

©Павло Бідзіля¹ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2227-6599>©Юлія Ковальова²ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9234-4454>©Михайло Процайло¹ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1710-3172>©Іван Кліщ¹ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6226-4296>¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна²Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Дніпро, Україна

Порівняльна оцінка ефективності остеопластичних матеріалів різної біологічної активності при репаративній регенерації експериментального дірчастого дефекту стегнової кістки

Мета роботи: встановити та порівняти ефективність ксеногенного кісткового матеріалу без колагену, ксеногенного матеріалу з колагеновим покриттям та деміналізованого кісткового матриксу для стимуляції репаративного остеогенезу в моделі експериментального дірчастого дефекту стегнової кістки щура на основі комплексної гістоморфологічної, рентгенологічної та біохімічної оцінки.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на щурах, яким моделювали стандартний дірчастий дефект стегнової кістки діаметром 3 мм (остеоперфорація буром під тіопентал-натрієвим наркозом). Тварин поділили на 4 експериментальні групи (n=10 у кожній групі на кожному терміні): 1 – дефект без корекції (контроль); 2 – імплантація ксеногенного матеріалу без колагену; 3 – імплантація ксеногенного матеріалу з колагеном; 4 – імплантація деміналізованого кісткового матриксу (ДКМ). Тварин виводили з експерименту на 5, 14, 30 та 60 доби. Проведено світлову мікроскопію, рентгенографію та імуноферментне визначення 8 сироваткових маркерів кісткового ремоделювання (CTX-I, TRAP-5b, P1NP, BALP, остеокальцин, RANKL, OPG, склеростин). Статистичну обробку (t-критерій Стюдента, кореляційний аналіз Пірсона, множинна регресія, ієрархічна кластеризація, аналіз головних компонент) виконано в пакеті Statistica 10.0.

Результати. Встановлено, що всі досліджені матеріали проходять єдину послідовність фаз ремоделювання (гостра резорбтивна → перехідна анаболічна → стабілізаційна), відрізняючись швидкістю й амплітудою її проходження. ДКМ забезпечив найбільш ранню й стабільну морфологічну зрілість регенерату на всіх термінах спостереження (CTX-I на 5 добу знижений до $(0,442 \pm 0,03)$ нг/мл проти $(0,724 \pm 0,05)$ нг/мл у контрольній групі, $t=4,84$; $p<0,001$); матеріал із колагеном продемонстрував найдинамічніший остеогенний ефект у середньостроковому періоді (14–30 доби); матеріал без колагену – послідовне, але уповільнене ремоделювання із завершенням до 60 доби. За допомогою методу PCA доведено, що 89,1 % сумарної дисперсії 8 маркерів пояснюють дві головні компоненти, які відображають єдину вісь «резорбція ↔ формування»; множинна регресія підтвердила провідну прогностичну роль осі RANKL/OPG для маркерів резорбції ($R^2=0,795$) і формування кістки ($R^2=0,698$).

Висновки. Ефективність стимуляції репаративного остеогенезу в експериментальній моделі зростає в послідовності: дефект без корекції < матеріал без колагену < матеріал з колагеном < деміналізований кістковий матрикс. Отримані результати обґрунтовують диференційований підхід до вибору остеопластичного матеріалу залежно від очікуваних термінів консолідації дефекту.

Ключові слова: репаративний остеогенез; кістковий дефект; остеопластичні матеріали; деміналізований кістковий матрикс; колаген; RANKL; OPG; склеростин; маркери кісткового ремоделювання.

Постановка проблеми й аналіз останніх досліджень та публікацій. Репаративна регенерація кісткової тканини залишається однією із найскладніших і водночас клінічно значущих проблем у сучасній ортопедії, травматології та реконструктивній хірургії. Кістка, попри високу здатність до відновлення, не завжди забезпечує повноцінну репарацію за наявності значних дефектів, особливо в умовах порушення місцевого остеогенезу, недостатньої васкуляризації чи меха-

нічної нестабільності фрагментів, що зумовлює необхідність застосування остеопластичних матеріалів для заповнення дефекту та стимуляції кісткоутворення [1].

За даними глобального дослідження тягаря хвороб, кількість нових випадків переломів у світі зросла на 28–32 %, порівняно з 1990 р. [2], а переломи нижніх кінцівок і таза у 2021 р. становили 78 млн нових випадків – на 32 % більше, ніж у 1990 р. [3]. Золотий стандарт реконструкції кісткових

дефектів – аутоотрансплантація – обмежений необхідністю додаткового втручання в донорській ділянці, обмеженим обсягом матеріалу та ризиком ускладнень [4], що зумовлює стійкий науковий запит на пошук ефективних альтернативних остеопластичних матеріалів.

Сучасний ринок остеопластичних матеріалів пропонує широкий спектр засобів різного походження: ксеногенні, аlogenні, синтетичні, колаген-вмісні, композитні. Попри значну кількість досліджень, питання оптимального вибору матеріалу залежно від типу дефекту, темпів його біодеградації та впливу на стадії репаративного остеогенезу залишаються недостатньо вирішеними [5]. Особливої ваги набуває комплексна оцінка – морфологічна, рентгенологічна та молекулярно-біохімічна, що дозволяє встановити не лише факт кісткоутворення, а і його якість, зрілість та відповідність фізіологічним темпам ремоделювання.

Мета роботи: встановити та порівняти ефективність ксеногенного кісткового матеріалу без колагену, ксеногенного матеріалу з колагеновим покриттям та демінералізованого кісткового матриксу для стимуляції репаративного остеогенезу в моделі експериментального дірчастого дефекту стегнової кістки щура на основі комплексної гістоморфологічної, рентгенологічної та біохімічної оцінки.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на статевозрілих щурах-самцях, яким моделювали стандартний дірчастий дефект стегнової кістки. Усі маніпуляції проводили під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно) з дотриманням чинних етичних норм. Після обробки операційного поля антисептичними засобами (бетадин, хлоргексидин) проводили розсічення шкіри в ділянці стегна, тупим шляхом здійснювали доступ до кістки, після чого виконували остеоперфорацію буром із формуванням стандартного дефекту діаметром 3 мм, що забезпечувало однакові умови імплантації матеріалу в усіх групах.

Тварин поділили на 4 експериментальні групи ($n=10$ у кожній групі на кожному терміні спостереження): 1 – дефект без корекції (контроль); 2 – дефект з імплантацією ксеногенного кісткового матеріалу без колагену; 3 – дефект з імплантацією ксеногенного кісткового матеріалу з колагеновим покриттям; 4 – дефект з імплантацією демінералізованого кісткового матриксу (ДКМ). Щурів виводили з експерименту на 5, 14, 30 та 60 доби в умовах загальної анестезії. У зазначені терміни здійснювали забір крові для біохімічних та імуно-

ферментних досліджень; забір кісток для гістологічного та рентгенологічного дослідження проводили на 14, 30 та 60 доби.

Гістологічне дослідження виконували за допомогою методу світлової мікроскопії на зрізах, забарвлених гематоксиліном та еозином ($\times 100$ – 200). Рентгенологічне дослідження проводили у стандартній проєкції з оцінкою рентгенологічної щільності та контуру зони дефекту. Концентрацію сироваткових маркерів кісткового ремоделювання – карбокситермінального телопептиду колагену I типу (CTX-I), тартратрезистентної кислої фосфатази 5b (TRAP-5b), N-термінального пропептиду проколагену I типу (P1NP), кісткової лужної фосфатази (BALP), остеокальцину, ліганду рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL), остеопротегерину (OPG) та склеростину – визначали методом імуноферментного аналізу.

Статистичну обробку результатів виконано в пакеті Statistica 10.0 (StatSoft). Кількісні показники представлено як $M \pm m$. Міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою двовибіркового t-критерію Стюдента (критичний рівень значущості $p < 0,05$). Кореляційний аналіз виконано за методом Пірсона на об'єднаному масиві даних ($n=17$: норма та середні значення 4 груп на 4 термінах); силу зв'язку інтерпретували за шкалою Чеддока. Для оцінки прогностичної ролі регуляторних маркерів застосовано множинну лінійну регресію з розрахунком коефіцієнта детермінації (R^2), стандартизованих (β) коефіцієнтів та показника інфляції дисперсії (VIF) для діагностики мультиколінеарності. Діагностику регресійної моделі здійснювали за критеріями Шапіро – Вілка, Бройша – Пагана та Дарбіна – Уотсона. Приховану структуру даних досліджували методом ієрархічної кластеризації (метод Уорда, евклідова відстань, стандартизовані дані) та методом головних компонент (PCA, сингулярний розклад).

Дослідження проведено відповідно до етичних вимог Гельсінської декларації та схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 85 від 01 квітня 2026 р.).

Первинні дані, що підтверджують результати цього дослідження, доступні за обґрунтованим запитом до авторів з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

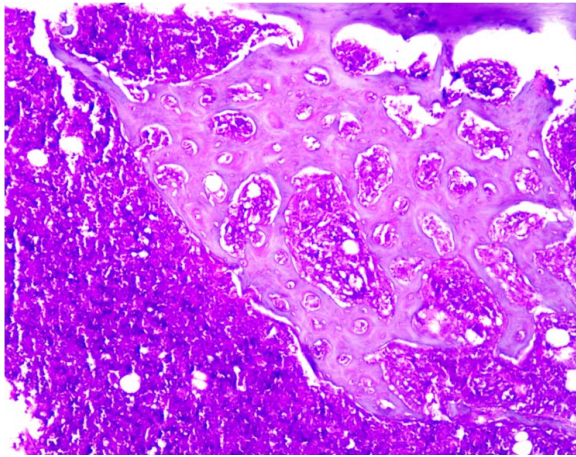
Автори тексту статті стверджують, що жодні інструменти генеративного штучного інтелекту не використовували для отримання наукових даних, проведення дослідження чи аналізу результатів.

Під час підготовки матеріалу статті автори застосовували інструмент штучного інтелекту Claude (Anthropic) для створення діаграм та візуалізації даних; усі згенеровані діаграми повторно перевірили. Всі наукові дані, інтерпретація результатів та висновки належать авторам, які несуть повну відповідальність за зміст публікації.

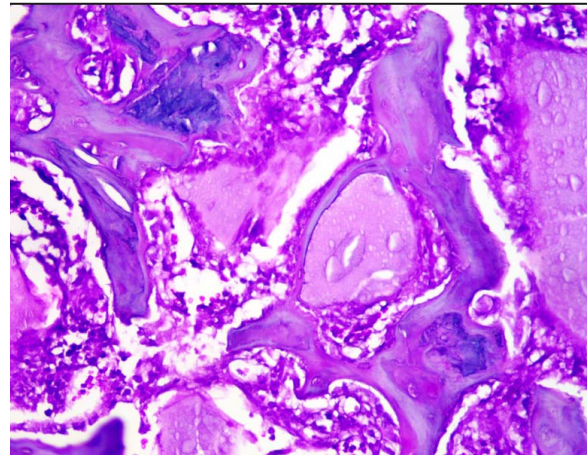
Результати. Гістологічна картина. На 14 добу гістологічна картина зони дефекту чітко диференціювалася за групами (рис. 1). У контрольній групі домінувала клітинно-багата грануляційна тканина з мінімальними ознаками остеогенезу; у групі без колагену визначалась трабекулярна сітка навколо ще не резорбованих часток імплантату; у групі з колагеном переважав виражений судинно-клітинний компонент з активним ангиогенезом; у групі ДКМ була найорганізованіша картина – компактні островці новоутвореної кістки з тенденцією до злиття.

До 30 та 60 діб у групі 4 (ДКМ) реєстрували найбільш ранню і стабільну морфологічну зрілість регенерату з формуванням пластинчастої кістки та остеонної архітекτονіки; у групі з колагеном – виразний прискорений перехід від судинно-клітинної до кістковотвірної фази саме в період 14–30 діб; у групі без колагену – послідовне, проте уповільнене ремоделювання з повним завершенням лише до 60 доби.

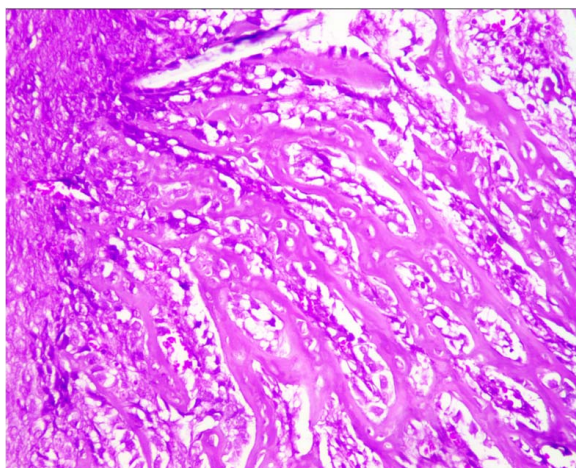
Рентгенологічна картина. Результати рентгенографії (рис. 2) підтвердили встановлений гістологічно градієнт: на 14 добу в групі без колагену зона дефекту залишалась гіподенсною й нечітко відмежованою; у групі з колагеном визначалась чітка, але ще не консолідована межа дефекту; в групі 4 (ДКМ) вже на цьому терміні візуалізувалась чітко відмежована ділянка підвищеної щільності. На 30 добу в групі 4 (ДКМ) зона дефекту рентгенологічно практично не диференціювалась



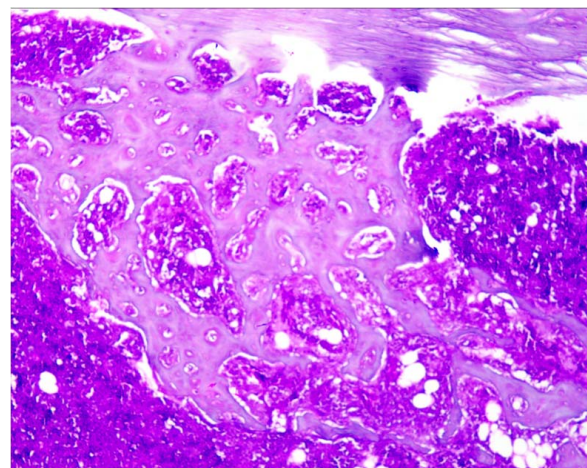
А



Б



В



Г

Рис. 1. Гістологічна картина дефекту, 14 доба: А – група 1 (контроль, $\times 100$); Б – група 2 (без колагену, $\times 100$); В – група 3 (з колагеном, $\times 100$); Г – група 4 (демінералізований кістковий матрикс, $\times 200$). Забарвлення гематоксилином та еозином.

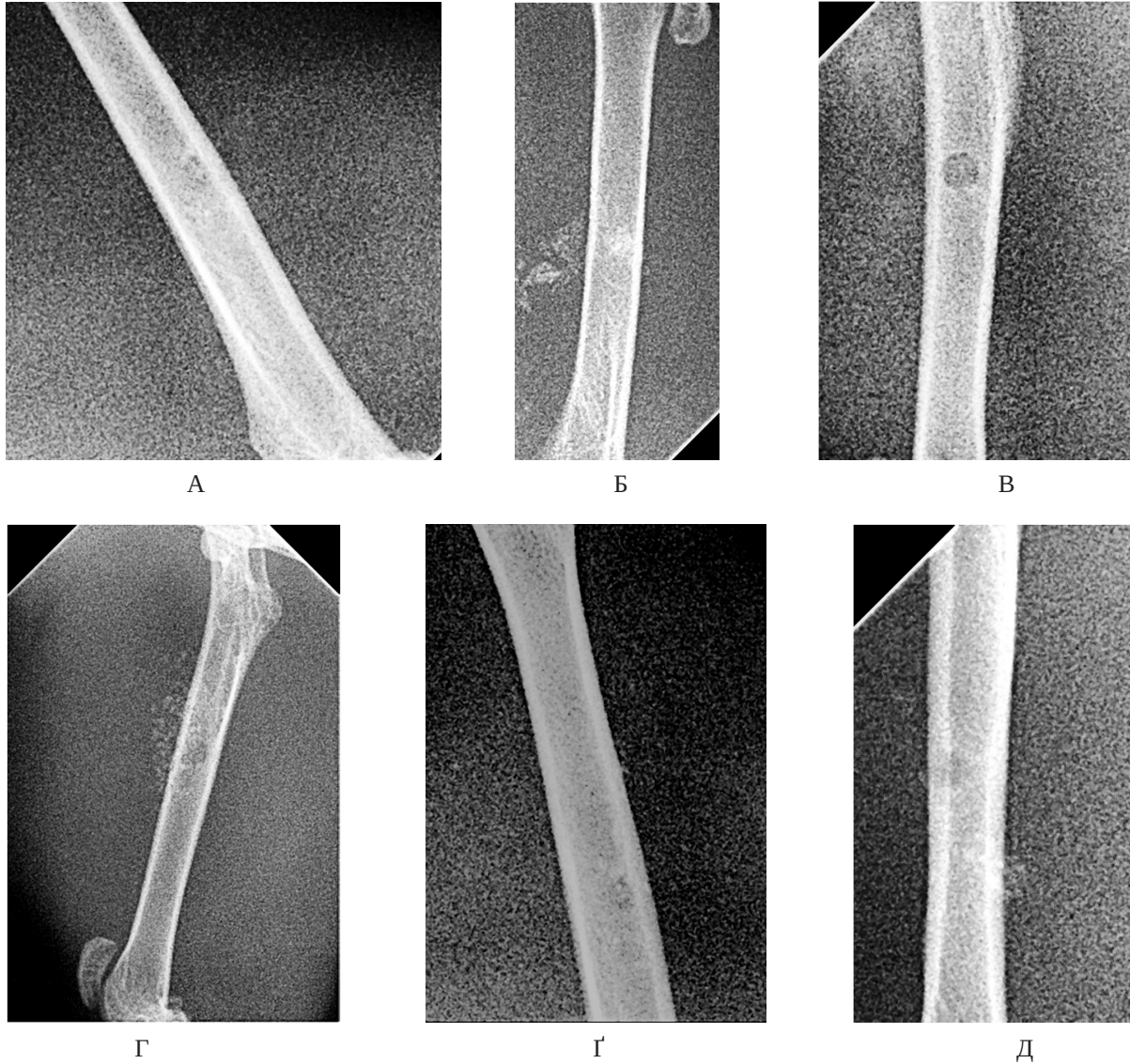


Рис. 2. Рентгенограма: А – група 2 (14 доба); Б – група 3 (14 доба); В – група 4 (14 доба); Г – група 2 (30 доба); Г – група 3 (30 доба); Д – група 4 (30 доба).

від материнської кістки, тоді як у групі без колагену дефект залишався частково розпізнаваним.

Динаміка маркерів кісткової резорбції. У відповідь на моделювання дефекту в усіх групах на 5 добу відзначено різке підвищення маркерів резорбції із подальшим зниженням до 30–60 діб (рис. 3). Найвищий пік зафіксовано в контрольній групі (СТХ-I – $(0,724 \pm 0,05)$ нг/мл; TRAP-5b – $(4,23 \pm 0,30)$ Од/л), найнижчий – у групі ДКМ (СТХ-I – $(0,442 \pm 0,03)$ нг/мл, $t=4,84$, порівняно з контролем, $p<0,001$; TRAP-5b – $(2,86 \pm 0,21)$ Од/л, $t=3,74$, $p<0,01$). У групі з колагеном уже на 5 добу СТХ-I вірогідно нижчий за контроль ($(0,556 \pm 0,03)$ нг/мл, $t=2,88$, $p<0,05$).

Динаміка маркерів кісткоутворення. Група 4 (ДКМ) продемонструвала найбільш ранній і вира-

жений підйом усіх трьох маркерів формування (рис. 4): P1NP на 14 добу – $(89,6 \pm 7,1)$ нг/мл (вірогідно вище за контроль, $t=5,02$, $p<0,001$), остеокальцин на 30 добу – $(48,6 \pm 3,9)$ нг/мл. Група з колагеном демонструвала порівнянну з ДКМ інтенсивність пізньої мінералізаційної активності до 30 доби (остеокальцин – $(38,6 \pm 2,9)$ нг/мл, вірогідно вище за контроль, $t=3,36$, $p<0,01$). Група без колагену характеризувалась найповільнішою кінетикою: пік P1NP настав лише на 30 добу ($61,3 \pm 6,2$) нг/мл.

Регуляторна вісь RANKL/OPG/склеростин. Найпоказовіша міжгрупова відмінність спостерігалась у динаміці OPG (рис. 5): в групі ДКМ рівень OPG зростав уже на 5 добу ($(112,7 \pm 9,1)$ нг/мл, вірогідно вище за контроль, $t=4,97$, $p<0,001$), сяга-

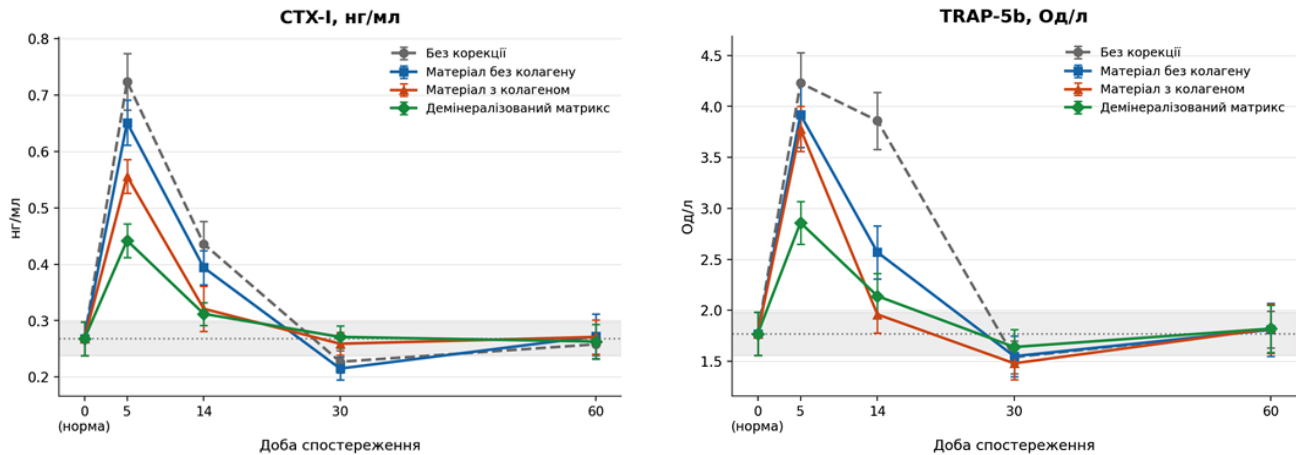


Рис. 3. Динаміка маркерів резорбції CTX-I та TRAP-5b за групами ($M \pm m$).

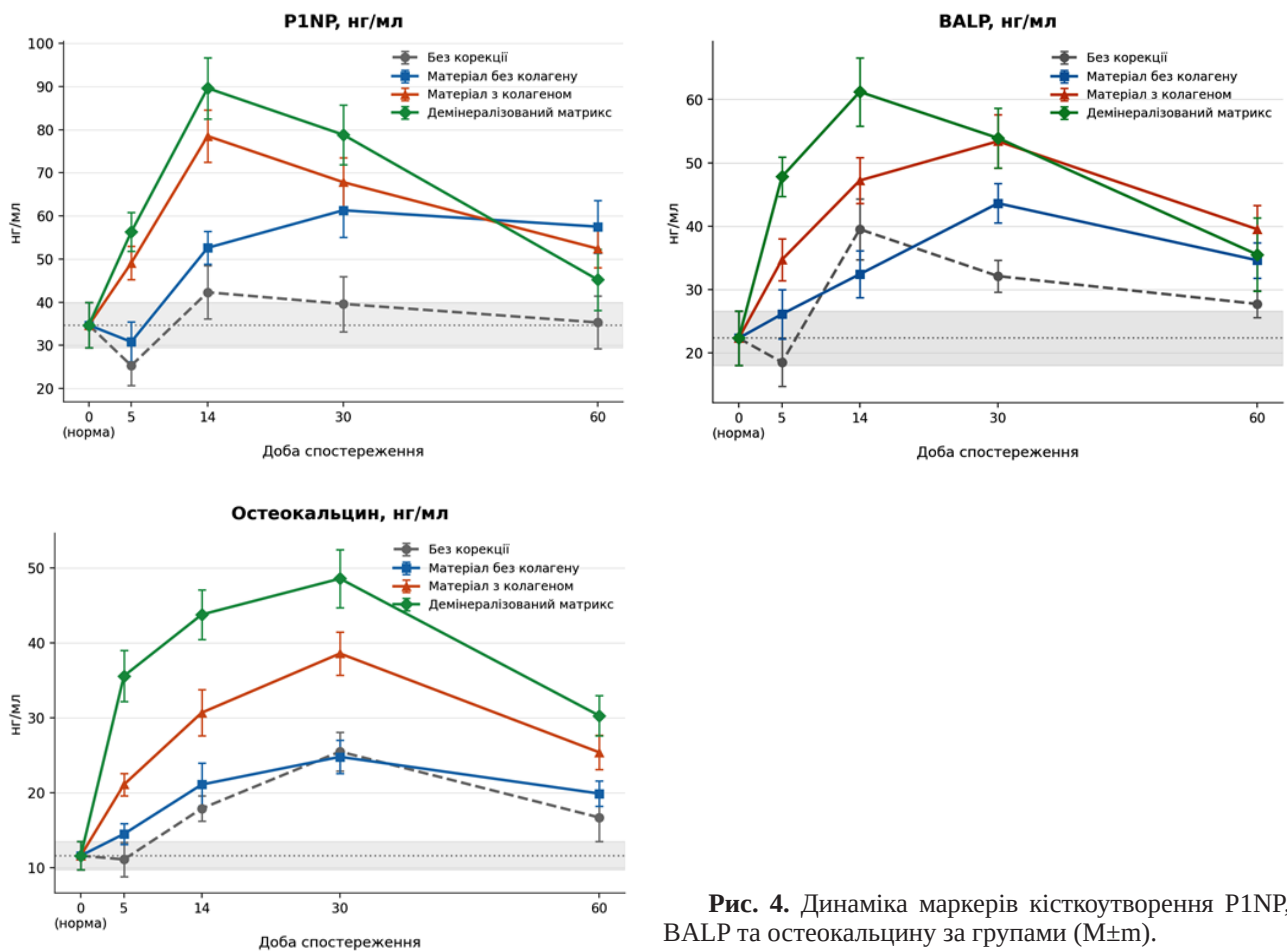


Рис. 4. Динаміка маркерів кісткоутворення P1NP, BALP та остеокальцину за групами ($M \pm m$).

ючи максимуму на 14 добу ($(126,2 \pm 10,4)$ нг/мл). Рівень склеростину в контрольній групі залишався вірогідно підвищеним відносно норми аж до 30 доби ($(0,655 \pm 0,034)$ нг/мл), тоді як у групі ДКМ практично нормалізувався вже на 14 добу ($(0,514 \pm 0,028)$ нг/мл).

Кореляційний, регресійний та факторний аналізи. Кореляційний аналіз (рис. 6) виявив дуже високі зв'язки всередині функціональних блоків маркерів: CTX-I $\leftrightarrow$ TRAP-5b ($r=0,951$; $p<0,001$), P1NP $\leftrightarrow$ BALP ($r=0,926$; $p<0,001$), RANKL $\leftrightarrow$ склеростин ($r=0,923$; $p<0,001$), а також класичний

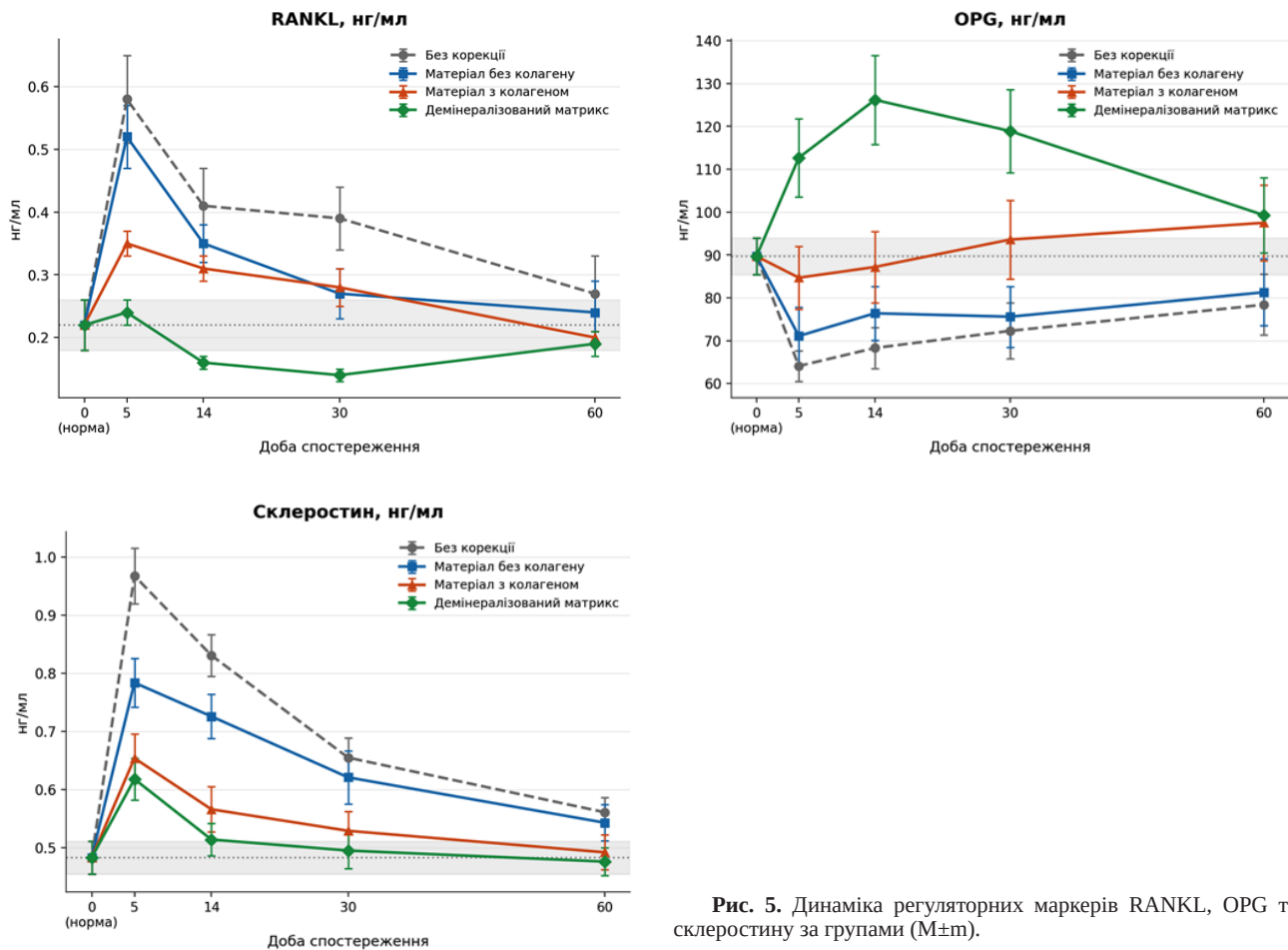


Рис. 5. Динаміка регуляторних маркерів RANKL, OPG та склеростину за групами ($M \pm m$).

антагонізм RANKL $\leftrightarrow$ OPG ($r = -0,797$; $p < 0,001$). Загалом 13 із 28 досліджених пар (46 %) продемонстрували високий або дуже високий статистично значущий зв'язок.

Множинна регресія підтвердила провідну прогностичну роль осі RANKL/OPG: модель для CTX-I пояснювала 79,5 % дисперсії ($R^2 = 0,795$; $F(2,14) = 27,11$; $p < 0,001$) з домінантним внеском RANKL ($\beta = 1,35$; $p < 0,001$); модель для остеокальцину ($R^2 = 0,698$) – з домінантним внеском OPG ($\beta = 0,89$; $p < 0,01$). Додавання склеростину до моделі підвищувало показник інфляції дисперсії для RANKL до 10,3 (через кореляцію $r = 0,923$ між цими показниками), що обґрунтувало використання двофакторної моделі RANKL+OPG як основної для інтерпретації.

Ієрархічна кластеризація 16 профілів «група $\times$ термін» виявила, що провідним фактором угруповання є не вид корекції дефекту, а фаза процесу ремоделювання (гостра – 5 доба; проміжна – 14 та частково 30 доби; стабілізаційна – 30–60 доби), тобто досліджені матеріали не змінюють якісної послідовності стадій репаративного остеогенезу, а модулюють швидкість і амплітуду їх проходження.

Метод головних компонент (PCA) підтвердив цю закономірність кількісно: перші дві компоненти пояснили 89,1 % сумарної дисперсії ($PC1 = 69,9$ %; $PC2 = 19,2$ %), при цьому $PC1$ інтерпретується як єдина інтегральна вісь «інтенсивність резорбції $\leftrightarrow$ інтенсивність формування» з протилежно спрямованими навантаженнями маркерів резорбції (CTX-I, TRAP-5b, RANKL, склеростин) і формування ($P1NP$, BALP, остеокальцин, OPG).

Обговорення. Кінетика маркерів кісткового ремоделювання, яку ми отримали, в групі контролю узгоджується з даними A. Moghaddam та співавт. [6], що на клінічному матеріалі показали як уповільнена консолидація перелому асоціюється зі стійким, тривалим підвищенням маркера резорбції CTX у поєднанні з відсутністю адекватного підйому маркерів формування; аналогічний висновок сформульовано в огляді G. Cox та співавт. [7]. Уповільнена динаміка в групі без колагену узгоджується з концепцією, викладеною в огляді P. H. de Azambuja Carvalho та співавт. [8], згідно з якою мінералізовані (депротейнізовані) ксеногенні кісткові матеріали здатні забезпечувати лише остеокондукцію, тоді як остеоіндуктивний потенціал притаманний саме органіч-

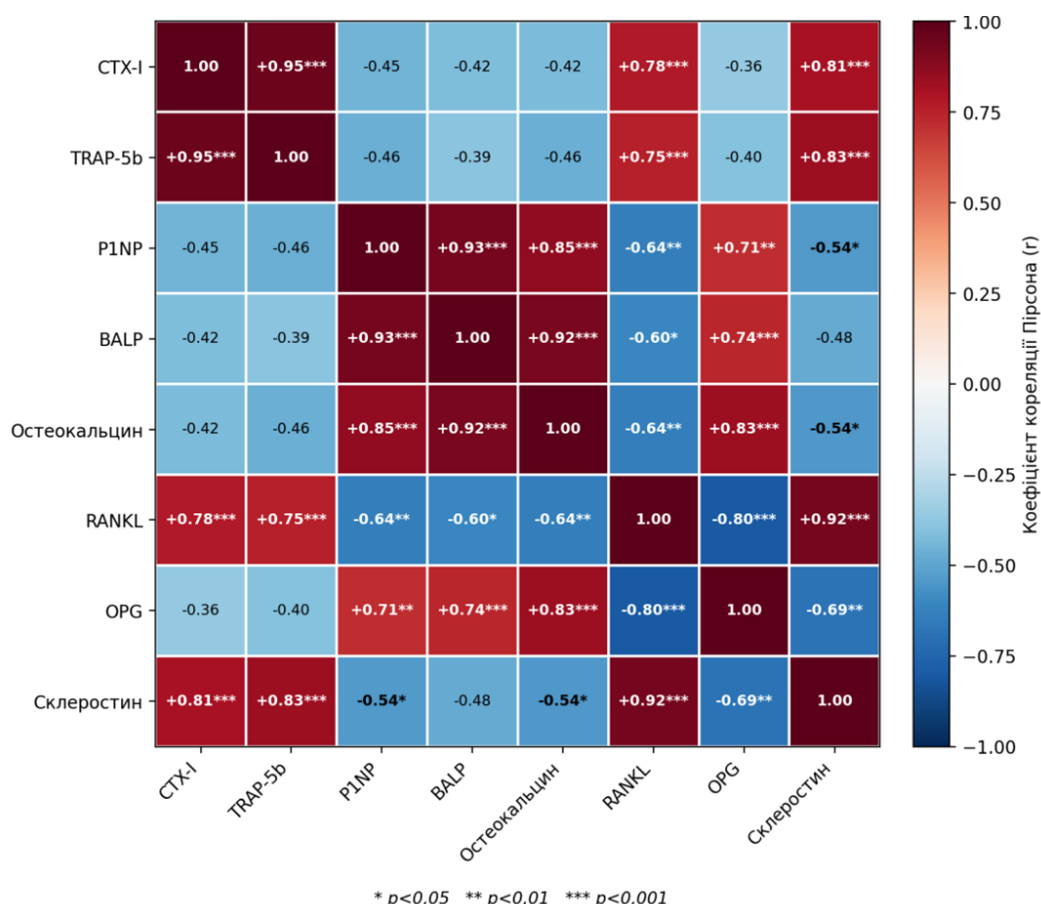


Рис. 6. Кореляційна матриця маркерів кісткового ремоделювання (коефіцієнти Пірсона).

ним компонентам трансплантата; подібний механізм фіброзної інкапсуляції описано в узагальненні щодо молекулярних патернів, асоційованих із кістковими трансплантатами [9].

Хемотаксично-ангіогенна роль колагенового компонента, встановлена в нашому дослідженні, узгоджується з даними Н. Bretschneider та співавт. [10], які на моделі мінералізованих колагенових скафолдів показали, що саме колагенова складова визначає хемотаксичний і ангіогенний потенціал імплантату вже в перші доби після операції. Провідна роль остеоіндуктивного механізму ДКМ підтверджується класичною концепцією М. R. Urist [11] щодо вивільнення кісткових морфогенетичних білків із демінералізованого матриксу, а найбільш ранній підйом маркерів формування, який ми встановили, узгоджується з результатами А. Al Qabbani та співавт. [12], які на моделі критичного дефекту черепа щурів зафіксували вірогідно вищі рівні остеогенних маркерів у групі демінералізованих кісткових гранул. Разом з тим ефективність ДКМ у літературі описується не завжди однозначно позитивно: за даними дослідження на моделі критичного дефекту стегнової

кістки щура [13] застосування ДКМ без додаткового введення екзогенного BMP-2 не забезпечило вірогідного загоєння дефекту, що підкреслює залежність остеоіндуктивної ефективності ДКМ від збереженого вмісту активних морфогенетичних білків у конкретному препараті. Кількісна провідна роль осі RANKL/OPG, яку ми встановили, узгоджується з висновками систематичного огляду М. Tobeiha та співавт. [14], в якому ця вісь визначена як центральний молекулярний перемикач балансу кісткового ремоделювання.

Висновки. 1. Усі досліджені остеопластичні матеріали сприяють активації репаративного остеогенезу, порівняно з некоригованим дефектом, проходячи при цьому єдину послідовність фаз ремоделювання (гостра резорбтивна → перехідна анаболічна → стабілізаційна) і відрізняючись лише швидкістю та амплітудою її проходження.

2. Найвищу остеоіндуктивну ефективність продемонстрував демінералізований кістковий матрикс, який забезпечив найбільш раннє й виражене пригнічення маркерів резорбції (CTX-I на 5 добу – $(0,442 \pm 0,03)$ нг/мл проти $(0,724 \pm 0,05)$ нг/мл у контролі, $p < 0,001$) та найбільш ранній підйом

маркерів формування кістки. Ксеногенний матеріал із колагеновим покриттям демонструє проміжний, але статистично вірогідний остеогенний ефект, реалізований переважно в середньостроковому періоді (14–30 доби); ксеногенний матеріал без колагену забезпечує послідовне, але уповільнене ремоделювання із завершенням до 60 доби.

4. За допомогою методів кореляційного, регресійного, кластерного та факторного аналізів доведено внутрішню біологічну узгодженість панелі з 8 досліджуваними маркерами (89,1 % сумарної дисперсії пояснюють дві головні компоненти) та кількісно обґрунтовано провідну прогностичну роль регуляторної осі RANKL/OPG для маркерів резорбції ($R^2=0,795$) і формування кістки ($R^2=0,698$).

5. За ефективністю стимуляції репаративного остеогенезу в експериментальній моделі досліджені варіанти корекції можна розташувати в такій послідовності: дефект без корекції < матеріал без колагену < матеріал з колагеном < демінералізований кістковий матрикс, що обґрунтовує дифе-

ренційований підхід до вибору остеопластичного матеріалу залежно від очікуваних термінів консолідації дефекту в клінічній практиці травматології, ортопедії та хірургії.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

Джерела фінансування. Не було використано зовнішніх джерел фінансування. Матеріали для дослідження було надано ТОВ «ABM Technology» в межах угоди про наукову співпрацю з Тернопільським національним медичним університетом імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Внесок авторів. Бідзіля Павло – проведення огляду літератури, статистична обробка результатів, написання тексту, аналіз та обговорення результатів. Ковальова Юлія – консультування щодо роботи з остеопластичними матеріалами, аналіз результатів. Процайло Михайло – допомога з проведенням експерименту, описання методики формування. Кліщ Іван – розробка ідеї та дизайну дослідження, формування концепції дослідження.

References

1. Bone grafts and synthetic substitutes in dental applications: a comprehensive review of molecular mechanisms, materials evolution, and clinical perspective. *Front Bioeng Biotechnol.* 2025; 13:1759864. DOI: 10.3389/fbioe.2025.1759864.
2. Yang H, Li B, Qin D, et al. Global, regional, and national burden of fracture of pelvis, 1990–2021: Analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2021. *Frontiers in Public Health.* 2025 Jun.; 18:13:1610604. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1610604.
3. Li C, Lin Q. Global epidemiology, burden, and causes of lower extremity and pelvic fractures in the past 32 years. *Front Public Health.* 2025; 13:1627867. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1627867.
4. Cho J, Song H. Current concepts and applications of bone graft substitutes in orthopedic surgery. *Journal of Musculoskeletal Trauma.* 2025; 38(4):169–77. DOI: 10.12671/jmt.2025.00248.
5. Sergey Veselkov, Olga Samoilova, Nataliya Shaburova, Evgeny Trofimov. High-Temperature Oxidation of High-Entropic Alloys: A Review. *Materials (Basel).* 2021 May 16; 14(10):2595. DOI: 10.3390/ma14102595.
6. Moghaddam A, Müller U, Roth HJ, Wentzensen A, Grützner PA, Zimmermann G. TRACP 5b and CTX as osteological markers of delayed fracture healing. *Injury.* 2011; 42(8):758–64. DOI: 10.1016/j.injury.2011.03.014.
7. Cox G, Einhorn TA, Tzioupis C, Giannoudis PV. Bone-turnover markers in fracture healing. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92(3):329–34. DOI: 10.1302/0301-620x.92b3.22787.
8. Ohrbach R, Sharma S. Behavioral therapy for temporomandibular disorders. *Front Oral Maxillofac Med.* 2021 December 10; 3:37. DOI: 10.21037/fomm-20-65.
9. Brigi C, Aghila Rani KG, Selvakumar B, Hamad M, Abou Neel EA, Samsudin AR.. Decoding biomaterial-associated molecular patterns (BAMPs): influential players in bone graft-related foreign body reactions. *PeerJ.* 2025 Apr.; 22:13:e19299. DOI: 10.7717/peerj.19299.
10. Bretschneider H, Quade M, Lode A, Gelinsky M, Rammelt S, Vater C. Chemotactic and Angiogenic Potential of Mineralized Collagen Scaffolds Functionalized with Naturally Occurring Bioactive Factor Mixtures to Stimulate Bone Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11):5836. DOI: 10.3390/ijms22115836.
11. Ripamonti U, Duarte R, Ferretti C, Reddi A. Osteogenic Competence and Potency of the Bone Induction Principle: Inductive Substrates That Initiate “Bone: Formation by Autoinduction”. *J. of Craniofacial Surgery.* 2022; 33(3): 971–84. DOI: 10.1097/SCS.00000000000008299.
12. Al Qabbani A, Rani KGA, AlKawas S, et al. Evaluation of the osteogenic potential of demineralized and decellularized bovine bone granules following implantation in rat calvaria critical-size defect model. *PLoS One.* 2023; 18(12):e0294291. DOI: 10.1371/journal.pone.0294291.
13. Fassbender M, Minkwitz S, Thiele M, Wildemann B. Efficacy of two different demineralised bone matrix grafts to promote bone healing in a critical-size-defect: a radiological, histological and histomorphometric study in rat femurs. *Int Orthop.* 2014 Sep.; 38(9):1963–9. DOI: 10.1007/s00264-014-2321-2.
14. Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, Jafarnejad S. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. *Biomed Res Int.* 2020 Feb.; 19:2020:6910312. DOI: 10.1155/2020/6910312.

Надійшла до редакції / Received for editorial office on: 24.07.2026

Прийнята після рецензування / Accepted after review on: 10.08.2026

Подана до друку / Submitted for printing on: 27.08.2026

Електронна адреса для листування: bidzilya@tdmu.edu.ua

Pavlo Bidzilya, Yuliia Kovalova, Mykhailo Protsaylo, Ivan Klishch

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²National Technical University "Dnipro Polytechnic", Dnipro, Ukraine

Comparative evaluation of the efficiency of osteoplastic materials in the reparative regeneration of an experimental punch defect of the femoral bone

The aim of the work: to establish and compare the effectiveness of a non-collagen xenogeneic bone material, a collagen-coated xenogeneic bone material, and demineralized bone matrix in stimulating reparative osteogenesis in a rat femoral perforated bone defect model, based on a comprehensive histomorphological, radiological, and biochemical assessment.

Materials and Methods. A standard 3-mm perforated femoral defect was created in rats under thiopental-sodium anesthesia. Animals were divided into 4 groups (n=10 per group per time point): 1 – uncorrected defect (control); 2 – xenogeneic material without collagen; 3 – xenogeneic material with collagen; 4 – demineralized bone matrix (DBM). Animals were euthanized on days 5, 14, 30, and 60. Light microscopy, radiography, and ELISA determination of 8 serum bone remodeling markers (CTX-I, TRAP-5b, P1NP, BALP, osteocalcin, RANKL, OPG, sclerostin) were performed. Statistical analysis (Student's t-test, Pearson correlation, multiple regression, hierarchical clustering, principal component analysis) was carried out in STATISTICA 10.0.

Results. All investigated materials were shown to pass through a single sequence of remodeling phases (acute resorptive → transitional anabolic → stabilization), differing only in the rate and amplitude of progression. DBM provided the earliest and most stable morphological maturation of the regenerate at all time points (day-5 CTX-I reduced to (0.442 ± 0.03) ng/mL vs (0.724 ± 0.05) ng/mL in controls, $t=4.84$; $p<0.001$); the collagen-containing material demonstrated the most dynamic osteogenic effect in the medium term (days 14–30); the collagen-free material showed consistent but slower remodeling completed by day 60. PCA demonstrated that 89.1% of total variance in the 8 markers was explained by two principal components reflecting a single resorption–formation axis; multiple regression confirmed the leading predictive role of the RANKL/OPG axis for resorption ($R^2=0.795$) and formation markers ($R^2=0.698$).

Conclusions. The effectiveness of stimulating reparative osteogenesis in the studied model increases in the sequence: uncorrected defect < material without collagen < material with collagen < demineralized bone matrix. These findings support a differentiated approach to selecting an osteoplastic material depending on the expected timeframe of defect consolidation.

Key words: reparative osteogenesis; bone defect; osteoplastic materials; demineralized bone matrix; collagen; RANKL; OPG; sclerostin; bone remodeling markers.

Відомості про авторів

Бідзіля Павло – аспірант кафедри функціональної і лабораторної діагностики закладу вищої освіти, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна, e-mail: bidzilya@tdmu.edu.ua.

Ковальова Юлія – кандидат технічних наук, доцент Національного технічного університету «Дніпровська політехніка», Дніпро, Україна, e-mail: kovalovaj@abmtechnology.org.

Процайло Михайло – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією закладу вищої освіти, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна, e-mail: protsaylo@tdmu.edu.ua.

Кліщ Іван – доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією закладу вищої освіти, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна, e-mail: klishch@tdmu.edu.ua.

Information about the authors

Pavlo Bidzilya – PhD Student, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine, e-mail: bidzilya@tdmu.edu.ua.

Yuliia Kovalova – PhD (Technical Sciences), Associate Professor, National Technical University "Dnipro Polytechnic". E-mail: kovalovaj@abmtechnology.org.

Mykhailo Protsaylo – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatric Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine, e-mail: protsaylo@tdmu.edu.ua.

Ivan Klishch – DSc (Biological Sciences), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine, e-mail: klishch@tdmu.edu.ua.