

ФИЗИОЛОГИЯ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ

РЕАКЦИЯ ТКАНЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИМПЛАНТАТОВ
С БИОАКТИВНЫМ ПОКРЫТИЕМ

© Н. А. Кононович, А. В. Попков, А. Л. Шастов, Д. А. Попков

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия»
им. акад. Г. А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган, Россия
E-mail: n.a.kononovich@mail.ru

У взрослых собак поднадкостнично устанавливали имплантаты из титанового сплава Ti6Al 4V, покрытые гидроксиапатитным слоем, нанесенным тремя разными технологиями (опытные группы, $n = 15$). В контрольной группе имплантаты были без покрытия ($n = 5$). Изучали локально температурную реакцию тканей и особенности кровоснабжения. Определили, что CaP покрытия, сформированные на подложке из титановых сплавов, обладают высокой степенью биосовместимости в отношении окружающих мягких тканей. При их использовании происходит повышение местной температуры в результате усиления кровоснабжения, что в определенной степени зависит от способа нанесения гидроксиапатита.

Ключевые слова: эксперимент, собака, имплантат, титан, гидроксиапатит, температура, кровообращение.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 103. № 12. С. 1361—1369. 2017

N. A. Kononovich, A. V. Popkov, A. L. Shastov, D. A. Popkov. TISSUE RESPONSE WHEN USING IMPLANTS WITH BIOACTIVE COATING. Russian Ilizarov Scientific Center Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia; e-mail: n.a.kononovich@mail.ru.

The authors performed subperiosteal insertion of Ti6Al 4V implants made of titanium alloy and coated with hydroxyapatite layer applied by three different technologies in adult dogs (experimental groups, $n = 15$). The implants of the control group were free of the coating ($n = 5$). The temperature response of tissues and blood supply characteristics were studied locally. As the authors revealed, CaP coatings formed on the substrate of titanium alloys had a high degree of biocompatibility with respect to the surrounding soft tissues. When they were used the local temperature rose as a result of blood supply increase, and that depended on the method of hydroxyapatite applying to a certain extent.

Key words: experiment, dog, implant, titanium, hydroxyapatite, temperature, blood circulation.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 103. N 12. P. 1361—1369. 2017

В настоящее время в медицине одним из актуальных направлений помощи больным с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата является поиск новых технологий, основанных на использовании имплантатов с биоактивным покрытием [4, 15].

Известно, что для изготовления различного рода имплантатов чаще используют кобальто-хромовые, хромоникелиевые сплавы, нержавеющей стали, титан,

цирконий и другие металлы. Вместе с тем есть сведения о том, что некоторые из них, несмотря на достаточную прочность и высокий модуль упругости, токсичны для окружающих мягких тканей и нередко являются причиной возникновения металлозов, различного рода воспалительных и аллергических реакций. Одним из биоинертных материалов в отношении окружающих тканей считается титан, имеющий достаточную удельную прочность и исключительно высокую коррозионную стойкость. Однако более высокими прочностными характеристиками и лучшей пластичностью обладают титановые сплавы, в связи с этим использование последних является предпочтительней. Несмотря на то что применение изделий из титана и его сплавов более безопасно для организма пациента, не исключен риск появления местной воспалительной реакции в области контакта их поверхности с тканями [6, 11]. Для предотвращения либо уменьшения степени негативного влияния на биологические структуры, а также с целью повышения остеоинтеграционных свойств на поверхность имплантатов наносят покрытия из биосовместимых веществ. К их числу можно отнести наноструктурированную керамику, карбиносодержащие биоуглеродные соединения, покрытия нитридами титана и гафния, алмазоподобные нанопокртия и многие другие [2, 5, 9, 21].

Для обеспечения лучшей остеоинтеграции, а соответственно прочности фиксации имплантата с костью его поверхность должна обладать остеоиндуктивными свойствами. В этом плане наиболее перспективным является гидроксиапатит, который имеет наилучшее сходство с химическим составом костной ткани, обладает адгезивной способностью как в отношении клеточных культур, так и прочих веществ, включая лекарственные, и способствует повышению остеогенной активности [14, 19, 20, 22]. При этом степень последней может зависеть от способа нанесения биоактивного слоя [10, 18].

Основная цель данного исследования заключалась в определении местной реакции тканей в области имплантации пластин из титанового сплава с биоактивным покрытием, нанесенным разными технологиями.

МЕТОДИКА

Выполнили экспериментальное исследование на взрослых беспородных собаках обоего пола. Использовали клинически здоровых животных в возрасте 1.5—2 лет со средней массой тела 13.6 ± 2.3 кг, которые были разделены на 4 группы (3 опытных и 1 контрольная). Во всех случаях в условиях операционной наркотизированному животному с медиальной поверхности диафиза большеберцовых костей поднадкостнично помещали пластины со сквозными отверстиями (300—500 мкм) размером 2.0×1.0 см и толщиной 1.0 мм, выполненные из титанового сплава Ti6Al 4V.

В опытных группах пластины имели гидроксиапатитное напыление. В группе 1 ($n = 5$) в качестве способа нанесения покрытия был применен метод микродугового оксидирования (КФ МДО), толщина покрытия 40 мкм. В группе 2 ($n = 5$) биоактивное напыление было нанесено методом высокочастотного магнетронного распыления (КФ ВЧМР), толщина покрытия 1.5 мкм. В группе 3 ($n = 5$) применяли пластины, на поверхность которых был нанесен полимерный композит на основе фторуглеродного пластика, наполненного мелкодисперсными фосфатами кальция (PL+CaP), толщина покрытия 100 мкм. В контрольной группе ($n = 5$) использовали пластины без биоактивного покрытия. Тестируемые образцы были изготовлены на базе ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Для достижения цели проводили физиологическое обследование области имплантации изделий в периоды: перед операцией (контрольная точка Д0), через 7 суток (контрольная точка Д1), 14 суток (контрольная точка Д2), 21 сутки (контрольная точка Д3) и 28 суток (контрольная точка Д4) после оперативного вме-

шательства. Локально оценивали состояние покровных тканей. Показания снимали с участков, освобожденных от шерстного покрова. При выборе основных периодов обследования руководствовались регламентирующими стандартами ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009.

Физиологическое обследование включало в себя поверхностную термометрию, а также фотоплетизмографическое исследование (ФПГ). Для этого использовали реограф-полианализатор РГПА-6/12 «РЕАН-ПОЛИ» (НПКФ «МЕДИКОМ-МТД», Россия) и входящие в комплект принадлежности.

Температуру покровных тканей регистрировали непрерывно в течение 3 мин с помощью контактного температурного датчика ДТ-3.

ФПГ исследование выполняли в течение 60 с датчиком ФПГ-2. Вязкоупругие свойства артерий крупного, среднего и мелкого калибра оценивали по степени изменения максимальной скорости быстрого кровенаполнения (МСБКН, Ом/с) и средней скорости медленного кровенаполнения (ССМКН, Ом/с). Для оценки венозного оттока анализировали изменение диастолического индекса (ДСИ, %).

Дополнительно оценивали общее состояние животных, характер потребления корма и воды, отмечали наличие либо отсутствие неврологических и инфекционных осложнений. Измеряли общую температуру тела при помощи ртутного термометра.

В качестве физиологической нормы, которую принимали за 100 %, использовали результаты, полученные перед операцией, а также данные от 15 клинически здоровых (интактных) животных соответствующего возраста.

Исследования проводили в утренние часы перед первым кормлением. Температура воздуха в помещении во время проведения обследования составляла 28.8 ± 0.1 °С.

Полученные количественные данные подвергали статистической обработке с использованием программы AtteStat 13.1 (Россия). Определяли средние значения (М) и стандартное отклонение (SD). Использовали критерии Стьюдента и Вилкоксона для независимых выборок. Различия показателей считали достоверными при $p \leq 0.05$.

До начала исследований было получено одобрение Комитета по этике ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова» на их выполнение.

Исследование проведено в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При клиническом обследовании животных во всех случаях на протяжении эксперимента изменений общего состояния, отклонения в потреблении корма и воды выявлено не было. Не было зарегистрировано осложнений неврологического и инфекционного характера, а также гибели животных. Во всех группах не определяли достоверные изменения общей температуры тела животных. Опорная функция конечности была сохранена. При визуальной оценке состояния мягких тканей в проекции имплантации тестируемых материалов определили, что процессы эпителизации раневых поверхностей в области швов протекали без особенностей. Признаков септического воспаления, гематомы и очагов некроза выявлено не было. Швы снимали в общепринятые сроки (7—10-е сутки после оперативного вмешательства).

При изучении температурных данных области планируемого оперативного вмешательства выявили, что эти значения у интактных животных и экспериментальных собак варьировали в диапазоне 30.06 — 33.27 °С и в среднем составляли 31.43 ± 1.15 °С.

При изучении динамики температурной реакции покровных тканей в проекции имплантации наблюдали ее однонаправленные изменения.

Результаты исследования показали, что во всех случаях через 7 суток (Д1) после операции происходило достоверное ($p = 0.03$) повышение температурных значений более чем на $2.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ по отношению к норме. Подобный эффект был сильнее выражен в опытных группах. При этом в группе 1, когда использовали напыление КФ МДО, температура тканей в зоне расположения имплантатов была выше в среднем на $0.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($p = 0.06$) и $0.36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($p = 0.08$) по сравнению с аналогичными значениями при использовании метода КФ ВЧМР и полимерного композита соответственно (группы 2 и 3).

К 14-м суткам эксперимента (Д2) в группах 1, 2 и 3 продолжалось равномерное заметное повышение локальной температуры, значения которой между собой достоверных различий не имели. В этот период разница показателей по отношению к норме составляла в среднем $3.47 \pm 0.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($p = 0.002$), по сравнению с контролем — $1.29 \pm 0.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($p = 0.03$). У животных контрольной группы температура тканей соответствовала предыдущему периоду обследования.

В период Д3 во всех группах регистрировали понижение изучаемого показателя, значения которого между собой достоверно не отличались и были выше нормы на $1.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($p = 0.03$). В опытных группах разница локальной температуры по отношению к предыдущему сроку обследования была сильнее выражена и составляла $1.7 \pm 0.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($p = 0.03$), тогда как у животных контрольной группы достоверных отличий с периодом Д2 не имела. К окончанию эксперимента (контрольная точка Д4) во всех группах температура тканей в проекции имплантации снижалась до нормальных значений. Динамика температурной реакции в проекции имплантации тестируемых образцов представлена на рис. 1.

При изучении особенностей кровообращения в покровных тканях у животных опытных групп были определены однотипные изменения вязкоупругих свойств сосудов артериального русла. В этих случаях на этапе Д1 регистрировали увеличение кровенаполнения тканей. Параметр МСБКН повышался в группе 1 в 1.5 раза ($p = 0.025$), в группе 3 — в 1.3 раза ($p = 0.05$), в группе 2 — значения данного показателя варьировали в диапазоне верхней границы нормы. ССМКН во всех опытных группах превышал нормальные значения в 1.5 раза ($p = 0.05$). В период Д2 кровенаполнение тканей в проекции имплантации продолжало увеличиваться, однако достоверных отличий с предыдущим периодом обследования не имело. Значения МСБКН между собой не отличались и превышали норму в 1.6 раза ($p = 0.025$). Аналогично изменялся параметр ССМКН ($p = 0.03$).

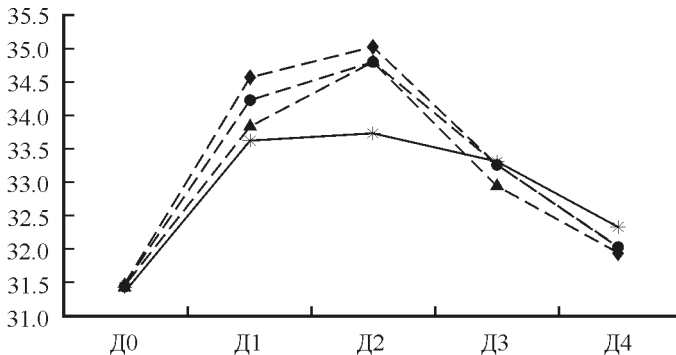


Рис. 1. Динамика температурной реакции тканей в проекции имплантации ($^{\circ}\text{C}$).

Контроль — сплошная линия; опыт — пунктирная линия; квадратный маркер — КФ МДО; треугольный маркер — КФ ВЧМР, круглый маркер — PL+CaP, норма — Д0, срок эксперимента 7 суток — Д1, срок эксперимента 14 суток — Д2, срок эксперимента 21 сутки — Д3, срок эксперимента 28 суток — Д4.

Максимальные значения изучаемых параметров в опытных группах регистрировали через 21 сутки после оперативного вмешательства (контрольная точка Д3). На данном этапе показатель МСБКН в группах достоверно между собой не отличался и был больше нормы в 1.9 раза ($p = 0.02$). ССМКН в группах 1 и 3 увеличивался по отношению к предыдущему сроку обследования в 1.6 раза ($p = 0.04$), а у животных группы 2 — в 2.0 раза ($p = 0.02$).

К окончанию эксперимента (контрольная точка Д4) во всех опытных группах происходило уменьшение величины кровенаполнения сосудов, обеспечивающих кровообращение в области имплантации, по отношению к предыдущему периоду обследования. Однако значения МСБКН сохранялись повышенными по сравнению с нормой и соответствовали этапу Д2. ССМКН достоверных различий по отношению к нормальному уровню не имел ($p = 0.4$).

У животных контрольной группы через 7 суток после операции (контрольная точка Д1) параметр МСБКН был снижен в 1.5 раза, ССМКН — в 1.4 раза, но эти изменения по сравнению с нормой были недостоверны ($p = 0.06 / p = 0.07$). Первые значимые различия были определены на этапе Д2, когда оба изучаемых параметра уменьшались в 2 раза ($p = 0.04$). Минимальная величина кровенаполнения сосудов была зарегистрирована через 21 сутки эксперимента (Д3). В этот период по сравнению с нормальными значениями МСБКН понижалась в 3.6 ($p = 0.02$) раза, а ССМКН — в 6 раз ($p = 0.02$). К окончанию опыта (Д4) появлялась тенденция к улучшению вязкоупругих свойств сосудов артериального русла. Однако сохранялись выраженные достоверные различия МСБКН по отношению к норме в сторону уменьшения. Параметр ССМКН в этот период нормализовался.

При оценке особенностей венозного оттока в проекции имплантации наблюдали его однотипные изменения во всех экспериментальных группах, что было сильнее выражено на этапе Д1. В этот период у животных групп 1, 3 и контрольной определяли достоверное повышение параметра ДСИ в 1.9 раза ($p = 0.05$) по отношению к норме. В группе 2 этот показатель был увеличен в 3.4 раза ($p = 0.03$). Во всех случаях подобного рода изменения расценивали как затруднение венозного оттока.

На этапе Д2 по сравнению с предыдущим обследованием параметр ДСИ снижался в группах 3 и контрольной на 29 %; в группе 1 — на 52.5 % ($p = 0.04$), достигая при этом нормальных значений; в группе 2 уменьшался на 38 % ($p = 0.05$), но был выше дооперационного уровня ($p = 0.05$). В период Д3 во всех опытных группах ДСИ нормализовался и не изменялся до окончания эксперимента.

В контрольной группе на этапе Д3 регистрировали незначительное увеличение ДСИ до верхней границы нормальных значений, а в период Д4 происходила его нормализация. Динамика изменения кровообращения в проекции имплантации представлена на рис. 2—4.

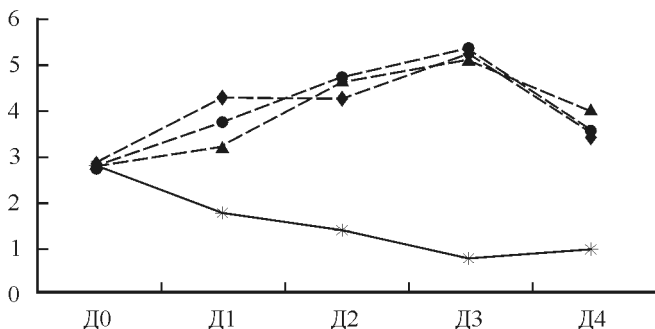


Рис. 2 Динамика скорости кровенаполнения артерий крупного калибра (МСБКН, Ом/с).

Обозначения те же, что и на рис. 1.

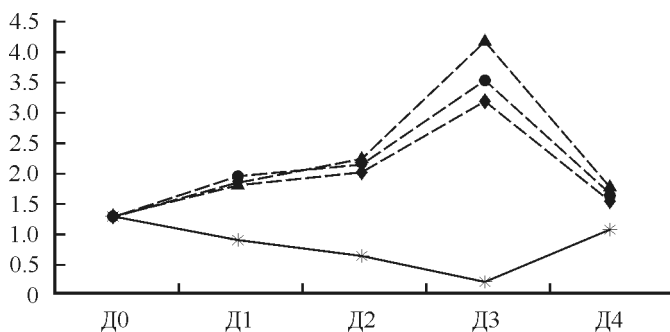


Рис. 3. Динамика скорости кровенаполнения артерий среднего и мелкого калибра (ССМКН, Ом/с).

Обозначения те же, что и на рис. 1.

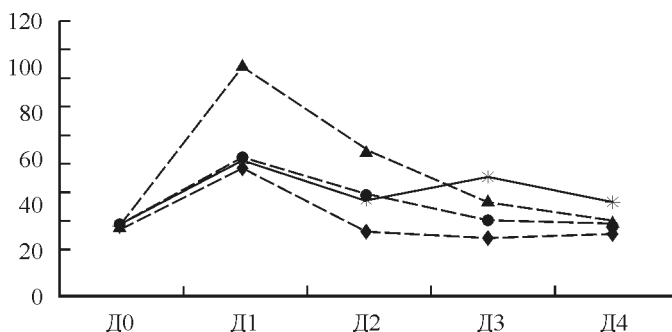


Рис. 4. Динамика венозного оттока (ДСИ, %).

Обозначения те же, что и на рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате выполненного исследования была определена местная реакция мягких тканей на материалы, имплантируемые под надкостницу большеберцовой кости собаки. В качестве тестируемых образцов использовали пористые наконечные пластины толщиной 1.0 мм из титанового сплава Ti6Al 4V, покрытые биологически активным гидроксипатитным напылением. Для нанесения покрытия в зависимости от выделенных групп использовали методы микродугового оксидирования, высокочастотного магнетронного распыления, а также в одной из групп применяли кальцийфосфатный полимерный композит. Для сравнения в контрольной группе использовали пластины без напыления.

Известно, что кальцийфосфатные покрытия, сформированные на титановой подложке, не вызывают иммунотоксических реакций, являясь практически биоинертными. В экспериментах *in vivo* (на мелких лабораторных грызунах) не было отмечено изменения поведенческих реакций животных, а также местной воспалительной реакции мягких тканей [3, 8, 12].

Нами также в случаях применения пластин как с биоактивным CaP слоем, так и без напыления не было зарегистрировано нарушений общего состояния и гибели животных. Сохранялась опорная функция опытной конечности. В проекции имплантации при визуальной оценке патологических изменений мягких тканей не наблюдали.

Вместе с тем выявили некоторые особенности местной температурной реакции и динамику изменения вязкоупругих свойств сосудов в зависимости от способа нанесения биоактивного покрытия и в случаях его отсутствия. При этом различия реакции мягких тканей между группами, в которых тестировали пластины с СаР напылением, регистрировали в ранние сроки эксперимента.

Анализ полученных результатов показал, что в ранний послеоперационный период (7 суток) независимо от физико-химических свойств поверхности используемых имплантатов температура тканей в области их расположения резко повышалась (более чем на 2.0 °С), сильнее в группах с гидроксиапатитным покрытием. В этот период у животных опытных групп локально регистрировали увеличение притока крови, обусловленное повышением тонуса сосудов артериального русла. По всей видимости, состояние умеренной вазоконстрикции было связано с повышенной концентрацией ионов Са⁺⁺ в области имплантации [13], которые освобождались с поверхности пластин и тем самым оказывали воздействие на сосудистую стенку. При этом локально более повышенную температурную реакцию и усиленный кровоток отмечали в группах с КФ МДО и PL+СаР. Эти покрытия имеют большую толщину и обеспечивают сильнее выраженные адгезивные, остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства в сравнении с КФ ВЧМР, что подтверждают результаты ранее выполненных исследований, при внутрикостном расположении имплантатов с аналогичными покрытиями [7, 17]. Предположение о возможной зависимости биологического ответа тканей от вида гидроксиапатитного напыления выдвинуто и другими авторами [16].

В наших исследованиях при использовании пластин без биоактивного напыления через 7 суток после имплантации скорость кровенаполнения артерий, напротив, уменьшалась. Возможно, это было связано с действием вазодилататоров, которые в поврежденных тканях образуются при активации тучных клеток, лейкоцитов, эндотелиоцитов и других клеток [1].

Во всех группах на этом сроке опыта был затруднен венозный отток, нормализация которого происходила раньше в группах с КФ МДО и полимерным покрытием.

Через 2 недели эксперимента в случаях с применением биоактивных пластин регистрировали наиболее значимые изменения местной температуры тканей в сторону увеличения (более чем на 3.0 °С по отношению к норме, более чем на 1.0 °С по сравнению с контролем).

Во всех группах температурная реакция нормализовалась к 28-м суткам опыта. Однако в этот период у животных, которым имплантировали изделия с СаР напылением, кровоток в тканях сохранялся усиленным на фоне нормального венозного оттока, но выраженной зависимости данных изменений от способа нанесения покрытия по окончании эксперимента не выявили.

При использовании пластин без покрытия скорость кровенаполнения сосудов снижалась, минимальные значения отмечали через 3 недели опыта. К его окончанию появлялась тенденция к улучшению, вместе с тем тонус сосудов в этот период еще не восстанавливался.

Таким образом, результаты выполненного исследования подтверждают данные, полученные другими авторами, и свидетельствуют о том, что СаР покрытия, сформированные на подложке из титановых сплавов, обладают высокой степенью биосовместимости в отношении окружающих мягких тканей. Поднадкостничное расположение таких имплантатов сопровождается повышением местной температуры, обусловленное усилением кровообращения и ранней нормализацией венозного оттока по сравнению с изделиями без биоактивного напыления. Зависимость реакции тканей от технологии нанесения биоактивного слоя проявляется в первые 7 суток после операции. В этот период кровоток усиливается в большей степени при использовании способов, позволяющих сформировать более толстый рельефный слой СаР. К последним относится микродуговое оксидирование либо вариант нанесения полимерного композитного слоя на основе

фторуглеродного пластика, наполненного мелкодисперсными фосфатами кальция. Тонкое и гладкое CaP покрытие, полученное высокочастотным магнетронным распылением, также способствует ускорению притока крови к окружающим тканям, но на ранних этапах в несколько меньшей степени, при этом позднее нормализуется венозный отток.

Полученные данные в последующем могут быть использованы как дополнительные при изучении степени эффективности биологически активных покрытий, обладающих различными физико-химическими свойствами и предназначенных для нанесения на изделия медицинского назначения.

Данное исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ «Установление закономерностей остеointеграции медицинских имплантатов на основе аддитивного производства с биоактивным покрытием», соглашение № 16-17-00176 в рамках задачи по выявлению оптимальной пористости и топографии поверхности для адгезии биоактивного покрытия на основе гидроксипатита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] *Власов Т. Д.* Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. Часть 2. 4: 68—73. 2002.

[2] *Изосимова А. Э., Шакирова Ф. В., Ахтямов И. Ф., Гатина Э. Б.* Морфофункциональные изменения в параоссальных тканях и паренхиматозных органах при интрамедуллярном остеосинтезе имплантатами с покрытием нитридами титана и гафния. Ученые записки КГАВМ. 219: 175—179. 2014.

[3] *Каменчук Я. А., Зеличенко Е. А., Гузев В. В., Шашкин А. Б., Хлусов И. А., Зайцев К. В.* Определение физико-химических характеристик и биоактивности in vitro композитного Ca-P / хитозанового покрытия, полученного методом электрохимического осаждения. Химия в интересах устойчивого развития. 18: 577—582. 2010.

[4] *Котельников Г. П., Миронов С. П.* Травматология. Национальное руководство. М. ГЭОТАР-Медиа. 2008.

[5] *Макарова Э. Б., Захаров Ю. М., Рубштейн А. П., Исайкин А. И.* Особенности метаболических процессов в костной ткани при использовании композитных имплантатов из пористого титана с алмазоподобным нанопокрытием. Гений ортопедии. 4: 111—116. 2011.

[6] *Мухаметов Ф. Ф., Вагапова В. Ш., Латыш В. В., Мухаметов У. Ф., Рыбалко Д. Ю., Салимгареева Г. Х.* Экспериментально-морфологическое исследование эффективности применения титана с наноструктурой в качестве имплантатов для ортопедии и травматологии. Вестн. травматологии и ортопедии. 4: 78—83. 2008.

[7] *Попков А. В., Попков Д. А., Кононович Н. А., Горбач Е. Н., Твердохлебов С. И.* Возможности остеогенной активности интрамедуллярных имплантатов в зависимости от технологии нанесения кальций-фосфатного покрытия (экспериментальное исследование). Успехи соврем. естествознания. 5: 142—145. 2015.

[8] *Сабодашевский В. В., Машков Г. И., Нетьелько Г. И., Зайцева М. Ю.* Экспериментальное исследование влияния различных видов напыления на качество фиксации имплантируемых в кость титановых образцов. Травматология и ортопедия России. 2: 44—47. 2003.

[9] *Салеев Р. А., Федорова Н. С.* Гистологическая реакция костной ткани на кобальтохромовый сплав с карбиносодержащим покрытием. Институт стоматологии. 4(37): 124—125. 2007.

[10] *Сурменева М. А., Сурменев Р. А., Хлусов И. А., Пичугин В. Ф., Конищев М. Е., Энгле М.* Кальцийфосфатные покрытия, созданные методом вч-магнетронного распыления гидроксипатита: остеогенный потенциал in vitro и in vivo. Известия Том. политех. ун-та. 317(2): 101—106. 2010.

[11] *Трубин В. В., Лиштван С. П., Мансуров Р. Р., Матвеев Р. С., Карышев П. Б., Сапожников С. П.* Реакция мягких тканей на введение имплантатов из различных металлов. Вестн. РУДН. Серия Медицина. 4: 112—115. 2009.

[12] Хлусов И. А., Сурменева М. А., Сурменев Р. А., Рязанцева Н. В., Савельева О. Е., Иванова А. А., Прохоренко Т. С., Таширева Л. А., Дворниченко М. В., Пичугин В. Ф. Клеточно-молекулярные аспекты иммунологической совместимости имплантатов с наноструктурным кальций-фосфатным покрытием. Бюл. Сибирской медицины. 4: 78—85. 2012.

[13] Barrère F., van der Valk C. M., Dalmeijer R. A., Meijer G., van Blitterswijk C. A., de Groot K., Layrolle P. Osteogenicity of octacalcium phosphate coatings applied on porous metal implants. J. Biomed. Mater. Res. A. 66(4): 779—788. 2003.

[14] Fujibayashi S., Neo M., Kim H. M., Kokubo T., Nakamura T. Osteoinduction of porous bioactive titanium metal. Biomaterials. 25: 443—450. 2004.

[15] Helfet D. L., Haas N. P., Schatzker J., Matter P., Moser R., Hanson B. AO philosophy and principles of fracture management: its evolution and evaluation. J. Bone Joint Surg. Am. 85(6): 1156—1160. 2003.

[16] Overgaard S., Søballe K., Lind M., Bünger C. Resorption of hydroxyapatite and fluorapatite coatings in man: an experimental study in trabecular bone. J. Bone Joint Surg. 79-B(4): 654—659. 1997.

[17] Popkov A. V., Gorbach E. N., Kononovich N. A., Popkov D. A., Tverdokhlebov S. I., Shesterikov E. V. Bioactivity and osteointegration of hydroxyapatite-coated stainless steel and titanium wires used for intramedullary osteosynthesis. Strateg. Trauma Limb. Reconstr. Apr 6. doi: 10.1007/s11751-017-0282-x. 2017.

[18] Tverdokhlebov S. I., Bolbasov E. N., Shesterikov E. V., Malchikhina A. I., Novikov V. A., Anissimov Y. G. Research of the surface properties of the thermoplastic copolymer of Vinylidene Fluoride and Tetrafluoroethylene modified with radio-frequency magnetron sputtering for medical application. Applied Surface Sci. 263: 187—194. 2012.

[19] Qi C., Zhu Y. J., Lu B. Q., Zhao X. Y., Zhao J., Chen F., Wu J. Hydroxyapatite hierarchically nanostructured porous hollow microspheres: rapid, sustainable microwave-hydrothermal synthesis by using creatine phosphate as an organic phosphorus source and application in drug delivery and protein adsorption. Chemistry. 19(17): 5332—5341. 2013.

[20] Wei-Lin Yu, Tuan-Wei Sun, Chao Qi, Hua-Kun Zhao, Zhen-Yu Ding, Zhi-Wang Zhang, Ben-Ben Sun, Ji Shen, Feng Chen, Ying-Jie Zhu, Dao-Yun Chen, Yao-Hua He. Enhanced osteogenesis and angiogenesis by mesoporous hydroxyapatite microspheres-derived simvastatin sustained release system for superior bone regeneration. Sci. Rep. 7: 44129. 2017.

[21] Yao Chen, Tapas Laha, Kantesh Balani, Arvind Agarwa. Nanomechanical properties of hafnium nitride coating. Scripta Materialia. 58: 1121—1124. 2008.

[22] Yu M., Zhou K., Li Z., Zhang D. Preparation, characterization and in vitro gentamicin release of porous HA microspheres. Mater. Sci. Eng. Mater. Biol. Appl. 45: 306—312. 2014.

Поступила 24 VII 2017
После доработки 30 X 2017