



Довнар А.И.¹✉, Жук И.Г.¹, Лучко Е.В.¹, Гракович П.Н.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Институт механики металлополимерных систем имени В.А. Белого
Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Беларусь

Морфологические особенности остеоинтеграции импланта из композиционного материала Суперфлувис при краниопластических операциях

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Довнар А.И. – концепция и дизайн исследования, сбор научного материала, обработка, написание текста; Жук И.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Лучко Е.В. – сбор научного материала, обработка, редактирование; Гракович П.Н. – разработка материала Суперфлувис, редактирование.

Подана: 23.03.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: dovnarneiro@gmail.com

Резюме

Введение. В настоящее время отсутствует идеальный материал для закрытия дефекта черепа, обладающий всеми необходимыми требованиями, предъявляемыми к имплантам. Наиболее важными свойствами, которыми должен обладать пластический материал, являются биоинертность, биосовместимость, низкие тепло и электропроводность.

Цель. Изучить процессы остеоинтеграции при замещении дефекта черепа композиционным материалом Суперфлувис в разные сроки заживления.

Материалы и методы. Исследование выполнялось на 72 беспородных кроликах обоего пола, однородных по массе и возрасту. Кроликам выполнялась экспериментальная трепанация черепа с ее пластическим закрытием материалом Суперфлувис (группа «опыт»), титаном (группа «положительный контроль») и без закрытия трепанационного дефекта (группа «контроль»). Животные выводились из эксперимента на 14, 30, 90, 180-е сутки после операции путем внутривенного введения в краевую вену ушной раковины летальных доз анестетиков (тиопентал натрия в дозировке 30 мг/кг). Гистологически изучались регенераторные процессы в мягких тканях и краях костного дефекта в данные сроки заживления.

Результаты. Полученные данные продемонстрировали наличие активного репаративного процесса с выраженным остеогенезом в зоне контакта имплантированного материала Суперфлувис с костью. Остеокондуктивные свойства композиционного материала на основе политетрафторэтилена проявились в выраженности процессов пролиферации и ангиогенеза на ранних стадиях эксперимента с последующим формированием костной ткани со строгой ориентацией костных балок, что приводит к плотной фиксации импланта к краю дефекта. Регенеративная реакция в группах «опыт» и «положительный контроль» по сути была идентичная реакции в группе без имплантации чужеродных материалов, однако процессы остеогенеза в первых двух группах протекали более выражено.



Заключение. Композиционный материал Суперфлувис обладает высокой способностью к остеоондукции и является эффективным материалом для закрытия дефекта костей черепа. В перспективе он может применяться как материал для краниопластики у людей после проведения необходимых дополнительных исследований.

Ключевые слова: композиционный материал, Суперфлувис, дефект черепа, остеоинтеграция, остеогенез, кролики

Dovnar A.¹✉, Zhuk I.¹, Luchko A.¹, Grakovich P.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² V.A. Biely Institute of Mechanics of Metal-Polymer Systems of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

Morphological Features of Osteointegration of the Implant Made of the Composite Material Superfluvis in Cranioplastic Operations

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dovnar A. – concept and design of the study, collection of scientific material, processing, writing text; Zhuk I. – concept and design of the study; Luchko A. – collection of material, processing, editing; Grakovich P. – development of the material Superfluvis material, editing.

Submitted: 23.03.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: dovnarneiro@gmail.com

Abstract

Introduction. Currently, there is no ideal material for closing a skull defect that has all the necessary requirements for implants. The most important properties that a plastic material should have are bioinertness, biocompatibility, low heat and electrical conductivity.

Purpose. To study the processes of osseointegration in replacing a skull defect with a composite material Superfluvis at different stages of healing.

Materials and methods. The study was performed on 72 mongrel rabbits of both sexes, homogeneous in weight and age. Rabbits underwent experimental trepanation of the skull with its plastic closure with the material Superfluvis (group "experience"), titanium (group "positive control") and without closing the trepanation defect (group "control"). Animals were removed from the experiment on the 14th, 30th, 90th, 180th day after surgery by intravenous injection of lethal doses of anesthetics (sodium thiopental at a dosage of 30 mg/kg) into the marginal vein of the auricle. The regenerative processes in the soft tissues and edges of the bone defect were histologically studied during these healing stages.

Results. The obtained data demonstrated the presence of an active reparative process with distinguishing osteogenesis in the area of contact of the implanted material Superfluvis with the bone. Osteoconductive properties of a composite material based on polytetrafluoroethylene were manifested in the severity of the processes of proliferation and angiogenesis at the early stages of the experiment, followed by the formation of bone tissue with a strict orientation of bone beams, which leads to a tight fixation of the implant

to the edge of the defect. The regenerative reaction in the "experience" and "positive control" groups, in fact, was identical to the reaction in the group without implantation of foreign materials, but the processes of osteogenesis in the first two groups were more apparent.

Conclusion. The composite material Superfluvis has a high ability to osteoconduction and is an effective material for closing the defect of the skull bones. In the future, it can be used as a material for cranioplasty in humans after conducting the necessary additional studies.

Keywords: composite material, Superfluvis, skull defect, osseointegration, osteogenesis, rabbits

■ ВВЕДЕНИЕ

Выполнение нейрохирургических операций на головном мозге пациентам с различной патологией часто заканчивается формированием дефектов костей черепа [1, 2]. В большинстве случаев дефекты черепа формируются в результате декомпрессионных трепанаций черепа у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [3, 4]. Иногда ввиду неблагоприятных факторов (многооскольчатый перелом, обильное загрязнение кости) сохранить собственный костный дефект не представляется возможным. Опухоли с прорастанием костей черепа также требуют резекции костей данной области с последующей краниопластикой [1, 5].

Проблема поиска материала для закрытия дефекта черепа существует уже несколько веков. Несмотря на широкое применение трансплантатов из различных материалов, идеального остеопластического материала, который соответствовал бы всем необходимым требованиям, еще не найдено [6]. В настоящее время в Республике Беларусь для краниопластики из имплантов используют метилметакрилат, гидроксиапатит и титановые пластины.

Метилметакрилат при имплантации в ходе полимеризации может вызвать термическое повреждение подлежащих тканей. Кроме этого, при использовании метилметакрилата наблюдается более высокая частота развития инфекционных осложнений [7]. Применение гидроксиапатита ограничено ввиду низкой прочности данного материала и возможности его распадаться на несколько фрагментов с течением времени [8]. Титановая пластина – наиболее часто используемый имплантат в нашей стране [9]. Материал обладает хорошей пластичностью, антикоррозийной устойчивостью, прочностью. Однако именно из-за высокой прочности интраоперационно сформировать трансплантаты сложной конфигурации очень проблематично. Кроме этого, ввиду высокой тепло- и электропроводности данного материала в послеоперационном периоде пациенты часто испытывают неприятные ощущения в области укрытого дефекта при попадании прямых солнечных лучей либо при отрицательных температурах окружающей среды. Выполнение электроэнцефалографии у данных пациентов затруднительно.

Одним из возможных перспективных материалов является композиционный материал Суперфлувис на основе политетрафторэтилена и углеродных волокон. Данный материал был разработан в государственном научном учреждении «Институт



механики металлополимерных систем имени В.А. Белого Национальной академии наук Беларуси». Материал Суперфлувис обладает высокой химической стойкостью, низкой теплопроводностью, а его прочность и плотность материала сопоставимы с костью черепа человека.

Наиболее важным требованием к материалу при пластических операциях является его биосовместимость [10]. Она обеспечивает «ожидаемую» реакцию тканей организма на имплантируемый материал при специфическом его использовании. При этом биосовместимость не предусматривает полное отсутствие токсических и других отрицательных свойств. По характеру реакции организма на имплант биоматериалы подразделяются на токсичные, биоинертные и биоактивные [11]. Основы биоактивных имплантов, как правило, составляют гидроксиапатит или трикальцийфосфат, которые обладают невысокими механическими характеристиками, что не позволяет создавать достаточную защиту мозгу [12]. Более прочными являются биоинертные импланты, наиболее подходящие для краниопластических операций.

При применении различных материалов важно оценить процессы остеоинтеграции. Современные пластические материалы должны обладать остеокондукцией, т. е. способностью активировать остеогенез, что обеспечит хорошее приживление импланта и фиксацию его в трепанационном дефекте.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить процессы остеоинтеграции при замещении дефекта черепа композиционным материалом Суперфлувис в разные сроки заживления.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на 72 беспородных кроликах обоего пола, однородных по возрасту (3 месяца) и массе (2700 ± 200 грамм). Перед проведением эксперимента животные тщательно осматривались на предмет отсутствия видимой патологии и болезней. Кроликов с выявленной патологией выбраковывали. Все этапы эксперимента выполняли в условиях адекватной анестезии с разрешения этического комитета УО «Гродненский государственный медицинский университет» и в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Операции выполнены в асептических условиях операционной кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Были сформированы три группы животных: опытная группа ($n=24$), группа положительного контроля ($n=24$), группа контроля ($n=24$). Во всех исследуемых группах интраоперационно моделировался травматический дефект черепа диаметром 10 мм. В опытной группе сформированный дефект черепа закрывался пластиной из композиционного материала Суперфлувис. В группе положительного контроля выполнялась краниопластика наиболее часто применяемым материалом в клинике – перфорированной титановой пластиной. В группе контроля травматический дефект черепа не закрывался. Во всех случаях после достижения гемостаза производилось послойное ушивание раны.

В послеоперационный период животных содержали в условиях вивария УО «Гродненский государственный медицинский университет» в соответствии с нормами индивидуального размещения при естественной смене дня и ночи в индивидуальных клетках со стандартными параметрами микроклимата. Это исключало их травмирование со стороны других особей. Кролики были синхронизированы по питанию.

Срок проведения эксперимента составил 14, 30, 90, 180 суток. Морфологические изменения изучали на данных этапах эксперимента.

Для макро- и микроскопической оценки местной реакции мягких тканей и кости в зоне операции кроликов выводили из эксперимента на 14, 30, 90 и 180-е сутки путем внутривенного введения в краевую вену ушной раковины летальных доз анестетиков (тиопентал натрия в дозировке 30 мг/кг). Осуществлялась ревизия послеоперационных ран: оценивали состояние пластического материала (в группах с краниопластикой), подкожной клетчатки, апоневроза, внутреннего слоя дермы, твердой мозговой оболочки в зоне операции и состояния прилежащего к ней вещества головного мозга. После извлечения импланта в группах с краниопластикой и в контрольной группе для патогистологического исследования производился забор единым блоком костной ткани, твердой мозговой оболочки, апоневротического шлема, а также участка головного мозга – тканей, непосредственно или опосредованно контактирующих с дефектом или имплантом.

После фиксации кусочков в 10%-м растворе забуференного формалина и последующего обезвоживания в спиртах восходящей концентрации материал заливали в парафин. Фрагменты костной ткани предварительно подвергали декальцинации. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Гистологическое исследование проводили при помощи микроскопа Leica и цифровой камеры Leica 425C с использованием объектива $\times 10$ с разрешением 1600×1200 пикселей.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Макроскопически на 14-е сутки эксперимента в группе «опыт» имплант из материала Суперфлуvis достаточно тесно контактировал с окружающими мягкими тканями, плотно прилежал к костным краям дефекта черепа и был хорошо фиксирован лигатурами к ним. При микроскопическом исследовании в мягких тканях в области импланта в основном определялись полиморфноядерные лейкоциты, также обнаруживалось незначительное количество клеток фибробластического ряда и происходило образование неспецифической грануляционной ткани в виде мелких островков с очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией (рис. 1).

В системе «кость – имплантат» изменения в опытной группе на 14-е сутки характеризовались дистрофическими изменениями кости в краях дефекта, наличием мелкоочаговых некрозов и кровоизлияния в ней. Вокруг очага повреждения было отмечено большое количество соединительнотканых клеток разных типов. Дефект кости был заполнен межклеточным матриксом и разволокненными коллагеновыми волокнами и фибриллами, которые располагались неупорядоченно, без определенной специфической ориентации (рис. 2). Выраженность отека пограничных тканей была невысокая. Определялись небольшие участки костного мозга с очагами миелопоэза.



На 30-е сутки эксперимента макроскопически имплант из материала Суперфлу-вис окружен соединительнотканной капсулой и плотно фиксирован в дефекте кости.

Патогистологическое исследование тканей, окружающих имплант, в группе «опыт» выявило наличие вновь образованной рыхлой волокнистой соединительной ткани и созревающей неспецифической грануляционной ткани в форме мелких островков с очаговой скудной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией. При этом коллагеновые фибриллы располагались хаотично, без преимущественной ориентации. Отмечалось значительное увеличение количества капилляров. Воспалительная инфильтрация определялась только в зонах крепления имплантов к костям черепа. В мягких тканях, окружающих имплант, не было выявлено признаков аллергической реакции (эозинофильная инфильтрация), признаков реакции отторжения или нагноения, а также отсутствовал фагоцитоз макрофагами частиц имплантата. В исследуемых образцах также не выявлено и хронического продуктивного воспаления: вокруг имплантатов в окружающих тканях отсутствовали многоядерные клетки инородных тел.

Края костной раны были покрыты регенерирующей тканью, представленной плотной волокнистой соединительной тканью. Очагов хондрообразования и оссификации на данном сроке наблюдения не выявлено.

При исследовании костной ткани некротических и воспалительных изменений в виде нейтрофильной инфильтрации не обнаружено. Встречались очаги пролиферации остеогенных клеток, отличающихся палочковидным ядром и базофильной цитоплазмой (рис. 3). К фрагментам костной ткани прилежали участки молодой грануляционной ткани с пролиферацией незрелых соединительнотканых клеток, в которой выявлены пучки новообразованных сосудов (рис. 4).

На 90-е сутки в группе «опыт» в области операционных краев отмечалось активное образование волокнистой соединительной ткани. Коллагеновые волокна занимали значительную часть межклеточного пространства и имели строгую ориентацию (рис. 5). Фибробласты являлись основной клеточной популяцией. Отмечалось увеличение численности капилляров по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Нейтрофильной инфильтрации и некротически измененных тканей обнаружено не было. В исследуемых образцах также не выявлено и хронического продуктивного воспаления: вокруг имплантатов отсутствовали многоядерные клетки инородных тел.

В системе «кость – имплантат» на 90-е сутки продолжались процессы пролиферации. Тонкие коллагеновые волокна и фибриллы занимали значительную часть межклеточного матрикса (рис. 6). В некоторых зонах определялись фрагменты губчатой костной ткани с признаками минимального ремоделирования. Среди зрелой фиброзной ткани определялись единичные костные балки с четко сформированной ориентацией.

Макроскопически на 180-е сутки эксперимента имплант из материала Суперфлу-вис был покрыт соединительной тканью и довольно плотно прилежал к краю костного дефекта, с трудностью извлекался из него.

При микроскопическом исследовании было обнаружено, что по всем границам контакта костной ткани с имплантом выявлена сформированная костная ткань со строгой горизонтальной и вертикальной ориентацией костных балок без признаков

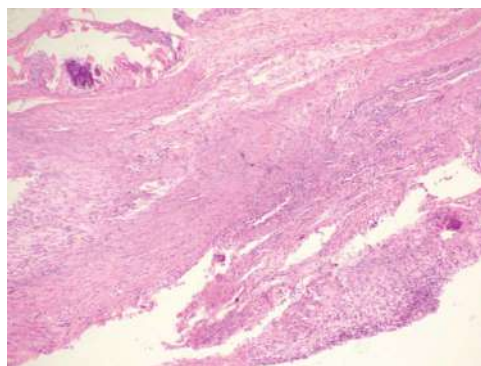


Рис. 1. Мягкие ткани, непосредственно окружающие имплант из материала Суперфлувис (группа «опыт»), 14-е сутки эксперимента: очаговая слабовыраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$)
Fig. 1. Soft tissues directly surrounding the implant made of the material Superfluvis (group "experience"), the 14th day of the experiment: focal slightly expressed lymph-histiocytic infiltration (stained with hematoxylin and eosin, $\times 50$)

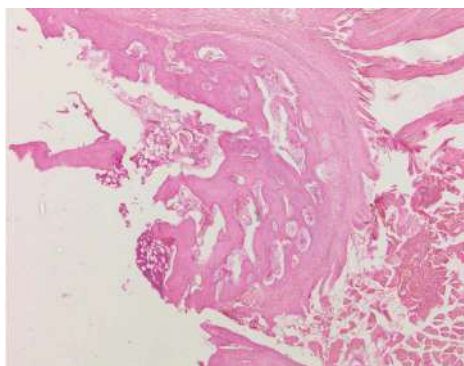


Рис. 2. Фрагмент костной ткани черепа кролика, непосредственно прилежащий к импланту из материала Суперфлувис (группа «опыт»), 14-е сутки эксперимента: мелкоочаговые некрозы и кровоизлияния (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$)
Fig. 2. Fragment of bone tissue of the rabbit skull, directly adjacent to the implant made of the material Superfluvis (group «experience»), the 14th day of the experiment: small focal necrosis and hemorrhage (stained with hematoxylin and eosin, $\times 50$)

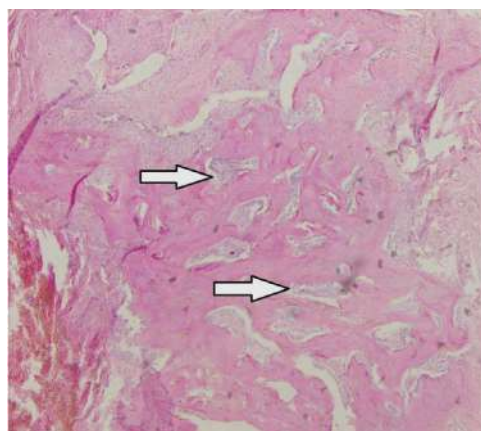


Рис. 3. Фрагмент костной ткани черепа кролика, непосредственно прилежащий к импланту из материала Суперфлувис (группа «опыт»), 30-е сутки эксперимента: очаги пролиферации остеогенных клеток (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)
Fig. 3. Fragment of bone tissue of the rabbit skull, directly adjacent to the implant made of the material Superfluvis (group «experience»), the 30th day of the experiment: foci of proliferation of osteogenic cells (stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$)

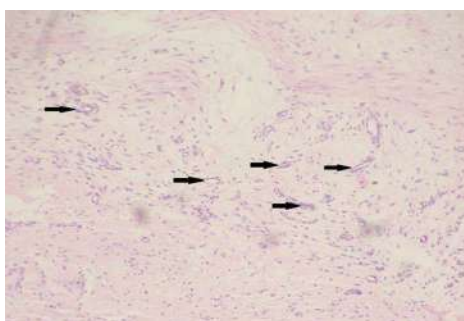


Рис. 4. Мягкие ткани, прилежащие к краю дефекта (группа «опыт»), 30-е сутки эксперимента: грануляционная ткань с пучками новообразованных сосудов (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)
Fig. 4. Soft tissues adjacent to the edge of the defect (group "experiment"), the 30th day of the experiment: Granulation tissue with bundles of newly formed vessels. (stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$)

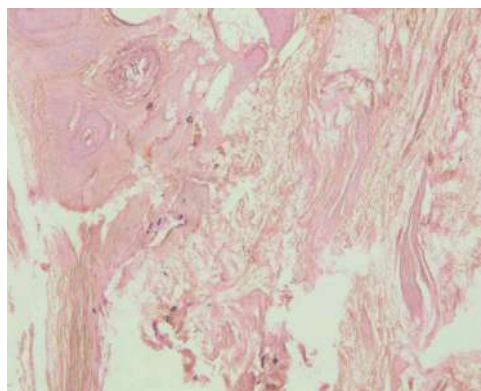


Рис. 5. Фрагмент края черепа кролика с участками мягких тканей, непосредственно прилежащий к импланту из материала Суперфлувис (группа «опыт»), 90-е сутки эксперимента: активное образование волокнистой соединительной ткани (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$)
Fig. 5. Fragment of the edge of the rabbit skull with soft tissue areas directly adjacent to the implant made of the material Superfluvis (group "experience"), 90th day of the experiment: active formation of fibrous connective tissue (stained with hematoxylin and eosin, $\times 50$)

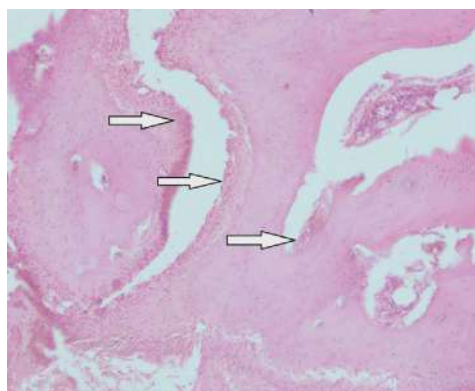


Рис. 6. Фрагмент костной ткани, прилежащий к импланту из материала Суперфлувис (группа «опыт»), 90-е сутки эксперимента: пролиферация остеогенных клеток (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$)
Fig. 6. A fragment of bone tissue adjacent to the implant made of the material Superfluvis (group "experience"), the 90th day of the experiment: proliferation of osteogenic cells (stained with hematoxylin and eosin, $\times 50$)

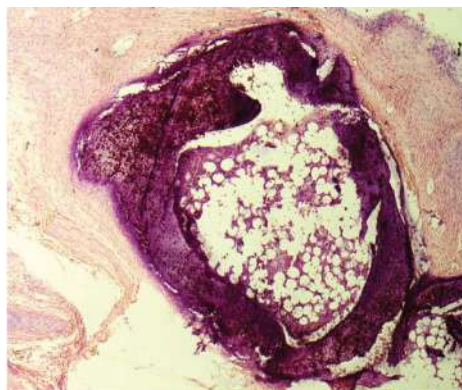


Рис. 7. Фрагмент края костной ткани, прилежащий к импланту из материала Суперфлувис (группа «опыт»), 180-е сутки эксперимента: очаги новообразованной костной ткани (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$)
Fig. 7. Fragment of the edge of bone tissue adjacent to the implant made of the material Superfluvis (group "experience"), 180th day of the experiment: foci of newly formed bone tissue (stained with hematoxylin and eosin, $\times 50$)

воспаления, дегенеративных изменений и инкапсулирования (рис. 7). Костный мозг располагался в образованных костномозговых полостях и имел нормальное строение. Вновь образованная костная ткань минерализовалась, костные балки имели характерную структуру и четкую ориентацию. В прилежащих к ней участках коллагеновые волокна гомогенизировались и содержали редкие клеточные элементы, расположенные в характерных для остеоцитов лакунах.

При морфологическом исследовании в группе положительного контроля (с применением перфорированной титановой пластины) в основном выявлен аналогичный процесс заживления после краниопластики. Однако воспалительная инфильтрация в мягких тканях, определяемая на 14-е и 30-е сутки эксперимента, была более выражена и определялась во всех частях прилежащих тканей. При этом местами определялось очаговое внедрение созревающей грануляционной ткани в поры импланта контрольной группы. На 90-е сутки отмечалось активное образование соединительной ткани. Количество капилляров увеличивалось по сравнению с предыдущими сроками исследования с отсутствием значимого увеличения в сравнении группой «опыт». На 180-е сутки эксперимента определялись участки сформированной костной ткани с четкой горизонтальной и вертикальной ориентацией костных балок.

В группе контрольных животных (с незакрытым трепанационным дефектом) на 14-е сутки наблюдения в мягких тканях процессы воспаления и пролиферации были менее выражены. В костной ткани определялись процессы, аналогичные группам «опыт» и «положительный контроль». На 30-е сутки процессы пролиферации и ангиогенеза были менее выражены по сравнению со сравниваемыми группами. На 90-е сутки происходило активное образование волокнистой соединительной ткани, однако количество коллагеновых волокон и численность капилляров меньше, чем в группе «опыт». На 180-е сутки дефект черепа заполнен плотной фиброзной соединительной тканью, прилежащей к компактизированной костной ткани. По краям костного дефекта выявлена сформированная костная ткань без признаков воспаления и дегенеративных изменений, однако количество данных участков было меньше, чем в «опытной» группе.

Исходя из вышеизложенного, можно отметить, что на 14-е сутки эксперимента в трех исследуемых группах наблюдалась закономерная реакция мягких тканей и кости на операционную травму. К 30-м суткам происходило полное очищение области от некротизированных тканей и исчезновение признаков воспаления. При этом образуется рыхлая неоформленная соединительная ткань с сосудами, которая стремится заполнить костный дефект. К 90-м суткам эксперимента в области костного дефекта имеется сформированная соединительная ткань, которая срастается с компактной костной тканью и формирует соединение между отдельными фрагментами. При наличии имплантов происходит их фиксация в дефекте черепа соединительной тканью. К 180-м суткам в краях кости происходят процессы остеогенеза, вокруг имплантатов образуются участки костной ткани, которые плотно соприкасаются с ними и прочно фиксируются в костном дефекте.

Таким образом, пластика дефекта черепа с использованием имплантов из материала Суперфлувис способствует равномерному течению процесса регенерации в зоне имплантации. Остеокондуктивные свойства исследуемых материалов проявляются в выраженности процессов пролиферации и ангиогенеза на ранних стадиях



эксперимента с последующим формированием костной ткани со строгой ориентацией костных балок, что приводит к плотной фиксации к краю дефекта черепа имплантата из материала Суперфлувис. Из-за наличия перфоративных отверстий в титановой пластине происходит прорастание их коллагеновыми волокнами. Индивидуальные особенности реакции мягких тканей и кости у кроликов при краниопластике с применением имплантата из материала Суперфлувис и титановой пластины выражены незначительно. Регенеративная реакция в группах «опыт» и «положительный контроль» по сути была идентична реакции в группе без имплантации чужеродных материалов, однако процессы остеогенеза в первых двух группах протекали более выражено. Благодаря этому происходила полная интеграция исследуемых трансплантатов в трепанационный дефект. Таким образом, биоинертность имплантата из композиционного материала Суперфлувис не уступает титановой пластине.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Композиционный материал Суперфлувис благодаря своим osteoconductive свойствам является эффективным для закрытия дефекта костей черепа у экспериментальных животных. Данный композит – биоинертный материал, у него отсутствует отрицательное воздействие на процессы регенерации в области его имплантации. Кроме этого, применение материала Суперфлувис способствует процессу остеогенеза в краях кости, прилежащих к импланту, что создает хорошие условия для интеграции его в трепанационный дефект.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alkhaibary A., Alharbi A., Alnefaie N., et al. Cranioplasty: A Comprehensive Review of the History, Materials, Surgical Aspects, and Complications. *World Neurosurg.* 2020 Jul;139:445–452. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.211.
2. Potapov A.A., Kravchuk A.D., Likhтерman L.B. et al. *Reconstructive surgery of skull defects. Clinical recommendations.* Moscow, 2015. (In Russian)
3. Likhтерman L.B., Potapov A.A., Serbinenko F.A. et al. Classification and modern concepts of surgery of the consequences and complications of traumatic brain injury. *The Russian Journal of Neurosurgery.* 2004;1:34–39. (In Russian)
4. Bender A., Heulin S., Röhrer S. et al. Early cranioplasty may improve outcome in neurological patients with decompressive craniectomy. *Brain Inj.* 2013;27(9):1073–1079. doi: 10.3109/02699052.2013.794972.
5. Levchenko O.V. Modern methods of cranioplasty. *The Russian Journal of Neurosurgery.* 2010;2:5–13. (In Russian)
6. Zanotti B., Zingaretti N., Verlicchi A. et al. Cranioplasty: Review of Materials. *J Craniofac Surg.* 2016 Nov;27(8):2061–2072. doi: 10.1097/SCS.0000000000003025.
7. Lee S.C., Wu C.T., Lee S.T., Chen P.J. Cranioplasty using polymethyl methacrylate prostheses. *J Clin Neurosci.* 2009 Jan;16(1):56–63. doi: 10.1016/j.jocn.2008.04.001.
8. Matic D.B., Manson P.N. Biomechanical analysis of hydroxyapatite cement cranioplasty. *J Craniofac Surg.* 2004 May;15(3):415–22; discussion 422–3. doi: 10.1097/00001665-200405000-00012.
9. Cabraja M., Klein M., Lehmann T.N. Long-term results following titanium cranioplasty of large skull defects. *Neurosurg Focus.* 2009 Jun;26(6):E10. doi: 10.3171/2009.3.FOCUS091.
10. Piitulainen J.M., Kauko T., Aitasalo K.M., Vuorinen V., Vallittu P.K., Posti J.P. Outcomes of cranioplasty with synthetic materials and autologous bone grafts. *World Neurosurg.* 2015;83(5):708–714. doi: 10.1016/j.wneu.2015.01.014.
11. Treushnikov V.M., Viktorova E.A. Principles of Manufacturing Biocompatible and Biostable Polymer Implants (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2015;7(3):149–171. doi: <http://doi.org/10.17691/stm2015.7.3.20>.
12. Dorozhkin S.V. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Bio-materials.* 2010;31(7):1465–1485.