

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

На правах рукописи



АСТРАХАНЦЕВ ДМИТРИЙ АНДРЕЕВИЧ

**МОРФОГЕНЕЗ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ
В БОЛЬШЕБЕРЦОВЫЕ КОСТИ БИОГЕННОГО
ГИДРОКСИЛАПАТИТА, НАСЫЩЕННОГО МАРГАНЦЕМ
(анатомо-экспериментальное исследование)**

Специальность 14.03.01 – Анатомия человека
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Луганск – 2020

Работа выполнена на кафедре анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Научный руководитель: **Лузин Владислав Игоревич**
доктор медицинских наук, профессор, ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии

Официальные оппоненты: **Удочкина Лариса Альбертовна**
доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», заведующая кафедрой нормальной и патологической анатомии (г. Астрахань, РФ)

Исмаилова Камиля Равильевна
кандидат медицинских наук, ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», доцент кафедры терапевтической и детской стоматологии (г. Луганск, ЛНР)

Ведущая организация: Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» (г. Симферополь, РФ)

Защита диссертации состоится «17» декабря 2020 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.005.01 в ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» по адресу: 91045, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (91045, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г, библиотека).

Автореферат разослан «12» ноября 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.005.01
к.мед.н., доцент



И.А. Белик

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Среди химических элементов марганец занимает 12-е место по распространенности в земной коре (Zofkova I. et al., 2013) и применяется в сталелитейной и химической промышленности (Weiss B., 2006; Horning K.J. et al., 2015). Широкая распространенность марганца в природе и его применение в различных отраслях промышленности обуславливают его постоянное воздействие на организм (Скальный А.В., 2006; Parmalee N.L., Aschner M., 2016).

Помимо этого марганец является активатором целого ряда ферментов из семейства киназ, карбоксилаз и трансфераз и многих других (Roth J. et al., 2013). Таким образом, марганец необходим для роста и развития организма, пищеварения, антиоксидантной системы, иммунитета и энергетической функции (Chen P. et al., 2018). Имеются сообщения о нарушении менструального цикла при дефиците марганца, о сниженной массе тела новорожденных и о когнитивных нарушениях у детей (Horning K.J. et al., 2015).

Недостаточность марганца практически не описана в литературе, поскольку широкая его распространенность в природе и доступность обеспечивают достаточное потребление организмом. Напротив, избыточное потребление марганца происходит значительно чаще по причине интенсивной хозяйственной деятельности человека (Ouab Shi-Yan et al., 2018). Избыточное потребление марганца приводит к разнообразным нарушениям, основными из которых являются нарушения со стороны центральной нервной системы (Aschner M., Erikson K., 2017). Марганец накапливается преимущественно в центрах экстрапирамидной системы и вызывает снижение выработки дофамина путем образования хинона, который при разложении образует свободные пероксиды (Horning K.J. et al., 2015). Иным механизмом токсического воздействия марганца является образование свободных радикалов в митохондриях, которые, в свою очередь, повреждают ДНК, протеины и фосфолипиды, а также индуцируется апоптоз клеток (Parmalee N.L., Aschner M., 2016).

Несмотря на токсичность, марганец остается незаменимым микроэлементом, необходимым при некоторых состояниях. Это в первую очередь касается заболеваний опорно-двигательного аппарата (Ouab Shi-Yan et al., 2018). Известно, что марганец накапливается в костной ткани, которая, таким образом, является депо данного микроэлемента, который необходим и для нормального функционирования костной ткани (Скальный А.В., 2006). Кроме того, марганец активирует щелочную фосфатазу костной ткани (Vjörklund G. et al., 2017).

В связи с этим в травматологии и ортопедии используется

множество лекарственных препаратов, содержащих марганец, таких как Кальцемин, Кальцемин Адванс, Центури 2000, Витрум остеомаг и другие (Fischer V. et al., 2017; Burg D.B., 2019). Еще одним из перспективных направлений является насыщение марганцем различных костно-пластических материалов (Combes Ch. et al., 2016). При этом следует учитывать, что при биологической резорбции имплантата, ионы марганца не только накапливаются в области формирующегося регенерата, но с кровотоком разносятся по всему организму (Лузин В.И., Пляскова Ю.С., 2012). Поэтому, в связи с потенциальной возможностью развития марганцевого гипермикрорелементаза, вопрос о концентрации марганца в имплантируемом в костные дефекты материале остается открытым.

Степень разработанности проблемы исследования. По данным M.Clegg и соавт. (1998) ионы марганца непосредственно влияют на ось GH/IGF (гормон роста/инсулиноподобный фактор роста), отвечающую и за морфофункциональную активность реактивных отделов скелета.

Имеются также единичные сведения о том, что имплантация в костный дефект биогенного гидроксилapatита, насыщенного марганцем, сопровождается оптимизацией процессов остеоинтеграции и биодеградации имплантата (Лузин В.И. и соавт., 2009). Также, в экспериментальных исследованиях было показано, что насыщение имплантата марганцем сопровождается сглаживанием системного ответа скелета на повреждение большеберцовых костей (ББК) (Лузин В.И. и соавт., 2009-2015). В то же время, комплексное изучение морфогенеза нижних челюстей (НЧ), обладающих уникальным строением, и подвергающихся постоянной динамической нагрузке, после имплантации в ББК биогенного гидроксилapatитного материала ОК-015, насыщенного марганцем в различных концентрациях, до сих пор не проводилось.

Объект исследования: морфогенез НЧ зрелых белых лабораторных крыс-самцов репродуктивного возрастного периода при воздействии экзогенных факторов.

Предмет исследования: структурные преобразования НЧ подопытных животных после имплантации в ББК гидроксилapatитного материала ОК-015, насыщенного марганцем в различных концентрациях.

Цель исследования – установить закономерности структурных преобразований НЧ после имплантации в ББК биогенного гидроксилapatитного материала ОК-015, насыщенного марганцем в различных концентрациях, а также определить основные направления компенсаторно-приспособительных процессов в этих условиях.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности роста, строения, формообразования,

химического состава и прочности НЧ и нижних резцов (НР) после имплантации на границе проксимального метафиза и диафиза ББК гидроксилapatитного материала ОК-015 без примесей.

2. Исследовать особенности роста, строения и формообразования НЧ и НР лабораторных животных после имплантации в ББК материала ОК-015, насыщенного марганцем в различных концентрациях.

3. Изучить изменения химического состава и ультраструктуры биологических минералов ветвей НЧ и дентина НР, а также прочности НЧ у лабораторных животных после имплантации в ББК материала ОК-015, насыщенного марганцем в различных концентрациях.

4. Оценить количественно степень влияния концентрации марганца в имплантируемом материале на гистологическое строение мышечковых хрящей НЧ и дентинсекретирующих структур НР, а также на ультраструктуру биоминералов кости и дентина.

Научная новизна исследования. В диссертации дано теоретическое обобщение и решение актуальной научной медицинской задачи – впервые на значительном экспериментальном материале предпринято комплексное изучение морфогенеза НЧ у половозрелых белых крыс после имплантации в проксимальные отделы диафизов ББК гидроксилapatитного материала ОК-015, насыщенного марганцем в разных концентрациях. Впервые с помощью комплекса современных морфологических методов исследования получены новые данные о том, что имплантация в ББК материала ОК-015, насыщенного марганцем, в сравнении с группой без насыщения, сопровождалось восстановлением темпов роста НЧ, строения мышечковых хрящей и НР, химического состава и ультраструктуры биоминералов костного вещества и дентина, а также прочности НЧ, степень и длительность которых прямопропорционально зависели от концентрации марганца в имплантате. Впервые установлено, что насыщение имплантата ББК марганцем сопровождается его накоплением в ветви НЧ и дентине НР, а степень накопления зависит от концентрации марганца в имплантате. Впервые доказано, что при концентрации марганца в имплантате 0,10% отличия от группы без насыщения были минимальными, при 0,25% регистрировалось наиболее быстрое восстановление исследуемых морфологических показателей, а при 0,50% к поздним срокам после имплантации наблюдались явления гипермикрoэлементоза по марганцу.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты, полученные в ходе экспериментального исследования, дают возможность определить направленность структурнофункциональных изменений в НЧ половозрелых белых крыс после имплантации в ББК биогенного гидроксилapatита, насыщенного марганцем. Данное

исследование раскрывает механизмы структурных преобразований в НЧ в ответ на имплантацию в ББК биогенного гидроксилapatита, подтверждает возможность развития реадaptационных процессов и доказывает, что насыщение имплантата марганцем сглаживает негативное влияние имплантации на морфогенез НЧ. Полученные данные могут быть использованы в практической медицине для прогнозирования изменений в костях лицевого отдела черепа при пластике костных дефектов различной этиологии, а также возможностей восстановления в период реадaptации. Предлагается способ коррекции изменений, возникающих в НЧ, после имплантации в ББК материала ОК-015, путем насыщения имплантата марганцем в концентрации 0,25%. Результаты исследования могут быть использованы в научной деятельности кафедр анатомии человека, гистологии, цитологии и эмбриологии, а также в практической деятельности врачей – стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, ортопедов-травматологов, терапевтов, а также онкологов для прогнозирования возможных осложнений со стороны скелета после пластики костных дефектов различной этиологии.

Основные положения и выводы диссертационной работы внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу на кафедрах анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, медицинской химии и гистологии, цитологии и эмбриологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки», кафедры анатомии и ветеринарного акушерства ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный аграрный университет», а также на кафедре анатомии человека ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Методология и методы исследования. Методологической основой данного исследования послужил комплексный морфологический подход, который позволил изучить структурно-функциональные преобразования в НЧ в эксперименте. Использованный комплекс современных морфологических методов исследования позволил изучить на различных уровнях структурной организации особенности строения НЧ после имплантации в ББК материала ОК-015, насыщенного марганцем в различной концентрации. В качестве методов исследования использовались: остеометрический (для исследования темпов роста НЧ); гистоморфометрический (для исследования структуры мышечковых хрящей и НР); биохимический (весовой, фотоколориметрия, атомно-абсорбционная спектрофотометрия) (для исследования химического состава ветвей НЧ и дентина НР); метод рентгеноструктурного анализа (для исследования ультраструктуры биоминералов кости и дентина);

биомеханическое исследование (для определения прочности НЧ); статистические методы (для сравнительного анализа полученных цифровых данных и оценки достоверности отличий (методы вариационной статистики), а также для количественной оценки степени влияния действующего фактора (концентрации марганца в имплантируемом материале) на исследуемые морфологические показатели (метод однофакторного дисперсионного анализа).

Положения, выносимые на защиту:

1. Имплантация в ББК гидроксилapatитного материала ОК-015 без примесей сопровождается угнетением темпов роста НЧ, угнетением морфофункциональной активности мышечковых хрящей и одонтобластов, дестабилизацией химического состава и ультраструктуры биологических минералов кости и дентина, а также уменьшением прочности НЧ.

2. Насыщение ОК-015 марганцем сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на исследуемые морфологические показатели; а выраженность изменений зависит от концентрации марганца в имплантате.

3. При концентрации марганца в ОК-015 в 0,10% отличия от группы без насыщения являются единичными, а при концентрации марганца в ОК-015 в 0,25% с 15 суток после операции наблюдается восстановление темпов роста НЧ, гистологического строения мышечковых хрящей и НР, химического состава и ультраструктуры биоминералов ветви НЧ и дентина НР, а также прочности НЧ.

4. Увеличение концентрации марганца до 0,50% не сопровождается ускорением адаптационных процессов, более того к 90 и 180 суткам регистрируется усиление дестабилизации химического состава и ультраструктуры биоминералов ветви НЧ и дентина НР, а также прочности НЧ.

5. Имплантация в ББК материала ОК-015, насыщенного марганцем, оказывает достоверное влияние на изменение гистологического строения мышечкового хряща НЧ и НР, а также ультраструктуры биологических минералов ветви НЧ и дентина НР, а степень влияния зависит от концентрации марганца в имплантате.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования определена достаточным объемом и корректным формированием изучаемых групп (252 самцов белых крыс зрелого возраста репродуктивного возрастного периода), использованием комплекса современных морфологических методов исследования, позволяющего оценить морфогенез НЧ на всех уровнях структурной организации (органном, тканевом, клеточном и

ультраструктурном), адекватностью задействованных математических методов обработки полученных данных (вариационная статистика, однофакторный дисперсионный анализ) поставленным задачам. Результаты исследования были получены при использовании сертифицированного оборудования. Сформулированные в работе выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, аргументированы и логически вытекают из результатов исследования. Все выводы и рекомендации опубликованы в рецензируемых периодических изданиях, критические замечания отсутствуют.

Основные результаты диссертационного исследования докладывались и обсуждались на 14 международных конференциях, съездах и конгрессах, в том числе на научно-практической конференции «Проблеми патології органів кісткової, ендокринної та імунної систем в умовах промислового регіону» (Луганск, 2010); IBMS Davos Workshops: Bone Biology & Therapeutics (Давос, 2010); VII конгрессе по интегративной антропологии (Винница, 2013); Научно-практической конференции памяти Е.П. Мельмана (Ивано-Франковск, 2013); IOF Regionals Asia-Pacific Osteoporosis Meeting (Гонконг, 2014); Научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной ортопедии и травматологии» (с. Сновьянка Черниговской обл., 2015); VI Конгрессе АГЭТ Украины (Запорожье, 2015); The 4th Joint Meeting of ECTS and IBMS (Роттердам, 2015); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 120-летней годовщине со дня рождения профессора Б.М. Соколова (Рязань, 2016); 43rd Annual European Calcified Tissue Society Congress (Рим, 2016); WCO-IOF-ESCEO World Congress (Севилья, 2014; Милан, 2015; Малага, 2016; Флоренция, 2017); 46th European Calcified Tissue Society Congress (Budapest, 2019); 3-й Научной школе-конференции «Морфологические чтения памяти профессора В.Г. Ковешникова» (Луганск, 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, которые содержат основные положения проведенного исследования, из которых 9 статей в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Луганской Народной Республики, 15 публикаций – в материалах отечественных и зарубежных конференций, 3 работы опубликовано без соавторов.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 232 страницах компьютерного набора, содержит 22 таблицы (на 58 страницах, вынесенных в приложения), иллюстрирована 48 рисунками (микрофотографиями и диаграммами), состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных

результатов, заключения, перечня условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы содержит 189 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Эксперимент проведен на 252 белых половозрелых лабораторных крысах-самцах с исходной массой 135-145 г, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Все манипуляции над животными проводились согласно требованиям "Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей" (Страсбург, 1986). Схема эксперимента была одобрена комиссией по вопросам биоэтики при ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (выписка из протокола № 2 от 15.05.2020 г.).

Подопытные животные были распределены на 6 групп: 1-ю – интактные животные (К), 2-ю – крысы, которым под эфирным наркозом на границе между проксимальным метафизом и диафизом ББК наносили сквозной дефект диаметром 2,2 мм (Д). В 3-й группе в дефект имплантировали биогенный гидроксилapatит ОК-015 (производитель ООО «ТЕРЕН», патент Украины № 23250, приоритет от 22.07.97 г.) без примесей с размерами частиц 1000-5000 мкм (ОК). В 4-6-й группах дефект заполняли ОК-015, насыщенным марганцем в концентрациях соответственно 0,10%, 0,25% и 0,50% (Mn1-Mn3).

Эксперимент проводился в осенне-зимний период года. Через 7, 15, 30, 60, 90 и 180 суток после операции проводили эвтаназию животных согласно с «Международными рекомендациями по поводу медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных». Выделяли и скелетировали НЧ, взвешивали на аналитических весах ВЛА-200 с точностью до 1 мг и проводили их остеометрию штангенциркулем ШЦ-1-0,05 с точностью до 0,05 мм (Лузин В.И., 2003).

Для гистологического исследования мышечковый отросток ветви и зубо-альвеолярный сегмент 3-го большого коренного зуба фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали 5% раствором муравьиной кислоты, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости, а затем заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 4-6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Исследовали зональное строение мышечковых хрящей; в зоне субхондрального остеогенеза (ЗСО) определяли содержание первичной спонгиозы и количество остеобластов (Автандилов Г.Г., 2002). На поперечных срезах НР измеряли ширину слоя одонтобластов, предентина и дентина, а также

мезио-дистальный размер НР (Kuijpers M.H. et al., 1996). Гистологические препараты исследовали на цифровом морфометрическом комплексе на базе микроскопа Olympus BX 41 с помощью программы «Morpholog» (Овчаренко В.В., Маврич В.В., 2004), модифицированной для изучения реактивных отделов НЧ.

Фрагменты ветви НЧ и НР, с которого при помощи бормашины отделяли эмаль и цемент, исследовали весовым методом. 10 мг полученной золы растворяли в 2 мл 0,1 Н соляной кислоты, в растворах определяли содержание натрия, калия, кальция, магния, фтора, меди, железа, цинка и марганца на атомно-абсорбционном фотометре типа "Сатурн"-2 в режиме эмиссии в воздушно-пропановом пламени (Брицке Э.М., 1982), а также содержание фосфора на электрофотокolorиметре КФК-3 (Колб В.Г., Камышников В.С., 1972). Рентгеноструктурное исследование биоминералов ветви НЧ и дентина НР проводили на базе НИИ Углеобогащения (г. Луганск) (зав. лаб. – мл. науч. сотр. О.В. Моисеенко) на дифрактометре ДРОН-2,0 с гониометрической приставкой ГУР-5, использовали $K\alpha$ излучение меди с длиной волны 0,1542 нМ (Миркин Л. И., 1981).

Прочность НЧ определяли при изгибе на универсальной нагрузочной машине Р-0,5 со скоростью нагружения 0,25 мм/мин; использовали трехточечную модель нагружения с расстоянием между опорными точками в 10 мм (Ковешников В.Г., Лузин В.И., 2003).

Все полученные данные были приведены в соответствие с Международной системой единиц и обработаны методами вариационной статистики с использованием лицензионных программ Microsoft Office Excel и Statistica 5.11. Полученные цифровые данные подвергали анализу на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую достоверность отклонений оценивали с использованием параметрического метода сравнения двух независимых выборок – критерия Стьюдента (в случае нормального распределения). В случае ненормального распределения использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при вероятности ошибки 5% ($p < 0,05$) (Лапач С.Н., 2001).

Для выявления силы влияния концентрации марганца в имплантате на результирующие признаки, проводили однофакторный дисперсионный анализ. Рассчитывали квадрат корреляционного отношения (η^2) (ККО), который показывал силу (степень) влияния контролируемого фактора на результирующий признак (Макарова Н.В., Трофимец В.А., 2002).

Результаты исследования и их обсуждение. При имплантации в ББК материала ОК-015 без примесей наблюдалось замедление роста НЧ,

а также уменьшение ширины мышечкового хряща с равномерным сужением всех зон и снижением доли первичной спонгиозы и числа остеобластов в ЗСО, угнетением дентиногенеза, гипергидратацией, деминерализацией и снижением содержания органических веществ как в костном веществе ветви НЧ, так и в дентине НР с соответствующим дисбалансом их макро- и микроэлементного состава и дестабилизацией их кристаллических решеток их биоминералов. Всё это сочеталось с уменьшением прочности НЧ. С 7 по 30 сутки отклонения были выражены сильнее, чем в группе Д, а после 30 суток адаптационные процессы протекали быстрее. Следует полагать, что в ранние сроки эксперимента в области имплантации помимо процессов репаративной регенерации кости активно протекают и процессы биорезорбции имплантата, на что костная система, в том числе и НЧ, более активно реагирует изменением своего структурного состояния (Лузин В.И., Пляскова Ю.С., 2012). Позже (с 30 и 60 суток) наличие ионов кальция и фосфора в области имплантации позволяет костной системе оптимальнее восстановить морфо-функциональные характеристики, чем в группе с незаполненной перфорацией (de Grado G.F. et al., 2018; Emami A.J. et al., 2019).

Имплантация ОК-015, насыщенного марганцем, сопровождалась изменениями, выраженность которых зависела от концентрации марганца в имплантате. При этом при концентрации в марганца 0,10% (группа Mn1) достоверные отличия от группы ОК были единичными.

При концентрации марганца в имплантате в 0,25% ростовые процессы НЧ активизировались преимущественно с 15 по 90 сутки с амплитудой отклонений в 3,11-8,43%. Увеличение концентрации марганца в ОК-015 до 0,50% сопровождалось с 60 по 180 сутки угнетением ростовых процессов: к 60 суткам высотно-продольный коэффициент был меньше контроля на 2,17%, а к 90 и 180 суткам толщина восходящего контрфорса и высота альвеолярного отростка - на 4,71-13,19%.

В группе Mn2 с 15 суток эксперимента наблюдалось более быстрое восстановление структуры мышечковых хрящей с максимумом отличий к 60 суткам. При этом ширина ЗСО была больше контроля с 30 по 180 сутки на 6,58%, 7,16%, 4,88% и 4,16%. Доля первичной спонгиозы в ЗСО была больше значений группы ОК к 30 и 60 суткам на 5,00% и 5,53%, а число остеобластов к 30 суткам – на 4,78% (Рисунок 1). Структура НР в группе Mn2 с 60 суток также восстанавливалась быстрее: к 60 суткам эксперимента ширина слоя преддентина была больше значений группы ОК на 4,31% и 3,57%, а ширина слоя одонтобластов и мезиодистальный размер резца к 90 суткам – на 4,93% и 4,11% (рисунок 2).

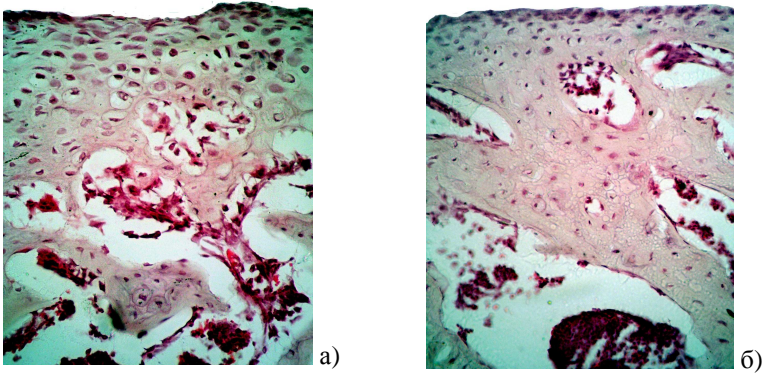


Рисунок 1 – Мышелковый хрящ нижней челюсти подопытных животных группы Mn2 (а) и группы Mn3 (б), имплантированный на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовой кости белых крыс через 60 суток после имплантации. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 200^x.

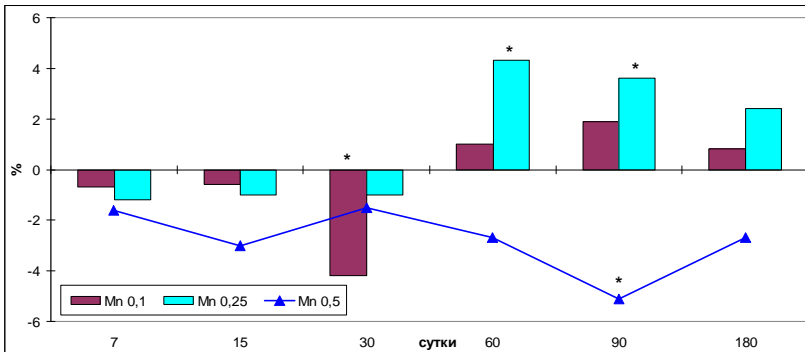


Рисунок 2 – Динамика изменения ширины слоя преддентина в зависимости от концентрации марганца в ОК-015, имплантированном в большеберцовые кости (в % по отношению к группе ОК).

Примечание: Mn 0,1 - концентрация марганца в имплантате 0,10%; Mn 0,25 - 0,25%; Mn 0,50 - 0,50%;

При увеличении концентрации марганца в имплантате до 0,50% с 60 по 180 сутки число остеобластов в ЗСО было меньше группы ОК на 4,23%, 5,01% и 5,91%, а содержание первичной спонгиозы на 90 сутки – на 4,01%. Также, ширина слоя одонтобластов НР к 15 суткам была меньше значений группы ОК на 3,25%, ширина слоя преддентина к 90

суткам – на 5,10%, ширина слоя дентина к 15 и 180 суткам – на 4,32% и 4,80%, а мезиодистальный размер НР к 180 суткам – на 3,82%.

Обработка полученных цифровых данных методом однофакторного дисперсионного анализа показала, что при концентрации марганца в ОК-015 в 0,25% достоверное влияние на изменение структуры мышечковых хрящей регистрировалось с 15 по 180 сутки, а для показателей структуры НР – с 60 по 180 сутки. Максимальной сила влияния была к 60 суткам на изменение ширины ЗСО (ККО – 0,205) и к 90 суткам на изменение мезиодистального размера НР (ККО - 0,130). Увеличение концентрации марганца до 0,50% не сопровождалось усилением степени влияния на исследуемые морфометрические показатели.

По данным М. Clegg и соавт. (1998), ионы марганца оказывают стимулирующее влияние на активность оси гормон роста/инсулиноподобный фактор роста, которая обеспечивает процессы линейного роста костей. В условиях нашего эксперимента при резорбции имплантата ББК ионы марганца с током крови разносятся сначала в пределах костного органа, а затем и по всему организму, и влияют на функциональную активность реактивных отделов исследуемого объекта – мышечковых хрящей НЧ и одонтобластов НР.

В то же время по данным А.В. Скального (2006) порогом токсичности для человека является поступление марганца в организм в пределах 40 мг/сутки. Тогда для человека с массой тела 60 кг расчетная доза составит 0,67 мг/кг/сутки. В нашем эксперименте начальная масса животных составляла 140 г, а масса имплантируемого в большеберцовые кости ОК-015 - 140 мг, что при концентрации марганца в 0,50% эквивалентно 25 мг/кг массы тела. Даже с учетом коэффициента видовой устойчивости крысы эта доза значительно превосходит порог токсичности марганца (Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С., 1979). В таком случае, угнетение темпов роста НЧ, а также морфофункциональной активности мышечковых хрящей и одонтобластов НР к поздним срокам эксперимента можно объяснить развитием гипермикрэлементоза по марганцу.

Изменения строения мышечковых хрящей НЧ и НР сопровождалось и изменениями химического состава ветви НЧ и дентина НР. При концентрации марганца в ОК-015 до 0,25% в период до 15 суток проявлялись признаки манифестации дестабилизации химического состава костного вещества ветви, но непосредственно с 7 суток регистрировались и признаки его восстановления. В первую очередь это проявлялось в увеличении содержания кальция и отношения кальций/фосфор с 7 по 30 сутки на 6,00%, 8,40% и 6,23% и

на 8,93%, 14,89% и 11,41%.

В дентине НР к 7 и 15 суткам после операции также наблюдались признаки дестабилизации химического состава, но содержание кальция к 30 и 60 суткам было больше значений группы ОК на 5,23% и 6,97%, а соотношение кальций/фосфор с 30 по 90 сутки - на 12,13%, 15,36% и 5,91%. Следует отметить, что содержание марганца в костном веществе с 7 по 90 сутки было больше значений группы ОК на 4,63%, 9,55%, 9,37%, 6,35% и 4,04%, а в дентине с 15 по 180 сутки на 14,04%, 8,72%, 14,29%, 5,36% и 5,93%.

При увеличении концентрации марганца в ОК-015 до 0,50% в период до 30 суток определялись признаки более быстрого восстановления химического состава костного вещества, но к 90 и 180 суткам содержание кальция и соотношение кальций/фосфор были меньше контроля на 7,80% и 6,91%, и на 10,46% и 10,49%. Также, содержание меди меньше значений группы ОК с 7 по 90 сутки эксперимента на 4,40%, 5,96%, 4,61%, 5,14% и 4,90%, а содержание цинка с 15 по 180 сутки – на 5,05%, 6,44%, 5,94%, 6,95% и 5,71%.

В дентине НР к 90 и 180 суткам соотношение кальций/фосфор было меньше контроля на 8,84% и 8,72%. В то же время содержание марганца в костной золе было больше показателей группы ОК с 15 по 180 сутки на 11,36%, 11,61%, 7,50%, 5,32% и 5,74%, а в дентине – на 15,35%, 10,55%, 15,63%, 8,13% и 11,86%.

Изменения химического состава биоминералов кости и дентина сопровождалось изменениями их ультраструктуры. При концентрации марганца в 0,25% коэффициент микротекстурирования костного биоминерала с 15 по 60 сутки был больше значений группы ОК на 5,62%, 4,19% и 3,70%, а размеры кристаллитов с 30 по 180 сутки – меньше на 4,95%, 6,14%, 6,26% и 3,75%. Размеры кристаллитов биоминерала дентина к 30 и 60 суткам были меньше группы ОК на 4,60% и 5,70%, а коэффициент микротекстурирования к 30 и 90 суткам - больше на 2,61% и 1,74%. У животных группы Mn3 коэффициент микротекстурирования биоминерала кости с 60 по 180 сутки был меньше контроля на 3,30%, 4,86% и 3,74%. При этом размеры кристаллитов в дентине были больше контроля к 15, 60, 90 и 180 суткам на 4,35%, 3,31%, 7,11% и 3,86%, а коэффициент микротекстурирования - меньше к 7, 60, 90 и 180 суткам на 2,89%, 2,91%, 3,88% и 3,09%.

В результате изменялись и прочностные характеристики НЧ: при концентрации марганца в ОК-015 в 0,25% минимальная работа разрушения была больше значений группы ОК с 15 по 60 сутки на 9,82%, 7,23% и 6,82%. При увеличении концентрации марганца до 0,50% минимальная работа разрушения НЧ к 90 и 180 суткам была меньше

контроля на 5,97% и 4,72%.

Расчет коэффициента детерминации показал, что на изменение ультраструктуры биоминерала кости условия группы Mn2 достоверно влияли с 7 по 180 сутки, а на изменение ультраструктуры дентина - в период с 7 по 90 сутки. Максимальной для костного биоминерала сила влияния была к 60 и 90 суткам на изменение размеров кристаллитов ($\eta^2 - 0,605 \div 0,616$), а для биоминерала дентина – к 15 суткам на изменение размеров элементарных ячеек ($\eta^2 - 0,548 \div 0,568$).

При увеличении концентрации марганца в ОК-015 до 0,50% достоверное влияние было двухэтапным. На первом этапе максимальное влияние зарегистрировано на изменение размеров элементарных ячеек вдоль оси *a* для костного минерала к 7 суткам ($\eta^2 - 0,620$), и для биоминерала дентина – к 15 суткам ($\eta^2 - 0,642$). На втором этапе максимальная сила влияния зарегистрирована к 90 суткам на изменение коэффициента микротекстурирования кости и дентина ($\eta^2 - 0,482$ и $0,581$).

T. Landete-Castillejos и соавт. (2012) показали, что марганец обеспечивает инкорпорацию ионов кальция в биологические минералы и обладает способностью конкурировать с кальцием за места в кристаллической решетке. Следовательно, при концентрации марганца в имплантате в 0,25% создаются оптимальные условия для инкорпорации кальция в кристаллические решетки биоминералов кости и дентина, что находит отражение в оптимизации их химического состава, ультраструктуры и прочности НЧ. При концентрации марганца в имплантате в 0,50% избыточное накопление ионов марганца в костном веществе ветвей НЧ и дентине приводит к конкурентному замещению им ионов кальция в кристаллических решетках их биоминералов, что ведет к понижению соотношения кальций/фосфор в их составе, к дестабилизации их ультраструктуры, и, как следствие, к снижению прочности НЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе представлено решение актуальной научной задачи, посвященной исследованию морфогенеза НЧ после имплантации в ББК биогенного гидроксилapatитного материала ОК-015, насыщенного марганцем в различных концентрациях, а также выявлены основные направления адаптационных процессов в НЧ в этих условиях. Результаты проведенной научной работы позволили сформулировать следующие выводы:

1. Имплантация в ББК ОК-015 примесей в сравнении с группой с без имплантации сопровождается угнетением темпов роста НЧ и НР,

уменьшением ширины мышечковых хрящей с сужением всех их зон, угнетением дентиногенеза, дестабилизацией химического состава и ультраструктуры биологических минералов костного вещества ветви и дентина НР, а также уменьшением прочности НЧ. С 30 суток после имплантации восстановление происходит быстрее, чем в группе без имплантации; изменения химического состава и ультраструктуры дентина сохраняются дольше, чем в костном биоминерале.

2. Насыщение ОК-015 марганцем сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на исследуемые морфологические показатели; а выраженность изменений зависит от концентрации марганца в имплантате. При этом при концентрации марганца в ОК-015 в 0,10% отличия от группы без насыщения являются единичными.

3. При концентрации марганца в ОК-015 в 0,25% с 15 суток после операции наблюдается восстановление темпов роста НЧ, гистологического строения мышечковых хрящей и НР. Увеличение концентрации марганца до 0,50% не сопровождается ускорением адаптационных процессов, более того к 90 и 180 суткам толщина восходящего контрфорса и высота альвеолярного отростка были меньше значений группы без имплантации на 4,71-13,19%, число остеобластов в ЗСО с 60 по 180 сутки – на 4,23%, 5,01% и 5,91%, а ширина слоя дентина к 180 суткам – на 5,22%.

4. Насыщение ОК-015 0,25% марганца сопровождалось, в сравнении с группой без насыщения, манифестацией дестабилизации химического состава и ультраструктуры биоминералов ветви НЧ и дентина НР, а также прочности НЧ к 7 и 15 суткам после операции; в дальнейшем восстановление протекало быстрее. Дальнейшее увеличение концентрации марганца в имплантате до 0,50% не сопровождалось ускорением адаптационных процессов, более того, к 90 и 180 суткам соотношение кальций/фосфор в ветви НЧ и дентине НР понижалось на 10,46% и 10,43% и на 8,84% и 8,72%, а минимальная работа разрушения кости – на 5,97% и 4,72%. Поскольку содержание марганца в биоминералах кости и дентина с 15 по 180 сутки эксперимента увеличивалось на 5,32-11,31% и 8,13-15,63%, это можно рассматривать как проявление гипермикрорэлементоза по марганцу.

5. Насыщение ОК-015 марганцем в концентрации 0,10% оказывало незначительное достоверное влияние на изменение исследуемых морфологических показателей мышечковых хрящей и НР. Увеличение концентрации марганца в ОК-015 до 0,25% сопровождалось усилением влияния имплантации на изменение исследуемых морфологических показателей. Максимальной сила влияния была к 60

суткам на изменение ширины ЗСО ($\eta^2=0,205$) и к 90 суткам на изменение мезиодистального размера НР ($\eta^2=0,130$). Дальнейшее увеличение концентрации марганца в ОК-015 до 0,50% не сопровождалось усилением влияния на исследуемые гистоморфометрические показатели.

6. Достоверное влияние насыщения ОК-015 0,10% марганца на изменение ультраструктуры кости и дентина также было минимальным. Увеличение концентрации марганца до 0,25% сопровождалось увеличением продолжительности и силы влияния имплантации: на изменение ультраструктуры биоминерала кости с 7 по 180 сутки после операции, а на изменение ультраструктуры дентина - с 7 по 90 сутки. Максимальной для костного биоминерала сила влияния была к 60 и 90 суткам на изменение размеров кристаллитов ($\eta^2=0,605\div 0,616$), а для биоминерала дентина – к 15 суткам на изменение размеров элементарных ячеек ($\eta^2=0,548\div 0,568$).

При увеличении концентрации марганца до 0,50% достоверное влияние имплантации было двухэтапным: к 7-15 суткам, и к 60-180 суткам, что подтверждает развитие явлений гипермикрözлементоза по марганцу в поздние сроки после имплантации. На втором этапе максимальная сила влияния зарегистрирована к 90 суткам на изменение коэффициента микротекстурирования кости и дентина ($\eta^2 - 0,482$ и $0,581$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные сведения о морфофункциональных и адаптационных изменениях в НЧ у половозрелых белых крыс, происходящие после имплантации в проксимальные отделы диафизов ББК гидроксилapatитного материала ОК-015, насыщенного марганцем в различных концентрациях, расширяют и углубляют представления о реакции зубочелюстной системы на воздействие эндогенных факторов. Данные результаты позволяют оценить общую направленность компенсаторно-приспособительных изменений в костной и зубочелюстной системах и дополняют соответствующие разделы учебного материала на кафедрах анатомии человека, гистологии, цитологии и эмбриологии, травматологии и ортопедии, стоматологии, а также челюстно-лицевой хирургии.

2. Поскольку насыщение имплантируемого в дефект гидроксилapatитного материала ОК-015 марганцем в концентрациях 0,10-0,25% сопровождается более быстрым восстановлением, в сравнении с группой без насыщения, исследуемых морфологических параметров НЧ, следует рассмотреть возможность применения марганца для создания

костно-пластического материала с целью использования в практике челюстно-лицевой хирургии, травматологии и ортопедии, онкологии.

3. По нашим данным оптимальной концентрацией марганца в имплантате является 0,25%. Использование более высоких концентраций марганца в имплантате нецелесообразно, поскольку сопровождается явлениями гипермикрэлементоза по марганцу.

Основные научные публикации по теме диссертационного исследования

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при МОН ЛНР для публикации основных результатов диссертационных исследований

1. Астраханцев, Д.А. Возрастные особенности ультраструктуры биоминерала дентина резца нижней челюсти крыс / В.И. Лузин, В.Н. Морозов, Д.А. Астраханцев // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Том 20, № 1 (частина 2). – С. 53-55.
2. Астраханцев, Д.А. Гистологическое строение мышечелкового хряща нижней челюсти крыс при имплантации в большеберцовую кость гидроксилapatита, насыщенного марганцем / Д.А. Астраханцев // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, №3. – С. 11-15.
3. Астраханцев, Д.А. Влияние имплантации в большеберцовую кость гидроксилapatита, насыщенного марганцем, на гистологическое строение нижнего резца крыс / Д.А. Астраханцев // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 6-10.
4. Астраханцев, Д.А. Влияние имплантации в большеберцовую кость гидроксилapatита, насыщенного марганцем, на ультраструктуру биоминерала ветви нижней челюсти крыс / Д.А. Астраханцев // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 29 – 34.
5. Астраханцев, Д.А. Химический состав ветви нижней челюсти крыс после имплантации в большеберцовую кость гидроксилapatита, насыщенного марганцем / Д.А. Астраханцев, В.И. Лузин // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. - 2014. - Випуск 6 (126). - С. 86-95.
6. Астраханцев, Д.А. Влияние имплантации в большеберцовую кость гидроксилapatита, насыщенного марганцем, на прочность нижней челюсти крыс / Д.А. Астраханцев, В.И. Лузин, В.Н. Морозов // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 43 – 48.
7. Астраханцев, Д.А. Рост и формообразование нижней челюсти крыс после имплантации в большеберцовую кость гидроксилapatита, насыщенного марганцем в различных концентрациях / Д.А.

Астраханцев, В.И. Лузин // Український морфологічний альманах. – 2015. – Том 13, № 2. – С. 66-71.

8. Астраханцев, Д.А. Оценка влияния концентрации марганца в материале ОК-015, имплантированном в большеберцовую кость, на изменение показателей гистологического строения нижней челюсти / Д.А. Астраханцев, В.И. Лузин // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2019. – Том 17, №3. – С. 99-102.

9. Астраханцев, Д.А. Оценка влияния концентрации марганца в материале ОК-015, имплантированном в большеберцовую кость, на изменение показателей ультраструктуры биоминералов нижней челюсти и нижнего резца / Д.А. Астраханцев, В.И. Лузин // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2019. – Том 17, №4. – С. 91-94.

Доклады на научных конференциях

10. Астраханцев, Д.А. Спосіб моделювання кісткового дефекта у проксимальному відділі великогомілкової кістки лабораторних тварин (білих щурів). Реєстр. № 466/33/10 / В.І. Лузін, Д.А. Астраханцев, О.О. Лубенець, В.В. Стрий, В.М. Прочан, Р.В. Верескун // Реєстр галузевих нововведень. – 2010. – Вип. 32-33. – С. 319-320.

11. Астраханцев, Д.А. Прочностные характеристики нижней челюсти белых крыс при имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилapatита / Д.А. Астраханцев, М.В. Соляная, В.Н. Морозов, П.Э. Голубков // Український морфологічний альманах.- 2010.- №2.- С.238.

12. Astrakhantsev, D. Phase composition of the bone mineral after implantations into the bone defect biological hidroxyapatite ОК-015 with manganese dopants / V. Luzin, A. Lubenets, D. Astrakhantsev // Bone. – 2010. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. S40.

13. Астраханцев, Д.А. Ультраструктура дентина нижнего резца белых крыс при имплантации в большеберцовую кость гидроксилapatита, насыщенного марганцем / Д.А. Астраханцев // Збірник матеріалів VII міжнародного конгресу з інтегративної антропології. Вінниця, 17-18 жовтня 2013 р. – Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2013. – С. 8-10.

14. Astrakhantsev, D. A. Strength features of the humerus and mandible after long term inhalation of epichlorohydrin / V.I. Luzin, A.N. Skorobogatov, V.A. Gavrilov, D.A. Astrakhantsev // Osteoporos. Int. – 2014. – Vol. 25 (Suppl. 2). – P. S264.

15. Astrakhantsev, D. A. Structure of lower incisor in rats after implantation of manganese enhanced hydroxyapatite into the tibia / D.A. Astrakhantsev, V.I. Luzin, Y.P. Berezhnoy, A.V. Yeryomin // Osteoporosis International - 2015. - Vol. 26, Suppl. 1. – P435.

16. Astrakhantsev, D. Structural Functional State of the Mandibular Condylar Cartilage after Implantation of Manganese Enhanced Hydroxyapatite into the Tibia / D. Astrakhantsev, V. Luzin, E. Berezhnoy // *IBMS BoneKEy*. – 2015. – Vol. 13 (673). – P. 71.
17. Астраханцев, Д.А. Рост и формообразование нижней челюсти крыс после имплантации в большеберцовые кости биогенного гидроксилатапата, насыщенного марганцем в различной концентрации / Д.А. Астраханцев, В.И. Лузин // Научно-практична конференція з міжнародною участю (для молодих учених) «Актуальні проблеми сучасної ортопедії та травматології»: тези доповідей (с. Снов'янка Чернігівської обл., 14–15 травня 2015 р.). – С. 81-84.
18. Astrakhantsev, D. Chemical composition of the mandibular ramus after implantation of manganese enhanced hydroxyapatite into the tibia / D. Astrakhantsev, V. Luzin, E. Berezhnoy, L. Stklyanina // *Osteoporos. Int.* – 2015. – Vol. 26, (Suppl. 2). – P. S466-S467.
19. Астраханцев, Д.А. Влияние имплантации в большеберцовую кость гидроксилатапата, насыщенного марганцем, на ультраструктуру биоминерала дентина нижнего резца крыс / В.И. Лузин, Д.А. Астраханцев // Актуальні питання медичної науки та практики. Збірник наукових праць. – 2015. – Вип. 82, Том 2, Книга 1. – С. 87-95.
20. Astrakhantsev, D. The effect of manganese enhanced hydroxyapatite implant into the tibia on chemical composition of the lower incisor dentin in rats / D. Astrakhantsev, V. Luzin, E. Berezhnoy, L. Stklyanina // *Osteoporosis International*. – 2016. - Volume 27, Supplement 1. – P. P467.
21. Астраханцев, Д.А. Химический состав ветви нижней челюсти крыс и дентина нижнего резца после имплантации в большеберцовую кость гидроксилатапата, насыщенного марганцем / Д.А. Астраханцев, Е.П. Бережной // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2016. – Приложение. – С. 10-11.
22. Astrakhantsev, D. Ultrastructure of biomineral of the ramus of mandible in rats after implantation of manganese enhanced hydroxyapatite implants into tibia / D. Astrakhantsev, V. Luzin, E. Berezhnoy, L. Stklyanina // *Bone Abstracts*. – 2016. – Vol. 5. – P. P343.
23. Astrakhantsev, D. Ultrastructure of dentin biomineral of the lower incisor in rats after implantation of manganese enhanced hydroxyapatite implants into tibia / D. Astrakhantsev, V. Luzin, E. Berezhnoy, E. Skryabina, Y. Osipova // *Osteoporosis International*. – 2017. – Vol. 28 (Suppl. 1). – P819.
24. Astrakhantsev, D. Effects of manganese enhanced hydroxyapatite implants into tibia on strength of the mandible in rats / D. Astrakhantsev, V. Luzin, E. Zinchenko, N. Mosyagina // *Calcified Tissue International*. – 2019. - Volume 104, Issue 1 (Supplement). – P. P033.

АННОТАЦИЯ

Астраханцев Д.А. Морфогенез нижней челюсти после имплантации в большеберцовые кости биогенного гидроксилатапата, насыщенного марганцем (анатомо-экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки). – ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ». – Луганск, 2020.

Диссертация посвящена изучению структурных преобразований в нижних челюстях после имплантации в большеберцовые кости материала ОК-015, насыщенного марганцем в различных концентрациях. Установлено, что имплантация материала ОК-015, насыщенного марганцем, в сравнении с группой без насыщения сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на исследуемые морфологические показатели; а выраженность изменений зависит от концентрации марганца в имплантате. При концентрации марганца в ОК-015 в 0,50% наблюдаются проявления гипермикрозомелентоза по марганцу.

Ключевые слова: крысы, нижняя челюсть, костный дефект, гидроксилатапатит, марганец.

SUMMARY

Astrakhtantsev D.A. Morphogenesis of the mandible after implantation of biogenic manganese-enhanced hydroxyapatite into the tibia (anatomical experimental study). – Manuscript.

The candidate's dissertation in specialty 14.03.01 – Human anatomy (medical sciences). – SE LPR “St. Luke Lugansk state medical university”. - Lugansk, 2020.

Dissertation is aimed at studying of structural changes in the mandibles after implantation material OC-015 enhanced with manganese in different concentrations. In the study we found out that implantation of manganese-enhanced ОК-015 results in reduction of negative effects of experimental conditions on the morphological features as compared to pure material and changes intensity depends on manganese concentration. With manganese concentration of 0.10% few significant differences with pure material group were detected. With manganese concentration of 0.50% manganese toxicity manifestations are observed.

Key words: rats, mandible, bone defect, hydroxyapatite, manganese.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ББК	–	большеберцовые кости;
Д группа	–	животные, которым наносили сквозной дырчатый дефектом диаметром 2,2 мм в проксимальном отделе диафиза большеберцовой кости;
ЗСО	–	зона субхондрального остеогенеза;
К группа	–	контрольные животные;
НР	–	нижний резец;
НЧ	–	нижняя челюсть;
ОК группа	–	животные, которым имплантировали в проксимальный отдел диафиза большеберцовых костей гидроксилapatитный материал ОК-015 без химических примесей;
Mn1 группа	–	животные, которым имплантировали в проксимальный отдел диафиза большеберцовых костей гидроксилapatитный материал ОК-015, насыщенный марганцем в концентрации 0,10%;
Mn2 группа	–	животные, которым имплантировали в проксимальный отдел диафиза большеберцовых костей гидроксилapatитный материал ОК-015, насыщенный марганцем в концентрации 0,25%;
Mn3 группа	–	животные, которым имплантировали в проксимальный отдел диафиза большеберцовых костей гидроксилapatитный материал ОК-015, насыщенный марганцем в концентрации 0,50%.

Подписано в печать 07.11.2020.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 255.
Цена договорная.

Отпечатано в
типографии издательства «Шико»
на цифровом издательском комплексе Rank Xerox DocuTech 135.
91490, г. Луганск, пос. Тепличное, ул. Совхозная, д. 4а, кв. 6,
тел. 050-874-16-76.

