6см<sup>2</sup>, як показання до хірургічної герметизації порожнини черепа [65], а також синдром «трепанованого черепа»; кістковий дефект площею понад 6 см; посттравматичну епілепсію [191, 252].

Роль судинного фактору в клінічній картині посттравматичних ДЧ необхідно враховувати при використанні різних методик КП, що дозволяють поліпшити церебральну гемодинаміку на 15–30%. Цей факт, на думку ряду авторів, може служити прямим показанням до пластики ДЧ, особливо для пацієнтів з вираженим неврологічним дефіцитом [137, 193, 219, 220, 262].

Протипоказаннями до проведення КП є: важкий стан хворого із

вираженими розладами вітальних функцій, набряк і набухання мозку з пролабуванням його у кістковий дефект, значне (понад 200 мм вод. ст. у горизонтальному положенні хворого) і тривале підвищення внутрішньочерепного тиску, наявність ліквореї, невидалені чужорідні тіла і кісткові уламки, поренцефалія, наявність інфекційного вогнища або розвиток запального процесу, особливо рецидивуючого всередині і поза черепом, при великому скальпованому дефекті м'яких тканин черепа, коли немає можливості наглухо зашити шкірну рану, поєднання ушкоджень кісток склепіння черепа і його повітроносних пазух [8, 64, 141, 156, 168, 174].

Клінічна картина при посттравматичних кісткових ДЧ, що включає як симптом дегерметізацію черепа так і симптомокомплекс ушкоджень мозку, включаючи декомпенсований психоорганічний синдром, як одне з протипоказань до КП, найбільш часто зустрічається у відновній хірургії посттравматичних ДЧ. [41, 64, 177, 180]. Лікувальна тактика визначення термінів хірургічного закриття ДКСЧ визначається тяжкістю стану хворого, ступенем регресу загальнономозкових і вогнищевих симптомів, станом черепно–мозкової рани [16, 100, 103, 126, 134, 185, 206].

Дані літератури щодо термінів КП неоднозначні. Так, ряд авторів за термінами поділяють КП на первинну (проводиться як завершальний етап первинної хірургічної обробки при ЧМТ), первинно–відстрочену (заміщення дефектів, розпочате в терміни від 1–2 діб до 2 тижнів з моменту первинної хірургічної обробки рани), ранню (у терміни від 15 днів до 2 міс після травми) та пізню (пізніше 2 міс) [65]. В окремих джерелах первинно–відстроченою КП називають операцію, виконану протягом перших чотирьох місяців після травми [121]. Залежно від термінів оперативного втручання розрізняють первинну (у строк до 2 днів після травми), первинно-відстрочену (до 2 тижнів після травми), ранню (до 2 міс) і пізню (понад 2 міс) пластику ДКСЧ. Ряд авторів обговорюють терміни проведення реконструктивних операцій на черепі [87, 93, 177].

Рання КП здійснюється до 2–х місяців після травми. До цього часу

зазвичай створюються умови для проведення пластичного закриття ДКСЧ. При операції в цей період виявляється досить виражений спайковий процес [11]. Пізня КП повинна проводитися не пізніше 6–12 міс після травми, якщо відсутні протипоказання. У більшості хворих терміни її проведення визначаються в кожному конкретному випадку. Протипоказанням до неї можуть бути: вибухання мозку у кістковий дефект, виявлені у порожнині черепа сторонні тіла, виражені психічні порушення, тривалі запальні зміни з боку шкірних покривів голови [78].

Питання необхідності і можливості первинного пошарового закриття травматичних ДКСЧ є дискусійним [8, 175].

Лікувальною тактикою ряду авторів є необхідність проведення ранніх пластичних операцій з метою попередження формування грубого оболонково-мозкового рубця в умовах дегерметизованого черепа, що призводить до деформації мозку і порушення гемо- та ліквороциркуляції, атрофії і епілептичних нападів [9, 170]. Ранній регрес неврологічної симптоматики у пацієнтів із тяжкою ЧМТ дозволяє також проводити первинно-відстрочену КП у більшості випадків [41].

Деякі автори вважають, що сучасна ефективна антибіотикотерапія і протинабрякова терапія дозволяють також проводити КП у період первинного перебування хворого у стаціонарі, навіть якщо вона не виконана при первинній хірургічній обробці черепно-мозкової рани [28, 88, 156, 202, 215, 231].

Всі види краніопластичних операцій мають як захисний, так і косметичний ефект, що у свою чергу визначає психосоматичний статус пацієнта [248, 263, 180].

Різні матеріали використовували для реконструкції ДЧ. Ідеальний матеріал для КП повинен володіти: 1) рентгенопроникністю, 2) стійкістю до інфекцій, 3) непровідністю тепла або холоду, 4) стійкістю до біомеханічних процесів, 5) конгруентністю до країв ДЧ, 6) бути недороговартісним і 7) бути готовим до використання [150, 154, 169, 250, 251, 274].

Для КП можуть бути використані багато видів матеріалів, однак, заміна аутологічним кістковим клаптем із використанням раніше видаленого кісткового клаптя виконується традиційно [182, 190, 206].

D. Ferguson та співавт. (1987) [164] з метою з'ясування доцільності застосування морфогенетичного білка кістки (МБК) для стимуляції загоєння ДКСЧ досліджували вплив частково очищеної фракції МБК на остеогенез в зоні трепанаційного отвору діаметром 20 мм в черепі мавп. Через 16 тижнів дефекти, оброблені МБК (в комплексі іншими нерозчинними неколагеновими білками кісткового матриксу), містили активно зростаючу кістку, в контролі — лише фіброзну тканину.

S. A. Oklund і співавт. (1986) [245] показали, що у дорослих собак ДЧ більше 17 мм самостійно не закриваються. Автори провели порівняльні експерименти і довели, що використання нових кісткових аутотрансплантатів склепіння черепа краще нежиттєздатних імплантатів за відсотком заповнення дефекту та площі нової кортикальної кістки. При використанні заморожених аутотрансплантатів заміщення дефекту кістки досягало 75% від загальної ефективності свіжих аутотрансплантатів, і 50% від загальної ефективності антигенекстрагованих, аутолізованих, частково демінералізованих ауто- і аллотрансплантатів. Додавання свіжої губчастої кістки до алотрансплантатів не зменшувало терміни відновлення. Дослідники вважають, що найбільший внесок у регенерацію кісток черепа вносять диплоїдні елементи реципієнта, менший — окістя і ТМО. Частково демінералізовані трансплантати склепіння черепа собаки піддавалися резорбції, не діючи у якості основи для утворення нової кістки.

L. E. Dahners і співавт. (1984) [149], провівши експерименти із застосуванням для закриття ДКСЧ аутогенного гребня клубової кістки, гідроксиапатиту, колагену або заморожених ліофілізованих кортикальних алотрансплантатів, прийшли до висновку, що дефекти гоїлися значно краще при застосуванні аутотрансплантатів, ніж контрольні — без пластики. При імплантації гідроксиапатиту, колагену або заморожених ліофілізованих

кортикальних аллотрансплантатів загоєння істотно не відрізнялося від контрольних дослідів. Використання демінералізованого матриксу алотрансплантату давало такий само результат, що і застосування аутогенного гребня клубової кістки.

Ряд авторів також виконали експерименти з метою вивчення можливості заміщення ДКСЧ кістковим матриксом, кістковим мозком, імплантатами колагену [257], пористим гідроксиапатитом [214], намагалися стимулювати остеогенез суспензією первинної культури ембріональних кістковомозкових клітин при ранах кісток склепіння черепа [139], відновити цілісність кістки при дефектах за допомогою білкової фракції бичачої кістки у макак резусів [167], вивчали роль ТМО і окістя в регенерації кісток черепа [22, 34, 37, 45].

Н. Д. Лейбзон (1958, 1959) [81] в експериментах з експлантатами показав, що навколо експлантату утворюється капсула, що зростається із корою головного мозку, якщо не відновлена ТМО. Крім того, автор провів експерименти на собаках, яким заміщав ДКСЧ трупним ребровим хрящем, що зберігався в розчині Рінгера протягом 10 днів — 3 років, і встановив, що при цьому хрящ зберігає свою структуру. Трансплантат піддавався повільному розсмоктуванню і заміщенню новою кістковою тканиною. Подразнювальним чинником, що сприяє диференціюванню клітин грануляційної тканини у клітини кісткової тканини, були, на думку автора, продукти розсмоктування хрящової тканини, що впливають на оточення грануляційної тканини. Н. Д. Лейбзон відзначав, що трупний хрящ «поводиться» як чужорідне тіло, яке піддається повільному розсмоктуванню. Осифікація регенерату настає через 1–1,5 року.

Л. І. Никошин (1974) [94, 95] у дослідях на собаках проводив аутопластику дефектів розміром від 2,5 до 7 см із компресією на стику трансплантата і ложа реципієнта, використовуючи у якості трансплантата фрагмент клубової кістки, ребра, кістки черепа. Оскільки, на думку автора, сила і характер компресії значення не мають, а важливий лише сам факт зтиснення, він використовував принцип компресійного остеосинтезу в

зміненому вигляді, з урахуванням пружності кісток склепіння черепа. Для цього декілька збільшений в порівнянні з дефектом аутотрансплантат вставляв у дефект щільно із додаванням деякого зусилля, до повної нерухомості і точного зіставлення з краями дефекту. Вже на ранніх термінах після операції встановлювався тісний зв'язок трансплантата із краями дефекту, а через 10 днів наступала міцна фіксація трансплантата в дефекті. Кістка піддавалася перебудові із одночасною заміною новоствореною кісткою. При поганому контакті трансплантата із кісткою черепа зв'язок їх здійснювався за допомогою сполучної тканини. Рентгенологічні спостереження підтвердили збереження щільності трансплантата майже в усі терміни спостереження.

У подальшому Н. М. Мрасов и Л. И. Никошин (1985) [92] показали, що при трансплантації із компресією 60 кг аллокістки, консервованої в 0,5% розчині формаліну протягом 1 міс, в дефект розміром 3,5 x 3 см, через 1 міс після операції дефекти були закриті кістковою тканиною, яка мала губчасту будову. Через 6 міс відзначали повне зрощення трансплантата з краями дефекту. Гістологічно відзначено новоутворення кісткової тканини губчастої і компактної будови.

Автори зробили також спроби трансплантації у ДЧ органічного скла в умовах компресії. Після ліквідації набряку головного мозку, регресу неврологічної симптоматики і покращення стану хворих встає питання про проведення відновних пластичних операцій з метою закриття ДКСЧ. Для цього багато авторів рекомендують зберігати видалені кісткові клапти під шкірою живота [52], в різних рідких середовищах (донорська кров, її складові частини в різних комбінаціях, розчини Рінгера, гліцерину, глюкозо–цитратно–пеніцилінові розчини та ін.), газоподібних, твердих і гель–містких середовищах, в потоці теплого повітря, в слабких розчинах формаліну або піддаючи їх термічній або хімічній обробці [4, 50]. При пластиці такими трансплантатами в ряді випадків отримані непогані результати [44, 127, 135, 136, 276].

В умовах напруги розтягнення певну роль в регенерації плоских кісток склепіння черепа грає ТМО, як один з індукторів остеогенезу [57, 58]. При резекції або ізоляції ТМО в області ДКСЧ спостерігається уповільнення формування кісткового регенерату в порівнянні з експериментами, де ТМО збережена (за інших рівних умов). У той же час експерименти показали, що при дистракційному остеосинтезі можливе формування кісткового регенерату і без участі ТМО, оскільки основним джерелом зростання регенерату в цьому випадку виступають остеогенні елементи материнської кістки і переміщеного фрагмента [39]. Роль ТМО зростає в тих випадках, коли в кістках черепа слабо розвинений або відсутній діплоетичний шар і основним джерелом остеогенних елементів виступає поверхневий шар ТМО.

Аутологічні кісткові трансплантати, є кращими, оскільки цей метод зменшує вплив сторонніх матеріалів, які вводяться в організм. У педіатричній практиці це краще. [200, 212, 226, 229].

У терміни 1,5–3 роки кістковий трансплантат резорбується і заміщується власною кісткою. Кращі результати отримані при переміщенні аутоотрансплантатів, консервованих в 1% розчині формаліну. В одному з таких експериментів спостерігалось практично повне заміщення ДКСЧ переміщеним трансплантатом і сформованим в процесі дистракції кістковим регенератом. При цьому відзначалася виражена перебудова трансплантату з формуванням в ньому новоствореної кісткової тканини. При збереженні видалених фрагментів кісток черепа під шкірою живота з часом відбувається структурна перебудова і зменшення механічної міцності кістки, яка зберігається, що в ході переміщення консервованого аутоотрансплантата в ДКСЧ призводить до прорізання через неї спиць в процесі дистракції і неповного заміщення дефекту. Ймовірно, такі трансплантати при черезкістковому остеосинтезі можна рекомендувати тільки в тих випадках, коли етап заміщення дефекту максимально наближений до етапу виробництва трепанації. Доведено принципову можливість формування кісткової тканини при переміщенні в ДЧ аутоотрансплантата, збереженого під

шкірою живота.

Велика кількість літератури присвячено методам оцінки збереження життєздатності кісткових трансплантатів перед їх пересадкою [52, 53, 73, 76].

Н. Н. Бурденко та Б. Г. Єгоров (1951) [16, 17], Н. Д. Лейбзон (1960) [80], Liang W., 2007 [177] та ін. вказували на ряд істотних недоліків способу кісткової аутопластики: вона не може бути використана для закриття ДЧ великих розмірів, а також дефектів, розташованих в лобно-орбітальних і парабазальних відділах, де при цьому виді пластики неможливо отримати хороший косметичний ефект. Крім цього кістковий аутогранулат протягом року, а іноді і в більш ранні терміни піддається частковому або навіть повному розсмоктуванню, що призводить до необхідності повторного втручання із використанням інших пластичних матеріалів.

Дефект кістки черепа у віддалений період зазвичай заповнений рубцевою тканиною. Ця тканина щільно зрощена у зовнішніх відділах з м'язом, апоневрозом і шкірою, окістям і краями дефекту кістки, а також з краями дефекту ТМО, м'якою і арахноїдальною оболонками, пошкодженою ділянкою мозку, субдуральний простір в ділянці рубця зазвичай повністю облітерований.

При аутогрануляції відзначається високий відсоток резорбції переміщених тканин, що досягає 40%, що робить непередбачуваним результати даних операцій [19, 80, 162, 173, 216, 237, 249, 261], застосування аутогрануляції практично неможливо в місцях складної конфігурації черепа, при великих кісткових дефектах, при тонких кістках черепа [71, 177].

Всі сучасні матеріали для КР належать до однієї з трьох груп: аутогрануляції, алотрансплантати, ксенотрансплантати. Всі вони мають ряд переваг і ряд недоліків, що обмежують їх використання.

Серед біологічних методів пластичного закриття кісткових дефектів виділяється аутопластика з використанням трансплантату на ніжці, що зв'язує із материнською тканиною. Трансплантат при цьому методі добре постачається кров'ю і швидко приживається. Серйозним недоліком методу є



неможливість таким шляхом закрити дефекти великих розмірів. Крім того, виникає необхідність проведення додаткових операцій [121, 177, 179, 192, 241]. Ряд авторів повідомляли про заміщення ДЧ шляхом дозованого переміщення свіжих аутотрансплантів, отриманих із зовнішньої пластинки черепа поблизу дефекту або шматка ребра з окістям або без окістя, лопатки, крил клубової кістки [53, 82, 146, 257].

Конкуруючими матеріалами для пластики є ауто- і алотрансплантати, консервовані різними методами, і експлантати [165]. Отримання біологічно повноцінних трансплантів стало можливим у зв'язку із застосуванням досить низьких температур. Заморожування і зберігання в замороженому стані або швидке заморожування під вакуумом (ліофілізація) забезпечує збереження не тільки морфологічної структури трансплантата, але і дезоксирибонуклеїнової кислоти, що грає важливу роль в кістковій регенерації [120]. Ліофілізована тканина малотоксична, тому можливо заміщення нею найбільших за розміром ДКСЧ. В ургентній хірургії можуть використовуватися експлантати — пластичний матеріал похідних акрилових смол. Найбільш прийнятні стіракріл, бутакріль, протакріль, які легко моделюються, доступні широкому колу нейрохірургів [14, 20, 32, 125, 133, 145, 158, 172, 186, 196, 201, 205, 238, 247, 250]. Фіксований на краях кістки клеєм трансплантат із самотвердіючої акрилової пластмаси забезпечує герметичність закріплення кісткового дефекту. У міру гідролізу і розсмоктування клею пластинка з похідних акрилових смол обростає сполучнотканинною капсулою, яка фіксує пластмасу до кістки після резорбції речовини, що склеює.

Проблема лікування травматичних ДКСЧ остаточно ще не вирішена, тому що закриваючи дефект консервованим трансплантатом, необхідно досягти умов, що наближаються до фізіологічних.

До сих пір повністю не вирішене питання пластики кісток черепа у дітей. Застосування пластмас в дитячому віці дуже негативно позначається через те, що з ростом дитини і збільшенням черепа може наступити

невідповідність між краніотрансплантатом і кістковим дефектом, тому найбільш доцільно застосовувати консервовану кісткову тканину [212]. Основні вимоги, що пред'являються до сучасних методів консервування тканин, в основному, зводяться до зниження або навіть пригнічення аутоліза і ферментативних процесів в них, збереження їх стерильності при збереженні і, за можливістю, створення оптимального режиму для збереження життєздатності клітин.

Тому для визначення цінності кожного з методів консервування кісток склепіння черепа необхідно з'ясувати, які зміни зазнає тканина при різних умовах і термінах зберігання, чи можуть залишатися стерильними при тривалому збереженні трансплантати, заготовлені із дотриманням правил асептики і яка буде реакція з боку кісткового ложа реципієнта при заміщенні кісткових фрагментів цим матеріалом. Рядом авторів була запропонована методика заготовлення та застосування демінералізованих краніотрансплантатів. Демінералізовані кісткові трансплантати (ДКТ) у монолітному або диспергованому вигляді знаходили досить широке застосування у відновлювальній та реконструктивній нейрохірургії. Їх відмінною рисою від інших аллотрансплантатів є висока остеоіндуктивна активність, близька до такої при пересадці аутокістки. Крім того, ДКТ легко ріжуться, гнуться і піддаються моделюванню, що, наприклад, при КП представляє особливу цінність. Результати проведених досліджень показали, що такі трансплантати досить швидко вступають у взаємодію із кістковим ложем реципієнта, піддаються розсмоктуванню з одночасною заміною новоствореною кістковою тканиною. За швидкістю асиміляції і перебудови ДКТ перевершують недемінералізовані заморожені або формалізовані кісткові трансплантати [49].

При аллотрансплантації виникають юридичні проблеми, пов'язані із заготівлею трансплантатів, є небезпека зараження реципієнта специфічними інфекціями, нерідко є імунний конфлікт із відторгненням трансплантату [4, 53, 216]. Крім того, нерідкі випадки розсмоктування аллотрансплантатів із

повторним утворенням краніотомічного дефекту [29, 80].

Алотрансплантація широко застосовується до теперішнього часу для заміщення дефектів, як довгих трубчастих кісток, так і кісток склепіння черепа [7, 18, 51]. При цьому автори наводять різні дані про ефективність методу. Основні вимоги до пластичних матеріалів зводяться до того, щоб вони: не чинили шкідливого впливу на тканини організму, в першу чергу на головний мозок і його оболонки, мали властивість доброго приживлення, могли легко моделюватися, швидко і простими методами оброблятися, зручно стерилізуватися, бути доступними і дешевими для використання широким колом нейрохірургів.

У даний час найбільшого поширення в клінічній практиці отримали матеріали небіологічного походження, що пов'язано із відносною доступністю матеріалів для імплантації і простотою їх моделювання [11, 12, 13, 71, 75, 81, 120]. Для ксеноімплантації притаманні певні обмеження, що не дозволяють застосовувати їх у хворих, які страждають алергічними реакціями, які перенесли нагноєння рани, остеомієліт, у дітей — при зростаючому черепі [4, 123]. Високий і відсоток відторгнення імплантованих пластинок, який перевищує 12% [71].

За кордоном з успіхом застосовувалися і позитивно оцінювалися похідні акрилових смол — рентгенонегативний полакос К і рентгеноконтрастний рефобацін полакос Р. Що дозволяло закрити дефект щільним матеріалом, захищаючи мозок від зовнішніх пошкоджень. Однак застосовувані для пластики матеріали, хоча і є інертними, не позбавлені деяких недоліків, вони надають механічну, біологічну, хімічну і фізико-хімічну дію на навколишні тканини [14, 53, 186, 198, 201, 205].

У різні роки Н. Д. Лейбзон, 1967 [79], Е. И. Бабиченко, 1986 [6], Г. А. Педаченко с співавт., 1988 [105], В.В. Лебедев, 2000 [77], Karl-Axel Rietz, 1958 [247], Sawyer P. N. et al., 1971 [186], Couldwell, et al., 1994 [178], Gibbons, K. J., 1999 [205], Greenberg M.S., 2010 [206] застосовували імплантати з акрилових пластмас (стіракріл, дуракріл, протакрил, Palakos,

Palamed, Cranioplastic, Sulfix) для виконання пластики кісткових ДЧ. Достатня міцність, амагнітність, низька теплопровідність, доступні способи стерилізації, можливість поєднання із антибіотиками, а також низька вартість визначили можливості використання цих матеріалів для КП. Експериментальні та клінічні роботи ряду авторів свідчили про виражені екзотермічні реакції при процесах полімеризації акрилатів, а також про низьку токсичних впливів на навколишні тканини [14, 20, 32, 75, 133, 145, 158, 172, 186, 196, 198, 201, 205, 238, 247, 250]. Автори [14, 20, 24, 31, 32] повідомляли про нагноєння імплантантів з акрилових мас у віддаленому періоді після КП, що дало поштовх до пошуку інших шляхів вирішення проблеми пластики ДЧ [201, 206]. Істотним недоліком усіх синтетичних матеріалів, що критично обмежує їх застосування і відрізняє їх від тканинних трансплантантів — є відсутність здатності до остеоіндукції і остеогенезу.

Полімери були першими матеріалами для імплантації, які почали використовувати як такі, що «біорозкладаються і біодеградують». Сьогодні застосовують полігліколеву (PGA) і полімолочну (PLA) кислоти як в чистому вигляді, так і в комбінації із керамікою (композитні матеріали). Проте, механічні властивості даних матеріалів не дозволяють їх широко застосовувати.

Про активне використання металів (танталу, нікеліду титану, віталіуму і ін.) в нейрохірургічній практиці закриття ДЧ свідчать роботи [75, 123, 142, 143, 160, 161, 167, 171, 204]. На думку цих авторів, такі імплантанти володіють достатньою механічною міцністю, рентгеноконтрастністю, високою теплопровідністю, біоінертністю і можливостями доступної стерилізації. Обмеженням широкого застосування металевих імплантантів є виражене формування рубцевої тканини, явище можливого відторгнення імплантата, металози і особливості використання антибактеріальних препаратів.

Пошуки матеріалів для ефективної реконструкції ДЧ привели до використання різних видів кераміки: біоактивної склокераміки, біоінертні з

окису алюмінію, скловуглецю і склокераміки (або «корундової»), біодеградуєної, яка розкладається в організмі (гідроксилапатит) [15, 38, 183, 188, 206, 229, 275]. Медико–біологічні дослідження біокераміки показали біосумісність і високі її технологічні якості, які дозволяють отримати потрібну конструкцію імплантанту, мають високу хімічну інертність, низьку теплопровідність, мають здатність до інтеграції з навколишньою кістковою тканиною, а також можливість широкого застосування антибактеріальних препаратів [38, 183, 188, 206, 229, 275].

Найбільший інтерес в даний час представляють остеоіндукуючі препарати і, зокрема, гідроксилапатитна кераміка. Ця сполука має унікальну біологічну сумісність, і що найбільш важливо, створює у краніотомічному дефекті умови для утворення власної кісткової тканини. Цей препарат з успіхом застосовується в травматології, але в меншій мірі використовується в нейрохірургії. У нинішній час в реконструктивно-відновлювальній нейрохірургії використовують широкий арсенал штучних біоматеріалів — корундову і кальцій–фосфатну кераміки, склокераміки, волокнистий вуглець, штучні сапфіри, полімери, що біорезорбуються, на основі полілактидів і полігліколідів, титан з різними модифікаціями поверхні і його сплави [15, 35, 61, 143, 254, 275]. Однак проблема тривалого стабільного функціонування імплантантів, а також інтеграції біоматеріалу із кісткою залишається і донині до кінця не розв'язаною. Швидке формування міцного з'єднання між імплантатом і кісткою є запорукою позитивного результату реконструктивних операцій. Фізико–хімічні та біологічні процеси, що відбуваються на межі «кістка — імплантат» і що забезпечують остеоінтеграцію біоматеріалу, залежать як від його характеристик, так і від якості кісткової тканини [68, 69, 153, 187]. Оптимізують процес остеоінтеграції імплантантів шляхом зміни елементного складу біоматеріалів, їх фізико–хімічних характеристик, модифікації поверхні та ін. [60, 210, 211, 217, 239]. Для стимуляції регенерації кістки у ділянці розташування імплантантів застосовують різні лікарські препарати, біологічно активні

речовини, а також біофізичні стимулятори [34, 68, 104, 195].

Остеоінтеграція. Цей термін вперше був введений Р. І. Branemark і співавт. у 1977 р для позначення прямого контакту імплантату із кісткою, від якого, на думку авторів, залежить успішний результат імплантації біоматеріалів [236]. Відновлення кістки навколо імплантатів складається з декількох етапів, схожих із процесами, що відбуваються при регенерації кістки після перелому. До процесу залучаються різні типи клітин, фактори росту, цитокіни, що діють в фазах запалення, васкуляризації, формування кістки і, в кінцевому підсумку, ремоделювання. При цьому імплантат виступає в якості підложки для відновлення навколишньої його кістки. Процес включає синтез остеобластами неколагенових білків і їх адсорбцію поверхнею імплантату, адгезію до поверхні імплантату остеобластів і мезенхімальних клітин, а також їх проліферацію і диференціацію в остеобласти. У подальшому остеобласти починають синтезувати колагенові білки, т. ч. формувати колагеновий матрикс. Остеогенез навколо імплантату може йти від материнської кістки у напрямку до імплантату (дистанційний остеогенез) або у напрямку до материнської кістки при використанні трансплантатів (контактний остеогенез або утворення кістки *de novo*). Васкуляризація — необхідний і важливий етап остеоінтеграції, оскільки вона впливає на диференціацію і осифікацію тканини. Ремоделювання кістки необхідно для консолідації кістки і імплантату. У середньому в людини процес остеоінтеграції металевих імплантатів може тривати кілька місяців [213, 225]. Питання, пов'язані із механізмами остеоінтеграції біоматеріалів у кістку, розглядалися багатьма дослідниками, а саме [68, 69, 153, 183, 188, 236]. Розуміння механізмів остеоінтеграції необхідно для створення її оптимальних умов, а також для стимуляції цього процесу. Остеокондуктивність забезпечує інтеграцію імплантанта із кістковою тканиною, за рахунок створення умов для проникнення кровоносних судин у пористі ділянки та вrostання материнської кісткової тканини.

Накопичений фактичний матеріал свідчить, що на остеоінтеграцію

імплантатів у кістці впливає ряд факторів, які можна розділити на кілька груп: імплантат–залежні фактори (дизайн імплантату, його хімічний склад (біосумісність, інертність, біоактивність), характер поверхні (шорстка або гладка), наявність пор та їх структура (наскрізні або непрямі пори, їх орієнтація), стан кісткового ложа (характер травми, структурно-метаболичні особливості кістки і регенераторний потенціал, інтенсивність мікроциркуляції, розміри дефекту і клітинність у ділянці імплантації), механічна стабільність (первинна стабільність імплантату, відсутність мікрорухомості) і додаткова стимуляція (остеокондуктивні покриття з макромолекулами кісткового матриксу, кістковими морфогенетическими білками, факторами росту, біофізичні стимулятори, системне управління) [104, 223, 265].

Недоліки ауто і аллотрансплантатів стимулює пошук нових пластичних матеріалів для КП, які мінімально травмують сусідні ділянки кістки, не виділяють шкідливих сполук при взаємодії із живими тканинами, мають можливість повної інтеграції кісткою черепа або повного заміщення новою відновленою кісткою. Прогресу кістковопластичних реконструктивних операцій сприяло впровадження штучних замісних матеріалів небіологічного походження. Важливими перевагами сучасних матеріалів є їх доступність, необмежена кількість матеріалу. Але, більшість відомих імплантаційних матеріалів значно відрізняються від кістки за своїми фізико–хімічними властивостями, а також нездатністю до самовідновлення і модифікації структури і властивостей в залежності від дії оточуючих факторів [65, 206, 250]. Наукові дані свідчать про активізацію розробок зі створення нових і вдосконалення відомих біоматеріалів, які застосовуються для пластики кісткових дефектів [15, 38, 61].

В якості основних матеріалів для різних імплантантів були впроваджені нержавіюча сталь, кобальт–хром і титанові сплави. [2, 33, 35, 66, 99, 143]. Відомо, що стандартні хірургічні сплави, наприклад: нержавіюча сталь, сплави кобальту і хрому, схильні до корозії, продукти якої викликають

локальний запальний процес [2, 33, 99]. Не одне десятиліття увагу дослідників привертають сплави на основі магнію як такі, що біорозкладаються і біодеградують [15]. Проблемою залишаються недостатні жорсткість і міцність існуючих сплавів на основі магнію, а також дуже швидка біологічна корозія. Поліпшення корозійних і механічних властивостей може бути досягнуто шляхом легування сплаву, але речовини для них повинні бути ретельно підібрані, щоб зберегти біосумісність і корозійну стійкість [66, 72, 184].

Титан сьогодні є одним з найбільш перспективних матеріалів для заміщення кісткових дефектів. Він почав використовуватися при КП у 1965 році і у даний час є основою ряду методів КП [151, 160, 171, 199]. За характером взаємодії титанових трансплантантів із тканинами їх відносять до біоінертних (практично відсутні запальні, алергічні, мутагенні або канцерогенні реакції в організмі), мають хорошу механічну міцність, більш рентгенопрозорі і дешевші, ніж ряд інших металів [2, 33, 35, 167]. Технологічні удосконалення привели до індивідуального виготовлення імплантантів, заснованого на візуалізації за допомогою систем автоматизованого проектування та комп'ютерного моделювання [169]. Титан також часто використовується в якості вторинного матеріалу для КП після первинної незадовільної пластики ДЧ аутологічним шляхом.

Одним з найважливіших етапів КП є розв'язання проблеми фіксації трансплантату. Оптимальні характеристики для будь-якої системи фіксації — це біологічна інертність матеріалу, надійність фіксації, відсутність зміщення між трансплантатом і склепінням черепа, простота використання, помірна вартість конструкції, відсутність артефактів при проведенні нейровізуалізаційних, нейрофізіологічних або будь-яких інших методів дослідження. Жоден з відомих способів фіксації трансплантатів на сьогоднішній день не відповідає всім цим вимогам в достатній мірі [267, 273]. У 2008 р Такака У. розробив мікрогвинти для КП з використанням виготовлених за індивідуальним замовленням гідроксіапатитних керамічних



імплантатів [259]. Shimizu S., Hagiwara H., Nakayama K. [260] в 2009 році розробили методику, яка полягала у формуванні канавки, що відповідає по ширині і глибині мініпластині. Поглиблення для пристроїв фіксації були просвердлені на зовнішній пластинці кісток черепа, мініпластинки були вбудовані в канавки і фіксовані мінівінтами.

Створення титанових краніофіксаторів (CranioFix) стало зрушенням у вирішенні проблеми фіксації ауто-аллотрансплантатів. У даний час система CranioFix (CF) Aescular, Tuttlingen (Німеччина) є найбільш поширеною системою для фіксації черепних кісткових трансплантатів [255, 256]. Однак дорожня існуючих методик фіксації, відсутність можливості повторного застосування краніофіксаторів при повторних трепанаціях, значна кількість допоміжного інструментарію для їх встановлення, змусили вчених шукати більш оптимальні методи краніофіксації, що призвело до розробки нового способу пластики ДКСЧ за допомогою краніофіксаторів із нітінолового дроту (нікелід титану).

Різноманітність методик фіксації трансплантата до кісток склепіння черепа при КП свідчить про те, що немає єдиного і оптимального методу краніофіксації, що відповідає всім вимогам, що пред'являється до цього важливого етапу операції [194]. У всіх перерахованих методах є певні недоліки, такі як тривалий час, необхідний для виконання фіксації і складність процедури, недостатня міцність або еластичність фіксації, висока вартість матеріалу, його магніто-позитивність, біологічна несумісність або токсичність, а також незадовільний косметичний результат. Це дає підставу для пошуку нових, більш ефективних методів краніофіксації [273].

До сих пір повністю не вирішена проблема перебудови кісткової тканини навколо імплантатів, формування складних клітинних і тканинних компонентів регенерату, умов, при яких це відбувається, і факторів, які управляють остеорепарацією [34, 35, 83, 99, 104, 223, 242, 265].

Одним з перспективних напрямків сучасної теоретичної і клінічної медицини є розвиток нових органозберігальних технологій лікування, до

числа яких належать методи, основані на застосуванні клітинних технологій [130, 246, 268, 269]. В основі цих технологій лежать принципи регенеративної медицини, що включають відновлення функцій того чи іншого органу, які були втрачені в результаті захворювання або пошкодження [147, 246, 272].

Відомо, що мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку людини розглядаються, як основні джерела клітинного пулу для постійного оновлення і регенерації кісткової тканини [30, 189]. Значним внеском у розвиток цього напрямку досліджень стали роботи, що продемонстрували формування ектопічних вогнищ кісткоутворення і істотне прискорення процесів загоєння великих кісткових дефектів при інокуляції тваринам мезенхімальних стовбурових клітин [119, 240]. В експериментальних дослідженнях було показано, що мезенхімальні стовбурові клітини здатні викликати остеогенез в ділянці дефектів краніальних кісток, в яких в звичайних умовах остеорепаративні процеси не відбуваються [97, 23].

Таким чином, незважаючи на досить великий клінічний і експериментальний матеріал, присвячений питанням КП: методикам заміщення кісток склепіння черепа, вибору матеріалів біологічного і небіологічного походження, оцінці ефективності консервації аутотрансплантатів, ступеня і характеру репаративної регенерації, залишаються суперечливі точки зору і недостатньо експериментально обґрунтована доцільність та ефективність застосування різних видів трансплантатів.

Зроблена спроба вирішення ряду питань КП з аналізом методів лікування пошкоджень кісток склепіння черепа в експерименті за допомогою використання різних видів імплантатів біологічного і небіологічного походження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика спостережень

Дисертаційне дослідження виконане на 110 білих щурах (маса тіла 300–450 г, середнього віку) з виводка віварію ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» з дотриманням вимог, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст.26) та Європейською конвенцією захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях [40, 118].

Усі хірургічні втручання виконувалися в умовах загальної анестезії сумішшю розчинів ксілазину ("Sedazin", Biowet, Польща) з розрахунку 15 мг/кг маси і кетаміну («Calypsol", Гедеон Ріхтер А.О., Будапешт, Угорщина) з розрахунку 70 мг/кг маси тіла експериментальної тварини внутрішньом'язово, що забезпечувало необхідну адинамію, контроль несприятливих больових і нейровегетативних реакцій. У всіх випадках після ретельного видалення шерстистого покриву голови, дезінфекції 5% розчином йоду і спирту шкіру, підшкірну клітковину і апоневроз розрізали серединно.

Експеримент включав дві серії досліджень. Метою першої серії експерименту було вивчення, за допомогою морфологічного дослідження з кількісною оцінкою, ефективності різних способів зберігання кісткового клаптя протягом 1,5 міс для подальшої відстроченої аутокраніопластики. Друга серія експерименту виконувалася для оцінки, за допомогою морфологічного дослідження та МСКТ черепа, ефективності приживлення імплантатів біологічного (аутокістка) й небіологічного походження через 1,5 міс після виконання операції відстроченої краніопластики.

Завданням першої серії дослідження було: на підставі вивчення якісних і кількісних морфологічних показників стану кісткової тканини в групах спостереження, встановити відмінності її властивостей у зразках плоских

кісток склепіння черепа, що зберігалися в умовах заморожування і в умовах аутоімплантації в м'які тканини різних ділянок тіла. Матеріалом першої серії експериментального дослідження служили фрагменти видалених кісток склепіння черепа 20 щурів, яких було розділено на 4 групи відповідно до умов експерименту (варіювали умови збереження експлантатів і локуси імплантації *in vivo*):

- збереження герметично запакованих кісткових фрагментів у морозильній камері при мінус 20° С протягом 1,5 міс — зразки від 5 тварин (група I);
- аутоімплантація кісткових фрагментів у субгалеальний простір голови, термін спостереження 1,5 міс — 5 тварин (група II);
- аутоімплантація кісткових фрагментів у підшкірну клітковину передньої черевної стінки, термін спостереження 1,5 міс — 5 тварин (група III);
- аутоімплантація кісткових фрагментів у підшкірну клітковину передньої поверхні стегна, термін спостереження 1,5 міс — 5 тварин (група IV).

Схема першої серії експерименту показана на рис. 2.1.

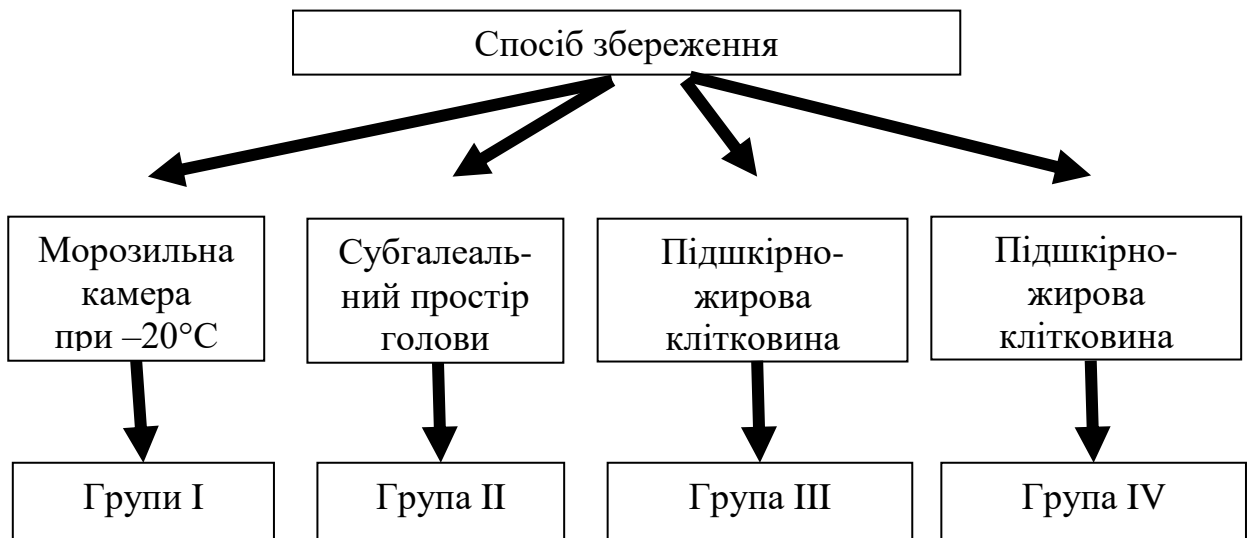


Рис.2.1. Експериментальні групи за способом зберігання аутотрансплантата

Різні локуси імплантації кісткових клаптів *in vivo* було обрано в зв'язку

з тим, що різні ділянки тіла мають особливості васкуляризації, що впливає на якість збереження структури кісткової тканини для подальшої трансплантації. Така картина спостерігається в клінічній практиці, де фрагменти кістки, імплантовані під шкіру передньої черевної стінки, піддаються швидшій резорбції порівняно з імплантованими під шкіру стегна.

Фрагменти плоских кісток склепіння черепа розміром 0,5x0,8 см, які були резектовані у щурів, після гемостазу поміщали в стерильні герметичні резервуари і заморожували при мінус 20° С (група I), або імплантували в м'які тканини різних ділянок тіла (групи II–IV) з дотриманням асептики, рани зашивали наглухо; тварин утримували в звичайних умовах віварію. Щурів виводили з експерименту через 1,5 міс після операції шляхом передозування тіопенталу натрію, що вводився внутрішньоочеревинно. Імпланти видаляли з навколишніх тканин відповідних локусів і фіксували в 5–7–10% розчині формаліну. Після декальцинації в 5% розчині азотної кислоти вирізали фрагменти в площині, перпендикулярній поверхні плоскої кістки; шматочки піддавали стандартній гістологічній проводці з подальшим забарвленням серійних зрізів товщиною 5–10 мкм оглядовими методиками. Після гістологічного дослідження забарвлених зрізів на мікроскопах Carl Zeiss та Leica DM 1000, за допомогою мікрометра визначали загальну площу зрізів і частку площі зрізів, що займала кісткова тканина, яку виражали показником «відносний обсяг кісткової тканини» (BV%); кістково–мозкові простори, фіброзна тканина швів і окістя.

Проведено дослідження матеріалу на мікроскопах Carl Zeiss та Leica DM 1000 із системою програмного забезпечення кількісної оцінки показників. Визначали статистичні характеристики гістоморфометричних показників (загальної площі зрізів, відносного обсягу кісткової тканини), а потім порівнювали групові середні величини, з урахуванням їх стандартних похибок. Якщо в індивідуальних параметрах і середніх величинах показника "загальна площа зрізу" спостерігалися випадкові варіації, то показник "відносний обсяг кісткової тканини (BV,%)\" об'єктивно відображає ступінь

збереження частини кісткової тканини в зразку. При проведенні морфометричних досліджень враховані також дані по підгрупі 5 тварин, де кісткові фрагменти імплантувались у субгалеальний простір.

Завданням другої серії дослідження було: на основі комплексного морфологічного й МСКТ дослідження оцінити структурні характеристики відновлення цілісності кісток склепіння черепа та ознаки активності відновно–приспосувальних репаративних процесів (консолідацію й остеointegraцію) імплантатів біологічного (аутокістки) й небіологічного походження після операції відстроченої краніопластики.

При проведенні другої серії дослідження було сформовано 8 груп тварин, розрахунок обсягу вибіркової сукупності об'єктів дослідження виконувався за формулою 2.1 [70, 122].

$$n_p = \frac{t^2 \times \delta^2}{\Delta}, \quad (2.1)$$

де  $n_p$  — обсяг репрезентативної вибіркової сукупності лабораторних тварин;  $t$  — коефіцієнт Стюдента;

$\Delta$  — допустима помилка;

$\delta$  — максимальне середнє квадратичне відхилення за базовими показниками обстеження тварин (80 лабораторних тварин, по 10 у 8 групах).

Даний розрахунок забезпечив кількісно-якісну репрезентативність проведеного експерименту і отриманих результатів (табл. 2.1).

Дослідження у 2 серії експериментів проводили в 2 етапи: 1 етап — проведення великоклаптевої краніотомії в лобово-тім'яній ділянці черепа (80 щурів); 2 — етап — виконання відстроченої краніопластики лобово-тім'яної ділянки черепа ауто-трансплантатами, титановими пластинками, металокерамічними імплантатами і титановими пластинками, залитими нанокompозитною металокерамікою, в термін 1,5 міс після краніотомії.

**Шкала оцінки обсягу проведених експериментів, що забезпечують  
репрезентативність дослідження**

Група тварин	Компонентні формули			Кількість тварин		р
	$\delta$	t	$\Delta$	$n_m$	$n_e$	
1-а	0,06	1,96	0,05	5	10	<0,02
2-а	0,06	1,96	0,05	5	10	<0,02
3-а	0,06	1,96	0,05	5	10	<0,02
4-а	0,06	1,96	0,05	5	10	<0,02
5-а	0,06	1,96	0,05	5	10	<0,02
6-а	0,06	1,96	0,05	5	10	<0,02
7-а	0,06	1,96	0,05	5	10	<0,02
8-а	0,06	1,96	0,05	5	10	<0,02

Схема другої серії експерименту показана на рис. 2.2.

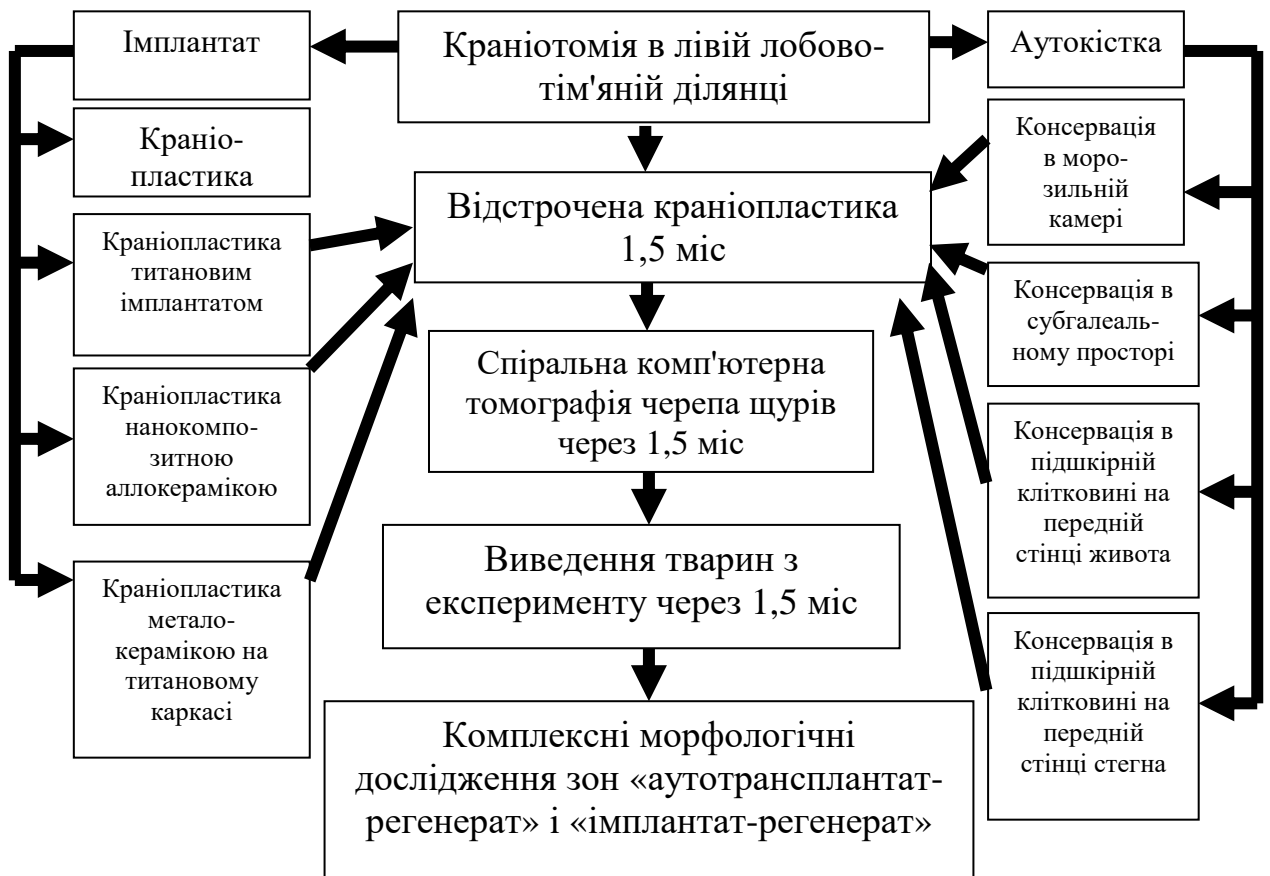


Рис. 2.2. Схема експерименту в другій серії дослідження

## **2.2. Характеристика експериментальних груп другої серії дослідження**

Група 1 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із екстракорпоральним збереженням кісткового клаптя у морозильній камері при  $-20^{\circ}\text{C}$  і подальшою краніопластикою аутокісткою (10 щурів).

Група 2 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів зі збереженням видаленого фрагменту склепіння черепа у підшкірній жировій клітковині передньої черевної стінки й подальшою краніопластикою аутокісткою (10 щурів).

Група 3 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів зі збереженням видаленого фрагменту склепіння черепа (кісткового клаптя) у підшкірній жировій клітковині передньої поверхні стегна й подальшою краніопластикою аутокісткою (10 щурів).

Група 4 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із краніопластикою дефекту черепа протакриловим імплантатом (10 щурів) (табл. 2.2).

Група 5 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із краніопластикою дефекту черепа титановою пластинкою (10 щурів) (табл.2.2).

Група 6 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із краніопластикою дефекту черепа металокерамічним нанокompозитним імплантатом (10 щурів) (табл. 2.2).

Група 7 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із краніопластикою дефекту черепа титановою пластинкою, обгорнутою металокерамічним нанокompозитним матеріалом (10 щурів) (табл. 2.2).

Група 8 — контрольна група: проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із одномоментною краніопластикою дефекту черепа власним кістковим клаптем (10 щурів).



**Розподіл експериментальних тварин другої серії експерименту за видом використаних імплантантів**

№ групи	Кількість тварин	Вид імплантанту
4-а	10	Протакрил-М
5-а	10	Титан
6-а	10	Нанокompозитна металокераміка
7-а	10	Титан + нанокompозитна металокераміка

**2.2.1. Група 1 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із екстракорпоральним збереженням кісткового клаптя у морозильній камері при  $-20^{\circ}\text{C}$  і подальшою краніопластикою аутокісткою.** У ході першої операції — проведення великоклаптевої краніотомії, введення однієї поліетиленової прокладки товщиною 0,3 мм між ТМО і lamina vitrea черепа та другої поліетиленової прокладки між окістям черепа і galea aroneurotica m.occipitofrontalis у проекції операційної рани, та пошарове зашивання м'яких тканин. Витримка протягом 1 год кісткового клаптя у 5% розчині фурациліну із подальшим поміщенням в стерильну пробірку й заморожуванням даного кісткового клаптя при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  у морозильній камері протягом 1,5 міс. Далі у ході другої операції (через 1,5 міс після першої операції) — розтин м'яких тканин уздовж лінії старого рубця, легке відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між окістям черепа і galea aroneurotica m.occipitofrontalis у проекції операційної рани, видалення цієї поліетиленової прокладки, відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між ТМО і lamina vitrea черепа та видалення другої поліетиленової прокладки, зашивання та за необхідності пластика ТМО, розмороження збереженого кісткового клаптя, повернення його на попереднє місце, та фіксація до країв кісткового дефекту вузловими швами, пошарове зашивання м'яких тканин. У

ході третьої операції (через 1,5 міс після другої операції) розтин м'яких тканин, аналіз ефективності відновлення цілісності склепіння черепа.

Перебіг післяопераційного періоду без суттєвих ускладнень. Поведінкові реакції повністю відновлювались після виходу тварин із наркозу, патологічна неврологічна симптоматика після виходу тварин із наркозу не виявлялася. Рани загоювалися первинним натягом за 5–7 діб.

На рис. 2.3–2.8 представлені основні етапи операції при виконанні експериментів у групі 1 (другої серії експериментів).

Перед виконанням даного етапу операції проводилось видалення шерстистого покриву у проекції операційної рани та триразова обробка операційного поля розчинами антисептиків.



Рис. 2.3. Одномоментний розтин шкіри, підшкірної клітковини, апоневрозу

Для максимального збереження окістя розтиналися гострим одноразовим лезом скальпеля, далі акуратно відсепарувалася від кісток черепа та відводилося ранорозширювачами разом із іншими м'якими тканинами убік від центру операційної рани.

Для виконання кістково–пластичної краніотомії у лобово-тім'яній

ділянці склепіння черепа у щурів використовувалися різні високооборотні стоматологічні мікрофрези. Краніотомія виконувалася під певним кутом (приблизно 45 градусів), аби кістковий клапоть при подальшій відстроченій краніопластиці не провалювався у порожнину черепа та не тиснув на тверду мозкову оболонку і на головний мозок тварини.



Рис. 2.4. Краніотомія за допомогою високооборотної кулеподібної стоматологічної мікрофрези

Відомо, що у щурів внутрішня пластинка черепа дуже міцно зрощена із твердою мозковою оболонкою, особливо в ділянці її синусів, що створює великі складності при відсепаровці кісткового клаптя. У зв'язку з цим після проведення краніотомії необхідно було правильно відсепарувати випиляний кістковий клапоть від твердої мозкової оболонки для уникнення пошкодження верхнього сагітального синуса, значної кровотечі, значного погіршення соматичного і неврологічного статусу тварини аж до її загибелі. Для уникнення даних проблем відсепаровка кісткового клаптя здійснювалась за допомогою колючої голки під обов'язковим контролем операційного мікроскопу.



Рис. 2.5. Відсепаровка випиляного кісткового клаптя від твердої мозкової оболонки та його видалення

При проведенні відстроченої краніопластики через 1,5 міс після краніотомії необхідно було підготувати кістковий клапоть і краї дефекту черепа для виконання аутокраніопластики.

Для цього після розмороження кісткового клаптя та після його обробки розчинами антисептиків, за допомогою малої циліндричної стоматологічної мікрофрези, засвердлювались невеликі отвори у кістковому клапті і аналогічні за розташуванням отвори у краях кісткового дефекту.

При виконанні даного етапу, особливо при засвердленні отворів у краях дефекту черепа між внутрішньою пластинкою черепа та твердою мозковою оболонкою у проекції отворів вводились металеві мозкові шпателі, що надійно захищали м'які тканини у проекції зони свердлення отворів від механічного пошкодження.



Рис. 2.6. Свердлення отворів біля країв дефекту черепа у ході операції відстроченої краніопластики

Далі підготовлений кістковий клапоть із отворами повертався на своє попереднє місце і за рахунок країв, що виступали під кутом 45 градусів, надійно утримувався на краях дефекту черепа, не провалюючись у порожнину черепа і не чинячи тиску на оболонки головного мозку і на сам головний мозок.



Рис. 2.7. Повернення збереженого кісткового клаптя із вже висвердленими отворами на його попереднє місце у ході операції відстроченої краніопластики

Використання мікроголкотримачів та шовного матеріалу на атравматичних іглах дозволяло підшити кістковий клапоть із отворами до країв кісткового дефекту (рис.2.8).

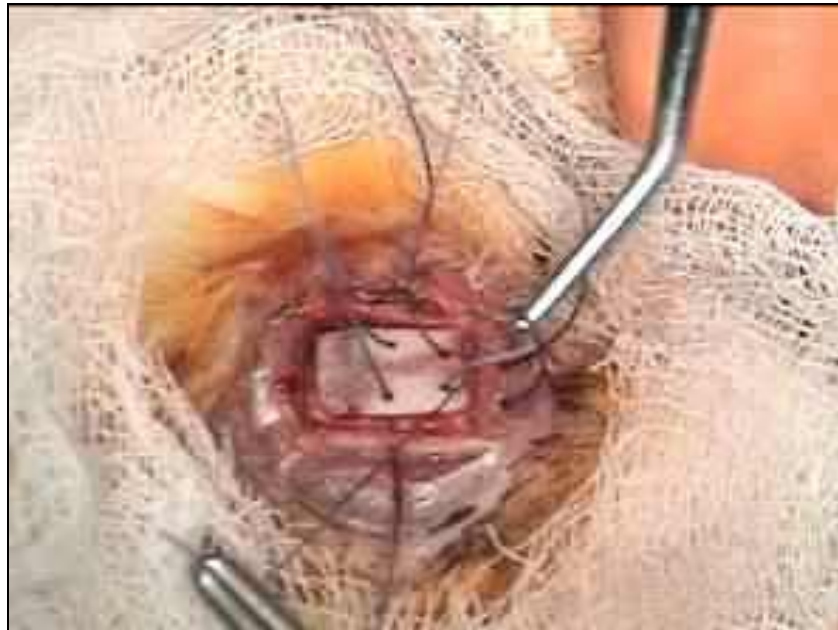


Рис. 2.8. Зав'язування попередньо проведених шовкових ниток за допомогою мікроінструментів для фіксації кісткового клаптя до країв дефекту черепа у ході операції відстроченої краніопластики

**2.2.2. Група 2 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів зі збереженням видаленого великого фрагменту склепіння черепа (кісткового клаптя) у підшкірній жировій клітковині передньої черевної стінки й подальшою краніопластиком аутокісткою.** У ході першої операції — проведення великоклаптевої краніотомії, формування кишені у підшкірній жировій клітковині передньої черевної стінки, розміщення у ній отриманого кісткового клаптя, введення однієї поліетиленової прокладки товщиною 0,3 мм між ТМО і lamina vitrea черепа та другої поліетиленової прокладки між окістям черепа і galea aroneurotica m.occipitofrontalis у проекції операційної рани, та пошарове зашивання м'яких тканин. Далі у ході другої операції (через 1,5 міс після першої операції) — розтин м'яких тканин уздовж лінії

старого рубця, легке відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між окістям черепа і *galea aroneurotica m.occipitofrontalis* у проекції операційної рани, видалення цієї поліетиленової прокладки, відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між ТМО і *lamina vitrea* черепа та видалення другої поліетиленової прокладки, зашивання та за необхідності пластика ТМО, вилучення збереженого кісткового клаптя із штучно сформованої кишені у підшкірній жировій клітковині передньої черевної стінки, повернення його на попереднє місце, та фіксація до країв кісткового дефекту чотирма вузловими швами, пошарове зашивання м'яких тканин. У ході третьої операції (через 1,5 міс після другої операції) — розтин м'яких тканин, аналіз ефективності відновлення цілісності склепіння черепа та взяття зразків кістки із різних ділянок для проведення подальших морфологічних досліджень.

Перебіг післяопераційного періоду без ускладнень. У 1 випадку, після збереження кісткового клаптя в підшкірній жировій клітковині передньої черевної стінки (група 2), у ділянці післяопераційної рани виявлені явища локального набряку і гіперемії тканин, які повністю регресували протягом 1–1,5 тижня. Поведінкові реакції повністю відновлювались після виходу тварин із наркозу, патологічна неврологічна симптоматика після виходу тварин із наркозу не виявлялася. Рани загоювалися первинним натягом за 5–7 діб.

На рис. 2.9–2.10 представлені етапи операції при виконанні експерименту у групі 2.

При формуванні кишені у підшкірній жировій клітковині використовувалися бранші ножиць, щоб не перфоровати передню черевну стінку.

Для подальшого збереження *in vivo*, кістковий клапоть вводився у сформовану підшкірну кишеню передньої черевної стінки (рис.2.10.).

Для подальшого збереження *in vivo*, кістковий клапоть вводився у сформовану підшкірну кишеню передньої черевної стінки (рис.2.10.).



Рис. 2.9. Формування кишені у підшкірній жировій клітковині на передній черевній стінці



Рис. 2.10. Розміщення випиленого кісткового клаптя склепіння черепа у підшкірній кишені на передній черевній стінці

**2.2.3. Група 3 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів зі збереженням видаленого великого фрагменту склепіння черепа (кісткового клаптя) у підшкірній жировій клітковині передньої поверхні стегна й подальшою краніопластиком аутокісткою. У ході першої операції — проведення великоклаптевої краніотомії формування кишені у підшкірній жировій клітковині передньої поверхні стегна, розміщення у ній отриманого**



кісткового клаптя, введення однієї поліетиленової прокладки товщиною 0,3 мм між ТМО і lamina vitrea черепа та другої поліетиленової прокладки між окістям черепа і galea aponeurotica m.occipitofrontalis у проекції операційної рани, та пошарове зашивання м'яких тканин. Далі у ході другої операції (через 1,5 міс після першої операції) — розтин м'яких тканин уздовж лінії старого рубця, відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між окістям черепа і galea aponeurotica m.occipitofrontalis у проекції операційної рани, видалення цієї поліетиленової прокладки, відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між ТМО і lamina vitrea черепа та видалення другої поліетиленової прокладки, зашивання та за необхідності пластика ТМО, вилучення збереженого кісткового клаптя із штучно сформованої кишені у підшкірній жировій клітковині передньої поверхні стегна, повернення його на попереднє місце, та фіксація до країв кісткового дефекту чотирма вузловими швами, пошарове зашивання м'яких тканин. У ході третьої операції (через 1,5 міс після другої операції) виконували розтин м'яких тканин, аналіз ефективності відновлення цілісності склепіння черепа.

Перебіг післяопераційного періоду без ускладнень. Поведінкові реакції повністю відновлювались після виходу тварин із наркозу, патологічна неврологічна симптоматика після виходу тварин із наркозу не виявлялася. Рани загоювались первинним натягом за 5–7 діб.

На рис. 2.11–2.12 представлені етапи операції при виконанні експерименту у групі 3.

Формування кишені необхідних розмірів у підшкірній жировій клітковині на передній поверхні стегна виконувалося за допомогою тупих бранш ножиць, що вводилися та розводилися підшкірно.

Для подальшого збереження *in vivo*, кістковий клапоть вводився у сформовану підшкірну кишеню передньої стінки стегна (рис.2.12).



Рис. 2.11. Формування кишені у підшкірній жировій клітковині на передній поверхні стегна



Рис. 2.12. Розміщення випиляного кісткового клаптя склепіння черепа у підшкірній кишені на передній поверхні стегна

**2.2.4. Група 4 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із краніопластиком дефекту черепа протакриловим імплантатом.** У ході першої операції — проведення великоклаптевої краніотомії за допомогою стоматологічної високооборотної кулеподібної мікрофрези, введення однієї поліетиленової прокладки товщиною 0,3 мм між ТМО і lamina vitrea черепа та другої поліетиленової прокладки між окістям черепа і galea aroneurotica m.occipitofrontalis у проекції операційної рани, та пошарове зашивання м'яких тканин, обробка зашитої рани розчинами антисептиків, післяопераційне спостереження за зашитою раною протягом 2 тижнів. Далі у

ході другої операції (через 1,5 міс після першої операції) — розтин м'яких тканин уздовж лінії старого рубця, легке відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між окістям черепа і *galea aroneurotica m.occipitofrontalis* у проекції операційної рани, видалення цієї поліетиленової прокладки, відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між ТМО і *lamina vitrea* черепа та видалення другої поліетиленової прокладки, зашивання та за необхідності пластика ТМО, закриття дефекту черепа імплантатом з Протакрилу–М (виробництво АТ «Стома», Україна) 0,7x1,0 см, та фіксація його шляхом зашивання окістя, котре прикриває і фіксує імплантат на його місці, пошарове зашивання м'яких тканин. У ході третьої операції (через 1,5 міс після другої операції) — розтин м'яких тканин, аналіз ефективності відновлення цілісності склепіння черепа та взяття зразків кістки із різних ділянок для проведення подальших морфологічних досліджень.

Післяопераційний період після імплантації протакрилу проходив із вираженою гіпертермією тканин та неспокоєм тварин. У 6 випадках у ділянці післяопераційної рани були виявлені явища локального набряку і гіперемії тканин (набряк регресував протягом 1–1,5 тижня, гіперемія зберігалася до 3 тижнів). Поведінкові реакції повністю відновлювались після виходу тварин із наркозу, патологічна неврологічна симптоматика після виходу тварин із наркозу не виявлялася. Рани загоювалися первинним натягом за 5–7 діб.

**2.2.5. Група 5 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із краніопластикою дефекту черепа титановою пластинкою.** У ході першої операції — проведення великоклаптевої краніотомії, введення однієї поліетиленової прокладки товщиною 0,3 мм між ТМО і *lamina vitrea* черепа та другої поліетиленової прокладки між окістям черепа і *galea aroneurotica m.occipitofrontalis* у проекції операційної рани, та пошарове зашивання м'яких тканин, обробка зашитої рани розчинами антисептиків, післяопераційне спостереження за зашитою раною протягом 2

тижнів. Далі у ході другої операції (через 1,5 міс після першої операції) — розтин м'яких тканин уздовж лінії старого рубця, легке відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між окістям черепа і *galea aroneurotica* *m.occipitofrontalis* у проекції операційної рани, видалення цієї поліетиленової прокладки, відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між ТМО і *lamina vitrea* черепа та видалення другої поліетиленової прокладки, зашивання та за необхідності пластика ТМО, закриття дефекту черепа титановою пластинкою «12-GM-001» виробництва «І-ПЛАНТ» (Україна) 0,7x1,0 см, та фіксація її до країв кісткового дефекту чотирма вузловими швами, пошарове зашивання м'яких тканин. У ході третьої операції (через 1,5 міс після другої операції) розтин м'яких тканин, аналіз ефективності відновлення цілісності склепіння черепа.

Перебіг післяопераційного періоду у групі 5 без особливостей. Поведінкові реакції повністю відновлювались після виходу тварин із наркозу, патологічна неврологічна симптоматика після виходу із наркозу не виявлялась. Рани загоювались первинним натягом за 5–7 діб. На рис. 2.13 представлено етап операції при виконанні експерименту в групі 5.



Рис. 2.13. Закриття дефекту черепа, шляхом підшивання змодельованої під форму склепіння черепа стерильної титанової пластинки нитками Вікріл 5.0 до окістя черепа

**2.2.6. Група 6 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із краніопластикою дефекту черепа металокерамічним нанокompозитним імплантатом.** У ході першої операції — проведення великоклаптевої краніотомії, введення однієї поліетиленової прокладки товщиною 0,3 мм між ТМО і lamina vitrea черепа та другої поліетиленової прокладки між окістям черепа і galea aponeurotica m.occipitofrontalis у проекції операційної рани, та пошарове зашивання м'яких тканин, обробка зашитої рани розчинами антисептиків, післяопераційне спостереження за заштою раною протягом 2 тижнів. Далі у ході другої операції (через 1,5 міс після першої операції) — розтин м'яких тканин уздовж лінії старого рубця, легке відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між окістям черепа і galea aponeurotica m.occipitofrontalis у проекції операційної рани, видалення цієї поліетиленової прокладки, відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між ТМО і lamina vitrea черепа та видалення другої поліетиленової прокладки, зашивання та за необхідності пластика ТМО, закриття дефекту черепа металокерамічним нанокompозитним імплантатом 0,7x1,0 см виробництва відділу неорганічної хімії Інституту проблем матеріалознавства НАН України (синтезований гідроксілапатит, хімічний аналог мінеральної речовини кісток, що є біоактивною, високоміцною керамікою, яка утворює біохімічні зв'язки із кісткою) та фіксація його до країв кісткового дефекту шляхом зашивання окістя, котре прикриває і фіксує імплантат на його місці, пошарове зашивання м'яких тканин. У ході третьої операції (через 1,5 міс після другої операції) — розтин м'яких тканин, аналіз ефективності відновлення цілісності склепіння черепа.

Перебіг післяопераційного періоду протікав без ускладнень. Поведінкові реакції повністю відновлювались після виходу тварин із наркозу, патологічна неврологічна симптоматика після виходу із наркозу не виявлялась. Рани загоювались первинним натягом за 5–7 діб.

На рис.2.14–2.2.15. представлені основні етапи операції при виконанні

експерименту в групі 6.

Для більш якісного заповнення порожнини кісткового дефекту і для забезпечення більш щільного контакту розчину металокераміки із краями дефекту черепа — проводився ретельний гемостаз та осушення операційної рани за допомогою стерильних тампонів та серветок.



Рис. 2.14. Заповнення порожнини кісткового дефекту склепіння черепа пластичною масою свіжоприготованого двокомпонентного розчину металокераміки



Рис. 2.15. Металокерамічний нанокompозитний імплантат після його отвердіння

**2.2.7. Група 7 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із краніопластикою дефекту черепа титановою пластинкою, обгорнутою металокерамічним нанокompозитним матеріалом.** У ході першої операції — проведення великоклаптевої краніотомії, введення однієї поліетиленової прокладки товщиною 0,3 мм між ТМО і lamina vitrea черепа та другої поліетиленової прокладки між окістям черепа і galea aroneurotica m.occipitofrontalis у проекції операційної рани, та пошарове зашивання м'яких тканин, обробка зашитої рани розчинами антисептиків, післяопераційне спостереження за зашитою раною протягом 2 тижнів. Далі у ході другої операції (через 1,5 міс після першої операції) — розтин м'яких тканин уздовж лінії старого рубця, легке відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між окістям черепа і galea aroneurotica m.occipitofrontalis у проекції операційної рани, видалення цієї поліетиленової прокладки, відділення апоневрозу від поліетиленової прокладки, розташованої між ТМО і lamina vitrea черепа та видалення другої поліетиленової прокладки, зашивання та за необхідності пластика ТМО, закриття дефекту черепа титановою пластинкою «12-GM-001» виробництва «І-ПЛАНТ» (Україна) 0,7x1,0 см, обгорнутою металокерамічним нанокompозитним матеріалом виробництва відділу неорганічної хімії Інституту проблем матеріалознавства НАН України, та фіксація її до країв кісткового дефекту чотирма вузловими швами, пошарове зашивання м'яких тканин. У ході третьої операції (через 1,5 міс після другої операції) — розтин м'яких тканин, аналіз ефективності відновлення цілісності склепіння черепа. Перебіг післяопераційного періоду без суттєвих ускладнень Поведінкові реакції повністю відновлювались після виходу тварин із наркозу, патологічна неврологічна симптоматика після виходу із наркозу не виявлялась. Рани загоювались первинним натягом за 5–7 діб.

На рис. 2.16–2.19 представлені основні етапи операції при виконанні експерименту у групі 7.



Рис. 2.16. Закриття дефекту черепа змодельованою під форму черепа перфорованою титановою пластинкою

Під час виконання наступного етапу операції, розчин металокерамічного нанокompозиту заливався за допомогою мікрошпателя у порожнину кісткового дефекту, крізь отвори у титановій пластинці. Дефект черепа був повністю заповнений, а титанова пластинка була повністю обмашена розчином металокерамічного нанокompозиту (рис 2.17–2.2.18).



Рис. 2.17. Залиття титанової пластинки та порожнини дефекту черепа розчином металокерамічного нанокompозиту



Для більш якісного обмашення та для створення випуклої поверхні імплантата мозковими мікрошпателями наносився і розгладжувався більш густий розчин нанокompозитної металокераміки на поверхню перфорованої титанової пластинки, змашеної більш рідким розчином металокераміки.



Рис. 2.18. Обмашення верхньої частини титанової пластинки розчином металокераміки



Рис. 2.19. Титано-металокерамічний імплантат після його отвердіння

**2.2.8. Група 8 — проведення великоклаптевої краніотомії у щурів із одномоментною краніопластикою дефекту черепа власним кістковим клаптем (контрольна група).** У ході першої операції — проведення великоклаптевої краніотомії, повернення кісткового клаптя на його попереднє місце та його фіксація шовковими швами до країв дефекту черепа після свердлення отворів для проведення голки. Зашивання окістя над кістковим клаптем. Пошарове зашивання м'яких тканин, обробка зашитої рани розчинами антисептиків, післяопераційне спостереження за заштою раню протягом 2 тижнів. У ході другої операції (через 1,5 міс після першої операції) — розтин м'яких тканин, аналіз ефективності відновлення цілісності склепіння черепа.

Перебіг післяопераційного періоду після аутокраніопластики без ускладнень. Поведінкові реакції повністю відновлювались після виходу тварин із наркозу, патологічна неврологічна симптоматика після виходу із наркозу не виявлялась. Рани загоювались первинним натягом за 5–7 діб.

У післяопераційному періоді оцінювали загальний стан і поведінку тварин, наявність неврологічного дефіциту, місцеві зміни в ділянці операційної рани, терміни і вид загоєння (первинним натягом, вторинним натягом) операційної рани.

Усім тваринам з 5–8 груп (40) було проведено МСКТ на 160-зрізовому комп'ютерному томографі Toshiba Aquilion Prime 160 в кістковому і м'якотканинному режимах для оцінки стану зони імплантації, стану аутотрансплантатів і імплантатів, ступеня їх консолідації при краніопластиці. При проведенні МСКТ дослідження було сформовано додаткову групу порівняння (10 тварин, МСКТ дослідження через 1,5 міс після операції), у якій після проведення краніотомії дефект черепа закривався окістям, кістковий клапоть на місце не повертався.

Отримані кількісні показники обробляли методами варіаційної статистики із подвійним контролем статистичної значущості різниці між групами, за параметричним критерієм (t-критерієм) та непараметричним

критерієм Манна-Уїтні та критерієм Краскела-Уоліса. Статистично значущими вважали відмінності за умови  $p < 0,05$ .

Тварин другої серії досліджень виводили з експерименту шляхом передозування тіопенталу натрію, що вводився внутришньочеревинно, через 1,5 міс після імплантації. Даний термін вибрано, оскільки саме через 1,5 міс можна виявити переконливі морфологічні та комп'ютерно-томографічні якісні ознаки процесів регенерації та остеоінтеграції у зоні «аутотрансплантат-регенерат» і «імплантат-регенерат». Лобово-тім'яна ділянка кісток склепіння з імплантатом і його кістковим оточенням виділялася і готувалася для комплексного морфологічного дослідження відповідно до рекомендацій Д.С. Саркісова, Ю.Л. Перова (1996) з гістологічної обробки кісткової тканини [128–129]. Імпланти видаляли з кісток після декальцинації. Гістологічні зрізи товщиною 6–10 мкм фарбували гематоксилін-еозином і залізним гематоксиліном.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### **3.1. Результати екстра- та інтракорпорального консервування аутотрансплантатів кісток склепіння черепа (перша серія експериментів)**

У першій серії експерименту за допомогою морфологічного дослідження вивчали ефективність різних способів зберігання кісткового клаптя протягом 1,5 міс для подальшої відстроченої краніопластики.

Для оцінки якісних і кількісних морфологічних показників стану аутокістки при використанні різних способів її зберігання протягом 1,5 міс досліджували кісткові фрагменти, збережені в морозильній камері при мінус 20°C; імплантовані до субгалеального простору голови; імплантовані до підшкірної жирової клітковини передньої черевної стінки; імплантовані до підшкірної жирової клітковини передньої поверхні стегна. У результаті проведеного експерименту встановлено, що заморожування зразків кісток склепіння черепа протягом 1,5 міс дозволяє успішно використовувати трансплантат для краніопластики, в зв'язку зі збереженням потенційно життєздатних структур кісткової тканини і клітин кісткового мозку. Результати експериментів із застосуванням аутотрансплантатів, консервованих в живих тканинах показали, що трансплантат піддається нерівномірній частковій резорбції, яка здійснюється багатоядерними і одноподібними остеокластами, що є однією з причин зниження конгруентності його країв із краями кісткового дефекту. Плоска кістка склепіння черепа, що зберігалася шляхом заморожування, представлена пластинчастою кістковою тканиною у вигляді шарів зовнішніх і внутрішніх генеральних пластинок, між якими розташовані кістковомозкові простори. Останні мають овальну форму, з довгою віссю, орієнтованою вздовж площини кістки; спостерігаються порожнини, що зливаються. Визначаються

кістково-мозкові порожнини неправильно-прямокутної, або неправильно-трапецієподібної форми з округленими краями, прошарки кісткової тканини між ними нагадують товсті поперечини губчастої речовини типової будови. Щільного остеонного шару в плоских кістках склепіння черепа немає, хоча циркулярні кісткові пластинки спостерігаються навколо кістково-мозкових порожнин і частково або повністю охоплюють їх, формуючи характерні утворення, «диплое-остеони». У деяких компактних ділянках кісткової тканини зустрічаються поодинокі остеони дрібних розмірів, типової будови, із центральним каналом. У кістковомозкових порожнинах, у тому числі всередині диплое-остеонів, міститься клітини червоного кісткового мозку. З обох поверхонь кісткова тканина оточена тонким шаром щільної оформленої волокнистої сполучної тканини, з наявністю сплосчених фіброцитів.

Зразки плоских кісток черепа, імплантовані в м'які тканини різних ділянок тіла, виявляли однотипні патологічні зміни, що відображають, в основному, дегенеративно-дистрофічні процеси різного ступеня виразності. У кістковомозкових порожнинах диплое містилися дрібногранулярні геморагічно-некротичні маси. Кісткова тканина по краях імпланта майже повністю позбавлена остеоцитів, доводить залежність від умов кровопостачання. Окістя зразків плоских кісток здебільшого, включаючи глибокі відділи міжкісткових швів, також виглядало малоклітинним, проте в деяких місцях фіброцити зберігали будову, що свідчить про збереження життєздатності та функціональної спроможності клітин. Ознаки перебудови некротизованої кісткової тканини в зразках плоских кісток (в термін 1,5 міс) після імплантації їх до м'яких тканин різних ділянок тіла у переважній більшості спостережень відсутні, лише в одному зразку, імплантованому в субгалеальний простір, виявлена резорбційна порожнина в поверхневих відділах шару загальних генеральних пластинок, із наявністю остеокластів на стінці порожнини.

**Структурно-кількісна характеристика зразків плоских**

**кісток склепіння черепа щурів при кріоконсервуванні та аутотрансплантації в м'які тканини.** Результати у першій серії експериментів показали, що заморожені зразки плоских кісток черепа можна прийняти за умовну норму, з їх структурними особливостями порівнювали морфологічні зміни в зразках, імплантованих в окремі локуси ділянок тіла (субгалеальний простір, передня черевна стінка, передня поверхня стегна).

Плоска кістка склепіння черепа утворена головним чином пластинчастою кістковою тканиною у вигляді шарів зовнішніх і внутрішніх генеральних пластинок, між якими розташовані кістковомозкові простори. Останні мають частіше овальну форму, з довгою віссю, орієнтованою вздовж площини кістки, часто спостерігаються порожнини, що зливаються (рис. 3.1–3.2).



Рис. 3.1. Загальний вигляд компактної кісткової і губчастої кісткової тканини, в центрі — міжкістковий шов. У кістковомозковій порожнини — життєздатний червоний кістковий мозок (вказано стрілкою). Плоска кістка склепіння черепа щура, серія заморожених зразків. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 30 х. ЦФ 0148



Рис. 3.2. Кістковомозкові порожнини диплоє, що стикаються і місцями зливаються. Плоска кістка склепіння черепа щура, серія аутоімплантатів в субгалеальний простір. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 75 х. ЦФ 0119

Лише зрідка зустрічаються кістковомозкові порожнини неправильно-прямокутної, або неправильно-трапецієподібної форми зі злегка закругленими краями, прошарки кісткової тканини між ними нагадують товсті поперечини звичайної спонгіози (рис. 3.3–3.4, див. рис. 3.1).

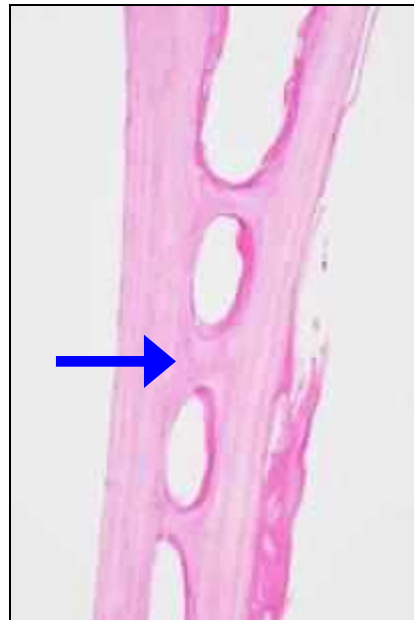


Рис. 3.3. Шари генеральних пластинок і остеони навколо кістковомозкових порожнин в кістковій тканині плоскої кістки (диплоє-остеони, вказані стрілкою). Плоска кістка склепіння черепа щура, серія аутоімплантатів у субгалеальний простір. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.75х. ЦФ 0116



Рис. 3.4. Загальний вигляд плоскої кістки з високим показником відносного обсягу кісткової тканини, за даними гістоморфометрії. Плоска кістка склепіння черепа щура, серія аутоімплантатів в передню черевну стінку. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 30 х. ЦФ 0138

Остеонного шару в плоских кістках склепіння черепа, як такого, немає, хоча циркулярні кісткові пластинки спостерігаються навколо кістковомозкових порожнин і частково, або повністю, охоплюють їх, формуючи характерні утворення, які у даній дисертаційній роботі позначені терміном «диплоє-остеони» (див. рис. 3.2–3.3). У деяких найбільш товстих ділянках кісткової тканини зустрічаються поодинокі остеони дрібних розмірів, типової будови, із центральним каналом (рис. 3.5).

У кістковомозкових порожнинах, в тому числі всередині диплоє-остеонів, міститься гіперцелюлярний червоний кістковий мозок (див.рис. 3.1.). З обох поверхонь зразки були вкриті окістям у вигляді тонкого шару щільної оформленої волокнистої сполучної тканини, зі збереженням сплюснених фіброцитів. У ділянці міжкісткового шва фіброзна тканина окістя, зливаючись, переходить в тканину шва, який щільно прилягає до стику країв плоских кісток. Міжкісткові шви мають складну просторову конфігурацію і в



різних зрізах утворюють покручені структури (рис. 3.6, див. рис. 3.1), часто — зі вставними фрагментами.



Рис. 3.5. Остеонекроз, що включає кісткову тканину генеральних пластинок і дрібні остеони (вказано стрілкою). Плоска кістка склепіння черепа щура, серія аутоімплантатів в передню черевну стінку. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 300 х. ЦФ 0125

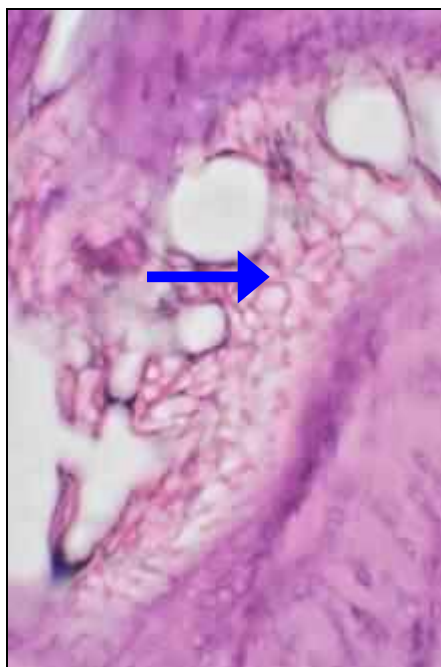


Рис. 3.6. Фібронекроз в глибині міжкісткового шва (вказано стрілкою). Плоска кістка даху черепа щура, серія аутоімплантатів на передню поверхню стегна. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 300 х. ЦФ 0369

Зразки плоских кісток черепа, імплантовані в м'які тканини різних локусів тіла, виявляли однотипні патологічні зміни, що відображають, в основному, некротичні і аутолітичні процеси. В кістковомозкових порожнинах диплоє містилися дрібногранулярні геморагічно-некротичні маси (рис. 3.7–3.8).



Рис. 3.7. Геморагічно-некротичні маси (вказано стрілкою) в кістковомозкових порожнинах. Плоска кістка склепіння черепа щура, серія аутоімплантатів на передню черевну стінку. Зabarвлення гематоксилін-еозином. 36.150 х. ЦФ 0359

Кісткова тканина майже на всьому протязі була позбавлена остеоцитів (див. рис. 3.3, див. рис. 3.5, див. рис. 3.7), що відображає її залежність від збереження кровопостачання, а відсутність остеоцитів, остеобластів і некроз вмісту кістковомозкових порожнин — безпосередній результат гострого травматичного порушення кровопостачання. Окістя зразків плоских кісток в більшості місць, включаючи глибокі відділи міжкісткових швів, також виглядало безклітинним (див. рис. 3.1.6), проте в деяких місцях фіброцити окістя виявляли звичайне фарбування, що свідчить про можливе збереження вітальності клітин.

Ознаки перебудови некротизованої кісткової тканини в зразках плоских

кісток (в термін 30 діб) після імплантації їх в м'які тканини різних ділянок в переважній більшості спостережень були відсутні, лише в одному зразку з підгрупи, в якій виконувалась імплантація в субгалеальний простір, виявлена резорбційна порожнина в поверхневих відділах шару загальних генеральних пластинок, із наявністю остеокластів на стінці порожнини; втім, неможливо стверджувати, що ця резорбційна порожнина сформувалася після імплантації зразка, а не до неї.

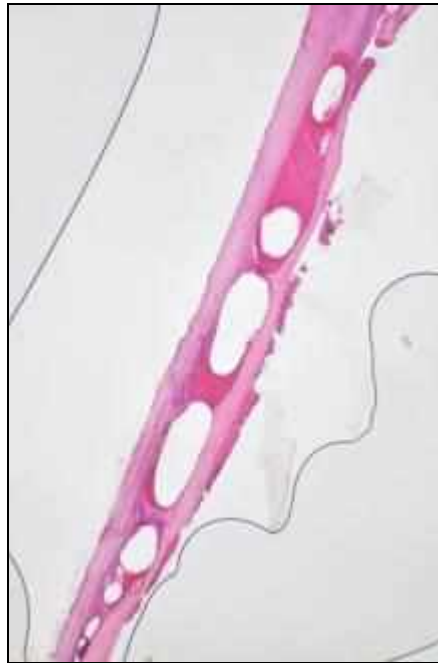


Рис. 3.8. Загальний вигляд плоскої кістки з низьким показником відносного обсягу кісткової тканини, за даними гістоморфометрії. Плоска кістка склепіння черепа щура, серія аутоімплантатів на передню черевну стінку. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 30 х. ЦФ 0134

Для порівняльної кількісної оцінки стану кісткової тканини в зразках плоских кісток склепіння черепа щурів виконували гістоморфометричне дослідження (табл. 3.1). Визначали співвідношення площ, що їх займав цілий зразок в зрізі, і тієї частини зразка, яку займала кісткова тканина, тобто кістковомозкові простори, фіброзна тканина швів і окістя; резорбційна порожнина виключалася (рис.3.9).

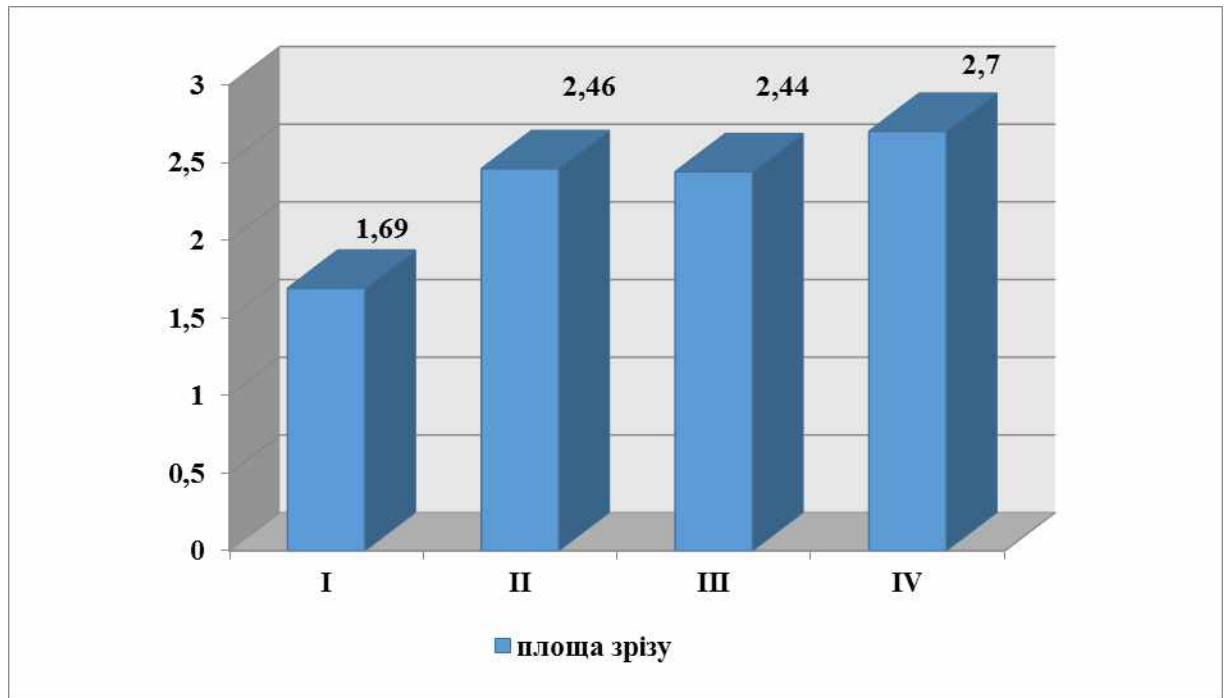


Рис. 3.9. Співвідношення загальної площі зрізу плоских кісток склепіння черепа у групах I–IV першої серії експериментів. По осі абсцис — порядковий номер групи. По осі ординат — показники загальної площі зрізу аутотрансплантату, мм<sup>2</sup>

Таблиця 3.1

**Характеристики та результати порівняння середніх параметрів морфометричних показників кісток склепіння черепа у першій серії експерименту**

Статистичні характеристики та групи, параметри яких порівнюються	Назви груп порівняння і морфометричний показник			
	Інтактні заморожені зразки плоских кісток	Кісткові фрагменти, імплантовані до субгалеального простору	Кісткові фрагменти, імплантовані до передньої черевної стінки	Кісткові фрагменти, імплантовані до передньої поверхні стегна
	I	II	III	IV
	Загальна площа зрізу, мм <sup>2</sup> аутотрансплантату			
Статистичні характеристики груп	n = 5 1,69 ± 0,40	n = 5 2,46 ± 0,41	n = 5 2,44 ± 0,26	n = 5 2,7 ± 0,21
Порівняння середніх показників щільності кісткової тканини груп I–II	k = 8, t = 1,34, p = 0,210			
Порівняння середніх показників щільності кісткової тканини груп I–III	k = 8, t = 1,57, p = 0,148			
Порівняння середніх показників щільності кісткової тканини груп I–IV	k = 8, t = 2,24, p = 0,055			

## Продовження табл. 3.1.

Статистичні характеристики та групи, параметри яких порівнюються	Назви груп порівняння і морфометричний показник			
	Інтактні заморожені зразки плоских кісток	Кісткові фрагменти, імплантовані до субгалеального простору	Кісткові фрагменти, імплантовані до передньої черевної стінки	Кісткові фрагменти, імплантовані до передньої поверхні стегна
	I	II	III	IV
Загальна площа зрізу, мм <sup>2</sup> аутотрансплантату				
Порівняння середніх показників щільності кісткової тканини груп II–III		k = 8, t = 0,04, p = 0,969		
Порівняння середніх показників щільності кісткової тканини груп II–IV		k = 8, t = 0,52, p = 0,617		
Порівняння середніх показників щільності кісткової тканини груп III–IV			k = 8, t = 0,78, p = 0,458	
Відносний об'єм кісткової тканини, BV%, де BV — відносний обсяг кісткової тканини				
Статистичні характеристики груп	n = 5 83,47% ± 4,53%	n = 5 77,16% ± 2,68%	n = 5 70,60% ± 5,09%	n = 5 71,53% ± 3,48%
Порівняння середніх показників щільності кісткової тканини груп I–II	k = 8, t = 1,2, p = 0,264			
Порівняння середніх показників щільності кісткової тканини груп I–III	k = 8, t = 1,89, p = 0,095			
Порівняння середніх показників щільності кісткової тканини груп I–IV	k = 8, t = 2,09, p = 0,070			
Порівняння середніх показників щільності кісткової тканини груп II–III		k = 8, t = 1,14, p = 0,287		
Порівняння середніх показників щільності кісткової тканини груп II–IV		k = 8, t = 1,28, p = 0,236		
Порівняння середніх показників щільності кісткової тканини груп III–IV			k = 8, t = 0,15, p = 0,884	

*Примітка.* У клітинках статистичних характеристик наведені n — кількість зразків (тварин), групова середня, стандартна похибка середньої, P — оцінка статистичної значущості різниці між відповідними групами за критерієм Манна-Уїтні.

Якщо в індивідуальних параметрах і середніх величинах показника

"загальна площа зрізу" спостерігалися випадкові варіації, то показник "відносний обсяг кісткової тканини (BV,%)" об'єктивно відображає ступінь збереження частини кісткової тканини в зразку (рис. 3.10, рис. 3.11). У зразках кісткової тканини щурів групи III спостерігається незначне зменшення показника (BV%) у порівнянні із показником у групі I ( $p=0,095$ ) (рис. 3.11).

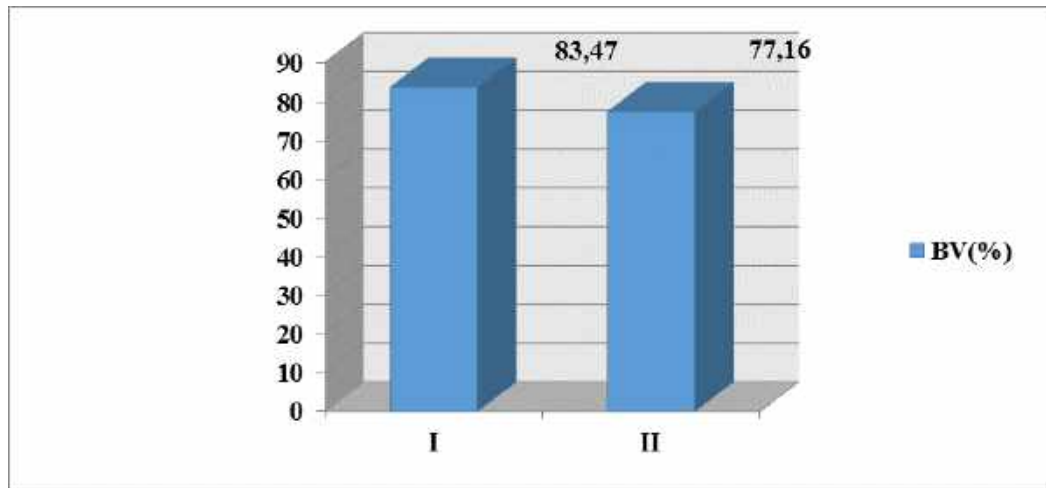


Рис. 3.10. Співвідношення відносного обсягу кісткової тканини (BV%) групи I (інтактні заморожені зразки плоских кісток) та групи II (кісткові фрагменти, імплантовані до субгалеального простору). По осі абсцис — порядковий номер експериментальної групи тварин. По осі ординат — значення показника відносного обсягу кісткової тканини (BV%) аутогрансплантату, у %

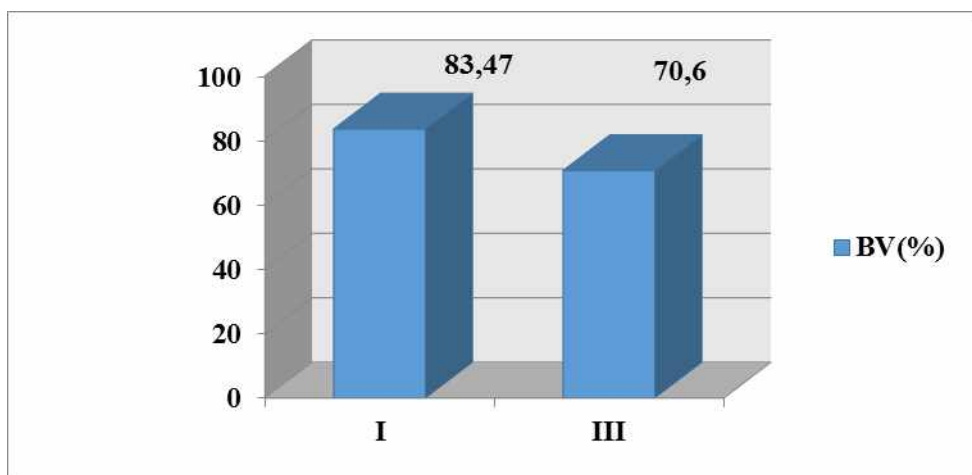


Рис.3.11. Співвідношення відносного обсягу кісткової тканини (BV%) групи I (інтактні заморожені зразки плоских кісток) та групи III (кісткові фрагменти, імплантовані до передньої черевної стінки). По осі абсцис — порядковий номер групи. По осі ординат — показники відносного обсягу кісткової тканини (BV%) аутогрансплантату, у %

При порівняльному дослідженні показників щільності кісткової тканини (BV%) в групах I і IV виявлено незначне зниження цього параметра на 14%, ( $p=0,070$ ) (рис.3.12).

Порівняння середніх параметрів показника "відносний обсяг кісткової тканини (BV,%)" з використанням критерію Манна-Уїтні в різних групах (табл. 3.1) показало, що достовірних відмінностей групових середніх з ймовірністю помилки  $p < 0,05$  не виявлено, але спостерігається тенденція до зниження (BV,%) при порівнянні в групах II–III, II–IV (рис. 3.13– 3.14).

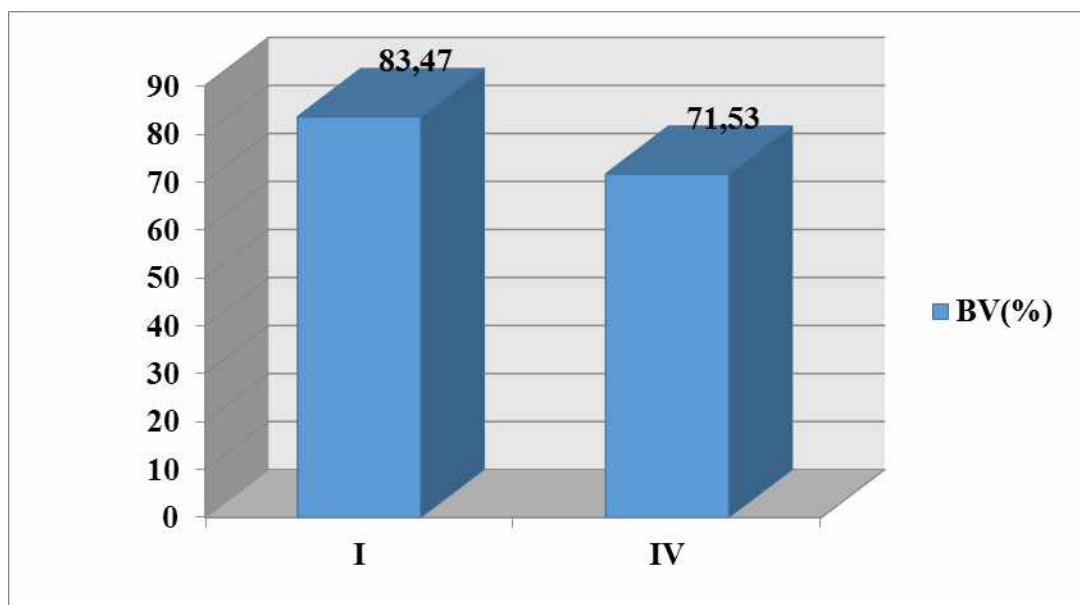


Рис.3.12. Співвідношення відносного обсягу кісткової тканини (BV%) групи I (інтактні заморожені зразки плоских кісток) та групи IV (кісткові фрагменти, імплантовані до передньої поверхні стегна). По осі абсцис — порядковий номер групи. По осі ординат — показники відносного обсягу кісткової тканини (BV%) аутотрансплантату, у %

У зразках кісткової тканини шурів групи IV спостерігається незначне зниження показника (BV%) на 5,63% ( $p=0,236$ ) (рис. 3.14).

При порівняльному дослідженні показників щільності кісткової тканини (BV%) у групах III і IV виявлено певне зростання даного параметра на 6,0% у групі IV (рис. 3.15), яке, проте, не було статистично значущим.

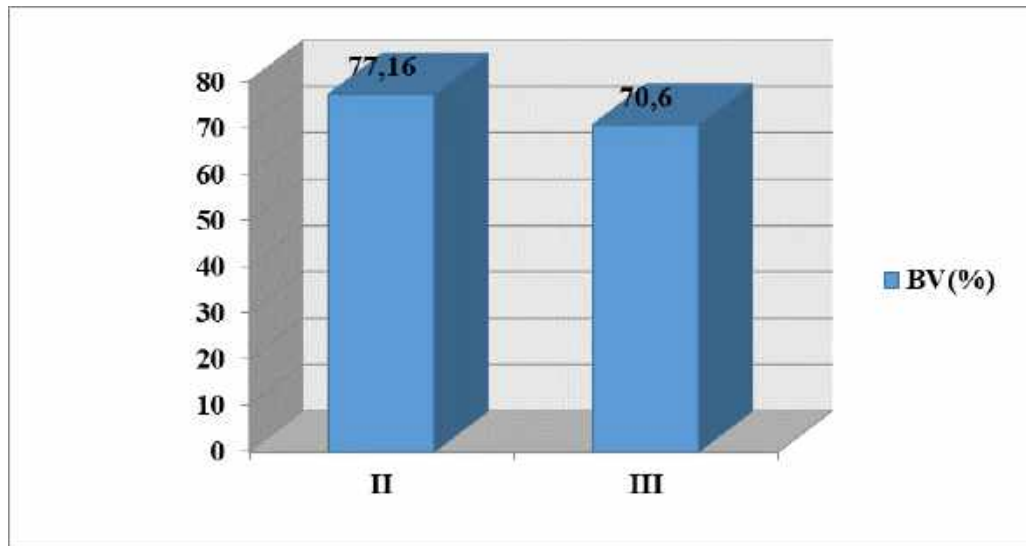


Рис. 3.13. Співвідношення відносного обсягу кісткової тканини (BV%) групи II (кісткові фрагменти, імплантовані до субгалеального простору) та групи III (кісткові фрагменти, імплантовані до передньої черевної стінки). По осі абсцис — порядковий номер групи. По осі ординат — показники відносного обсягу кісткової тканини (BV%) аутотрансплантату, у %

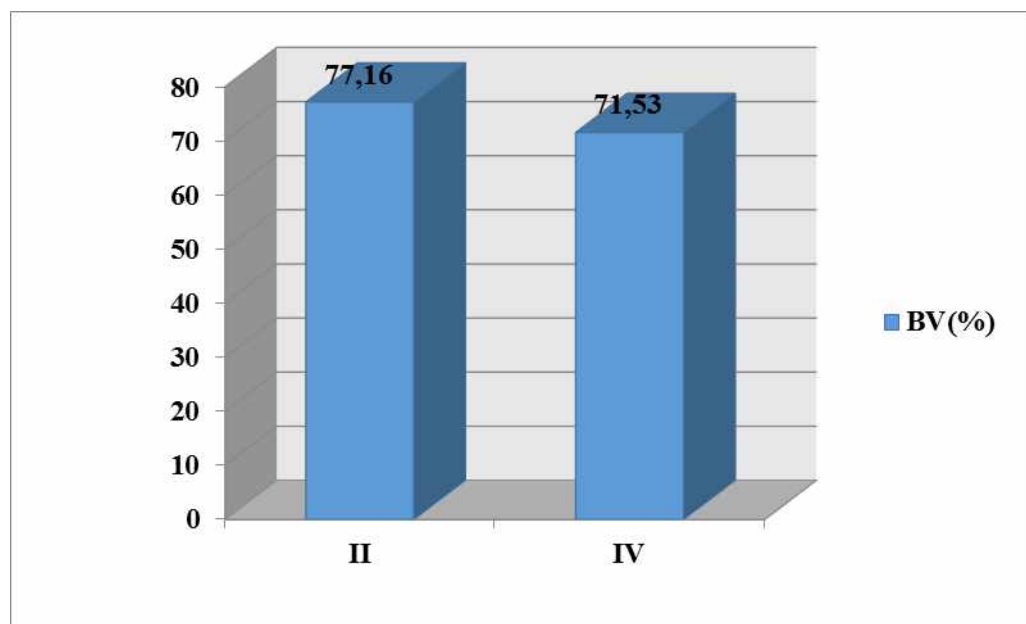


Рис.3.14. Співвідношення відносного обсягу кісткової тканини (BV%) групи II (кісткові фрагменти, імплантовані до субгалеального простору) та групи IV (кісткові фрагменти, імплантовані до передньої поверхні стегна). По осі абсцис — порядковий номер групи. По осі ординат — показники відносного обсягу кісткової тканини (BV%) аутотрансплантату, у %



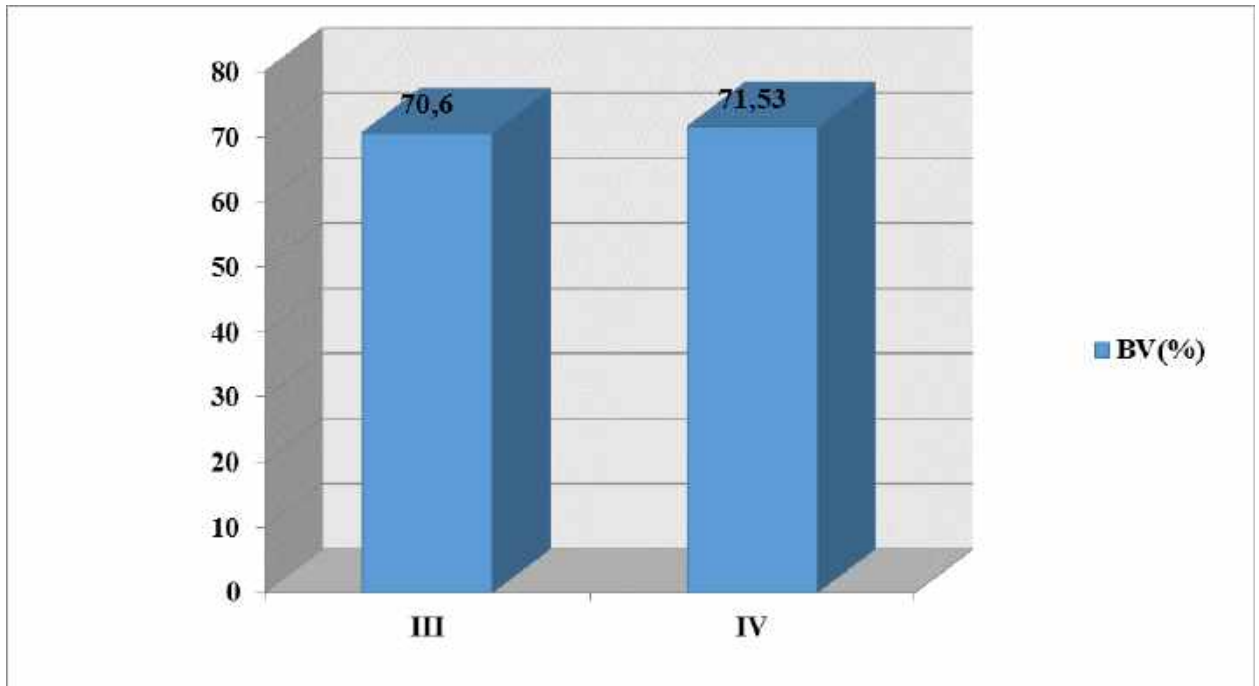


Рис.3.15. Співвідношення відносного обсягу кісткової тканини (BV%) групи III (кісткові фрагменти, імплантовані до передньої черевної стінки) та групи IV (кісткові фрагменти, імплантовані до передньої поверхні стегна). По осі абсцис — порядковий номер групи. По осі ординат — показники відносного обсягу кісткової тканини (BV%) аутотрансплантату, у%

Узагальнена оцінка статистичної значущості різниці за критерієм Краскела-Уоліса (за непараметричним аналогом дисперсійного аналізу) не виявила суттєвої різниці між порівняними групами розбіжностей (PK-W = 0,893).

Відносний обсяг кісткової тканини в заморожених зразках плоских кісток був статистично значуще вищим, ніж в імплантованих до м'яких тканин, що особливо добре виражено при порівнянні середніх параметрів груп «заморожені — імплантовані у черевну стінку» і «заморожені — імплантовані на передню поверхню стегна», при цьому ймовірність помилки

за всіма порівняннями  $p > 0,05$ . Статистично незначущими виявилися відмінності середніх параметрів (BV,%) між групами, де аутоімплантація виконувалася до різних ділянок тіла тварини.

Отримані морфометричні дані свідчать про те, що заморожування зразків плоских кісток склепіння черепа протягом 1 міс краще зберігає вітальність структур кісткової тканини і кісткового мозку в порівнянні зі зразками, імплантованими в м'які тканини різних ділянок тіла в експерименті.

Відзначена тенденція до розвитку некротичних змін в зразках, імплантованих в м'які тканини протягом 1,5 міс у всіх структурних компонентах: кровотворному кістковому мозку, кістковій тканині, окісті.

Порівняльний гістоморфометричний аналіз показника «відносного обсягу кісткової тканини» не встановив достовірних відмінностей середніх величин у групах порівняння, з помилкою  $p > 0,05$ . Найбільш виражені відмінності (з  $p < 0,1$ ) виявлено між серійними параметрами заморожених зразків і аутоімплантатів на передню черевну стінку і передню поверхню стегна.

Отримані морфометричні дані свідчать про те, що заморожування зразків плоских кісток склепіння черепа протягом 1,5 міс найкраще зберігає функціональну спроможність і типову будову структур кісткової тканини і кісткового мозку в порівнянні зі зразками, імплантованими до м'яких тканин різних ділянок тіла в експерименті. Виявлено розвиток некротичних змін різного ступеня виразності в зразках, імплантованих до м'яких тканин протягом 1,5 міс у всіх структурних компонентах: кровотворному кістковому мозку, кістковій тканині, окісті. Порівняльний морфометричний аналіз показника «відносного обсягу кісткової тканини» не встановив статистично значущих відмінностей середніх величин у групах порівняння, з помилкою  $p < 0,05$ . Спосіб зберігання кісткових фрагментів шляхом заморожування сприяє найкращій остеointegraції і кістковій консолідації аутотрансплантату із краями дефекту черепа, що в подальшому було підтверджено даними

МСКТ- досліджень.

### **3.2. Результати відстроченої краніопластики дефектів склепіння черепа трансплантатами біологічного та небіологічного походження (друга серія експериментів)**

У другій серії експерименту вивчали ефективність приживлення імплантатів біологічного (аутокістка) й небіологічного походження через 1,5 міс після виконання операції відстроченої краніопластики.

Післяопераційний період у групах з використанням аутотрансплантатів (групи 1, 2, 3, 8) проходив без суттєвих ускладнень. У 1 випадку, після збереження кісткового клаптя в підшкірній жировій клітковині передньої черевної стінки (група 2), у ділянці післяопераційної рани виявлені явища локального набряку і гіперемії тканин, які повністю регресували протягом 1-1,5 тижня. Поведінкові реакції повністю відновлювались після виходу тварин із наркозу, патологічна неврологічна симптоматика після виходу тварин із наркозу не виявлялася. Рани загоювались первинним натягом за 5-7 діб. Післяопераційний період після імплантації протакрилу проходив із вираженою гіпертермією тканин та неспокоєм тварин. У 6 випадках у ділянці післяопераційної рани були виявлені явища локального набряку і гіперемії тканин (набряк регресував протягом 1–1,5 тижня, гіперемія зберігалася до 3 тижнів;  $p < 0,05$  при порівнянні з групами 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8). Післяопераційний період після краніопластики матеріалами небіологічного походження в групах 5, 6, 7 (титанова пластинка; нанокompозитна металокераміка; титанова пластинка, залита металокерамікою) проходив без ускладнень. Поведінкові реакції повністю відновлювались після виходу тварин із наркозу, патологічна неврологічна симптоматика після виходу із наркозу не виявлялася. Рани загоювались первинним натягом за 5–7 діб.

Стан м'яких тканин в зоні краніопластики в ході експерименту оцінені у табл 3.2.

Таблиця 3.2

## Оцінка стану м'яких тканин в зоні краніопластики

№ групи	Характеристика м'яких тканин	Кількість ускладнень
1-а	Відсутність запальних явищ в ділянці проведення операції.	-
2-а	Явища локального набряку і гіперемії тканин у ділянці післяопераційної рани.	1
3-я	Відсутність запальних явищ в ділянці проведення операції.	-
4-а	Явища локального набряку і гіперемії тканин у ділянці післяопераційної рани. Набряк регресував протягом 1-1,5 тижня, гіперемія зберігалася до 3 тижнів.	6*
5-а	Відсутність запальних явищ в ділянці проведення операції.	-
6-а	Відсутність запальних явищ в ділянці проведення операції.	-
7-а	Відсутність запальних явищ в ділянці проведення операції.	-
8-а	Відсутність запальних явищ в ділянці проведення операції.	-

Примітка. \* —  $p < 0,05$  при порівнянні з групами 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8.

При вивченні макропрепаратів лобово-тім'яної ділянки у першій контрольній групі (із заміщенням дефекту склепіння черепа аутотрансплантатом, група 8) характерним є щільне зрощення аутотрансплантата з материнською кісткою. Край зрощення кісткового

клаптя із материнською кісткою практично не візуалізується.

Дослідження в групі 1 показали, що кістковий клапоть лівої лобово-тім'яної ділянки склепіння черепа щурів, що зберігався в морозильній камері в стерильних умовах протягом 1,5 міс, мав незмінний вигляд і ті ж початкові розміри, що дозволило повністю зберегти його конгруентність з краями кісткового дефекту при проведенні відстроченої краніопластики. Як і в контролі (група 8), аутотрансплантат щільно зростався з краями кісткового дефекту. Крім того, краніопластика замороженим аутотрансплантатом відтворювала типову анатомічну форму черепа експериментальної тварини.

У групі 2 кістковий клапоть, що зберігався у штучно створеній кишені в підшкірній жировій клітковині передньої черевної стінки мав структурні зміни. Відбулося проростання мезенхімальних клітин, які містяться в диплое по периферії рубцевою тканиною і резорбція його країв (до 1 мм), що дещо зменшило його розміри і зменшило конгруентність із краями кісткового дефекту при проведенні відстроченої краніопластики, але не вплинуло на результати цієї операції. Через 1,5 міс після краніопластики виявлено повну консолідацію тканини кісткового клаптя з краями кісткового дефекту.

У групі 3 кістковий клапоть, що зберігався у штучно створеній кишені в підшкірній жировій клітковині на передній поверхні стегна змінився, відбулося часткове проростання диплое по периферії рубцевої тканиною із резорбцією країв кістки (до 1 мм), зі зменшенням розмірів клаптя, що призвело до зменшення його конгруентності з краями кісткового дефекту при проведенні відстроченої краніопластики, не вплинувши на результати операції.

У групі 4 протакриловий імплантат не змінився через 1,5 міс після відстроченої краніопластики, навколо нього виявлені конгломерати щільної рубцевої сполучної тканини.

У групі 5 (із заміщенням дефекту черепа перфорованою титановою пластинкою) ділянка дефекту склепіння черепа була виповнена перфорованою титановою пластинкою товщиною 1 мм, частина якої не мала

чіткої межі через розростання сполучної тканини. На деяких ділянках відзначалась щільна тканина, схожа на рубець.

У групі 6 (із заміщенням дефекту черепа нанокompозитним металокерамічним імплантатом) ділянка дефекту була заповнена конгломератом металокераміки і ділянками волокнистої сполучної тканини, чітко визначалися зони зрощення трансплантату із материнською кісткою. Краї дефекту були нерівні, неправильно округлої форми. Товщина конгломерату складала 3 мм.

У групі 7 (із заміщенням дефекту черепа перфорованою титановою пластинкою, залитою нанокompозитною металокерамікою) дефект кісток склепіння черепа був виповнений конгломератом товщиною 2,5 мм із перфорованої титанової пластинки, що була залита металокерамічною масою. Краї дефекту були нерівні, біля них були ділянки зрощення з материнською кісткою, в ряді випадків чітко виявлялися фрагменти титанової пластинки.

Проведення гістологічного дослідження дозволило встановити особливості репаративної регенерації при використанні імплантатів біологічного та небіологічного походження та зон навколо них. У контролі (група 8) гістологічний аналіз показав, що ділянка регенерату була спаяна з ділянкою трансплантату і характеризувалася розростанням губчастої і компактної кісткової тканини зі спрямованими поздовжньо трабекулами і кістково-мозковими просторами, заповненими елементами кісткового мозку. При мікроскопічному дослідженні відзначалися ділянки компактної кісткової тканини, що були позбавлені остеоцитів на периферії.

Подібну гістоструктуру мали кістки черепа в групі 1 (імплантація замороженої аутокістки), які зберігали пластинчастий вигляд з наявністю двох шарів (зовнішнього і внутрішнього), між якими були розташовані кістково-мозкові порожнини типової овальної форми, орієнтовані вздовж площини кістки.

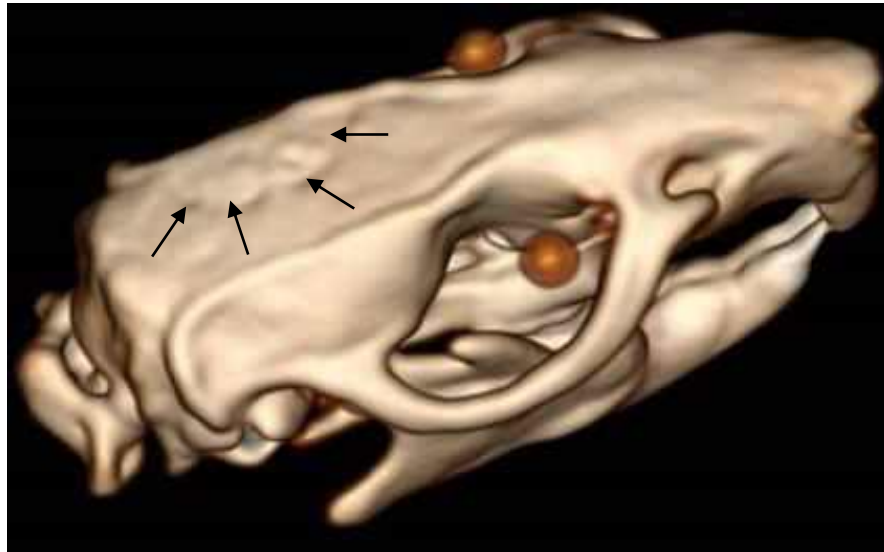
### **3.3. Мультиспіральні комп'ютерно-томографічні дослідження черепа у експериментальних групах 5-8 другої серії експериментів**

У 50 експериментальних випадках (групи 5, 6, 7, 8 та додаткова група порівняння МСКТ) проведено МСКТ черепа щурів, проаналізовано в режимах «кісткового» та «м'якотканинного» вікон, отримані томографічні характеристики післяопераційних дефектів лобово-тім'яної кістки і використаних матеріалів: ступінь зрощення трансплантатів з краями дефекту, величини діастазу між аутотрансплантатами (група 8), імплантатами небіологічного походження (групи 5, 6, 7) і краями кісткового дефекту, а також стан м'якотканинного компоненту.

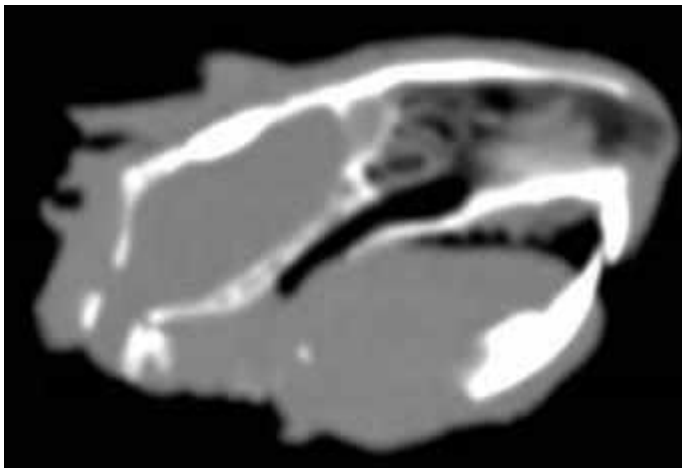
Отримані дані свідчать про повну консолідацію застосовуваних трансплантатів з краями кісткового дефекту в групах 5, 6, 8, і лише в групі 7 при використанні титану з металокерамікою в двох випадках було відзначено картину незначного діастазу між післяопераційним клаптом та краями дефекту, що складав 0,4 мм. Цей діастаз обумовлений частковим (неповним) заповненням післяопераційного дефекту металокерамікою, проте, внаслідок наявності титанової пластинки як каркасу конструкції, її міцність і ефективність закриття дефекту було досягнуто. У групі 8 імплантація власного кісткового клаптя приводила до повного відтворення передопераційної анатомічної форми черепа тварини.

**3.3.1. Контрольна група 8 — аутотрансплантація кісткового клаптя склепіння черепа на місце дефекту черепа (1,5 міс після краніопластики).** Початкове зображення томографічного зрізу післяопераційного дефекту лівої лобово-тім'яної ділянки мало розміри 7x10 мм. Дефект був закритий аутотрансплантатом, що щільно прилягав до країв дефекту, межі якого не визначалися (ознаки повної консолідації), товщина матеріалу складала 2,0 мм і практично не виходила за межі товщини

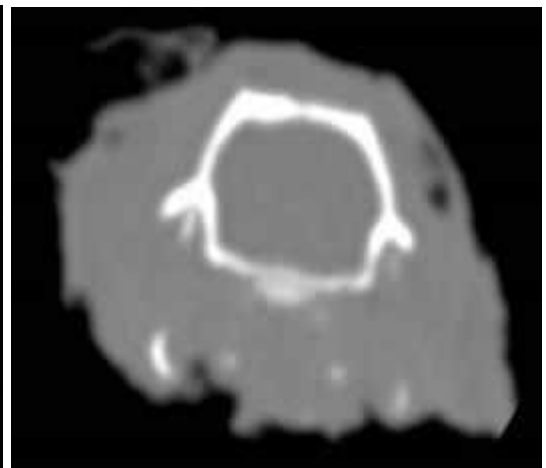
кістки (1,3 мм). Екстракраніальні м'які тканини над післяопераційною зоною не були потовщені (рис. 3.16).



А



Б



В

Рис. 3.16. МСКТ-дослідження у контрольній групі 8 тварин (повернення кісткового клаптя на його місце через 1,5 міс):

А — МСКТ голови щура, 3D — реконструкція

Б — МСКТ голови щура, сагітальна проекція

В — МСКТ голови щура, фронтальна проекція

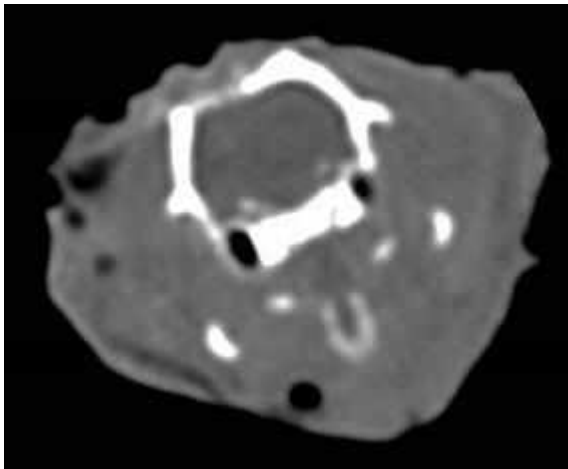
**3.3.2. Додаткова група порівняння МСКТ дослідження — закриття дефекту черепа лише окістям без повернення кісткового клаптя на його місце (1,5 міс після краніопластики).** Початкове зображення томографічного зрізу післяопераційного дефекту лівої



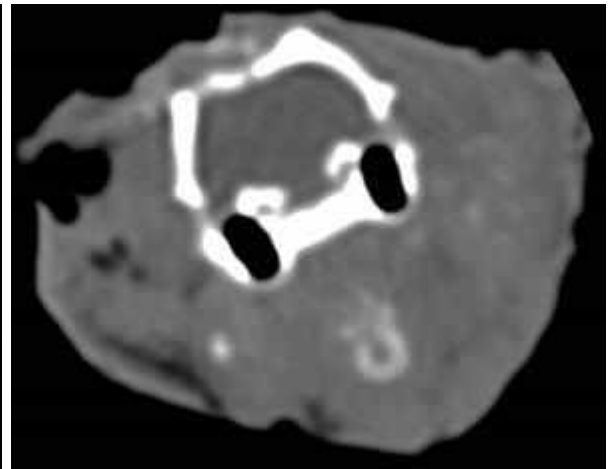
лобово-тім'яної ділянки мало розміри 5,4x8,2 мм, краї дефекту були закруглені, із наявністю фрагментів новоутвореної кістки, товщиною до 1,5 мм. Екстракраніальні м'які тканини під післяопераційною ранною були потовщені до 2,8 мм, і мали нерівний контур (3.17).



А



Б



В

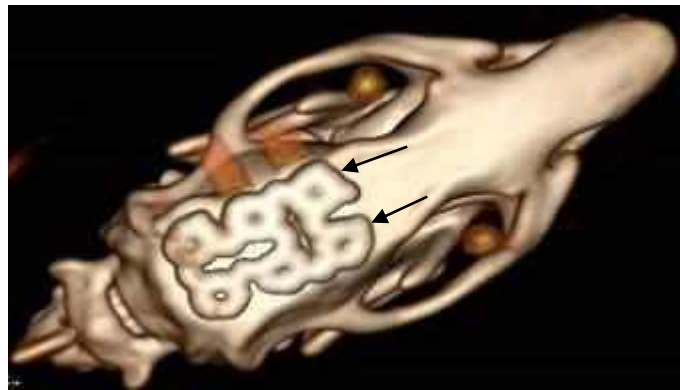
Рис. 3.17. МСКТ-дослідження у додатковій групі порівняння (без повернення кісткового клаптя на його місце):

А — МСКТ голови щура, 3D — реконструкція

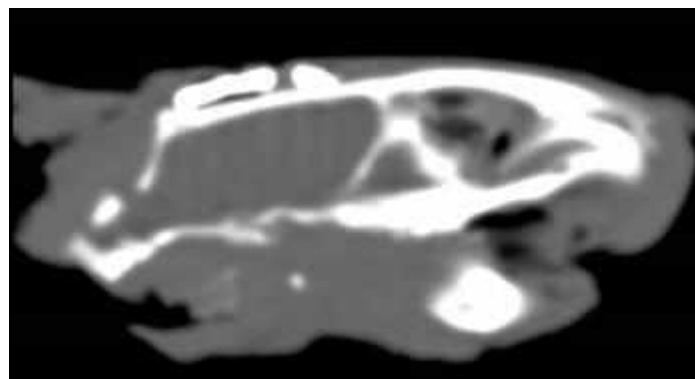
Б — МСКТ голови щура, фронтальна проекція

В — МСКТ голови щура, фронтальна проекція

**3.3.3. Відстрочена краніопластика дефекту черепа перфорованою титановою пластинкою (група 5) через 1,5 міс після краніопластики.** Початкове зображення томографічного зрізу післяопераційного дефекту лівої тім'яної кістки мало розміри 3,1x6,1 мм, краї дефекту були рівними, чіткими, округлими із ознаками часткової консолидації. Дефект був покритий перфорованою металевोю пластинкою, розмірами 9,6x15,5 мм. Прилеглі до титанової пластинки екстракраніальні м'які тканини не були потовщені (рис. 3.18).



А



Б



В

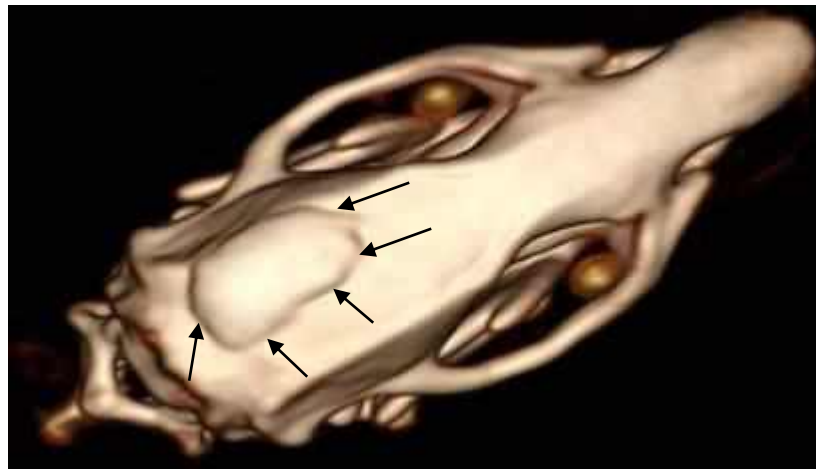
Рис.3.18. МСКТ-дослідження у експериментальній групі 5

А — МСКТ голови щура, 3D — реконструкція

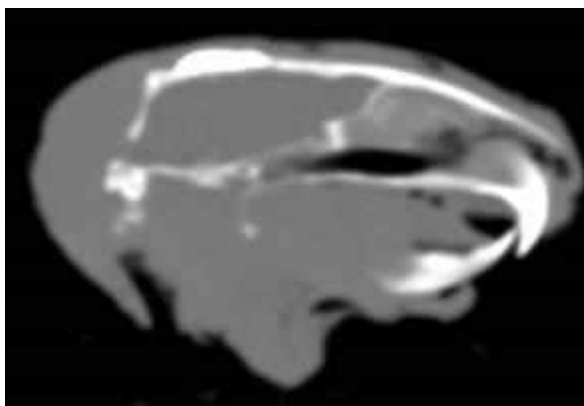
Б — МСКТ голови щура, сагітальна проекція

В — МСКТ голови щура, горизонтальна проекція

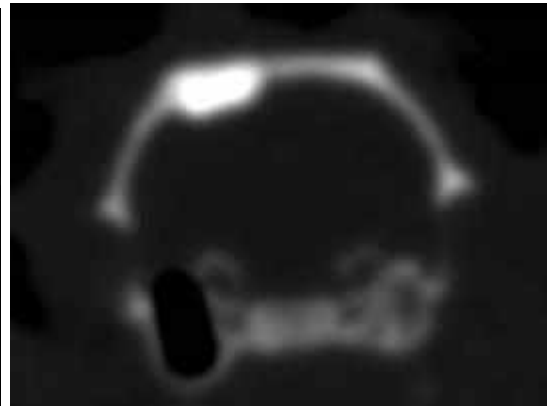
**3.3.4. Відстрочена краніопластика дефекту черепа металокерамічним наноккомпозитом (група б) через 1,5 міс після пластики.** Початкове зображення томографічного зрізу післяопераційного дефекту лівої тім'яної кістки мало розміри 4,5x7,4 мм. Воно було закрито матеріалом щільністю 2499 од.Н. (щільність кістки — 1874 од.Н.), що щільно прилягав до післяопераційного дефекту. На рівні екстракраніальних м'яких тканин не було виявлено ознак набряку або збільшення в об'ємі (3.19).



А



Б



В

Рис.3.19. МСКТ-дослідження у експериментальній групі б

А — МСКТ голови щура, 3D — реконструкція

Б — МСКТ голови щура, сагітальна проекція

В — МСКТ голови щура, фронтальна проекція.

**3.3.5. Відстрочена краніопластика дефекту черепа металокерамічним нанокompозитом на каркасі з перфорованої титанової пластинки (група 7) через 1,5 міс після пластики.** Початкове зображення томографічного зрізу післяопераційного дефекту лівої тім'яної кістки мало розміри 4,5x16,5 мм. Дефект був покритий титановою пластинкою у поєднанні із нанокompозитним біокерамічним матеріалом. Був виявлений умовний діастаз між післяопераційним клаптом та краями дефекту, що складав 0,4 мм. М'які екстракраніальні тканини не були збільшені у об'ємі (рис. 3.20).

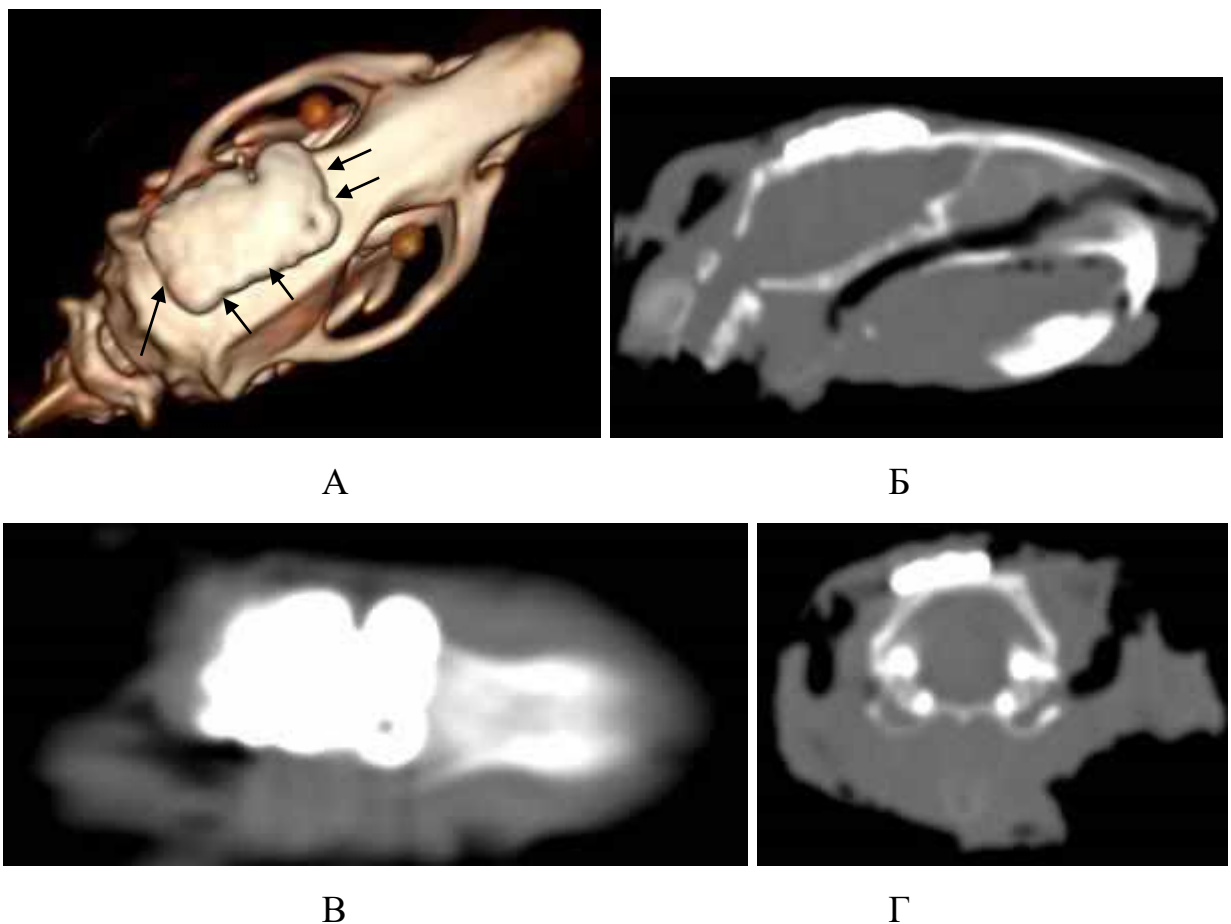


Рис.3.20. МСКТ-дослідження у експериментальній групі 7

А — МСКТ голови щура, 3D — реконструкція

Б — МСКТ голови щура, сагітальна проекція

В — МСКТ голови щура, горизонтальна проекція

Г — МСКТ голови щура, фронтальна проекція

Враховуючи конструктивні особливості мультиспірального комп'ютерного томографу, що використовується головним чином для досліджень патологічних процесів у людей, нами була розроблена та використана спеціальна конструкція для фіксації голови щура.

Отримана тривимірна об'ємна модель черепа щурів дозволила диференціювати фрагменти кісток склепіння черепа щурів і імплантанти один від одного за щільністю у межах 1–2%.

Вона дала можливість отримати точну інформацію відносно розмірів і щільності кісток склепіння черепа, аутотрансплантатів, імплантатів небіологічного походження та зони «аутотрансплантат-регенерат» і «імплантат-регенерат» у тривимірному зображенні.

У свою чергу фронтальні, сагітальні та горизонтальні проекції мультиспіральної комп'ютерної томографії дали можливість отримати зображення об'єктів тільки у площині досліджуваного зрізу, що дає чітке зображення без нашарування вище та нижче розташованих досліджуваних структур.

Таким чином застосування МСКТ дозволило отримати томографічні характеристики післяопераційних дефектів лівої лобово-тім'яної ділянки, охарактеризувати використані матеріали, ступінь зрощення трансплантатів з краями дефекту, величини діастазу між аутотрансплантатами, імплантатами і краями кісткового дефекту, а також стан м'якотканинного компонента.

Дані МСКТ-досліджень свідчать про повну консолідацію застосовуваних трансплантатів із краями кісткового дефекту (в групах 5,6,8) і лише в групі 7 при використанні титану з металокерамікою була відзначена картина незначного діастазу між післяопераційним клаптом та краями дефекту, що складав 0,4 мм, таким чином підтверджуючи високу інформативність даного методу.

### **3.4. Патоморфологічні дослідження у експериментальних групах 5-7 другої серії експериментів із заміщенням дефекту черепа матеріалами небіологічного походження (титаном, нанокомпозитною металокерамікою та нанокомпозитною металокерамікою на титановому каркасі)**

**3.4.1. Опис макропрепаратів.** При вивченні макропрепаратів встановлено, що для контрольної групи (із заміщенням дефекту черепа власним кістковим клаптем склепіння черепа) характерно щільне зрощення аутотрансплантата із материнською кісткою. Край зрощення кісткового клаптя із материнською кісткою практично не візуалізуються (рис. 3.21).



Рис. 3.21. Макропрепарат голови щура контрольної групи (із заміщенням дефекту черепа власним кістковим клаптем склепіння черепа)

У експериментальній групі тварин № 5 (із заміщенням дефекту черепа перфорованою титановою пластинкою) ділянка дефекту склепіння черепа була виповнена перфорованою титановою пластинкою товщиною 1 мм, частина котрої не мала чіткої межі через розростання сполучної тканини. На деяких ділянках виявлялась щільна тканина, схожа на рубцеву. Краї дефекту округло-овальної форми (рис. 3.22).



Рис. 3.22. Макропрепарат голови щура групи 5 (із заміщенням дефекту черепа перфорованою титановою пластинкою)

У експериментальній групі тварин № 6 (із заміщенням дефекту черепа нанокompозитним металокерамічним імплантатом) ділянка дефекту була заповнена конгломератом металокераміки і ділянками волокнистої сполучної тканини, чітко визначались зони зрощення трансплантату із материнською кісткою. Краї дефекту були нерівні, неправильно округлої форми. Товщина конгломерата 3 мм (рис. 3.23).



Рис. 3.23. Макропрепарат голови щура групи 6 (із заміщенням дефекту черепа нанокompозитним металокерамічним імплантатом)

У експериментальній групі тварин № 7 (із заміщенням дефекту черепа перфорованою титановою пластинкою, змащеною нанокompозитною металокерамікою) — дефект кісток склепіння черепа був виповнений конгломератом товщиною 2,5 мм із перфорованої титанової пластинки, що була залита металокерамічною масою. Краї дефекту були нерівні, біля них були інкапсульовані ділянки зрощення із материнською кісткою, в ряді випадків чітко виявлялись фрагменти чистої титанової пластинки. Дефект кісток склепіння мав нерівні краї і був виповнений рубцево-спайковою тканиною (рис. 3.24).





Рис. 3.24. Макропрепарат голови щура групи 7 (із заміщенням дефекту черепа перфорованою титановою пластинкою змащеною нанокompозитною металокерамікою).

**3.4.2. Характеристика мікропрепаратів.** Проведення патоморфологічного аналізу дозволило встановити особливості репаративної регенерації кістки навколо імплантатів через 1,5 міс після проведення відстроченої краніопластики.

**Контрольна група 8.** Гістологічний аналіз показав, що ділянка регенерату була спаяна з ділянкою трансплантату і характеризувалася розростанням компактною і губчастою кістковою тканиною з поздовжньоспрямованими трабекулами і кістковомозковими просторами, заповненими кровотворними елементами (рис. 3.25).

При мікроскопічному дослідженні також відзначалися ділянки компактною кістковою тканиною, але позбавлені остеоцитів. (рис. 3.26).

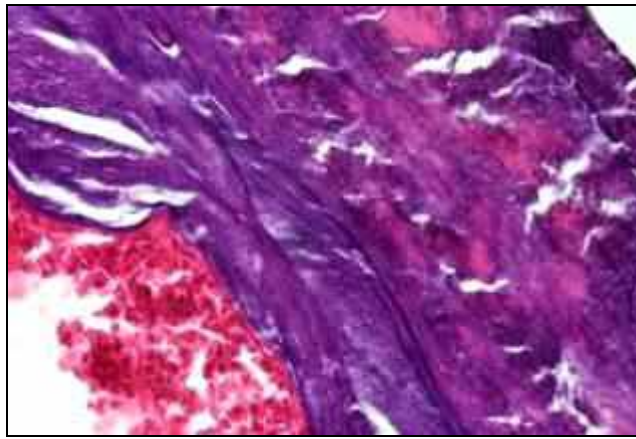


Рис. 3.25. Розростання компактної та губчастої кісткової тканини (група 8). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

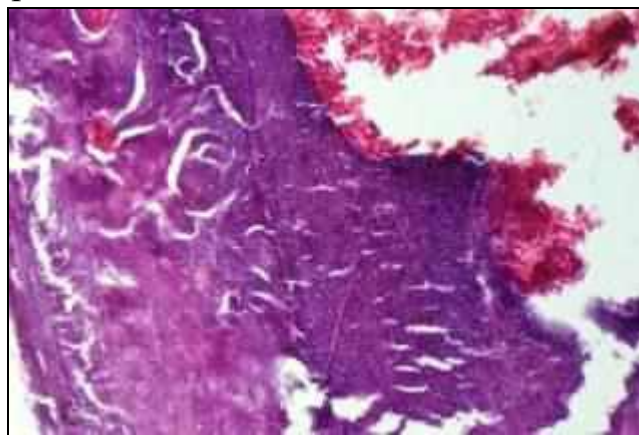


Рис. 3.26. Кістковий відділ регенерату, який зберігає зональну будову (група 8). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

У ряді кістковомозкових просторів спостерігали ділянки потовщеної твердої мозкової оболонки внаслідок розростання сполучної тканини (рис.3.27).

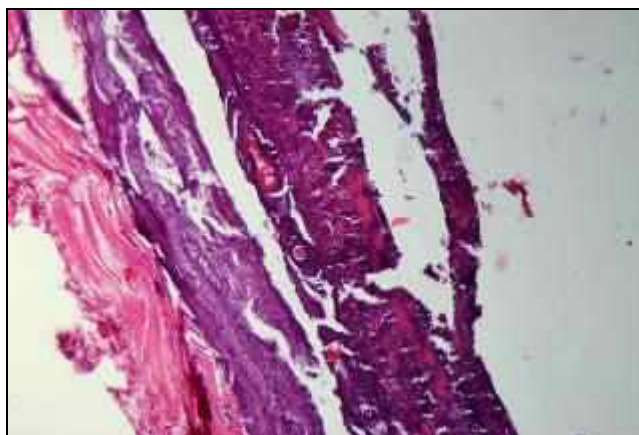


Рис. 3.27. Сполучна тканина і кісткова тканина (група 8). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

**Група № 4.** На гістопрепаратах по периметру порожнини від видаленого протакрилового трансплантата розташовувалося значне розростання грануляційної і фіброзної тканини ретикулярної структури. Велика частина кісткових трабекул характеризувалася великою щільністю остеоцитів і остеобластів значного діаметру, розташованих на поверхні трабекул. У ряді ділянок відзначалися фрагменти кісткової тканини, пов'язані з прилеглою сполучною тканиною, які містили видовжені фібробласти і тонкостінні новоутворені судини (рис. 3.28–3.29)

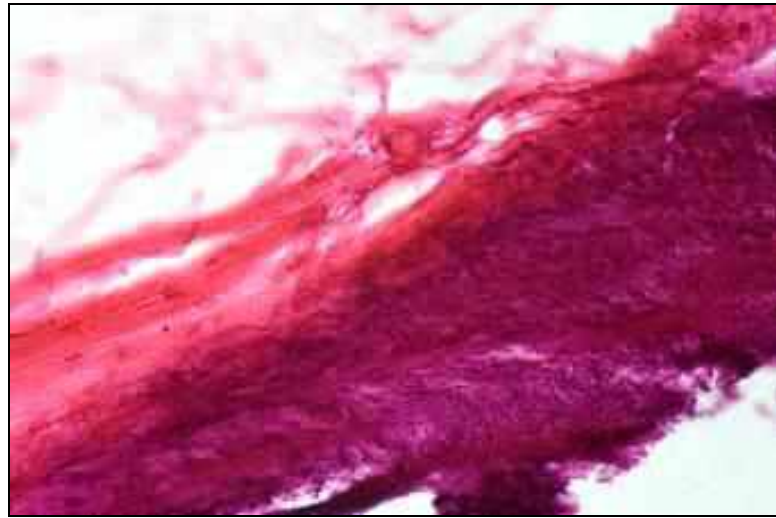


Рис. 3.28. Сполучна тканина (група 4). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

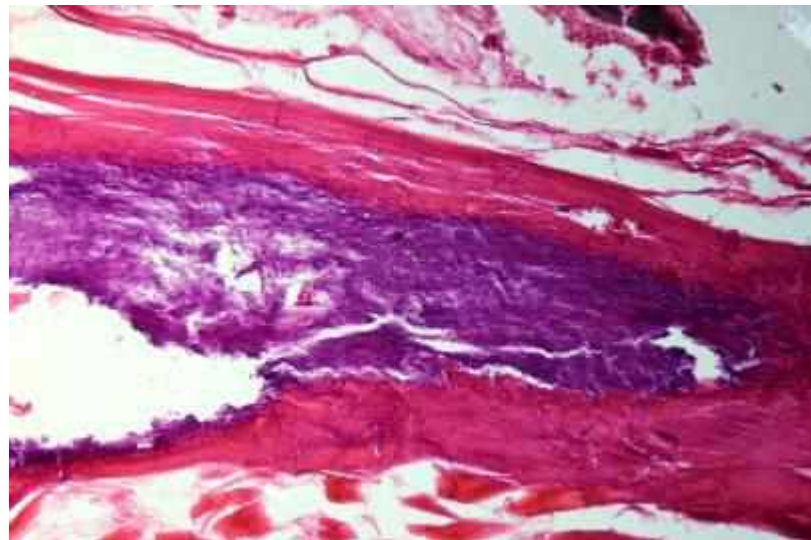


Рис. 3.29. Фрагменти кісткової тканини (група 4). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

У експериментальній групі №5 із використанням титанових імплантів спостерігали регенерат навколо титанових зразків, що був сформований грануляційною, фіброретикулярною, кістковою тканиною і щільною сполучною тканиною. Ділянка регенерату містила масивні язикоподібні розростання колагено-волокнистої тканини на межі з імплантатом (рис. 3.30).

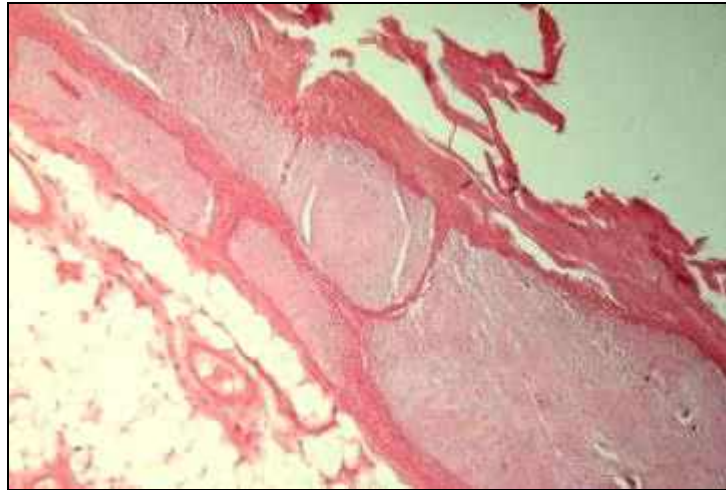


Рис. 3.30. Ділянка розростання щільної сполучної тканини (група 5).

Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

Після зняття титанового трансплантата відзначалися ділянки із добре сформованої кісткової тканини, яка була розділена зонами пухкої фіброзної тканини (рис. 3.31).

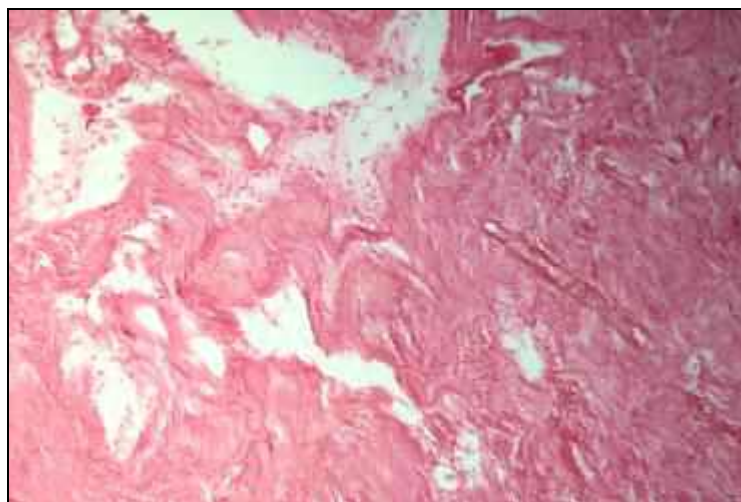


Рис.3.31. Ділянка регенерату із формуванням фіброретикулярної тканини по периметру імплантаційної порожнини (група 5).

Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

У всіх тварин на значній частині периметру імплантаційної порожнини спостерігали формування кісткової тканини із сформованими кістковими трабекулами і масивними лакунами, що містять клітини кісткового мозку (рис. 3.32–3.34).

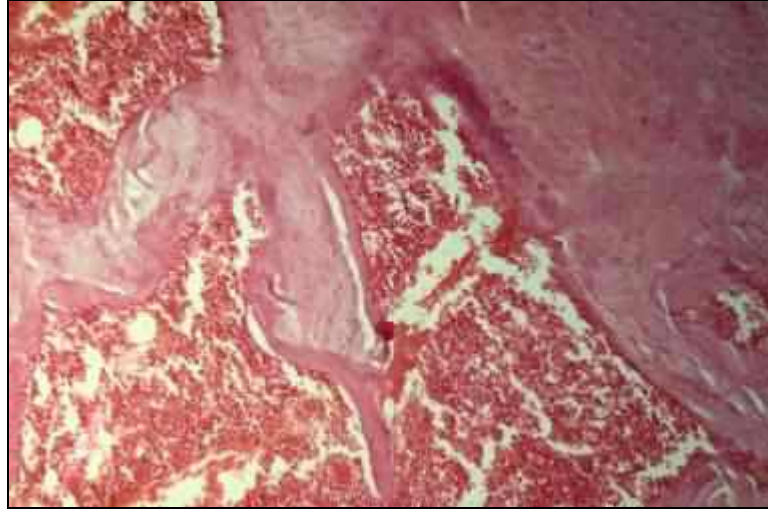


Рис.3.32. Ділянка регенерату. У міжтрабекулярних просторах ділянки червоного кісткового мозку (група 5). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200.

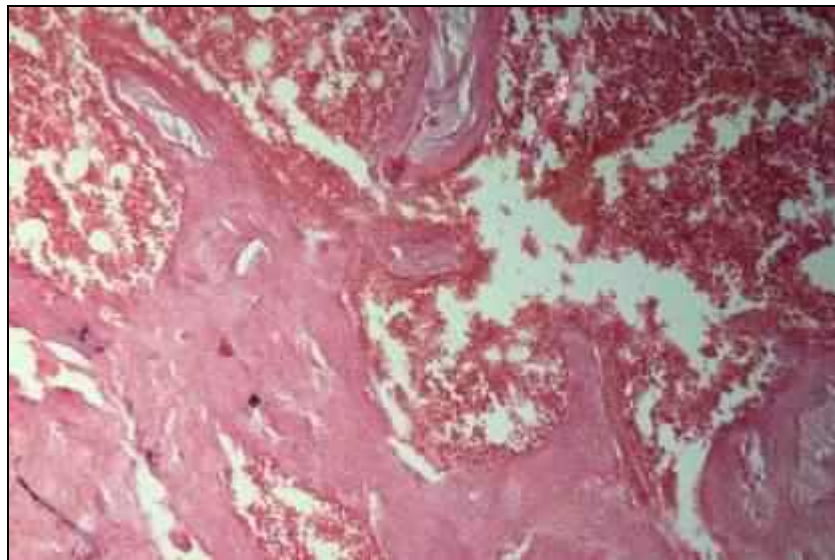


Рис.3.33. Ділянка регенерату з репаративними проявами у вигляді нашарування новоутвореної кісткової тканини на материнські трабекули (група 5). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

Навколо титанових зразків відзначали формування кісткової тканини, на

відстані від імплантату кісткова тканина материнської кістки мала типову для норми структурну організацію.

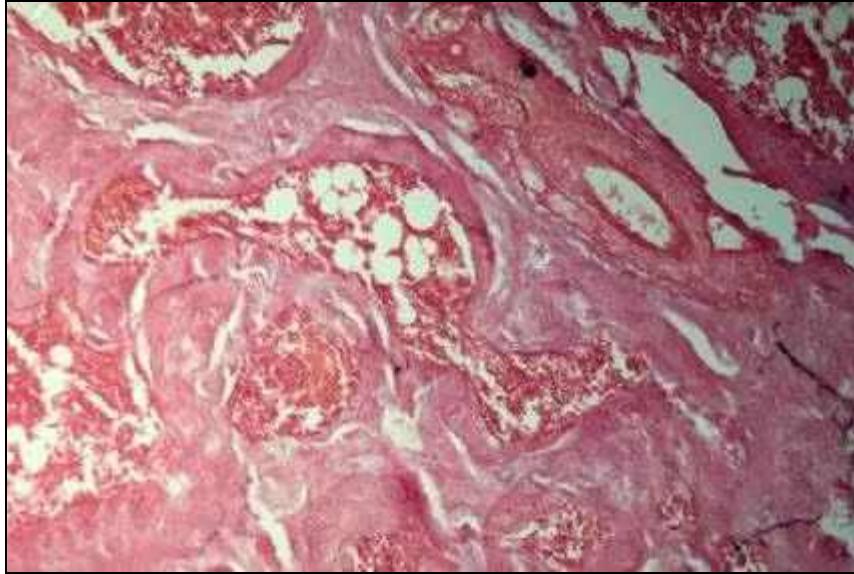


Рис. 3.34. Новостворені кісткові трабекули (група 5). Зabarвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200.

**У експериментальній групі № 6 із використанням металокераміки** — материнська кістка біля ділянки імплантації характеризувалася незначними посттравматичними змінами, зберігаючи свою структуру. У зонах, прилеглих до материнської кістки, визначалися ділянки резорбції кісткової тканини (рис. 3.35) із формуванням порожнин різних розмірів (рис. 3.36–3.37).

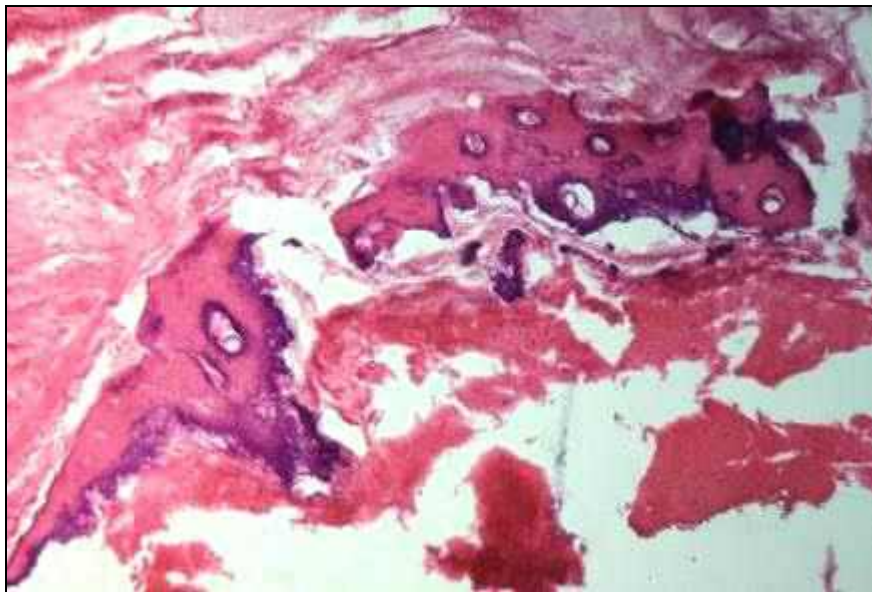


Рис. 3.36. Ділянка регенерату, прилегла до материнської кістки (група 6). Зabarвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

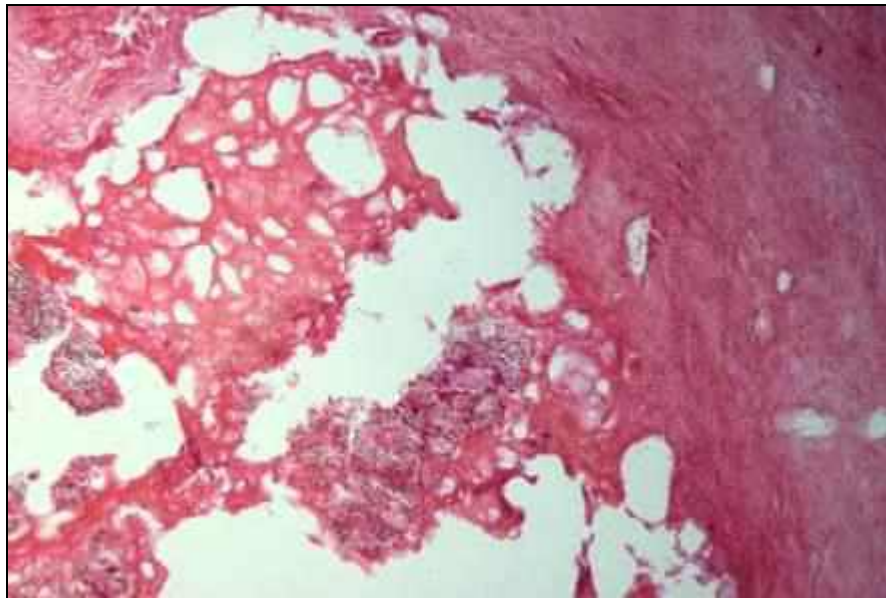


Рис. 3.37. Кісткові трабекули регенерата (група 6). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x200

Гістологічне дослідження даних зразків показало наявність ділянок новосформованої кісткової тканини з великою кількістю остеоцитів. Масивні сполучнотканинні трабекули формують альвеолярність кісткової тканини. (рис. 3.38).

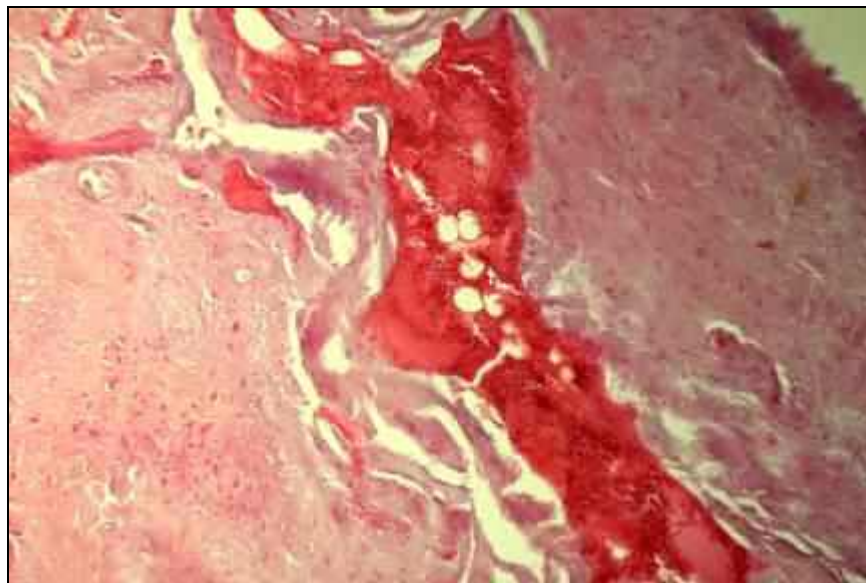


Рис. 3.38. Новоутворені кісткові трабекули (група 6). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

У той же час в частині регенератів добре візуалізуються порожнини, що

містять клітини червоного кісткового мозку (рис. 3.39–3.40).

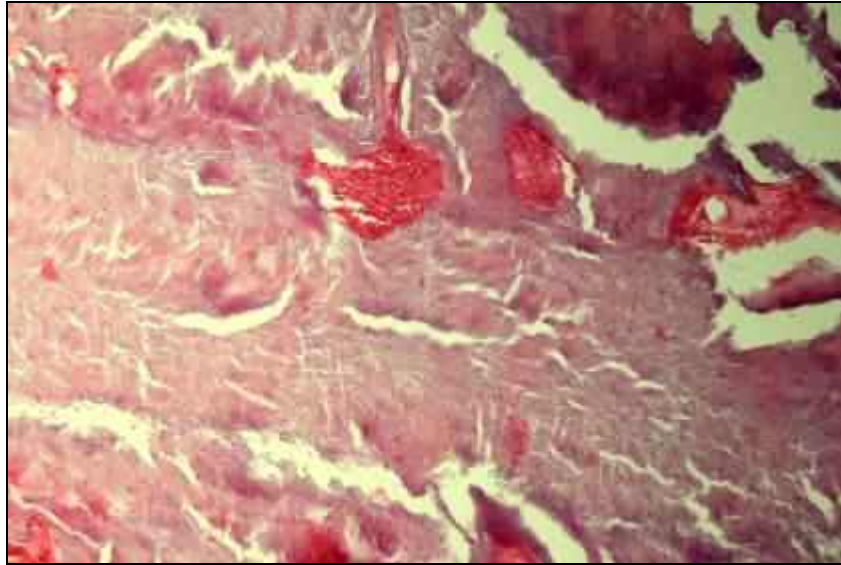


Рис. 3.39. Новостворені кісткові трабекули (група 6). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

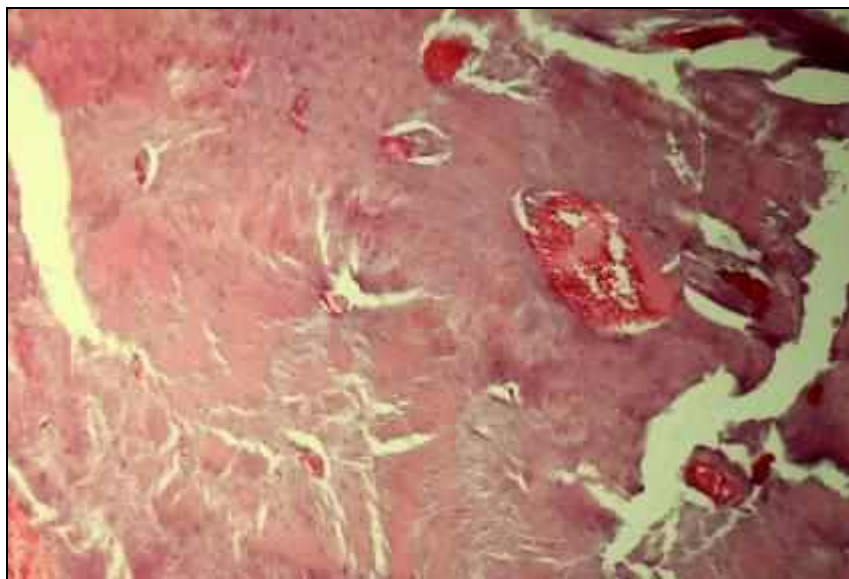


Рис. 3.40. Кістковий регенерат із наявністю ділянок червоного кісткового мозку (група 6). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

У ділянці кісткового регенерату, прилеглій до материнської тканини, спостерігалось розростання новоутворених кісткових трабекул з остеоцитами і поява дрібних чисельних лакун з клітинами кісткового мозку, а також з вrostанням ніжно-волокнистої сполучної тканини (рис.3.41–3.42).



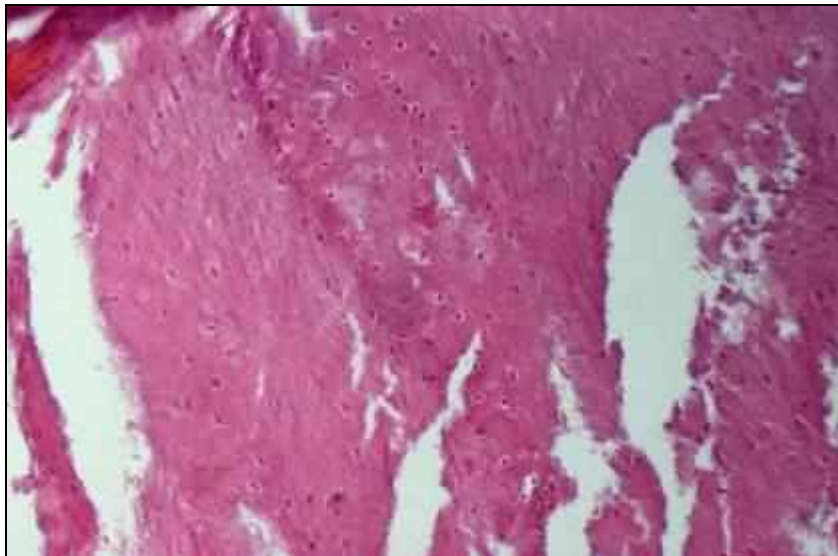


Рис.3.41. Проліферація скелетогенної тканини з формуванням  
остеоїдних трабекул (група 6). Забарвлення — гематоксилін-еозин.  
Збільшення x 200



Рис.3.42. Сполучна тканина, що востає з боку твердої мозкової  
оболонки (група 6). Забарвлення — залізний гематоксилін.  
Збільшення x 200

У ряді ділянок регенерату визначаються пухко-волокнисті ділянки, що містять, молоду фіброзну пухку тканину з ретикулярною просторовою організацією, що межує із щільною кістковою тканиною, яка має нерівномірне забарвлення (рис. 3.43).

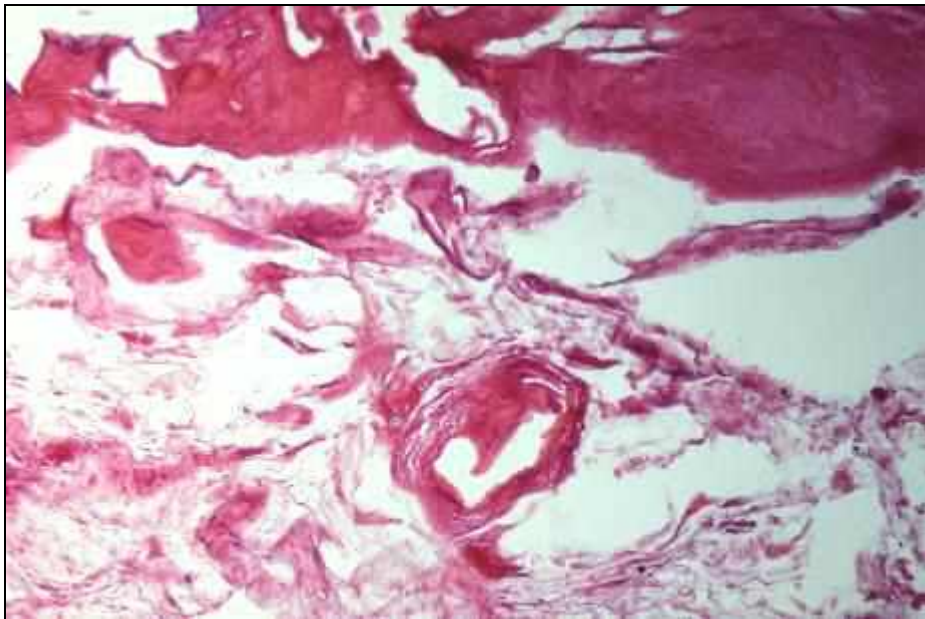


Рис. 3.43. Ділянка кісткового регенерату (група 6). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

Звертає увагу наявність металокерамічних фрагментів, які оточені пухко-волокнистою сполучною тканиною і молодю губчастою кістковою тканиною. (рис. 3.44–3.45.

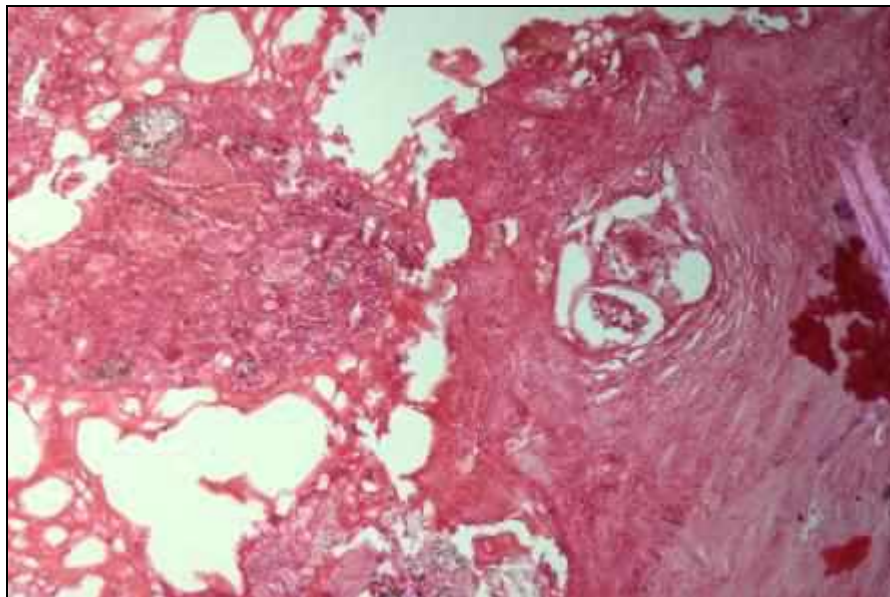


Рис. 3.44. Розростання сполучної тканини (група 6). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

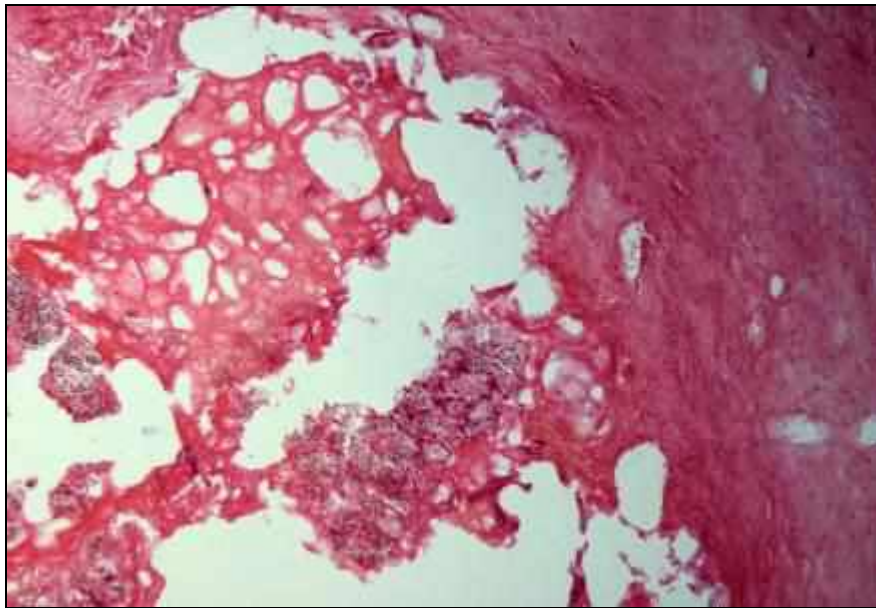


Рис. 3.45. Губчаста кістка в ділянці регенерату (група 6).  
Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

**Група № 7 металокераміка на титановому каркасі.** Ділянка регенерату є тканиною пористого виду, що містить осередки резорбції та ділянки проліферуючої остеогенної тканини; кістково-мозкові простори були заповнені волокнистою сполучною тканиною, що містить судини і фрагменти металокераміки (рис. 3.46– 3.47).

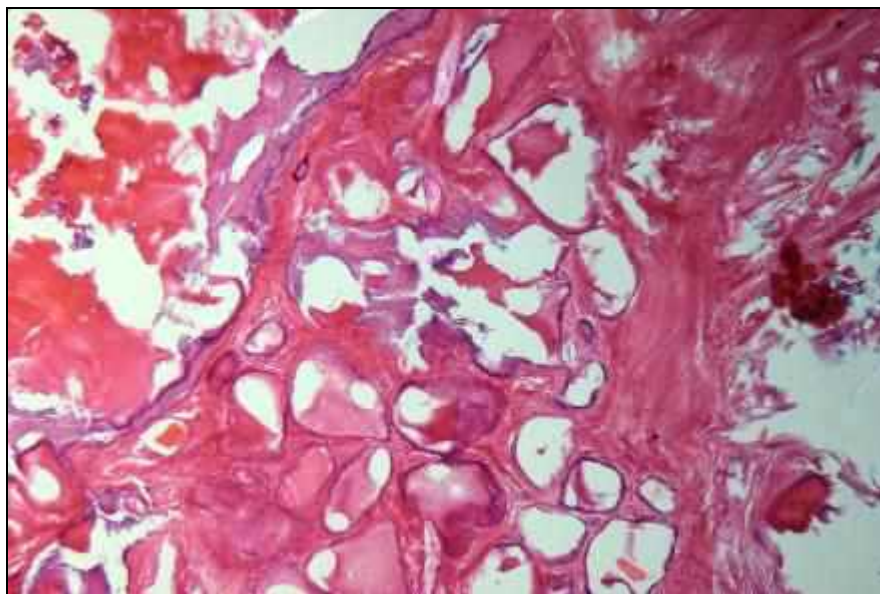


Рис. 3.46. Фіброзний кістковий мозок і резорбція трабекул (група 7).  
Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

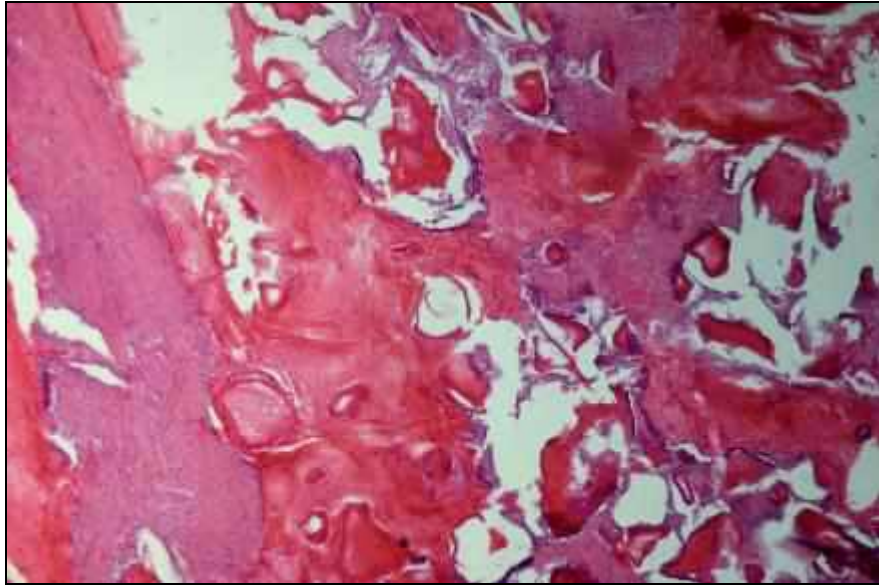


Рис. 3.47. Новостворені кісткові трабекули (група 7). Забарвлення — гематоксилін-еозин. Збільшення x 200

Материнська кістка вздовж ділянок імплантації характеризувалася нерівномірно забарвленими ділянками щільної кісткової малоклітинної тканини (рис. 3.48–3.49).

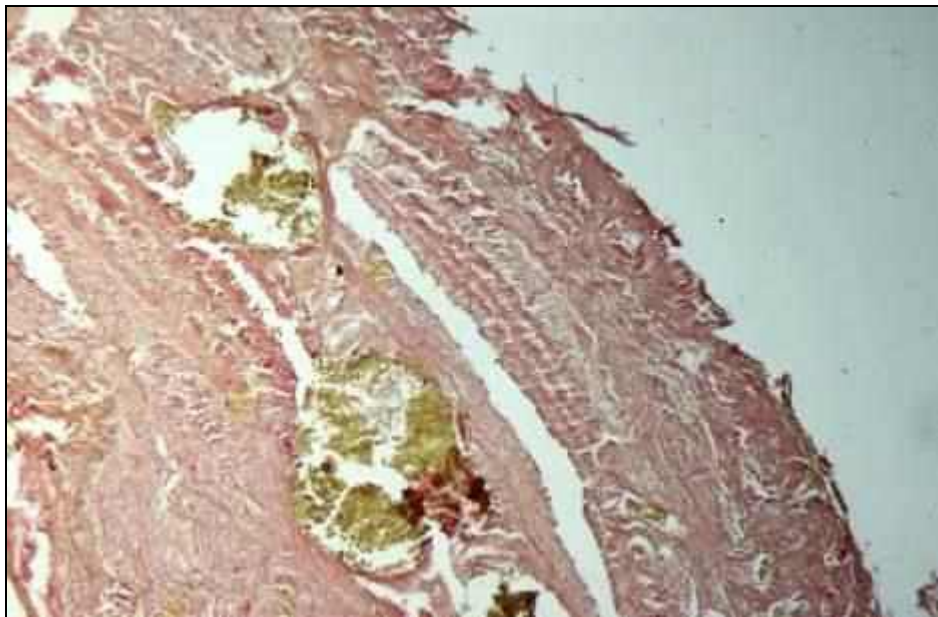


Рис. 3.48. Ділянка кісткового регенерату (група 7). Забарвлення — залізний гематоксилін. Збільшення x 200

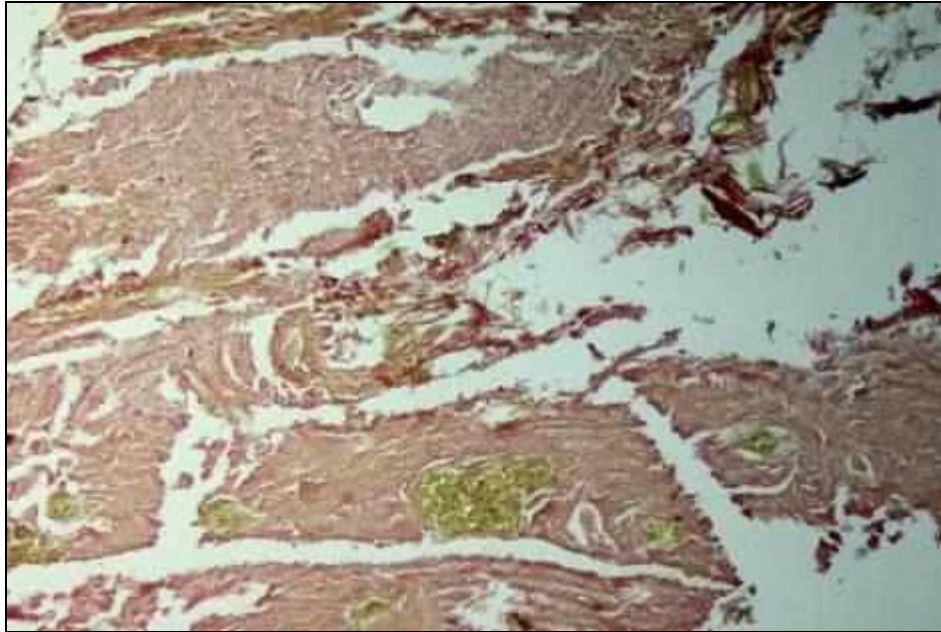


Рис.3.49. Ділянка материнської кістки прилегла до регенерату.  
Забарвлення — залізний гематоксілін. Збільшення x 200

Таким чином, проведені дослідження показали можливість використання обраних матеріалів для заміщення дефектів кісток склепіння черепа. Результати морфологічного дослідження реакції тканин на імплантацію небіологічних трансплантатів свідчать про те, що вона є різною і залежать від використаного матеріалу. В усіх випадках зони регенерату характеризуються явищами резорбції кісткової тканини, реакцією сполучної тканини і різним ступенем остеогенезу.

Використання металокераміки приводить до формування новоутвореної кісткової тканини, як щільної, так і губчастої структури. Металокерамічні фрагменти оточені ділянками із значною кількістю лакун з кістковим мозком.

Застосування титанового імплантату приводить до активної реакції остеогенезу із формуванням губчастої кісткової тканини поряд із ділянками рубцево-спайкової тканини.

Використання металокераміки із титановим імплантатом характеризується більш активним процесом загоєння та остеогенезу із активною участю клітин оболонки і менш вираженим рубцево-спайковим процесом.

## ПІДСУМОК

Зростання загального числа черепно-мозкової травми, високі показники інвалідизації постраждалих працездатного віку, 40% з яких становлять пацієнти, які мають трепанаційні дефекти, визначають актуальність проблеми краніопластики [115, 132, 138, 202, 206, 271].

Краніопластика визначається, як хірургічна корекція дефектів черепа, відновлення яких має не тільки захисний, а й косметичний ефекти. Вона показана для вирішення питань електроенцефалографічних порушень, розладів церебрального кровотоку та інших неврологічних симптомів [102, 103, 126, 144, 167, 181, 206, 250].

Основними принципами краніопластики є відновлення вихідних анатомічних умов для нормального функціонування мозку [102, 148, 206]. Питання, що стосуються вибору термінів краніопластики, до теперішнього часу обговорюються в літературі [65, 87, 121, 177, 206].

Питанням застосування різних матеріалів, використовуваних для заміщення дефектів кісток склепіння черепа і ТМО в літературі приділено чимало уваги [8, 38, 52, 151, 161, 163, 167, 169, 199, 218, 250, 271].

Накопичений експериментальний і клінічний матеріал свідчить, що одним з оптимальних матеріалів, використовуваних для заміщення дефектів черепа є аллокістка через її непогану біосумісність і низьку вартість [53, 80, 167, 206].

Проблеми аллотрансплантації, пов'язані із заготівлею трансплантатів, небезпекою зараження реципієнта специфічними інфекціями, ризиками імунних конфліктів із відторгненням трансплантата диктують пошуки нових способів консервування кісткової тканини для поліпшення результатів краніопластики. [4, 216].

На сьогоднішній день існує безліч різних методів консервування кісткового клаптя (в рідких, газоподібних, твердих, гель-містких

середовищах, в слабких розчинах формаліну, з використанням декальцинації, термічної обробки, ліофілізації [11, 19, 27, 47, 49, 50, 79, 101, 140, 206, 230].

На думку ряду авторів використання низьких температур для консервування кісткового клаптя сприяє доброму збереженню його морфологічної структури, життєздатності та активної участі у повноцінному заміщенні новоствореною кістковою тканиною. [27, 79, 120].

Для вирішення проблеми оцінки якісних і кількісних морфологічних показників стану аутокістки було проведено першу серію (4 групи) експериментів (збереження герметично запакованих кісткових фрагментів в морозильній камері при мінус 20° С протягом 1,5 міс; аутоімплантація кісткових фрагментів у субгалеальний простір голови, термін спостереження 1,5 міс; аутоімплантація кісткових фрагментів у підшкірну клітковину передньої черевної стінки, термін спостереження 1,5 міс; аутоімплантація кісткових фрагментів у підшкірну клітковину передньої поверхні стегна, термін спостереження 1,5 міс.).

В результаті проведеного експерименту встановлено, що заморожування зразків кісток склепіння черепа протягом 1,5 міс дозволяє успішно використовувати трансплантат для краніопластики, в зв'язку із збереженням вітальних структур кісткової тканини і кісткового мозку. Результати експериментів із застосуванням ауто трансплантантів, консервованих в м'яких тканинах показали, що трансплантат піддається частковій резорбції, що здійснюється багатоядерними і одноядерними остеокластами у формі як лакунарної, так і гладкої резорбції, що є однією з причин зниження конгруентності його країв із краями кісткового дефекту.

Вивченню процесів репаративної регенерації кісткової тканини в літературі присвячена велика кількість робіт [22, 46, 67, 107, 128, 131, 147, 203, 246, 253].

На думку А.А. Коржа [67], процес регенерації кістки представляє, «... дуже складне переплетення загальних впливів на системному рівні і місцевих змін тканинного метаболізму, включаючи зміни на молекулярному рівні».

Відповідно до думки Д.С. Саркісова (1988) «в основі репарації ушкодження лежать ті ж механізми і ті ж форми регенераторної реакції, які властиві фізіологічній регенерації. Репарація пошкодження у кожному з органів відбувається тільки тим же шляхом, яким у ньому здійснюється фізіологічне оновлення його структури» [128].

Експерименти, в яких вивчалися репаративні процеси у плоских кістках черепа при різних видах збереження кісткового клаптя були виконані, виходячи із даних дослідів Вяльцева В.В., 1967 [27], Павлова М.Н., Вяльцева, 1968 [101], П'ятикопа В.О., 1988 [120]. Було встановлено, що зразки плоских кісток склепіння черепа, імплантовані у м'які тканини різних ділянок тіла виявляли однотипні патологічні зміни, що відображають в основному некротичні і аутолітичні процеси, які є, перш за все результатом порушення кровопостачання, що призводить до зменшення оксигенації тканин.

Результати дисертаційного дослідження свідчать про ознаки перебудови некротизованої кісткової тканини у зразках плоских кісток (в термін 45 діб) у вигляді появи резорбційної порожнини, а також остеокластів. У той же час, у окісті досліджуваних зразків виявлялися як некротичні зміни, так і ділянки збереження вітальності її клітин. Результати підтверджують точку зору ряду авторів, що стимулятором остеогенезу можуть бути продукти загибелі кісткових трансплантатів, де процеси резорбції і остеорепації йдуть паралельно, тому збереження життєздатності аутокістки не завжди є обов'язковою умовою для проведення подальшої краніопластики [22, 67, 80, 110, 203, 253].

Метод консервування кісткового клаптя можна розглядати як самостійний передопераційний етап, що враховує доступність і вартість забору матеріалу і дає хороші результати краніопластики, при оптимальній підготовці.

Серед методів сучасної морфології велику роль відіграють кількісні методи аналізу і опису досліджуваних структур — стереологічні і



планіметричні — застосування яких базується на строгих математичних доказах [1, 21].

Дослідник, керуючись поставленими завданнями може застосувати досить велику кількість стереологічних і планіметричних параметрів досліджуваних структур і їх комбінацій для порівняльного аналізу структурно-функціональної кореляції стану клітин тканин.

Для порівняльної кількісної оцінки стану кісткової тканини у зразках плоских кісток склепіння черепа щурів проведено гістоморфометричне дослідження: визначали співвідношення площ, займаних цілим зразком в зрізі і тієї частини зразка, яку займала кісткова тканина.

Порівняння середніх серійних параметрів цього показника із використанням критерію Стьюдента показало, що достовірних відмінностей серійних середніх з ймовірністю помилки  $p < 0,05$  у жодній з пар порівнянь не виявлено.

Відносний обсяг кісткової тканини у заморожених зразках плоских кісток був вище, ніж у імплантованих в м'які тканини, що особливо добре виражено при порівнянні середніх параметрів серій «заморожені — імплантовані у черевну стінку» і «заморожені — імплантовані на передню поверхню стегна», при цьому ймовірність помилки  $p < 0,1$ .

Статистично недостовірними виявилися відмінності середніх параметрів між експериментальними групами першої серії експериментів, де аутоімплантація виконувалася в різні ділянки тіла тварини.

Подібні порівняльно-морфологічні дослідження із використанням об'єктивних гістоморфометричних показників для оцінки стану кісткової тканини раніше не проводилися і в літературі подібні дані відсутні.

У світі цих даних, результатам кількісних морфологічних показників кісткової тканини належить особливе місце, тому що в клінічній практиці визнається істотна роль розладів кінетики запально-репаративної реакції у розвитку дисрегенерації кісткової тканини.

Застосування МСКТ є однією з найбільш ефективних методик обстеження, яка показана при вирішенні проблем краніопластики, завдяки своїй високій інформативності і чутливості методу [169].

У зв'язку з цим стояло завдання показати принципову можливість використання МСКТ в експерименті. Результати досліджень показали успішне використання цього методу, який дозволив охарактеризувати стан м'якотканинного компонента, використані матеріали, ділянку зрощення трансплантатів з краями дефекту, величини діастазу між ауто трансплантатами, імплантатами і краями кісткового дефекту.

Встановлена картина повної консолідації застосовуваних трансплантатів із краями кісткового дефекту (в групах 5,6,8) і лише в групі 7 при використанні титану із металокерамікою була відзначена картина діастазу.

Основними проявами незадовільних результатів краніопластики є резорбція трансплантату, відсутність кісткової консолідації із навколишньою тканиною, ймовірність нагноєння і відторгнення трансплантату [4, 53, 156, 168, 176, 192, 206, 216, 224, 257].

За останні десятиліття в краніопластиці превалюють оперативні втручання, спрямовані на заміщення дефекту кістки різними видами імплантантів (біокераміка, аутокістка, аллотрансплантати) [15, 38, 160, 167, 183, 188, 206, 229, 275]. При цьому виникає ряд проблем, пов'язаних із недосконалістю наявних конструкцій для краніопластики, а також із низкою ускладнень після застосування трансплантатів.

Серед металів, які широко використовують для виконання краніопластики пріоритетні позиції посідає титан, оскільки цей метал має невелику тепло- і електропровідність, порівняно легкий, без магнітних властивостей. Його корозійна стійкість у біологічних середовищах є одним з його переваг [35, 151, 167, 171, 239, 242].

В останні роки стали широко використовувати пористий нікелід титану, який характеризується термомеханічною пам'яттю — ефектом пам'яті форми,

біоінертністю і високим рівнем міцністних якостей [160, 223]. Нікелід титану має високу корозійну стійкість. До позитивних властивостей цього матеріалу можна віднести наявність наскрізних пір, просту технологію зміни розмірів пір і форми зразків. При імплантації такого матеріалу спостерігається формування щільної сполучної тканини, як реакції на металевий імплантант, а в пори нікеліда титану врастають кровоносні судини, навколо яких формується кісткова тканина [35]. Однак і цей матеріал має негативні властивості. В першу чергу — недостатній рівень біосумісності та остеointegraції. Він резорбується і не перебудовується в організмі людини і тварин [151, 161, 171, 199, 202, 206].

Дослідження в групі використання титанових імплантантів для відстроченої краніопластики також, як і інші автори [202, 206] показали позитивний результат у формуванні кісткового регенерату. Відзначено потовщення сполучної тканини, безпосередньо навколо металевого імплантанту.

Для заміщення дефектів кістки при реконструктивних операціях на черепі широко застосовують кальцій-фосфатні біоматеріали — гідроксилапатит, трикальційфосфат. Це обумовлено унікальними властивостями зазначених матеріалів — біосумісністю, остеокондукцією, остеотропізмом, біодеградацією [38, 153, 208, 209]. Особливості перебудови кальцій-фосфатних керамік в кістки представлені в численних експериментальних дослідженнях [38, 68, 153]. Показано, що формування кістки в зоні імплантації біоматеріалів в значній мірі залежить від їх хімічного складу і структурних особливостей — топографії поверхні і пористості [155, 157, 222]. На процеси остеointegraції біоматеріалів істотний вплив чинять і фактори мікрооточення імплантантів, структурно-метаболічний стан кісткової тканини [35, 261]. Відомо, що диференціювання клітин і регенерація кістки залежить від локалізації травматичного пошкодження і мікромеханічних навантажень [228]. Однак до теперішнього часу

залишаються дискутабельними багато аспектів проблеми регенерації кістки і інтеграції біоматеріалу з кістковою тканиною [23, 69, 147].

Однією з особливостей гідроксилапатита є архітектоніка пір, що являє собою взаємопов'язану мережу мікро- і макропор, що не тільки підвищує загальний обсяг пористості, а і полегшує інвазію клітин і кровоносних судин у імплантат, створюючи оптимальні транспортні системи. Це покращує надходження необхідних поживних речовин і кисню, підсилюючи енергозабезпечення кістковоформувальних процесів [35, 84, 153, 155, 157, 234].

Алюмо-оксидні кераміки також виявилися привабливими для заміщення дефектів кістки. Специфіка використання корундової кераміки [38] в нейрохірургії визначалася її властивостями, зумовленими хімічним складом і структурою. Їй властива біостабільність і біосумісність, можливість витримувати невеликі механічні навантаження в широкому діапазоні значень, відсутність втоми матеріалу під дією навантаження [38, 153, 183, 188, 229, 275]. Матеріали з корундової кераміки (щільні і пористі зразки) нетоксичні, навколо їх не спостерігається некротичних змін навколишніх тканин, у тому числі кісткової тканини і кісткового мозку [38, 84, 188, 229, 261, 275]. До недоліків гідроксилапатитів можна віднести високу вартість ряду композицій, необхідність додаткового армування титановою сіткою при великих дефектах та неможливість використання у ділянках черепа, які несуть функціональне навантаження [88, 206, 259].

Дослідження в групі із використанням нанокompозитного металокерамічного імплантату також показали високу ефективність цього матеріалу для заміщення кісткових дефектів і формування регенерату за активної участі навколишніх тканин, особливо вrostання кровоносних судин у перфоровану структуру імплантату. Металокераміка через 1,5 міс після операції краніопластики набуває кісткової щільності і повноцінно заміщає дефект кісток склепіння черепа. Одним з недоліків металокерамічного

імплантату для потреб краніопластики є його крихкість перші 2-3 тижні після операції.

З метою поліпшення результатів краніопластики і, особливо, для закриття великих дефектів склепіння черепа проведені експериментальні дослідження з використанням поєднання титанового імплантату і нанокompозитної металокераміки, що показали позитивні результати. Металокерамічне покриття титанової пластинки зверху і знизу сприяє швидкій остеоінтеграції, активній участі кровоносних судин, утворенню кісткової тканини, а також маловираженому утворенню пухкої сполучної тканини, а титанова пластинка у вигляді сітки забезпечує у свою чергу міцність такої системи, перешкоджаючи її руйнуванню в перші 2-3 тижні після краніопластики, що дозволяє активно використовувати такі системи при закритті великих дефектів склепіння черепа.

Комплексний морфологічний аналіз структури регенератів в усіх групах експерименту довів принципову схожість гістологічних змін: це наявність у регенераті вогнищ сполучної тканини, новоутворених кровоносних судин, перебудови і формування кісткової тканини. Виразність процесу регенерації залежить від інтенсивності деструкції, що приводить до звільнення остеоіндуктивних факторів, а потім від співвідношення синтезованих клітинами остеоіндуктивних і остеоінгібуючих факторів у пошкодженій кістковій тканині, а також у регенераті, що формується. Поява сполучної тканини на межі імплантату і материнської кісткової тканини — процес природний [27, 37, 67, 68, 69, 104, 153, 155, 157, 222]. Товщина шару сполучної тканини (рубцево-спайковий процес), виконуючи спочатку захисну функцію, надалі стає ускладненням і може стати однією з причин епісідрома.

Питанням фіксації трансплантантів при краніопластиці в літературі приділено значну увагу, оскільки це має бути біологічно інертний матеріал, надійний, недорогий, простий у використанні [197, 201, 259, 267, 273].

У представленій дисертаційній роботі був використаний спосіб фіксації імплантантів шовковими швами. Вибір методу фіксації визначався його доступністю. При фіксації титанових імплантантів оптимально підходили шовкові шви. При фіксації металокерамічних імплантантів можна було обмежитися особливою обробкою країв кісткового дефекту (формування зазубрин), яка забезпечувала проникнення рідкої металокерамічної маси і її подальше затвердіння, формуючи міцний зв'язок імплантанту з краями кісткового дефекту. При фіксації титанових сіток, оброблених нанокompозитною металокерамічною масою, використовувались шовкові вузлові шви, що фіксували титанову сітку до країв кісткового дефекту, а також спеціальна обробка країв порожнини кісткового дефекту.

Таким чином, серед достатньої кількості публікацій, присвячених експериментальним і клінічним дослідженням різних аспектів краніопластики із використанням цілого ряду імплантантів, визначаються результати, які можна порівняти з результатами проведеного дослідження. Однак більшість таких досліджень було виконано із використанням або металокерамічних імплантантів, або титанових [169, 235]. Відомостей про експерименти із поєднанням металокерамічного компонента і титанової основи при відстроченій краніопластиці, оцінка її ефективності у доступній спеціальній літературі не було знайдено.

Подібна експериментальна робота проведена вперше, її результати свідчать про можливість закриття великих дефектів черепа у поєднанні із активним процесом остеогенезу і менш вираженим рубцево-спайковим процесом. Експериментальні дані можуть сприяти подальшій розробці проблем краніопластики і застосування їх у клінічній практиці.

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання шляхом удосконалення методів відстроченої краніопластики з використанням як матеріалів біологічного походження (аутотрансплантати), так і небіологічного походження (протакрил, титан, металокераміка).

1. При збереженому кістковому клапті, аутокраніопластика є найбільш ефективним способом відстроченої краніопластики.

2. Найкращим способом збереження кісткового аутотрансплантата склепіння черепа для подальшої відстроченої (1,5 міс) краніопластики є заморожування кісткового клаптя у морозильній камері, що дозволяє досягти найкращої остеонтеграції і кісткової консолідації аутотрансплантата з краями дефекту черепа.

3. У зразках кісткових аутотрансплантатів, імплантованих у підшкірну жирову клітковину для збереження протягом 1,5 міс, розвиваються часткові некротичні зміни у всіх структурних компонентах: кістковій тканини, окісті, які, проте, в цей термін не перешкоджають репаративно-відновним процесам та перебудови кістки при їх імплантації з метою краніопластики.

4. Гістологічне та морфометричне дослідження ступеня деструкції заморожених аутотрансплантатів та аутотрансплантатів, що зберігаються в підшкірній жировій клітковині на передній черевній стінці та передній поверхні стегна протягом 1,5 міс, показало, що найменш виражена резорбція за даними показника «відносний об'єм кісткової тканини», BV % ( $83,47\% \pm 4,53\%$ ), характерна для аутотрансплантатів, збережених у морозильній камері, порівняно з аутотрансплантатами, збереженими в живих біологічних тканинах.

5. Використання протакрилу для відстроченої краніопластики дефектів черепа характеризується повною відсутністю процесів остеїнтеграції протакрилового імплантату з краями дефекту черепа, а також вираженими місцевими токсичними реакціями в перші 3 тижні після проведення операції. Це дозволяє вважати недоцільним використання протакрилу для

краніопластики в сучасних умовах

6. Мультиспіральна комп'ютерна томографія є високоінформативним методом порівняльної оцінки кісткової консолідації аутотрансплантата, металокерамічного імплантата та титанової пластинки, залитої металокерамікою, із краями кісткового дефекту черепа в експерименті.

7. Використання титанового імплантата для відстроченої краніопластики в експерименті супроводжується активним остеогенезом із швидким формуванням кістковоподібної тканини поряд із ділянками рубцево-спайкової тканини у ці терміни.

8. Використання металокераміки для заміщення кісткових дефектів черепа в експерименті приводить до формування тканини кісткової щільності, що дозволяє досить ефективно структурно і функціонально замінити дефекти кісток склепіння черепа. При застосуванні цього матеріалу для краніопластики відбувається вrostання дрібних кровоносних судин у металокерамічний каркас та подальша його перебудова у тканину, близьку за гістологічною структурою до кістки типової просторової організації. Після краніопластики такі металокерамічні імплантати оточені клітинами з лакун, які містять елементи кісткового мозку.

9. Використання металокераміки із титановим каркасом, як методу краніопластики в експерименті, приводить до ефективного процесу новоутворення губчастої кістки з дрібними лакунами, які містять клітини кісткового мозку, з активною участю клітин твердої мозкової оболонки і менш вираженим рубцево-спайковим процесом.

10. За відсутності збереженого кісткового клаптя, застосування перфорованих титанових пластинок, металокерамічних нанокompозитних матеріалів, перфорованих титанових пластинок, залитих нанокompозитною металокерамікою, є найбільш ефективними методами краніопластики в експерименті. Використання таких матеріалів супроводжується остеогенезом різного ступеня вираженості та формуванням зон кісткової регенерації, переважанням репаративно-відновних процесів над дегенеративно-дистрофічними.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запропоновано удосконалену експериментальну модель формування дефекту черепа шляхом великоклаптевої краніотомії у щурів (патент України на корисну модель № 51853, від 10.08.10 р.), яка є ефективною для подальшого дослідження результатів відстроченої краніопластики у експерименті.

2. Запропоновано модифікацію способу відстроченої краніопластики дефектів склепіння черепа у експериментальних тварин (щурів) нанокompозитною металокерамікою (патент України на корисну модель № 112695, від 26.12.16 р.), та відстроченої краніопластики дефектів склепіння черепа у експериментальних тварин (щурів) нанокompозитною металокерамікою на титановому каркасі (патент України на корисну модель № 112696, від 26.12.16 р.) для оцінки ефективності краніопластики (консолідації і остеointegraції трансплантату).

3. Оптимальним матеріалом для відстроченої краніопластики є аутокiстка. Крім того, що її імплантація забезпечує найкращу консолідацію й остеointegraцію трансплантату, застосування збереженого кісткового клаптя сприяє повному відновленню анатомічної форми черепа. Найбільш ефективним способом зберігання кісткових фрагментів плоских кісток черепа є їх заморожування. Збереження кісткових клаптів і фрагментів склепіння черепа під час нейрохірургічних операцій, в значній мірі, полегшує подальше відновлення цілісності й герметичності черепа.

4. Метилметакрилати (протакрил) на сучасному етапі не слід розглядати, як можливий матеріал для краніопластики, як в експерименті, так і в клініці.

5. На подальше клінічне випробування заслуговують сучасні матеріали для краніопластики (титан, металокераміка, металокераміка на титановому каркасі) як такі, що мають хорошу біосумісність. Заміщення ними кісткового дефекту супроводжується меншою кількістю ускладнень, доброю консолідацією та остеointegraцією, закриттям дефекту склепіння черепа.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г. Г. Морфометрия в патологии / Г. Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1973. — 248 с.
2. Алабут А. В. Экспериментально–клиническое обоснование применения конструкций из никелида титана в травматологии и ортопедии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / Алабут Анна Владимировна. — Ростов–на–Дону, 2003. — 240 с.
3. Арендт А. А. Хирургическое лечение травматической эпилепсии поздних периодов / А. А. Арендт // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг. — М., 1950. — Т. 4. — С. 520—530.
4. Артарян А. А. О краниопластике при тяжелой черепно–мозговой травме у детей (клинико–морфологическое исследование) / А. А. Артарян, К. С. Ормантаев, Р. И. Элиас // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1977. — № 4. — С. 33—36.
5. Арутюнов А. И. Некоторые актуальные вопросы пластики дефектов ТМО / А. И. Арутюнов, Н. Ш. Месхия // Вопросы нейрохирургии. — 1972. — № 3. — С. 3—8.
6. Бабиченко Е. И. Отдаленные результаты краниопластики эксплантатами у детей / Е. И. Бабиченко, М. Л. Пичхадзе, С. З. Скулович // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1986. — № 2. — С. 9—14.
7. Бабчин И. С. К методике костно–пластического закрытия травматических дефектов костей черепа / И. С. Бабчин // Труды травматол. ин-та им. Р.Р. Вредена. — Л., 1936. — Вып. 2. — С. 421—429.
8. Балабанов А. Р. Первичная пластика дефектов черепа / А. Р. Балабанов. — М.: Медицина, 1966. — 135, [1] с.
9. Белимготов Б. Х. Дискуссионные вопросы в проблеме первичной краниопластики при черепно–мозговой травме / Б. Х. Белимготов, А. М.

Чочаева // Всерос. науч.–практ. конф. «Поленовские чтения» (11—13 апр. 2005 г.): материалы конф. — СПб., 2005. — С. 40.

10. Белов А. И. Пластическое закрытие дефектов после удаления опухолей краниофациального распространения: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.28 / Белов Александр Иванович. — М., 2000. — 169 с.

11. Беляев Н. С. Первичная аллопластика костей свода черепа и твердой мозговой оболочки при острой черепно–мозговой травме / Н. С. Беляев // Материалы нейрохирургической конференции (7—11 окт. 1969 г.). — Харьков, 1969. — С. 181—182.

12. Беляев Н. С. Первичная и отсроченная аллопластика при дефектах костей свода черепа и твердой мозговой оболочки: дис. ... канд. мед. наук / Н. С. Беляев. — М., 1969. — 150 с.

13. Беляев Н. С. Первичная и первичноотсроченная аллопластика дефектов костей черепа и твердой мозговой оболочки / Н. С. Беляев // Труды науч. сес. ин–та им. Н.В. Склифосовского. — М., 1963. — С. 77—82.

14. Беручашвили Л. З. Поэтапная пластика акриловыми материалами в черепно–мозговой ране / Л. З. Беручашвили // Вопросы нейрохирургии. — 1968. — № 4. — С. 20—23.

15. Биорезорбируемые полимеры в ортопедии и травматологии / В. А. Радченко, Н. В. Дедух, С. В. Малышкина, Л. М. Бенгус // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2006. — № 3. — С. 116—124.

16. Бурденко Н. Н. Показания и техника хирургического лечения дефектов черепа после огнестрельных ранений / Н. Н. Бурденко, Б. Г. Егоров // Госпитальное дело. — 1947. — № 8. — С. 3—8.

17. Бурденко Н. Н. Собрание сочинений. В 7–ми томах. — М.: Изд–во АМН СССР, 1950. — Т. 4. — С. 35—47.

18. Бусарев В. Е. К вопросу о краниопластике в детском возрасте / В. Е. Бусарев, Л. И. Костандян // Материалы конф. молодых нейрохирургов, Москва 10—12 июня 1965 г. — М., 1965. — С. 256—257.

19. Бухабиб Э. Б. Краниопластика у взрослых и детей алло- и аутоотрасплататами, консервированными замораживанием и формалином: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.28 / Бухабиб Эмиль Булос. — Л., 1978. — 176 с.
20. Васкин И. С. Опыт краниопластики полиметилметакрилатом / И. С. Васкин // Вопросы нейрохирургии. — 1949. — № 4. — С. 41—46.
21. Вейбель Э. Р. Морфометрия легких человека / Э. Р. Вейбель. — М.: Медицина, 1970. — 176 с.
22. Виноградова Т. П. Регенерация и пересадка костей / Т. П. Виноградова, Г. И. Лаврищева. — М.: Медицина, 1974. — 247 с.
23. Влияние трансплантации аутогенных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани на течение остеогенетического процесса (экспериментальное исследование) / А. А. Орлов, И. Н. Сабурин, С. Д. Сысоев, А. С. Григорян // Пат. физиология и эксперим. терапия. — 2014. — № 1. — С. 3—7.
24. Вологодская М. Е. Краниопластика рентгеноконтрастными акриловыми пластиками / М. Е. Вологодская, Г. Д. Мыш // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — 1963. — № 1. — С. 118—120.
25. Ворончихин С. И. Первичная пластика дефектов черепа измельченной костью / С. И. Ворончихин, Г. И. Волков // Всерос. конф. хирургов по флебографии: тезисы докл. — Саратов, 1966. — С.
26. Врачева Н. Ф. Клинический и трудовой прогноз, врачебно-трудовая экспертиза и трудовое устройство инвалидов вследствие черепно-мозговой травмы: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 014.00.13 «Нервные болезни» / Н. Ф. Врачева. — Новосибирск, 1987. — 23 с.
27. Вяльцев В. В. Пластическое закрытие дефектов костей свода черепа консервированными костными ауто- и гомотрансплантатами (экспериментальное и клиническое исследование): автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / В. В. Вяльцев. — М., 1967. — 14 с.

28. Геграева Л. О. Гнойно–воспалительные осложнения в плановой нейрохирургии: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / Л. О. Геграева. — СПб., 2008. — 20, [1] с.
29. Гойхман В. А. Пластика дефектов черепа органическим стеклом / В. А. Гойхман // Вопросы нейрохирургии. — 1952. — № 5. — С. 51—55.
30. Гололобов В. Г. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон / В. Г. Гололобов, Р. В. Деев // Морфология. — 2003. — Т. 123, № 1. — С. 9—19.
31. Гурчин Ф. А. Ближайшие и отдаленные результаты пластики дефектов черепа стиракрилом / Ф. А. Гурчин // Материалы конф. молодых нейрохирургов, Москва 10—12 июня 1965 г. — М., 1965. — С. 253—255.
32. Гурчин Ф. А. Применение быстротвердеющей пластмассы стиракрил в пластической хирургии черепа: дис. ... канд. мед. наук: 778 / Ф. А. Гурчин. — Л., 1969. — 155 с.
33. Гусев Д. Е. Технологические методы управления характеристиками работоспособности имплантатов из никелида титана с эффектом запоминания формы: дис. ... канд. тех. наук: 05.16.01; 05.02.01 / Д. Е. Гусев. — М., 2000. — 209 с.
34. Дедух Н. В. Регенерация костного дефекта при введении животным препарата остеогенон / Н. В. Дедух, А. М. Дурсунов, С. В. Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2004. — № 2. — С. 40—45.
35. Дедух Н. В. Остеоінтеграція кісткової тканини з титановими імплантатами / Н. В. Дедух, С. В. Малишкіна // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2010. — № 1. — С. 45—49.
36. Донюков И. Н. Некоторые закономерности закрытия дефектов черепа у млекопитающих / И. Н. Донюков // Очерки по гомопластике и регенерации у млекопитающих: науч. труды. — Рязань, 1970. — Т. 39. — С. 222—224.

37. Донюков И. Н. Регенерация кости в дефекте костей свода черепа в зависимости от состояния твердой мозговой оболочки при ее гомопластике / И. Н. Донюков // Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических процессов. — Горький, 1970. — С. 295—298.
38. Дубок В. А. Биокерамика — вчера, сегодня, завтра / В. А. Дубок // Порошковая металлургия. — 2008. — № 78. — С. 69—87.
39. Дьячков А. Н. О возможности замещения дефектов костей свода черепа методом distraction / А. Н. Дьячков, А. М. Чиркова // Травматология и ортопедия России. — 1994. — № 2. — С. 129—135.
40. 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 до документу (URL): [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994\\_137](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137).
41. Жанайдаров Ж. С. Хирургическое лечение последствий черепно-мозговой травмы / Ж. С. Жанайдаров, А. В. Климаш, В. Р. Касумов // Всерос. науч.-практ. конф. «Поленовские чтения» (11—13 апр. 2005 г.): материалы конф. — СПб., 2005. — С. 57—58.
42. Жанайдаров Ж. С. Хирургическое лечение последствий черепно-мозговой травмы: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.28 / Жанайдаров Жанибек Срымович. — СПб., 2006. — 339 с.
43. Живолупов С. А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С. А. Живолупов, И. Н. Самарцев, С. В. Коломинцев // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 10. — С. 42—46.
44. Заготовка и трансплантация деминерализованной костной ткани / В. И. Савельев, В. А. Андрианов, В. В. Румянцева [и др.] // Вестн. хирургии им. Грекова. — 1984. — Т. 132, № 5. — С. 99—102.

45. Зайченко А. И. К вопросу о строении и регенерации костной ткани свода черепа у человека / А. И. Зайченко, М. Н. Потанина // Вопросы морфологии костной, сосудистой и нервной систем: труды Саратовского мед. ин-та. — Саратов, 1968. — С. 53—59.

46. Зайченко И. Л. Элементы к построению управления развитием регенеративного процесса костной ткани и вообще тканей / И. Л. Зайченко. — Львов, 1958. — 280 с.

47. Звонков Н. А. Пластика дефектов черепа замороженной черепной гомокостью / Н. А. Звонков // Трансплантация органов и тканей: материалы V Всесоюз. науч. конф. по пересадке органов и тканей. — Горький, 1970. — С. 186—187.

48. Звягин В. Н. О возрастной изменчивости толщины костей свода черепа / В. Н. Звягин // Суд.-мед. экспертиза. — 1975. — Т. 18, № 1. — С. 11—13.

49. Зотов Ю. В. Алло- и аутокраниопластика у взрослых и детей: метод. рекомендации / Ю. В. Зотов, В. В. Щедренок. — Л., 1981. — 20 с.

50. Зотов Ю. В. Краниопластика формализированной гомокостью у детей: метод. письмо / Ю. В. Зотов, В. В. Щедренок. — Л., 1977. — 28 с.

51. Зотов Ю. В. Некоторые вопросы медицинской реабилитации и врачебно-трудовой экспертизы лиц с наличием посттравматического костного дефекта черепа / Ю. В. Зотов, В. В. Щедренок // Невропатология и психиатрия. — 1976. — Т. LXXVI, вып. 9. — С. 1335—1337.

52. Имамалиев А. С. Биологическая оценка трансплантируемых тканей / А. С. Имамалиев. — М.: Наука, 1975. — 193 с.

53. Имамалиев А. С. Краниопластика гомокостью / А. С. Имамалиев, В. В. Вяльцев, Н. Д. Лейбзон. — Баку, 1973. — 144 с.

54. Информационное обеспечение статистики травматизма в зарубежных странах / С.П.Миронов, Т.А.Андреева, Е.П.Какорина [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова, 2013, № 4, С.3-8.

55. Камалов И. И. Костные повреждения черепа в рентгенологическом отображении на поздних и отдаленных сроках травм в сопровождении с клиническими данными / И. И. Камалов // Сб. материалов конф. молодых ученых. — М., 1975. — С. 49—50.

56. Камалов И. И. Рентгенологическая характеристика отдаленного периода травматических повреждений черепа и головного мозга: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / И. И. Камалов. — Казань, 1976. — 18 с.

57. Канторова В. И. Замещение дефектов черепа у собак регенерирующей костью при гетеротрансплантации костных опилок / В. И. Канторова // Докл. АН СССР. — 1968. — Т. 179, № 4. — С. 993—996.

58. Канторова В. И. Регенерация черепных костей при гомотрансплантации консервированных костных опилок / В. И. Канторова, К. Д. Тимашкевич // Acta. Chir. Plasticae. — 1971. — Vol. 13, N 1. — P. 31—43.

59. Каргапольцева Г. В. Прочность и растяжимость твердой мозговой оболочки / Г. В. Каргапольцева // Вопросы нейрохирургии. — 1975. — № 1. — С. 53—54.

60. Карлов А. В. Зависимость процессов репаративного остеогенеза от поверхностных свойств имплантатов для остеосинтеза / А. В. Карлов, И. А. Хлусов // Гений ортопедии. — 2003. — № 3. — С. 46—51.

61. Керамические биоматериалы в ортопедии и травматологии / Н. А. Корж, О. Е. Вырва, Н. В. Дедух, С. В. Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2007. — № 3. — С. 20—30.

62. Киселев В. П. К лечению открытых переломов черепа у детей / В. П. Киселев // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1965. — № 11. — С. 43—49.

63. Классификация и современные концепции хирургии последствий черепно-мозговой травмы / Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов, Ф. А. Сербиненко [и др.] // Нейрохирургия. — 2004. — № 1. — С. 34—39.



64. Клиническое руководство по черепно–мозговой травме: [в 3 т.] / под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. — Т. I. — М.: АНТИДОР, 1998. — 549, [1] с.

65. Клиническое руководство по черепно–мозговой травме: [в 3 т.] / под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. — М.: АНТИДОР, 2001. — Т. 2: Острый период черепно–мозговой травмы: хирургия, анестезия, интенсивная терапия, клинические формы. — 675, [1] с.

66. Копысова В. А. Экспериментальное исследование остеосинтеза фиксаторами из пористого никелида титана / В. А. Копысова, В. А. Городилов, В. В. Кишкарев // Актуальные вопросы имплантологии и остеосинтеза: сб. науч. тр. — Новокузнецк, 2000. — С. 27—29.

67. Корж А. А. Репаративная регенерация кости / А. А. Корж, А. М. Белоус, Е. Я. Панков. — М.: Медицина, 1972. — 230 с.

68. Корж Н. А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеоинтеграции в реконструкции кости / Н. А. Корж, С. В. Малышкина, Л. А. Кладченко // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2005. — № 4. — С. 118—127.

69. Корж Н. А. Имплантационные материалы и остеогенез. Сообщение I. Роль индукции и кондукции в остеогенезе / Н. А. Корж, В. А. Радченко, Л. А. Кладченко // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2003. — № 1. — С. 41—47.

70. Коринко Р. О. Прикладные программы для статистического анализа результатов медицинского эксперимента / Р. О. Коринко. — СПб.: Наука, 2001. — 420 с.

71. Кравчук А. Д. Реконструктивная и малоинвазивная хирургия последствий и осложнений черепно–мозговой травмы: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.28 / А. Д. Кравчук. — М., 2000. — 231 с.

72. Крайнев Е. А. Морфофункциональная характеристика костеобразования при использовании имплантатов с биокерамическими

покрытиями: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15 / Крайнев Евгений Александрович. — Волгоград, 2009. — 283 с.

73. Краниопластика после резекционных трепанаций при внутричерепных кровоизлияниях / Ю. А. Орлов, А. Е. Дунаевский, В. В. Ярошенко, В. Г. Рязанцева // Нейрохирургия: республик. межвед. сб. — К., 1977. — Вып. 10. — С. 71—74.

74. Краниофациальная реконструкция (концептуальные вопросы) / Г. А. Хацкевич, В. А. Хачатрян, С. Л. Яцук [и др.] // III съезд нейрохирургов России, 4—8 июня 2002 г., Санкт-Петербург : материалы съезда. — СПб., 2002. — С. 645.

75. Краснов А. Ф. Краниопластика с применением различных материалов (обзор литературы) / А. Ф. Краснов, С. Д. Литвинов, А. Н. Косулин // Анналы травматологии и ортопедии. — 2002. — № 1. — С. 3—14.

76. Лаврищева Г. И. К оценке жизнеспособности консервированной холодом кости / Г. И. Лаврищева // Проблемы гомопластики и аллопластики: сб. материалов 2-й Всесоюз. конф. — К.: Здоров'я, 1967. — С. 204—206.

77. Лебедев В. В. Неотложная нейрохирургия : руководство для врачей / В. В. Лебедев, В. В. Крылов. — М. : Медицина, 2000. — 566, [2] с.

78. Левченко О. В. Современные методы краниопластики / О. В. Левченко, В. В. Крылов // Неврология и ревматология. — 2009. — № 1. — С. 9—15.

79. Лейбзон Н. Д. О замещении дефектов свода черепа замороженными костными ауто- и гомотрансплантатами / Н. Д. Лейбзон, А. С. Иммамалиев, В. В. Вяльцев // Хирургия. — 1967. — № 7. — С. 61—64.

80. Лейбзон Н. Д. Пластика дефектов черепа : учеб. пособие / Н. Д. Лейбзон. — М.: Медгиз, 1960. — 205, [2] с.

81. Лейбзон Н. Д. Сравнительная оценка применения аллопластических материалов для закрытия дефектов черепа / Н. Д. Лейбзон // Вопросы нейрохирургии. — 1958. — № 5. — С. 39—43.

82. Лившиц Л. Я. О применении синтетических клеящих веществ в нейрохирургической практике / Л. Я. Лившиц // Вопросы нейрохирургии. — 1972. — № 2. — С. 56—57.

83. Малишкіна С. В. Біосумісність та цитотоксичність композиту на основі полілактиту / С. В. Малишкіна // Укр. морфол. альманах. — 2006. — № 1. — С. 47—50.

84. Малышкина С. В. Особенности клеточного микроокружения гидроксилapatита при имплантации в кость / С. В. Малышкина, В. М. Шимон // Укр. мед. альманах. — 2000. — № 4. — С. 156—162.

85. Матвеева А. И. Замещение дефектов кости и твердой мозговой оболочки свода черепа при гомотрансплантации лиофилизированных твердой мозговой оболочки и костных опилок / А. И. Матвеева, В. А. Митрофанова // Докл. АН СССР. — 1962. — Т. 150, № 4. — С. 934—937.

86. Матвеева А. И. Замещение дефектов черепа регенерирующей костью (метод деструкции) / А. И. Матвеева. — М.: Медицина, 1962. — 137 с.

87. Мельник Н. Ю. Обоснование сроков первично-отсроченной краниопластикой / Н. Ю. Мельник, Р. Д. Касумов, Д. Е. Мацко // Второй съезд нейрохирургов Российской Федерации, 16–19 июня 1998 г., Н. Новгород: материалы съезда. — СПб., 1998. — С. 85—86.

88. Меренков Д. И. Пластика дефектов костей свода черепа керамикой на основе гидроксилapatита. (Аспекты, выводы, перспективы) / Д. И. Меренков, Н. Н. Николаев // III съезд нейрохирургов России, 4—8 июня 2002 г., Санкт-Петербург : материалы съезда. — СПб., 2002. — С. 638.

89. Месхия Н. Ш. К вопросу об аллопластике дефектов твердой мозговой оболочки и ее хирургическим последствиям / Н. Ш. Месхия // Вопросы нейрохирургии. — 1971. — № 6. — С. 50—53.

90. Мизинов Н. Н. Инвалидность вследствие черепно-мозговых травм / Н. Н. Мизинов, Н. К. Цибусов // Материалы межобластной науч.-практ. конф. нейрохирургов и травматологов, посвящ. организации

нейрохирургической помощи, проблемам травмы черепа и гол. мозга и закрытым повреждениям позвоночника и спинного мозга. — Горький, 1967.— С. 204—206.

91. Мирсадыков А. С. Рентгенологическая характеристика аллокраниопластики у больных с травматическими дефектами черепа / А. С. Мирсадыков, Х. Ф. Файзиев, С. А. Бекирова // Мед. журн. Узбекистана. — 1979. — № 9. — С. 55—59.

92. Мрасов Н. М. Краниопластика методом компрессии при хирургической обработке гнойных ран / Н. М. Мрасов, Л. И. Никотин // Казан. мед. журн. — 1985. — Т. 66, № 6. — С. 444—445.

93. Нарышкин А. Г. Первично-отсроченная краниопластика у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / А. Г. Нарышкин, Т. А. Скоромец, С. С. Гаврилов // Второй съезд нейрохирургов Российской Федерации, 16–19 июня 1998 г., Н. Новгород : материалы съезда. — СПб., 1998. — С 87.

94. Никошин Л. И. Компрессионный метод пластического закрытия дефектов костей свода черепа в эксперименте / Л. И. Гикошин // Вопросы нейрохирургии. — 1974. — № 6. — С. 40—43.

95. Никошин Л. И. О методах краниопластики / Л. И. Никошин // Казан. мед. журн. — 1974. — № 2. — С. 57—59.

96. Окулова А. Н. О пересадке консервированной ткани человеческих плодов / А. Н. Окулова // Хирургия. — 1955. — № 4. — С. 63—69.

97. Оптимизация репаративного остеогенеза трансплантацией стромальных клеток костного мозга / В. Г. Гололобов, А. К. Дудаев, Р. В. Деев // Клеточная трансплантология. — 2004. — № 1. — С. 15—16.

98. Оружейные черепно-мозговые ранения мирного времени: руководство для врачей; под ред. В.В.Лебедева, В.В.Крылова. – М.Медицина, 2001. – 323 с.

99. Остеоинтеграция имплантатов из циркония и титана в эксперименте / О. Б. Кулаков, А. А. Докторов, С. В. Дьякова [и др.] // Морфология. — 2005. — Т. 127, № 1. — С. 52—55.

100. Отраслевая научно–техническая программа «Травма центральной нервной системы» (к ускорению научно–технического прогресса в нейрохирургии) / А. Н. Коновалов, Л. Б. Лихтерман, А. В. Лившиц, В. В. Ярцев // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1986. — № 2. — С. 3—8.
101. Павлова М. Н. Экспериментальные данные при замещении больших дефектов черепа замороженным костным гомотрансплантатом / М. Н. Павлова, В. А. Вяльцев // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1968. — № 10. — С. 36—41.
102. Патогенез, диагностика и лечение черепно–мозговой травмы и ее последствий / А. Н. Коновалов, А. А. Потапов, Л. Б. Лихтерман [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. — 1994. — № 4. — С. 18—25.
103. Педаченко Г. А. Курс избранных лекций по нейрохирургии: Переломы костей черепа. Пластика дефектов черепа / Г. А. Педаченко. — К., 1996. — 29 с.
104. Перестройка костной ткани вокруг титановых имплантатов после применения низкоинтенсивного импульсного ультразвука на разных стадиях остеорепарации (экспериментальное исследование) / С. В. Малышкина, В. И. Маколинец, О. А. Никольченко [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2014. — № 4. — С. 47—55.
105. Пластика посттравматических дефектов черепа: метод. рекомендации / Г. А. Педаченко, А. Е. Дунаевский, Е. Г. Педаченко [и др.]. — К., 1988. — 36 с.
106. Полежаев Л. В. Восстановление нерегенерирующих костей черепа у млекопитающих / Л. В. Полежаев // Известия АН СССР. Серия «биология». — 1957. — № 5. — С. 556—571.
107. Полежаев Л. В. Замещение дефектов черепа регенерирующей костью / Л. В. Полежаев // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1982. — № 2. — С. 53—57.

108. Полежаев Л. В. Изменение регенерационной способности у животных / Л. В. Полежаев // Известия АН СССР. Серия «биология». — 1956. — Т. 6, № 1. — С. 68—88.
109. Полежаев Л. В. Новые методы замещения костных дефектов черепа / Л. В. Полежаев // Труды I съезда хирургов Российской Федерации. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 276—280.
110. Полежаев Л. В. О дискуссии в учении о регенерации / Л. В. Полежаев // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1980. — № 5. — С. 87—97.
111. Полежаев Л. В. Регенерация путем индукции / Л. В. Полежаев. — М.: Медицина, 1977. — 184 с.
112. Полежаев Л. В. Утрата и восстановление регенерационной способности органов и тканей у животных / Л. В. Полежаев. — М.: Наука, 1968. — 326 с.
113. Поленов А. Л. Огнестрельные ранения черепа и их лечение / А. Л. Поленов // Рус. врач. — 1916. — № 36. — С. 841—847.
114. Политравма. Хирургия, травматология, анестезиология, интенсивная терапия. Автор: Глумчер Ф.С., Фомин П.Д., Педаченко Е.Г. Год издания: 2012;
115. Полищук Н. Е. Возможные подходы к диагностике и лечению больных с черепно-мозговой травмой / Н. Е. Полищук, С. Ю. Рассказов, С. В. Комарницкий // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2000. — № 3. — С. 112—116.
116. Потанина М. Н. Регенерация костной ткани при дефектах черепа: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / М. Н. Потанина. — Л., 1963. — 23 с.
117. Потапов О. О. Травматична хвороба головного мозку: діагностика, перебіг та прогнозування / О. О.Потапов, О. П. Кмита // Вісн. Сум. ДУ Сер. «Медицина». — 2012. — № 2. — С. 59—67.

118. 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 до документа (URL): <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15>.

119. Пролиферативные и дифференцировочные потенции скелетогенных костномозговых колониобразующих клеток / А. Я. Фриденштейн, Р. К. Чайлахян, Ю. В. Герасимов // Цитология. — 1986. — Т. 28, № 3. — С. 341—349.

120. Пятикоп В. А. Ортопедическая аллопластика дефектов костей свода черепа и твердой мозговой оболочки криоконсервированными тканями плода человека (экспериментально—клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.28 / Пятикоп Владимир Александрович. — К., 1988. — 117 с.

121. Рання пластика великих післяопераційних дефектів черепа : клінічне спостереження / Є. П. Гретченко, Ю. М. Сандурський, І. М. Рацун [та ін.] // Практика і досвід. — 2007. — № 1. — С. 56—62.

122. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

123. Реконструкция посттравматических костных дефектов с использованием компьютерного моделирования / А. Д. Кравчук, А. А. Потапов, В. Н. Корниенко [и др.] // III съезд нейрохирургов России, 4—8 июня 2002 г., Санкт—Петербург : материалы съезда. — СПб., 2002. — С. 637.

124. Рогаль И. Г. Значение витаминных факторов питания в костевосстановительных процессах / И. Г. Рогаль // Докл. АН СССР. — 1957. — Т. 115, № 1. — С. 196—199.

125. Родионов К. К. Применение нового препарата стиракрила в пластической хирургии черепа / К. К. Родионов, Ф. А. Гурчин // Травма нервной системы. — Л., 1960. — С. 69—86.

126. Ромоданов А. П. Автдорожная черепно–мозговая травма / А. П. Ромоданов, Г. А. Педаченко // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1984. — № 3. — С. 9—13.
127. Савельев В. И. Деминерализованная кость как особая разновидность костно–пластического материала / В. И. Савельев // Заготовка и пересадка деминерализованной костной ткани в эксперименте и клинике. — Л., 1983. — С. 3—12.
128. Саркисов Д. С. Очерки истории общей патологии / Д. С. Саркисов; АМН СССР. — М.: Медицина, 1988. — 336 с.
129. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника. Руководство / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
130. Современные аспекты проблемы применения мезенхимальных стволовых клеток в травматологии и ортопедии / В. Г. Климовицкий, В. Н. Пастернак, В. М. Оксимец // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2008. — № 1. — С. 105—110.
131. Стецула В. И. Репаративная регенерация длинных трубчатых костей при компрессионном остеосинтезе: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук / В. И. Стецула. — Свердловск, 1965. — 26 с.
132. Стратегія лікування потерпілих при бойовій черепно–мозковій травмі / М. Є. Поліщук, А. О. Данчин, О. М. Гончарук // Укр. нейрохірург. журнал. — 2016. — № 1. — С. 31—39.
133. Танасков М. М. Опыт пластики дефектов черепа быстротвердеющей пластмассой стиракрил / М. М. Танасков // Воен.–мед. журн. — 1963. — № 5. — С. 71—73.
134. Ульянов В. В. Дифференцированная пластика посттравматических дефектов костей свода черепа у детей школьного возраста: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.35 «Детская хирургия» / В. В. Ульянов. — Ростов–на–Дону, 2002. — 23 с.



135. Фейгельман С. С. Методологические подходы к проблеме консервации костей и других статистических тканей / С. С. Фейгельман // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1982. — № 5. — С. 62—65.
136. Харитоновна К. И. Аллопластика дефектов твердой мозговой оболочки одноименной тканью, заготовленной и транспортированной в формалинсодержащих гель-средах / К. И. Харитоновна // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Бурденко. — 1978. — № 1. — С. 35—38.
137. Хирургия последствий черепно-мозговой травмы / А. Н. Коновалов, А. А. Потапов, Л. Б. Лихтерман [и др.]. — М., 2006. — 351, [1] с.
138. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи: учеб.-метод. пособие / Е. Г. Педаченко, И. П. Шлапак, А. П. Гук, М. Н. Пилипенко. — 2-е изд., перераб. и доп. — К. : Випол, 2009. — 215, [1] с.
139. Чобану П. И. Стимуляция остеогенеза взвесью первичной культуры эмбриональных костномозговых клеток при ранах костей свода черепа // Здравоохранение. — Кишинев, 1990. — № 1. — С. 35—39.
140. Чочаева А. М. Краниопластика аутокостью черепа при черепно-мозговой травме / А. М. Чочаева, Б. Х. Белимготов; под ред. Е. Н. Кондакова. СПб.: Гиппократ, 2007. — 128 с.
141. Чочаева А. М. Первичная и первично-отсроченная краниопластика при черепно-мозговой травме аутокостью черепа : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / А. М. Чочаева. — СПб., 2002. — 23 с.
142. Швецова Л. Р. Закрытие посттравматических дефектов черепа танталом / Л. Р. Швецова // Вопросы нейрохирургии. — 1958. — № 5. — С. 36—39.
143. Шимон В. М. Покриття на титанові імпланти та остеоінтеграція / В. М. Шимон, С. В. Малишкіна, Н. В. Дедух // Укр.мед. альманах. — 2010. — № 5. — С. 239—244.

144. Эпидемиология инвалидности вследствие черепно–мозговых травм в Украине / Н. К. Хобзей, Е. Г. Педаченко, В. А. Голик [и др.] // Україна. Здоров'я нації. — 2011. — № 3(19). — С. 30—34.
145. Эртевциан Л. Н. Пластика обширных дефектов черепа полиметилметакрилатом / Л. Н. Эртевциан // Сов. медицина. — 1951. — № 2. — С. 56—64.
146. Ярошенко В. В. Пластика посттравматических дефектов костей свода черепа : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / В. В. Ярошенко. — М., 1991. — 20 с.
147. Ярыгин К. Н. Роль резидентных и циркулирующих стволовых клеток в физиологической и репаративной регенерации / К. Н. Ярыгин // Пат. физиология и эксперим. терапия. — 2008. — № 1. — С. 2—8.
148. A cheap technical solution for cranioplasty treatments / L. C. Hieu, J. Vander Sloten, E. Bohez [et al.] // Technol. Health Care. — 2004. — Vol. 12, N 3. — P. 281—292.
149. A comparision of grafting materials in experimental bone grafts / L. E. Dahners, R. R. Jacobs, J. L. Kliethermes [et al.] // Orthopedics. — 1984. — Vol. 7, N 6. — P. 984—988.
150. A new technique for cranioplasty with L–haped titanium plates and combination ceramic implants composed of hydroxyapatite and tricalcium phosphate (Cerattice) / H. Miyake, T. Ohta, Y. Tanaka // Neurosurgery. — 2000. — Vol. 46. — P. 414—418.
151. A prospective study of computer–aided design and manufacture of titanium plate for cranioplasty and its clinical outcome / J. Joffe, M. Harris, F. Kahugu [et al.] // Br. J. Neurosurg. — 1999. — Vol. 13. — P. 576—580.
152. Adult sports–related traumatic brain injury in United States trauma centers / E. A. Winkler, J. K. Yue, J. F. Burke [et al.] // Neurosurgical Focus. — 2016. — Vol. 40, N 4. — E4.
153. Albrektsson T. Osteoinduction, osteoconduction and osteointegration / T. Albrektsson, C. Johansson // Eur. Spine J. — 2001. — Vol. 10. — P. 96—101.

154. Alumina ceramic (Bioceram) as the cranioplastic material—experimental study and application in cranioplasty / T. Okumura, Y. Oda, K. Mori [et al.] // *No Shinkei Geka*. — 1984. — Vol. 12, Suppl. 3. — P. 246—252.

155. An unscaier parameter to measure the order of surfaces: a new surface elaboration to increase cells adhesion / M. Bigerelle, K. Anselme, E. Dufresne [et al.] // *Biomolecular Eng.* — 2002. — Vol. 19. — P. 79—83.

156. Analyses of the factors influencing bone graft infection after delayed cranioplasty / A. Matsuno, H. Tanaka, H. Iwamuro [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 2006. — Vol. 148. — P. 535—540.

157. Ansetme K. Osteoblast adhesion on biomaterials / K. Ansetme // *Biomaterial*. — 2000. — Vol. 21. — P. 667 —681.

158. Antibacterial and cytotoxic effects of N-butyl-2-cyanoacrylate used as a tissue adhesive / C. B. Giray, D. Us, C. Guney [et al.] // *Mikrobiyol. Bul.* — 1993. — Vol. 27, N 2. — P. 154—163.

159. Autogenous orbital reconstruction in a child with congenital abnormalities of the orbital roof and vertical orbital dystopia / F. O. Moore, B. P. Thornton, D. D. Zabel, H. C. Vasconez // *J. Craniofacial. Surg.* — 2004. — Vol. 15, N. 6. — P. 930—933.

160. Blake D. P. The use of synthetics in cranioplasty a clinicain review / D. P. Blake // *Mil. Med.* — 1994. — Vol. 159, N 6. — P. 466—469.

161. Blake G. B. Titanium in reconstructive surgery of the skull and face / G. B. Blake, M. R. MacFarlane, J. W. Hinton // *Br. J. Plast. Surg.* — 1990. — Vol. 43. — P. 528—535.

162. Bone flap resorption: risk factors for the development of a long-term complication following cranioplasty after decompressive craniectomy / P. Schuss, H. Vatter, A. Oszvald [et al.] // *J. Neurotrauma*. — 2013. — Vol. 30. — P. 91—95.

163. Bonfield C.M., Kumar A.R., Gerszten P.C. The history of military cranioplasty // *Neurosurg Focus*. — 2014. — Vol.36, N 4. - E18.

164. Bovine bone morphogenetic protein (BMP) fraction – induced repair of craniotomy defects in the rhesus monkey (*Macaca speciosa*) / D. Ferguson, W. L. David, M. R. Urist [et al.] // *Clin. Orthop.* — 1987. — Vol. 291. — P. 251—258.
165. Boulker A. Essi de conservation des volets crâniens sous la peau de l'aldomen / A. Boulker, J. David, A. Djahanchahi // *Neurochirurgie.* — 1959. — Vol. 5, N 3. — P. 309—310.
166. Bridged craniotomy for stable fixation of a bone flap. Technical note / C. Ochiai, S. Okuhata, Y. Yoshimoto [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1996. — Vol. 85, N 3. — P. 518—519.
167. Cabraja M. Long-term results following titanium cranioplasty of large skull defects / M. Cabraja, M. Klein, T. N. Lehmann // *Neurosurg. Focus.* — 2009. — Vol. 26, N 6. — E10.
168. Clinical outcome in cranioplasty: critical review in long-term follow-up / A. Gonzalez Moreira, I. T. Jackson, T. Miyawaki [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* — 2003. — Vol. 14. — P. 144—153.
169. Comparison of manually shaped and computer-shaped titanium mesh for repairing large frontotemporoparietal skull defects after traumatic brain injury / J. Luo, B. Liu, Z. Xie [et al.] // *Neurosurg. Focus.* — 2012. — Vol. 33, N 1. — E13.
170. Complications of cranioplasty following decompressive craniectomy: analysis of 62 cases / M. Gooch Reid, M. S. Gin Grege, J. Kenning Tyler, W. German John // *Neurosurg. Focus.* — 2009. — Vol. 26, N 6. — E9.
171. Computer-generated titanium cranioplasty: report of a new technique for repairing skull defects / J. M. Joffe, P. J. McDermott, A. D. Linney [et al.] // *Br. J. Neurosurg.* — 1992. — Vol. 6. — P. 343—350.
172. Craniofacial skeletal fixation using biodegradable plates and cyanoacrylate glue / D. K. Ahn, C. D. Sims, M. A. Randolph [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1997. — Vol. 99, N 6. — P. 1508—1515.
173. Cranioplasty after decompressive craniectomy: is there a rationale for an initial artificial bone-substitute implant? A single-center experience after 631

procedures / F. Schwarz, P. Dunisch, J. Walter [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2016. — Vol. 124. — P. 710—715.

174. Cranioplasty after decompressive craniectomy: the effect of timing on postoperative complications / P. Schuss, H. Vatter, G. Marquardt [et al.] // *J. Neurotrauma.* — 2012. — Vol. 29. — P. 1090—1095.

175. Cranioplasty after postinjury decompressive craniectomy: is timing of the essence? / K. M. Beauchamp, J. Kashuk, E. E. Moore [et al.] // *J. Trauma.* — 2010. — Vol. 69. — P. 270—274.

176. Cranioplasty complications following wartime decompressive craniectomy / F. L. Stephens, C. M. Mossop, R. S. Bell [et al.] // *Neurosurg. Focus.* — 2010. — Vol. 28, N 5. — E3.

177. Cranioplasty of large cranial defect at an early stage after decompressive craniectomy performed for severe head trauma / W. Liang, Y. Xiaofeng, L. Weiguo [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* — 2007. — Vol. 18. — P. 526—532.

178. Cranioplasty with the Medpor porous polyethylene flex–block implant. Technical note / W. T. Couldwell, T. C. Chen, M. H. Weiss [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1994. — Vol. 81, N 3. — P. 483—486.

179. Cranioplasty with the porous polyethylene implant (medpor) for large cranial defect — clinical analysis / S. H. Kang, K. S. Hong, Y. G. Chung [et al.] // 13th World Congress of Neurological Surgery, June 19—24, Marrakesh, 2005: abstr. — P. 756.

180. Cranioplasty: cosmetic or therapeutic? / M. Dujovny, A. Aviles, C. Agner [et al.] // *Surg. Neurol.* — 1997. — Vol. 47. — P. 238—241.

181. Cranioplasty: review of materials and techniques / S. Aydin, B. Kucukyuruk, B. Abuzayed [et al.] // *J. Neurosci. Rural. Pract.* — 2011. — Vol. 2. — P. 162—167.

182. Cryo–preservation versus subcutaneous preservation of autologous bone flaps for cranioplasty: comparison of the surgical site infection and bone resorption rates / C. H. Cheng, H. C. Lee, C. C. Chen [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2014. — Vol. 124. — P. 85—89.

183. Current trends in the enhancement of biomaterial osteointegration: biophysical stimulation / M. Fini, G. Giavaresi, S. Settiet [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* — 2004. — Vol. 27, N 8. — P. 681—690.

184. Daniels A. U. Mechanical properties of biodegradable polymers and composites proposed for internal fixation of bone / A. U. Daniels, M. K. Chang, P. A. Kirk // *J. Appl. Biomat.* — 2004. — Vol. 1, N 1. — P. 57—78.

185. Decompressive craniectomy in trauma: when to perform, what can be achieved / P. Jasielski, M. Gfowacki, Z. Czernicki // *Acta Neurochir. Suppl.* — 2013. — Vol. 118. — P. 125—128.

186. Delayed acrylic reconstruction of the skull in craniocerebral trauma / P. N. Sawyer, M. Page, B. Rubeva [et al.] // *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs.* — 1971. — Vol. 17. — P. 470—473.

187. Determining optimal surface roughness of TiO<sub>2</sub> blasted titanium implant material for attachment, proliferation and differentiation of cells derived from human mandibular alveolar bone / K. Mustafa, J. Wroblewski, B. S. Lopez [et al.] // *Clin. Oral Implants. Res.* — 2009. — Vol. 12. — P. 515—525.

188. Dimitriou R. Biomaterial osseointegration. Enhancement with biophysical stimulation / R. Dimitriou, G. C. Babis // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* — 2007. — Vol. 7, N 3. — P. 253—265.

189. DNA damage response in adult stem cells: pathways and consequences / K. Pankaj, C. Blanpain, D. J. Rossi // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2011. — Vol. 12. — P. 198—202.

190. Does difference in the storage method of bone flaps after decompressive craniectomy affect the incidence of surgical site infection after cranioplasty? Comparison between subcutaneous pocket and cryopreservation / J. Inamasu, T. Kuramae, M. Nakatsukasa // *J. Trauma.* — 2010. — Vol. 68. — P. 183—187.

191. Dujovny M. Syndrome of the trephined: theory and facts / M. Dujovny, C. Agner, A. Aviles // *Crit. Rev. Neurosurg.* — 1999. — Vol. 9. — P. 271—278.

192. Durham S. R. Correction of large (>25 cm<sup>2</sup>) cranial defects with "reinforced" hydroxyapatite cement : technique and complications / S. R. Durham,

J. G. McComb, M. L. Levy // *Neurosurgery*. — 2003. — Vol. 52, N 4. — P. 842—845.

193. Dynamics of cerebral blood flow and metabolism in patients with cranioplasty as evaluated by  $^{133}\text{Xe}$  CT and  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance spectroscopy / K. Yoshida, M. Furuse, A. Izawa [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 61. — P. 166—171.

194. Ebel H. Titanium clamps for refixation of bone fragments in the repair of depressed skull fractures: technical note / H. Ebel, G. Schillinger, C. Walter [et al.] // *Minim. Invasive Neurosurg.* — 2000. — Vol. 43, N 4. — P. 212—214.

195. Effects of near-field ultrasound stimulation on new bone formation and osseointegration of dental titanium implants in vitro and in vivo / S. K. Hsu, W. T. Huang, B. S. Liu [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* — 2011. — Vol. 37, N 3. — P. 403—416.

196. Elkins W. Cranioplasty with acrylic plates / W. Elkins, E. Cameron // *J. Neurosurg.* — 1946. — Vol. 5. — P. 199—205.

197. Estin D. Bone flap fixation with titanium clamps: a new technique / D. Estin, N. Troffkin, C. B. Heilman // *Surg. Neurol.* — 2000. — Vol. 53, N 4. — P. 391—394.

198. Ethyl-2-cyanoacrylate fixation of the cranial bone flap after craniotomy / E. Gonzalez, J. Orta, C. Quero [et al.] // *Surg. Neurol.* — 2000. — Vol. 53, N 3. — P. 288—289.

199. Eufinger H. Individual prefabricated titanium implants in reconstructive craniofacial surgery: clinical and technical aspects of the first 22 cases / H. Eufinger, M. Wehmoller // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1998. — Vol. 102. — P. 300—308.

200. Failure of autologous bone-assisted cranioplasty following decompressive craniectomy in children and adolescents / G. A. Grant, J. Matthew, R. G. Ellenbogen [et al.] // *J. Neurosurgery: Pediatrics*. — 2004. — Vol. 100, N 2. — P. 163—168.

201. Fixation of autogenous bone grafts with ethyl–cyanoacrylate glue or titanium screws in the calvaria of rabbits / S. Saska, E. Hochuli–Vieira, A. M. Minarelli–Gaspar [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* — 2009. — Vol. 38, N 2. — P. 180—186.

202. Flanigan P. World War II, tantalum, and the evolution of modern cranioplasty technique / P. Flanigan, V. R. Kshetry, E. C. Benzel // *Neurosurg. Focus.* — 2014. — Vol. 36, N 4. — E22.

203. Frost H. M. The Biology of Fracture Healing. An Overview for Clinicians. Part I, II / H. M Frost // *Clin. Orthop.* — 1989. — Vol. 248. — P. 283—303.

204. Gardner W. J. Closure of defects of skull with tantalum / W. J. Gardner // *Surg. Gynecol. Obst.* — 1945. — Vol. 80. — P. 225—236.

205. Gibbons K. J. A technique for rigid fixation of methyl methacrylate cranioplasty: the vault–locking method / K. J. Gibbons, W. L. Hicks Jr, L. R. Guterman // *Surg. Neurol.* — 1999. — Vol. 52, N 3. — P. 310—314.

206. Greenberg M. S. Handbook of neurosurgery / M. S. Greenberg. — 7th ed. — New York: Thieme Medical Publishers, 2010. — 971 p.

207. Hamm W. G. The development of plastic surgery during the past sixty years / W. G. Hamm // *Ann. Plast. Surg.* — 1984. — Vol. 12, N 2. — P. 102—104.

208. Heise U. Hydroxyapatite ceramic as bone substitute / U. Heise, J. F. Osborn, F. Duwe // *Intern. Orthop.* — 1990. — Vol. 14, N 3. — P. 329—338.

209. Hench L. L. The challenge of orthopaedic materials / L. L. Hench // *Current. Orthop.* — 2000. — Vol. 14. — P. 7—15.

210. Histomorphometric analyses of bone interface with titanium–aluminum–vanadium and hydroxyapatite–coated implants by biomimetic process / R. Zagury, N. D. Harari, M. B. Conz [et al.] // *Implant. Dent.* — 2007. — Vol. 16, N 3. — P. 290—296.

211. Histomorphometric analysis of the osseointegration of different implants surfaces in the femoral epiphyses of rabbit / J. Juehennec, E. Goyenvalle,



M. Lopez–Heredia [et al.] // *Clin. Oral Implant. Res.* — 2008. — Vol. 19, N 11. — P. 1103—1110.

212. History of endoscopic skull base surgery: its evolution and current reality / J. Jagannathan, D. M. Prevedello, F. Doglietto [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 107, N 1. — P. 206—213.

213. Hofmann A. A. Progression of human bone ingrowth into porous-coated implants. Rate of bone ingrowth in humans / A. A. Hofmann, R. D. Bloebaum, K. N. Bachus // *Acta Orthop. Scand.* — 1997. — Vol. 68. — P. 161—166.

214. Holmes R. E. Porous hydroxiapatite as a graft substitute in cranial reconstruction: A histometric study / R. E. Holmes, H. K. Hagler // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1988. — Vol. 81, N 5. — P. 662—671.

215. Ikeda H. Vancomycin ointment for MRS A infection at a cranioplasty site / H. Ikeda, K. Kurisu, K. Kihira // *The Annals of Pharmacotherapy.* — 2004. — Vol. 38, N 1. — P. 70—72.

216. Implants for Cranioplasty / H. B. Gladstone, M. W. McDermott, D. D. Cooke // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* — 1995. — Vol. 28, N 2. — P. 381—400.

217. In vivo effects of coating loaded and unloaded Ti implants with collagen, chondroitin sulfate, and hydroxyapatite in the sheep tibia / S. Rammelt, C. Heck, R. Bernhardt [et al.] // *Orthopaedic. Res. Soc.* — 2007. — Vol. 25, N 8. — P. 1052—1061.

218. In vivo evaluation of biodegradable magnesium alloy bone implant in the first 6 months implantation / E. Zhang, L. Xu, G. Yu [et al.] // *J. Biomed. Material Res.* — 2009. — Vol. 90, N 3. — P. 882—893.

219. Individual prefabricated titanium implants and titanium mesh in skull base reconstructive surgery. A report of cases / J. Schipper, G. J. Ridder, U. Spetzger [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2004. — Vol. 261, N 5. — P. 282—290.

220. Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism / P. A. Winkler, W. Stummer, R. Linke [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2000. — Vol. 93. — P. 53—61.
221. Influence of preoperative administration of  $\omega$ -3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer / K. Nakamura, H. Kariyazono, T. Komokata [et al.] // *Nutrition.* — 2005. — Vol. 21. — P. 639—649.
222. Inorganic phase composition of remineralisation in porous CaP ceramics / Z. Zyman, I. Ivanov, V. Gtushko [et al.] // *Biomaterials.* — 1998. — Vol. 19. — P. 1269—1273.
223. Interactions between cells and titanium surfaces / E. Eisenbarth, D. Velten, K. Schenk–Meuser [et al.] // *Biomolecular Eng.* — 2002. — Vol. 19. — P. 243—249.
224. Intraorbital encephalocele: an important complication of orbital roof fractures in pediatric patients / S. R. Cayli, A. Kocak, A. Alkan [et al.] // *Pediatric Neurosurg.* — 2003. — Vol. 39, N 5. — P. 240—245.
225. Kim Y. H. Uncemented porous-coated anatomic total hip replacement. Results at six years in a consecutive series / Y. H. Kim, V. E. Kim // *J. Bone Joint Surg.* — 1993. — Vol. 75. — P. 6—13.
226. Koenig W. J. Cranial bone grafting in children / W. J. Koenig, J. M. Donovan, J. M. Pensler // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1995. — Vol. 95. — P. 1—4.
227. Langlois J. A. Traumatic brain injury in the United States: Emergency department visits, hospitalisations, and deaths / J. A. Langlois, W. Rutland–Brown, K. E. Tomas. — Atlanta (GA) Centers for Disease Control and Prevention, National Center of Injury Prevention and Control, 2004.
228. Lanyon L. E. Using functional loading to influence bone mass and architecture: objectives, mechanisms, and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone / L. E. Lanyon // *Bone.* — 1996. — Vol. 18, Suppl. — P. 37—48.

229. Matic D. A contraindication for the use of hydroxyapatite cement in the pediatric population / D. Matic, J. H. Phillips // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2002. — Vol. 110. — P. 1—5.
230. Moss S. D. Transpalted demineralazied bone graft in cranial reconstructive surgery / S. D. Moss, C. D. Friedman, P. D. Costantino // *Pediatr. Teurosurg.* — 1995. — Vol. 23, N 4. — P. 199—205.
231. Nayak P. K. Primary reconstruction of depressed skull fracture — The changing scenario / P. K. Nayak, A. K. Mahapatra // *Indian J. Neurotrauma.* — 2007. — Vol. 5, N 1. — P. 35—38.
232. Ng Z. Y. Computer–designed PEEK implants: a peek jinto the future of cranioplasty? / Z. Y. Ng, I. Nawaz // *J. Craniofac. Surg.* — 2014. — Vol. 25. — P. 55—58.
233. Nievas C. Y. Early combined cranioplasty and programmable shunt in patients with skull bone defects and CSF–circulation disorders / C. Y. Nievas, H. G. Hollerhage // *Neurol. Res.* — 2006. — Vol. 28. — P. 139—144.
234. Non–destructive three–dimensional evaluation of a polymer sponge by micro–tomography using synchrotron radiation / B. Muiler, F. Beckmann, M. Huser [et al.] // *Biomolecular. Eng.* — 2002. — Vol. 19. — P. 73—78.
235. O'Broin E. S. Titanium mesh and bone dust calvarial patch during cranioplasty / E. S. O'Broin, M. Morrin, E. Breathnach [et al.] // *Cleft Palate Craniofac. J.* — 1997. — Vol. 34, N 4. — P. 354—356.
236. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10–year period / P. I. Branemark, B. O. Hansson, R. Adell [et al.] // *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* — 1977. — Vol. 16. — P. 1—132.
237. Outcomes of cranial repair after craniectomy / V. Chang, P. Hartzfeld, M. Langlois [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2010. — Vol. 112. — P. 1120—1124.
238. Papatheofanis F. J. Cytotoxicity of alkyl–2–cyanoacrylate adhesives / F. J. Papatheofanis // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1989. — Vol. 23, N 6. — P. 661—668.

239. Peng L. Implanting hydroxyapatite-coated porous titanium with bone morphogenetic protein-2 and hyaluronic acid into distal femoral metaphysis of rabbit / L. Peng, W. Bian, F. Liang // *Chinese J. Traumatol.* — 2008. — Vol. 11, N 3. — P. 179—185.

240. Phinney D. G. Functional heterogeneity of mesenchymal stem cells: implications, for cell therapy / D. G. Phinney // *J. Cell. Biochem.* — 2012. — Vol. 113, N 9. — P. 2806—2812.

241. Porous hydroxyapatite in reconstruction of large cranial defects / G. Gazzeri, A. Faiola, R. Gazzeri, A. Nataloni // *13th World Congress of Neurological Surgery, June 19—24, Marrakesh, 2005: abstr.* — P. 781.

242. Porous titanium obtained by a new powder metallurgy technique. Preliminary results of human osteoblast adhesion on surface polished substrates / M. Biasotto, R. Ricceri, N. Scuor [et al.] // *J. Appl. Biomater. Biomech.* — 2003. — Vol. 1, N 3. — P. 172—177.

243. Post-cranioplasty cerebrospinal fluid hydrodynamic changes: magnetic resonance imaging quantitative analysis / M. Dujovny, P. Fernandez, N. Alperin [et al.] // *Neurol. Res.* — 1997. — Vol. 19. — P. 311—316.

244. Predictors of cranioplasty complications in stroke and trauma patients / B. P. Walcott, Churl-Su Kwon, S. A. Sheth [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2013. — Vol. 118. — P. 757—762.

245. Quantitative comparisons of healing in cranial fresh autographs, frozen autographs, and processed autographs, and allografts in canine skull defects / S. A. Oklund, D. J. Prolo, R. V. Gutierrez [et al.] // *Clin. Ortoped.* — 1986. — Vol. 205. — P. 269—291.

246. Reduction of myocardial infarct size by human mesenchymal stem cell conditioned medium / L. Timmers, S. K. Lim, F. Arslan [et al.] // *Stem. Cell Research.* — 2008. — Vol. 1, N 2. — P. 129—137.

247. Rietz Karl-Axel M. D. The one-stage method of cranioplasty with acrylic plastic a follow-up study / M. D. Karl-Axel Rietz // *J. Neurosurg.* — 1958. — Vol. 15, N 2. — P. 176—182.

248. Risk factors and rates of bone flap resorption in pediatric patients after decompressive craniectomy for traumatic brain injury / C. A. Bowers, J. Riva-Cambrin, D. A. Hertzler [et al.] // *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2013. — Vol. 11. — P. 526—532.

249. Risk factors of aseptic bone resorption: a study after autologous bone flap reinsertion due to decompressive craniotomy / P. Dunisch, J. Walter, Y. Sakr [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2013. — Vol. 118. — P. 1141—1147.

250. Sanan A. Repairing holes in the head: a history of cranioplasty / A. Sanan, S. J. Haines // *Neurosurgery.* — 1997. — Vol. 40. — P. 588—603.

251. Saringer W. Cranioplasty with individual carbon fibre reinforced polymere (CFRP) medical grade implants based on CAD/CAM technique / W. Saringer, I. Nobauer-Huhmann, E. Knosp // *Acta Neurochir. (Wien).* — 2002. — Vol. 144. — P. 1193—1203.

252. Schorl M. / Sinking skin flap syndrome (SSFS)—clinical spectrum and impact on rehabilitation / M. Schorl // *Cent. Eur. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 70. — P. 68—72.

253. Simmons D. J. Fracture Healing Perspectives / D. J. Simmons // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 1995. — Vol. 200. — P. 100—113.

254. Skoldenberg O. G. A new uncemented hydroxyapatite-coated femoral component for the treatment of femoral neck fractures / O. G. Skoldenberg, M. O. Salemyr, H. S. Bodenetal // *J. Bone Joint Surg.* — 2011. — Vol. 93-B. — P. 665—677.

255. Smith S. C. Adaptation of rigid fixation to cranial flap replacement / S. C. Smith, S. Pelofsky // *Neurosurgery.* — 1991. — Vol. 29, N 3. — P. 417—418.

256. Spetzler R. F. Bone flap fixation: a new technique. Technical note / R. F. Spetzler // *J. Neurosurg.* — 1997. — Vol. 87, N 3. — P. 475—476.

257. Strates B. Osteogenesis in cranial defects and diffusion chambers. Comparison in rabbits of bone matrix, marrow, and collagen implants / B. Strates, J. F. Connolly // *Acta Orthop. Scand.* — 1989. — Vol. 60, N 2. — P. 200—203.

258. Suzuki N. Neurological improvement after cranioplasty. Analysis by dynamic CT scan / N. Suzuki, S. Suzuki, T. Iwabuchi // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 1993. — Vol. 122. — P. 49—53.

259. Tanaka Y. Development of titanium fixation screw for hydroxyapatite osteosynthesis (APACERAM) / Y. Tanaka // *Surg. Neurol.* — 2008. — Vol. 70, N 5. — P. 545—549.

260. Technique for embedding a titanium miniplate in the forehead that avoids objectionable bulges / S. Shimizu, H. Hagiwara, K. Nakayama [et al.] // *No Shinkei Geka*. — 2009. — Vol. 37, N 1. — P. 43—46.

261. The effect of aging on bone formation in porous hydroxyapatite: biochemical and histological analysis / K. Inoue, H. Ohgushi, T. Joshikawa [et al.] // *J. Bone and Min. Res.* — 1997. — Vol. 6. — P. 989—994.

262. The effect of cranioplasty on cerebral hemodynamics: evaluation with transcranial Doppler sonography / E. Erdogan, B. Duz, M. Kocaoglu [et al.] // *Neurol. India*. — 2003. — Vol. 51, N 4. — P. 479—81.

263. The impact of timing of cranioplasty in patients with large cranial defects after decompressive hemicraniectomy / E. Archavlis, Y. Carvi, M. Nieves // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 2012. — Vol. 154. — P. 1055—1062.

264. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. A.A.Hyder, C.A.Wunderlich, P.Puvanachandra [et al.] // *NeuroRehabilitation*. — 2007. — Vol.22, N 5. — P.341-353.

265. Thull R. Physicochemical principles of tissue material interactions / R. Thull // *Biomolecular Eng.* — 2002. — Vol. 19. — P. 43—50.

266. Timing of cranioplasty after decompressive craniectomy for ischemic or hemorrhagic stroke / M. P. Piedra, B. T. Ragel, A. Dogan [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2013. — Vol. 118. — P. 109—114.

267. Titanium miniplates or stainless steel wire for cranial fixation: a prospective randomized comparison / W. C. Broaddus, K. L. Holloway, C. J. Winters [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 96, N 2. — P. 244—247.

268. Transplanted neural stem cells survive, differentiate, and improve neurological motor function after experimental traumatic brain injury / P. Riess, C. Zhang, K. E. Saatman [et al.] // *Neurosurgery*. — 2002. — Vol. 51, N 4. — P. 1043—1052.

269. Transplantation of expanded neural precursor cells from the developing pig ventral mesencephalon in a rat model of Parkinson's disease / R. J. Armstrong, P. Tyers, M. Jain [et al.] // *Exp. Brain Res.* — 2003. — Vol. 151, N 2. — P. 204—217.

270. Wagner W. Die temporäre Resektion des Schädeldaches an Stelle der Transplantation / W. Wagner // *Zbl. Chir.* — 1889. — Bd. 16, H. 47. — S. 833—838.

271. Warfare-related craniectomy defect reconstruction: early success using custom alloplast implants / A. R. Kumar, J. P. Bradley, R. Harshbarger [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2011. — Vol. 127. — P. 1279—1287.

272. Weissman I. L. Stem cells: units of regeneration, and units in evolution / I. L. Weissman // *Cell*. — 2000. — Vol. 100, N 1. — P. 157—158.

273. Wilkinson H. A. Cranial bone fixation / H. A. Wilkinson // *J. Neurosurg.* — 2004. — Vol. 100, N 6. — P. 1134—1135.

274. Yamashita T. Cranioplasty with hydroxylapatite ceramic plates that can easily be trimmed during surgery. A preliminary report / T. Yamashita // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 1989. — Vol. 96. — P. 149—153.

275. Yonekura Y. Osteoconductivity of thermal-sprayed silver-containing hydroxyapatite coating in rat tibia / Y. Yonekura, H. Miyamoto, T. Shimazaki et al. // *J. Bone Joint Surg.* — 2011. — Vol. 93-B. — P. 644—649.

276. Zachariades N. Fascia lata and dura mater used as soft tissue homografts in the oral cavity / N. Zachariades // *J. Oral Med.* — 1984. — Vol. 39, N 4. — P. 254—256.