

## Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

УДК 616.714-089.874-089.844-092.9.259

### Аналіз ефективності відстроченої краніопластики з використанням нанокompозитної металокераміки в експерименті

Білошицький В.В.<sup>1</sup>, Нахаба О.О.<sup>2</sup>, Шмельова А.А.<sup>3</sup>, Робак О.П.<sup>4</sup>, Дубок В.А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Відділ нейротравматології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>2</sup> Відділ експериментальної нейрохірургії та клінічної фармакології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>3</sup> Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>4</sup> Відділення нейрорентгенології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>5</sup> Відділ неорганічної хімії, Інститут проблем матеріалознавства НАН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 31.10.16.  
Прийнята до публікації 17.11.16.

#### Адреса для листування:

Нахаба Олександр  
Олександрович, Відділ експериментальної нейрохірургії та клінічної фармакології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: nakhaba91@mail.ru

**Мета роботи.** На основі аналізу даних спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та морфологічних досліджень обґрунтувати доцільність застосування нанокompозитної металокераміки для здійснення відстроченої краніопластики у щурів в експерименті.

**Матеріали і методи.** В експерименті у 10 білих щурів (маса тіла 300–450 г, середній вік 6–8 міс) виконана відстрочена краніопластика з використанням нанокompозитної металокераміки.

**Результати.** За даними СКТ доведено повну консолідацію застосованих трансплантатів з краями кісткового дефекту. Нанокompозитний металокерамічний імплантат виявився високо ефективним для заміщення кісткових дефектів і формування регенерату за активної участі навколишніх тканин, зокрема, проростання кровоносних судин в імплантат.

**Висновки.** 1. Результати експериментів підтверджують можливість здійснення у свавців (щурів) великоклаптевої краніотомії з подальшою відстроченою краніопластиком з використанням нанокompозитної металокераміки.

2. Використання нанокompозитної металокераміки сприяло формуванню новоствореної кісткової тканини, як щільної, так і губчастої.

3. Використання нанокompозитної металокераміки може бути рекомендоване для клінічного випробування.

**Ключові слова:** відстрочена краніопластика; великоклаптева краніотомія; нанокompозитна металокераміка; нанокompозитний біокерамічний цемент.

Український нейрохірургічний журнал. — 2016. — №4. — С.50–54.

### Analysis of the effectiveness of delayed cranioplasty of skull defects using nanocomposite metal ceramic in the experiment

Vadym Biloshytsky <sup>1</sup>, Alexander Nakhaba <sup>2</sup>, Anna Shmeleva <sup>3</sup>, Oleg Robak <sup>4</sup>, Vitalii Dubok <sup>5</sup>

<sup>1</sup> NeuroTrauma Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine

<sup>2</sup> Department of Experimental Neurosurgery and Clinical Pharmacology, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine

<sup>3</sup> Neuropathomorphology Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine

<sup>4</sup> Neuroradiology Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine

<sup>5</sup> Department of Inorganic Chemistry, Institute for Problems of Materials Science, Kiev, Ukraine

Received, October 31, 2016.  
Accepted, November 17, 2016.

#### Address for correspondence:

Alexander Nakhaba, Department of Experimental Neurosurgery and Clinical Pharmacology, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody St, Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: nakhaba91@mail.ru

**Objective.** To substantiate the use of the nanocomposite metal ceramics for the delayed cranioplasty in rats in the experiment based on the analysis of the results of spiral computed tomography and morphological investigations.

**Materials and methods.** In the experiment, a delayed cranioplasty with the use of nanocomposite metal ceramics was performed in 10 white rats (body weight 300–450 g, average age 6–8 months old).

**Results.** SCT data showed an absolute consolidation of used grafts with bone defect. The nanocomposite metal ceramic implant showed a high effectiveness for replacement of the bone defects and for the forming of the regenerate with the active participation of the surrounding tissues, especially blood vessels invasion into the implant.

**Conclusions.** 1. The experiments results confirmed the possibility of large-flap craniotomy with the following delayed cranioplasty in rat bucks using nanocomposite metal ceramic.

2. The use of the nanocomposite metal ceramic promotes to formation of newly formed bone tissue either dense or spongy one.

3. The use of nanocomposite metal ceramic may be recommended for clinical trials.

**Keywords:** delayed cranioplastic; large flap craniotomy; nanocomposite metal ceramic; nanocomposite bioceramic cement.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2016;(4):50–54.

## Анализ эффективности отсроченной краниопластики с использованием нанокompозитной металлокерамики в эксперименте

Белошицкий В.В.<sup>1</sup>, Нахаба О.О.<sup>2</sup>, Шмелёва А.А.<sup>3</sup>, Робак О.П.<sup>4</sup>, Дубок В.А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Отдел нейротравматологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>2</sup> Отдел экспериментальной нейрохирургии и клинической фармакологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>3</sup> Отдел нейрорепаративной морфологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>4</sup> Отдел нейрорентгенологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>5</sup> Отдел неорганической химии, Институт проблем материаловедения НАН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 31.10.16.  
Принята к публикации 17.11.16.

### Адрес для переписки:

Нахаба Александр Александрович,  
Отдел экспериментальной нейрохирургии и клинической фармакологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: nakhaba91@mail.ru

**Цель работы.** На основе анализа данных спиральной компьютерной томографии и морфологических исследований обосновать целесообразность применения нанокompозитной металлокерамики для проведения отсроченной краниопластики у крыс в эксперименте.

**Материалы и методы.** В эксперименте у 10 белых крыс (масса тела 300–450 г, средний возраст 6–8 мес) выполнена отсроченная краниопластика с использованием нанокompозитной металлокерамики.

**Результаты.** По данным спиральной компьютерной томографии доказана полная консолидация примененных трансплантатов с краями костного дефекта. Нанокompозитный металлокерамический имплантат оказался высокоэффективным для замещения костных дефектов и формирования регенерата при активном участии окружающих тканей, особенно прорастания кровеносных сосудов в имплантат.

**Выводы.** 1. Результаты экспериментов подтверждают возможность осуществления у млекопитающих (крыс) крупнооскутной краниотомии с последующей отсроченной краниопластикой с применением нанокompозитной металлокерамики.

2. Использование нанокompозитной металлокерамики способствовало формированию новообразованной костной ткани, как плотной, так и губчатой.

3. Использование нанокompозитной металлокерамики может быть рекомендовано для клинических испытаний.

**Ключевые слова:** отсроченная краниопластика; крупнооскутная краниотомия; нанокompозитная металлокерамика; нанокompозитный биокерамический цемент.

Украинский нейрохирургический журнал. — 2016. — №4. — С.50–54.

**Вступ.** Дефекти кісток черепа є актуальною проблемою у зв'язку з збільшенням травматизму, зокрема, під час бойових дій, у структурі яких значне місце посідає черепно-мозкова травма [1–6]. Актуальною є необхідність розробки більш досконалих матеріалів для заміщення дефектів кісток склепіння черепа, оскільки при застосуванні існуючих матеріалів у клініці можливе виникнення ускладнень, у тому числі гнійно-запальних. Вітчизняні вчені вперше в експерименті на лабораторних щурах як матеріал для імплантації випробували нанокompозитну металокераміку, при закритті кісткових дефектів через 2–3 міс відзначали формування новоутвореної кісткової тканини [7].

**Мета роботи.** На основі аналізу даних СКТ та морфологічних досліджень обґрунтувати доцільність застосування нанокompозитної металокераміки для здійснення відстроченої краниопластики у щурів.

**Матеріали і методи.** Експеримент проведений на 10 білих щурах (маса тіла 300–450 г, середній вік 6–8 міс) розведення віварію Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України. Під час виконання роботи дотримували правил біоетики, гуманного поводження з тваринами, регламентованих European Communities Council Directives of 24 November 1986 (86/609/EEC), Європейською

Конвенцією про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (1986) та Законом України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Для розв'язання поставленого завдання лабораторним щурам здійснено великоклаптеву краніектомію, пошарове зашивання м'яких тканин, обробку зашиті рани розчинами антисептиків, спостереження за раною протягом 2 тиж. Через 14 діб після краніектомії розсікали м'які тканини вздовж лінії старого рубця, апоневроз відсепарували від твердої оболонки головного мозку (ТОГМ), дефект черепа розмірами 10×7×1 мм закритий з використанням металокерамічного нанокompозитного імплантата таких саме розмірів, який фіксували до країв кісткового дефекту шляхом зашивання окістя, що вкривало й фіксувало імплантат, пошарово зашивали м'які тканини. Через 3 міс після краніектомії проводили СКТ з 3D-реконструкцією. Щільність кісток склепіння черепа та імплантатів виражали в умовних одиницях щільності за Хаунсфілдом.

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації (під наркозом кетаміном 0,1% 2 мл) через 3 міс після імплантації. Ліву лобово-тім'яну ділянку з імплантатом та його кістковим оточенням виділяли і готували для морфологічного дослідження за

загальноприйнятими методиками [8]. Імпланти видаляли з кісток після декальцинації. Гістологічні зрізи товщиною 6–10 мкм фарбували гематоксиліном та еозином і залізним гематоксиліном.

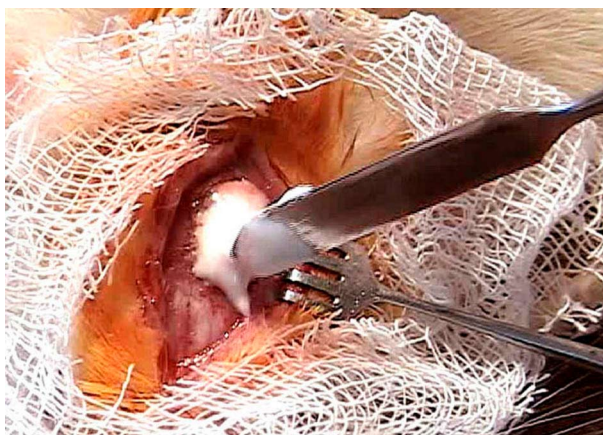
Для відстроченої краніопластики дефектів склепіння черепа використовували нанокompозитну металоцераміку, розроблену співробітниками Інституту проблем матеріалознавства, що є сумішшю різних солей кальцію та фосфору, а саме, кальцію гідроксиапатиту 60%, трикальційфосфату 40%, розміри гранул 300–500 мкм [7].

**Результати та їх обговорення.** За даними макроскопічного дослідження відзначали ділянку дефекту, заповнену конгломератом металоцераміки (рис. 1, 2), з ділянками волокнистої сполучної тканини, чітко визначали зони зрощення трансплантата з материнською кісткою. Краї дефекту нерівні, неправильної округлої форми. Товщина конгломерату 3 мм.

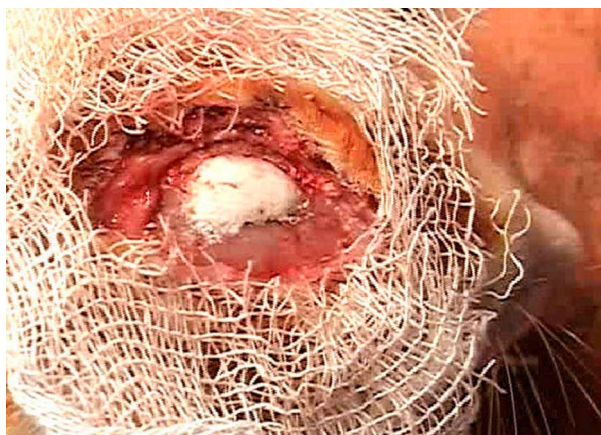
За даними СКТ у щурів після операції виявлений дефект лівої тім'яної кістки розмірами 7,4×4,5×1 мм, закритий матеріалом щільністю від 2400 до 2500 од.Н

(щільність кістки 1874 од.Н), що тісно прилягав до дефекту. На рівні екстракраніальних м'яких тканин не виявлені ознаки набряку або збільшення об'єму (рис. 3, 4).

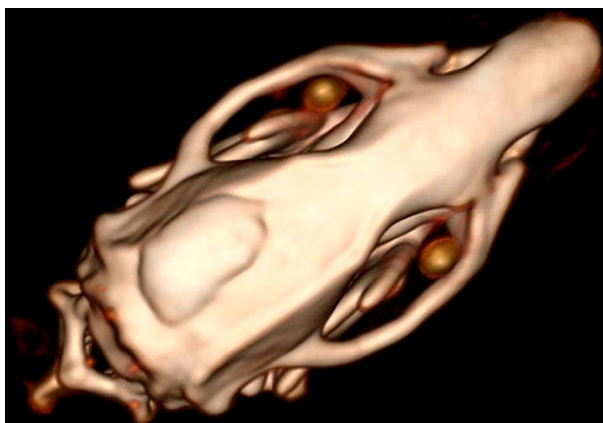
За даними гістологічного дослідження, материнська кістка біля ділянки імплантації характеризувалася незначними змінами, її структура збережена; у зонах, що прилягали до материнської кістки, виявлені ділянки часткової резорбції кісткової тканини (рис. 5) з формуванням порожнин різних розмірів. Виявлені ділянки новоутвореної кісткової тканини з великою кількістю остеоцитів, масивні сполучнотканинні трабекули, що розділяють кісткову тканину (рис. 6). У деяких регенератах добре візуалізувалися порожнини, що містили червоний кістковий мозок. У ділянці кісткового регенерату з боку материнської кістки спостерігали розростання новоутворених кісткових трабекул з остеоцитами, появу лакун з червоним кістковим мозком, а також вrostання колаген-волокнистої тканини. У деяких ділянках регенерату відзначали ділянки пухкої волокнистої тканини, що містили фіброретикулярну



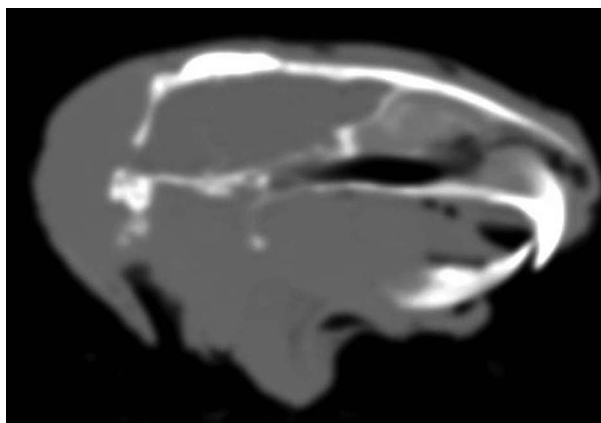
**Рис. 1.** Заповнення порожнини кісткового дефекту склепіння черепа пластичною масою свіжоприготовленого двокомпонентного розчину металоцераміки.



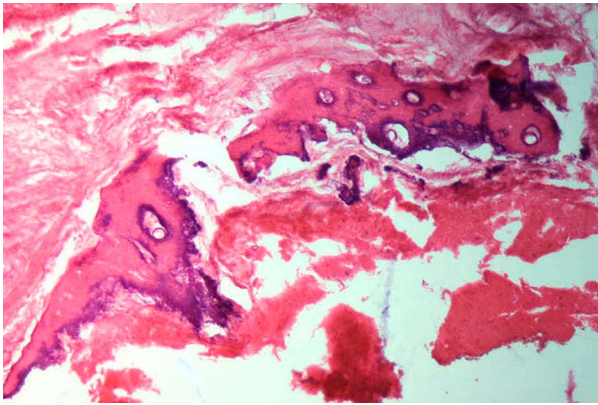
**Рис. 2.** Металоцерамічний нанокompозитний імплантат після його твердіння.



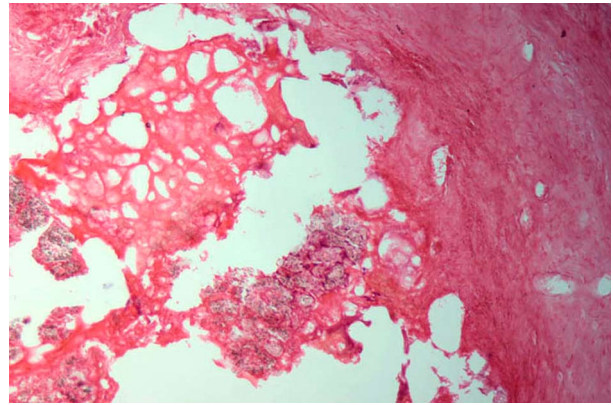
**Рис. 3.** СКТ. 3D КТ-реконструкція черепа щура після відстроченої краніопластики з використанням нанокompозитної металоцераміки.



**Рис. 4.** СКТ черепа щура після відстроченої краніопластики з застосуванням нанокompозитної металоцераміки.



**Рис. 5.** Мікрофото. Ділянка регенерата поряд з материнською кісткою. Забарвлення гематоксилином та еозином. 36.х200.



**Рис. 6.** Мікрофото. Кісткові трабекули регенерату. Забарвлення гематоксилином та еозином. 36.х200.

тканину, яка межувала з щільною кістковою тканиною, нерівномірно пофарбованою. Фрагменти металокераміки оточені пухкою сполучною тканиною і губчастою кістковою тканиною.

Одержані результати свідчать про високу ефективність нанокompозитного металокерамічного імплантату для заміщення кісткових дефектів і формування регенерату за активної участі навколишніх тканин, зокрема, проростання кровоносних судин в імплантат, що підтверджене результатами інших авторів [9, 10]. Металокераміка, прикрита окістям, через 1,5 міс після краніопластики набуває щільності кістки і повноцінно заміщує дефект кісток склепіння черепа. Одним з недоліків металокерамічного імплантату для потреб краніопластики є його крихкість у перші 2–3 тиж після операції [7].

За даними СКТ і морфологічного дослідження, використання нанокompозитної металокераміки при виконанні відстроченої краніопластики в експерименті сприяло покращенню процесів консолідації імплантатів з краями дефекту кісток склепіння черепа та активації процесів регенерації.

**Висновки.** 1. Результати експериментів підтверджують можливість застосування нанокompозитної металокераміки для відстроченої краніопластики в експерименті.

2. Використання нанокompозитної металокераміки сприяло формуванню як щільної, так і губчастої новоутвореної кісткової тканини.

3. Використання нанокompозитної металокераміки може бути рекомендоване для клінічних випробувань.

### Список літератури

1. Эпидемиология инвалидности вследствие черепно-мозговых травм в Украине / Н.К. Хобзей, Е.Г. Педаченко, В.А. Голик, А.П. Гук, Н.А. Гондуленко // Україна. Здоров'я нації. — 2011. — №3. — С.30–34. — Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn\\_2011\\_3\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2011_3_7).
2. Политравма. Хирургия, травматология, анестезиология, интенсивная терапия: учебн. издание; под ред. Ф.С. Глумчера, П.Д. Фомина, Е.Г. Педаченко [и др.]. — К.: ВСИ «Медицина», 2012. — 736 с.
3. Greenberg, M.S. Handbook of neurosurgery / M.S.

- Greenberg. — N.Y.: Thieme Med. Publ., 2010. — 7<sup>th</sup> ed. — 971 p.
4. Bonfield C.M. The history of military cranioplasty / C.M. Bonfield, A.R. Kumar, P.C. Gerszten // Neurosurg. Focus. — 2014. — V.36, N4. — E18.
5. Поліщук М.Є. Стратегія лікування потерпілих при бойовій черепно-мозковій травмі/ М.Є. Поліщук, А.О. Данчин, О.М. Гончарук // Укр. нейрохірург. журн. — 2016. — №1. — С.31–39.
6. Cranioplasty: review of materials and techniques / S. Aydin, B. Kucukyuruk, B. Abuzayed, S. Aydin, G.Z. Sanus // J. Neurosci. Rural. Pract. — 2011. — V.2, N2. — P.162–167.
7. Dubok V.A. Bioceramics — Yesterday, Today, Tomorrow / V.A. Dubok // Powder Metallurgy and Metal Ceramics. — 2000. — V.39, N7–8. — P.381–394.
8. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника. Руководство для врачей и лаборантов / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
9. Дедух Н.В. Регенерация костного дефекта при введении животного препарата остеогенон / Н.В. Дедух, А.М. Дурсунов, С.В. Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2004. — №2. — С.40–45.
10. Малишкіна С.В. Медико-біологічні дослідження штучних біоматеріалів для ортопедії та травматології / С.В. Малишкіна, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2010. — №2. — С.93–100.

### References

1. Hobzey NK, Pedachenko YeG, Golyk VA, Guk AP, Gondulenko NA. Epidemiologiya invalidnosti vsledstviye cherepno-mozgovykh travm v Ukraine [Disability due to traumatic brain injury epidemiology in Ukraine]. Ukrayina. Zdorov'ya Natsiyi. 2011;(3):30-4. Russin. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn\\_2011\\_3\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2011_3_7).
2. Glumcher FS, Fomin PD, Pedachenko YeG. Politravma. Khirurgiya, travmatologiya, anesteziologiya, intensivnaya terapiya: uchebn. izdaniye [Polytrauma. Surgery, traumatology, anesthesiology, intensive care]. Kiev: Meditsyna; 2012. Russin.
3. Greenberg, MS. Handbook of Neurosurgery. New York: Thieme Medical Publishers; 2010.
4. Bonfield CM, Kumar AR, Gerszten PC. The history of military cranioplasty. Neurosurg Focus. 2014 Apr;36(4):E18. doi:10.3171/2014.1.FOCUS13504. PMID:24684330.
5. Polishchuk M, Danchin A, Goncharuk O. [Treatment strategy at combat traumatic brain injury]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2016;(1):31-9. Ukrainian. Available at: <http://theunj.org/article/view/61882>.
6. Aydin S, Kucukyuruk B, Abuzayed B, Aydin S, Sanus GZ. Cranioplasty: Review of materials and techniques. J Neurosci Rural Pract. 2011;2(2):162-7. doi:10.4103/0976-3147.83584.

PMID:21897681.

7. Dubok VA. Bioceramics—Yesterday, Today, Tomorrow. Powder Metallurgy and Metal Ceramics. 2000;39(7-8):381-94. doi:10.1023/A:1026617607548.
8. Sarkisov DS, Perov YL. Mikroskopicheskaya tekhnika. Rukovodstvo dlya vrachey i laborantov [The microscopic technique. Guide for physicians and laboratory technicians]. Moscow: Meditsyna; 1996. Russian.
9. Dedukh NV, Dursunov AM, Malyshkina SV. Regeneratsiya kostnogo defekta pri vvedenii zhyvotnym preparata osteogenon [Regeneration of bone defects in animals after applying of the drug osteogenon]. Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics. 2004;(2):40-5. Russian.
10. Malyshkina S, Dedukh N. Medyko-biologichni doslidzhennya shtuchnykh biomaterialiv dlya ortopediyi ta travmatolohiyi [Medical-biological studies of artificial biomaterials for orthopaedics and traumatology]. Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics. 2010;(2):93-100. Ukrainian. doi:10.15674/0030-59872010293-100.