

## Научная статья

УДК 616.718.5-77:615.461]-092.9

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-5-677-686>

## Влияние цинксодержащего кальций-фосфатного покрытия на остеоинтеграцию чрескожных имплантатов для протезирования конечностей

М.В. Стогов<sup>1✉</sup>, А.А. Еманов<sup>1</sup>, В.П. Кузнецов<sup>1,2</sup>, Е.Г. Комарова<sup>3</sup>, Е.Н. Горбач<sup>1</sup>, Е.А. Киреева<sup>1</sup>, Т.В. Толкачева<sup>3</sup>, Ю.П. Шаркеев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

<sup>2</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, Томск, Россия

**Автор, ответственный за переписку:** Максим Валерьевич Стогов, [stogo\\_off@list.ru](mailto:stogo_off@list.ru)

### Аннотация

**Введение.** Повышение интеграции чрескожных имплантатов является важной задачей для их применения в клинической практике.

**Цель работы** — оценка остеоинтеграции титановых чрескожных имплантатов с кальций-фосфатным покрытием, содержащим ионы цинка.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на 12 кроликах-самцах, которым имплантировали оригинальный имплантат в культю большеберцовой кости. После имплантации на кость устанавливали компрессионное устройство, поддерживавшее нагрузку 3,5Н в течение 5 нед. Длительность наблюдения — 26 недель. Животные разбиты на две группы: группа контроля ( $n = 6$ ) — имплантировано изделие без покрытия; опытная группа ( $n = 6$ ) — имплантировано изделие с цинк-замещенным кальций-фосфатным покрытием.

**Результаты.** Выпадение имплантата отмечали в одном случае у животных группы контроля, в опытной группе случаев выпадения имплантатов не отмечено. Выявлено, что весовая концентрация Са и Р во всех зонах костно-имплантационного блока животных опытной группы достоверно превышала аналогичные показатели контрольной группы. В контрольной группе отмечали длительное сохранение высоких значений уровня С-реактивного белка, чего не наблюдали в основной группе.

**Обсуждение.** Комплекс исследований показал, что имплантат с цинксодержащим кальций-фосфатным покрытием имеет признаки улучшенной интеграции в отличие от изделия без покрытия. Отсутствие серьезных нежелательных реакций на тестируемые изделия свидетельствует о приемлемой переносимости и безопасности применения.

**Заключение.** При использовании имплантатов с цинк-модифицированным кальций-фосфатным покрытием обнаружены признаки более эффективной остеоинтеграции по сравнению с изделием без дополнительного покрытия.

**Ключевые слова:** протезирование, чрескожный имплантат, остеоинтеграция, кальций-фосфатное покрытие

**Для цитирования:** Стогов М.В., Еманов А.А., Кузнецов В.П., Комарова Е.Г., Горбач Е.Н., Киреева Е.А., Толкачева Т.В., Шаркеев Ю.П. Влияние цинксодержащего кальций-фосфатного покрытия на остеоинтеграцию чрескожных имплантатов для протезирования конечностей. *Гений ортопедии*. 2024;30(5):677-686. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-5-677-686. EDN: PEBVEG.



## The effect of zinc-containing calcium phosphate coating on the osseointegration of transcutaneous implants for limb prosthetics

M.V. Stogov<sup>1✉</sup>, A.A. Emanov<sup>1</sup>, V.P. Kuznetsov<sup>1,2</sup>, E.G. Komarova<sup>3</sup>, E.N. Gorbach<sup>1</sup>, E.A. Kireeva<sup>1</sup>, T.V. Tolkacheva<sup>3</sup>, Yu.P. Sharkeev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

<sup>2</sup> Ural Federal University named after. the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

**Corresponding author:** Maksim V. Stogov, [stogo\\_off@list.ru](mailto:stogo_off@list.ru)

### Abstract

**Introduction** Increasing the integration of transcutaneous implants is an important goal for their application in clinical practice.

The **purpose** of the work was to evaluate the osseointegration of transcutaneous titanium implants with calcium-phosphate coating containing zinc ions.

**Materials and methods** The studies were performed on 12 male rabbits, who underwent implantation of an original implant into the tibial stump. After implantation, a compression device was installed on the bone, maintaining a load of 3.5 N for 5 weeks. Duration of observation was 26 weeks. The animals were divided into two groups: a control group ( $n = 6$ ) with an implant without coating and an experimental group ( $n = 6$ ) with a zinc-substituted calcium-phosphate coated implant.

**Results** The implant fell out in one case in animals from the control group; no cases of implant loss were noted in the experimental group. It was revealed that the weight concentration of Ca and P in all zones of the bone-implant block of the animals in the experimental group significantly exceeded similar indicators in the control group. In the control group, long-term persistence of high levels of C-reactive protein was noted, which was not observed in the experimental group.

**Discussion** This series of studies has shown that an implant with a zinc-modified calcium-phosphate coating exhibited a more effective integration, in contrast to an uncoated product. The absence of serious adverse reactions to the tested products indicates acceptable tolerability and safety of its use.

**Conclusion** The implants with a zinc-modified calcium-phosphate coating showed signs of more effective osseointegration compared to the product without additional coating.

**Keywords:** prosthetics, transcutaneous implant, osseointegration, calcium-phosphate coating

**For citation:** Stogov MV, Emanov AA, Kuznetsov VP, Komarova EG, Gorbach EN, Kireeva EA, Tolkacheva TV, Sharkeev YuP. The effect of zinc-containing calcium phosphate coating on the osseointegration of transcutaneous implants for limb prosthetics. *Genij Ortopedii*. 2024;30(5):677-686. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-5-677-686

## ВВЕДЕНИЕ

Чрескожное остеointеграционное протезирование является развивающимся методом лечения пациентов с потерей конечностей [1, 2]. К настоящему времени параллельно с двухэтапной технологией протезирования развивается одноэтапная процедура [3, 4], требующая новых решений для улучшения остеointеграции имплантируемой части, т.к. проблема стабильности имплантата в условиях одноэтапного процесса является ключевой [5]. Ранее нами показано, что эффективная остеointеграция чрескожных имплантатов при одноэтапной процедуре может достигаться за счёт применения дополнительных фиксирующих имплантат устройств в совокупности с возможностью этих устройств обеспечивать механическую компрессию имплантата [6]. Другой вариант для реализации одностадийного ускоренного протокола остеointеграции — использование имплантатов типа Press-Fit [7].

Однако такие подходы являются недостаточными для оптимальной остеointеграции имплантатов в условиях одноэтапности процесса. Поэтому возникла необходимость разработки дополнительных технологий, стимулирующих процесс интеграции чрескожных имплантатов, в том числе за счет модификации поверхности имплантируемой части [8, 9]. Так, одним из способов повышения остеointеграции имплантатов является нанесение на его поверхность биоинертного оксидного или биоактивного кальций-фосфатного покрытия [10]. Среди методов нанесения покрытий на имплантаты на основе титана следует выделить метод микродугового оксидирования, который позволяет импрегнировать в состав покрытия дополнительные эссенциальные микроэлементы, обеспечивающие положительные для остеогенеза эффекты. В ряде работ продемонстрировано положительное влияние на остеointеграционные процессы внедрения в состав кальций-фосфатного покрытия ионов цинка, стронция и кремния [11–13].

**Цель работы** — оценка остеointеграции титановых чрескожных имплантатов с кальций-фосфатным покрытием, содержащим ионы цинка.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Изделия.** В работе использованы имплантаты из сплава Ti6Al4V для протезирования культей трубчатых костей [14] (рис. 1, а). На рабочую поверхность имплантата наносили цинксодержащее кальций-фосфатное (КФ) покрытие (Zn-КФ) с помощью метода дугового оксидирования (рис. 1, б). Имплантаты изготавливали из порошка Ti6Al4V со средним размером частиц 23,5 мкм производства фирмы Advanced Powders & Coatings Inc. (Канада) методом селективного лазерного сплавления на 3D-принтере EOS EOSINT M 280 (Германия). Нанесение покрытий на имплантаты проводили на полупромышленной установке Micro-Arc 3.0.

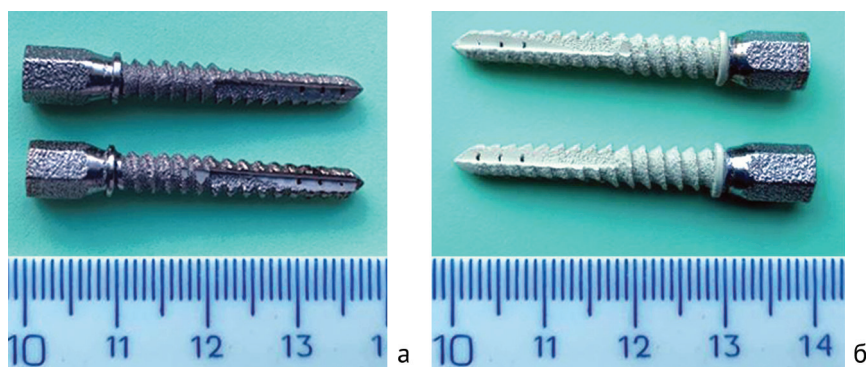


Рис. 1. Внешний вид имплантатов: а — без нанесенного покрытия (контроль); б — с Zn-КФ покрытием (опыт)

Для нанесения покрытий имплантаты погружали в ванну с электролитом. Осаждение покрытий проводили в электролите-суспензии состава (мас. %):  $\text{H}_3\text{PO}_4$  — 27;  $\text{CaCO}_3$  — 7; синтетический цинкзамещенный гидроксипатит (Zn-ГА)  $(\text{Ca}_{10}\text{Zn}_9(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$  — 5; остальное — дистиллированная вода. Zn-ГА в нанокристаллическом состоянии со средним размером зерен 30–50 мкм синтезирован механохимическим методом в Институте химии твердого тела и механохимии СО РАН [15]. Параметры нанесения покрытий: анодное напряжение — 200 В, длительность импульсов — 100 мкс, частота импульсов — 50 Гц, длительность обработки — 5 минут. Толщину покрытий определяли с помощью цифрового микрометра Зубр (точность измерений 1 мкм). Массу покрытий измеряли на аналитических весах CAS CAUX-220 (точность измерений 1 мг). Шероховатость поверхности определяли с помощью контактного «Профилметра-296» по параметру  $R_a$ , как среднеквадратичное отклонение профиля в пределах базовой длины. Масса сформированных на имплантатах покрытий составила  $(29,3 \pm 2,1)$  мг, толщина —  $(33,5 \pm 2,8)$  мкм, шероховатость  $R_a$  —  $(2,3 \pm 0,5)$  мкм (рис. 1, б). Морфология, структура, состав и свойства сформированных покрытий описаны ранее [11, 13].

Все изделия для имплантации поступали в индивидуальных упаковках не стерильными. Перед применением имплантаты проходили стерилизационную обработку в сухожаровом шкафу при температуре 180 °C в течение 1 ч. Максимальный срок хранения изделий перед применением составил 6 мес.

*Дизайн исследований in vivo.* Эксперимент проводили на 12 кроликах-самцах породы шиншилла в возрасте от 8 до 9 мес., средний вес кроликов —  $(3,4 \pm 0,2)$  кг. Всем кроликам осуществляли удаление большеберцовой кости на границе верхней и средней трети. После чего обрабатывали сверлом костномозговой канал, вкручивали имплантат в культю большеберцовой кости. Мягкие ткани послойно ушивали внутренними швами, формировали лоскут из кожи, в котором выполняли отверстие для выхода части имплантата наружу. Далее на кость устанавливали удерживающее компрессионное устройство [16] с протезом из фторопласта. Кость подвергали компрессионной нагрузке 3,5Н в течение 5 нед. Длительность наблюдения — 26 недель. Животные разбиты на две группы: группа 1 ( $n = 6$ ) — животным имплантировали изделие без покрытия (контроль); группа 2 ( $n = 6$ ) — животным имплантировали изделие с цинк-замещенным кальций-фосфатным покрытием (основная группа). Клинический контроль осуществляли во время всего послеоперационного периода. Обращали внимание на состояние животных, термометрию, пульс, дыхание, локальный статус конечности, состояние мягких тканей, а также послеоперационных ран.

*Регулирующие стандарты.* Исследование выполнено в соответствии со стандартами ISO 10993-1-2021. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента риска; ISO 10993-6-2021. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации.

*Этические принципы.* Исследование проведено при соблюдении принципов гуманного обращения с лабораторными животными в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей, и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. До начала исследования получено одобрение локального этического комитета (протокол № 1 (71) от 28.04.2022).

*Эвтаназия.* Плановую эвтаназию животных производили после миорелаксации раствором димедрола 1 % (0,02 мг/кг) и рометара 2 % (5 мг/кг), далее вводили летальную дозу барбитуратов.

Для определения эффективности остеointеграции осуществляли рентгенологические, гистологические и биохимические исследования.

*Рентгенологическое исследование.* Для рентгенографии использовали рентгеновский аппарат Comrast (Италия). Рентгенологическое исследование оперированной конечности животного выполняли в краиниокаудальной и латеромедиальной проекциях. Рентгенографию проводили до и после оперативного вмешательства, на 5, 12, 26 нед. после имплантации.

*Гистологическое исследование.* У эвтаназированных животных осуществляли послойную препарацию от мягких тканей культы большеберцовой кости с интрамедуллярно интегрированным имплантатом. Фиксацию материала проводили в 10 % растворе нейтрального формалина не менее 10 сут. Затем костно-имплантационный блок продольно распиливали, оставляя имплантат в одной из половин.

Фрагмент кости без имплантируемого изделия деминерализовывали в смеси растворов муравьиной и соляной кислот, дегидратировали в этиловом спирте. После этапов пропитки в нескольких порциях «жидкого» 5 % целлоидина заливали в густой 40 % целлоидин и уплотняли блоки в хлороформе.

Срезы готовили при помощи санного микротомы Reichard (Германия) и окрашивали их гематоксилином и эозином, пикрофуксином и по методу Массона по технологии плавающих срезов. Гистологические препараты изучали с использованием стереомикроскопа AxioScore.A1, цифровые изображения получали с помощью цифровой камеры AxioCam ICs 5.

Другую часть костно-имплантационного блока культы большеберцовой кости дегидратировали, заливали в камфен и высушивали на воздухе до полной его возгонки. Высушенные препараты напыляли Pt в специальном напылителе IB-6 (EICO, Japan).

Количественное определение содержания Ca и P (W, в весовых %) в различных участках костно-имплантационных блоков выполняли методом энергодисперсионного рентгеновского микроанализа с использованием спектрометра BRUKER QUANTAX 200 – XFlash 6/10 (Bruker Nano GmbH, Германия), в комплекте со сканирующим микроскопом (СЭМ) Zeiss EVO MA18 (Carl Zeiss Group, Германия). Анализ количественных показателей осуществлялся в программе ESPRIT (Bruker Nano GmbH, Германия).

*Биохимическое исследование* включало определение в сыворотке крови животных концентрации общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, лактата, общего кальция, неорганического фосфата, калия,

натрия, хлоридов, С-реактивного белка (СРБ), а также активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и тар-тратрезистентного (костного) изофермента кислой фосфатазы (ТрКФ), креатинкиназы, трансаминаз. Исследования выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/ВМ 902 (Италия) с использованием наборов реагентов Витал Диагностика, Вектор-Бест (Россия).

**Статистические методы исследования.** Результаты в таблицах представлены в зависимости от характеристик сравниваемых выборок (нормальность оценивали по критерию Шапиро – Уилка) либо в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $\bar{X} \pm SD$ ), либо в виде медианы, 1–3 квартиля (Me, Q1–Q3). Процедуру статистической оценки значимости отличий показателей на сроках эксперимента с дооперационными значениями проводили с использованием W-критерия Вилкоксона. Достоверность различий между группами на сроках наблюдения оценивали с помощью непараметрического Т-критерия Манна – Уитни. Минимальный уровень значимости (р) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический контроль животных в послеоперационном периоде показал, что состояние у кроликов всех групп было удовлетворительным, внеплановой гибели не выявлено. В первые трое суток во всех наблюдениях определяли отеки в области культи, отмечали снижение аппетита. Динамическая функция конечности у всех животных восстанавливалась на 4–5 сутки после операции. Воспаления мягких тканей не отмечено. В течение первой недели после демонтажа специального устройства (6 нед. после имплантации) отмечено выпадение имплантата в одном случае у животного группы 1, в опытной группе таких случаев не выявлено.

**Рентгенологическое исследование** показало, что у животных первой группы через 5 нед. после имплантации имелись участки резорбции на стыке кость / имплантат, у животных группы 2 эти признаки не определялись (рис. 2).

После 12 недель имплантации в обеих группах отмечены признаки остеоинтеграции, резорбцию не визуализировали, определяли незначительные периостальные наслоения в стадии компактизации (рис. 3). К 26 нед. после имплантации отмечена полная органотипическая перестройка кости в периимплантной зоне (рис. 4). Однако у животных группы 2 костные напластования были в стадии компактизации, располагались за ограничительным кольцом, что свидетельствовало об активном костном интегративном процессе на границе кость–имплантат (рис. 4, б).

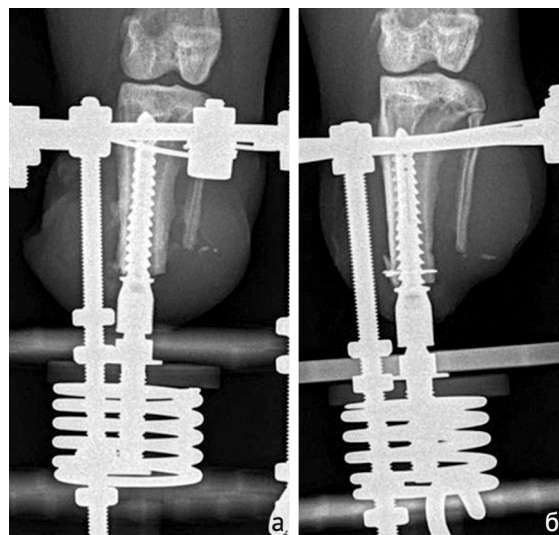


Рис. 2. Рентгенограммы через 5 недель после имплантации: а — группа 1; б — группа 2

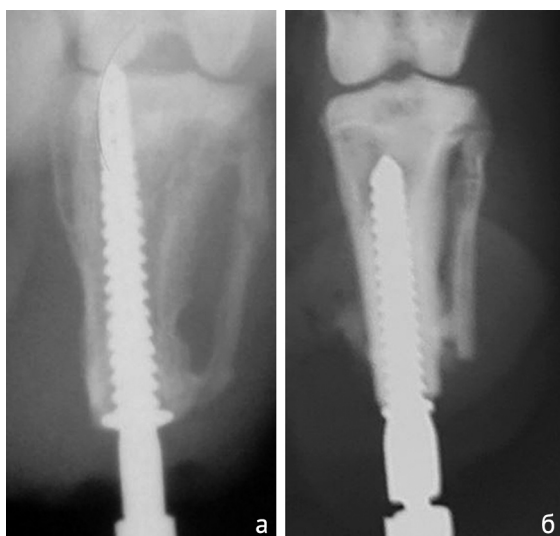


Рис. 3. Рентгенограммы через 12 недель после имплантации: а — группа 1; б — группа 2



Рис. 4. Рентгенограммы через 26 недель после имплантации: а — группа 1; б — группа 2

Таким образом, у животных группы 2 рентгенологическая картина на всех этапах эксперимента определялась наличием стабильности и отсутствием резорбции, что оценивается как положительные признаки остеointеграционных свойств изделия.

**Гистологические исследования.** В группе 1 через 26 недель эксперимента между поверхностью имплантата и костной тканью наблюдали плотный контакт, был сформирован единый костно-имплантационный блок. На всем протяжении культи кости сохранялась непрерывная компактная пластинка. Выраженных периостальных напластований не обнаруживали. В дистальной и средней частях культи большеберцовой кости отмечали вращение костной ткани в резьбовые межреберные углубления имплантата (рис. 5).

Гистоструктурная характеристика культи большеберцовой кости при интеграции имплантатов в опытной группе через 26 недель эксперимента обнаруживала в ложе культи большеберцовой кости сохранность метафизарно-эпифизарной части и непрерывную компактную пластинку, которая объединялась с поверхностью имплантата в метаэпифизарной области и в проксимальных участках диафиза с эндостально образованной костной тканью среднеячеистого трабекулярного строения. В дистальной части компактная пластинка плотно прилегала к имплантату. Наличие костной ткани обнаруживалось в резьбовых углублениях имплантата (рис. 6).



Рис. 5. Костно-имплантационный блок, формирующийся у животных контрольной группы к 26 неделе наблюдений: а — большеберцовая кость кролика с интрамедуллярно интегрированным имплантатом (продольный распил); б — продольный гистотопографический срез большеберцовой кости кролика после извлечения имплантата. Окраска пикрофуксином. Ув.  $\times 1,5$

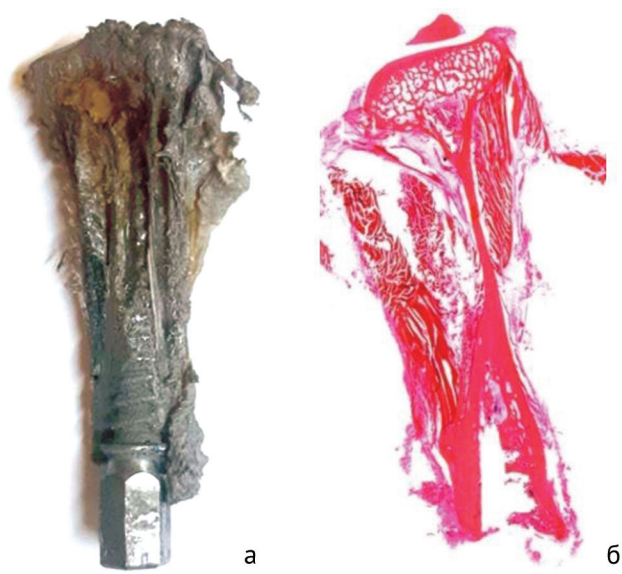


Рис. 6. Костно-имплантационный блок, формирующийся у животных опытной группы к 26 неделе наблюдений: а — большеберцовая кость кролика с интрамедуллярно интегрированным имплантатом (продольный распил); б — продольный гистотопографический срез большеберцовой кости кролика после извлечения имплантата. Окраска пикрофуксином. Ув.  $\times 1,5$

Анализ количественных данных содержания остеотропных элементов показал, что через 26 недель наблюдения в субстрате формирующегося на поверхности имплантата у кроликов группы 2 элементов кальция и фосфора было достоверно больше во всех областях имплантата относительно животных группы контроля (табл. 1).

Таблица 1

Массовая доля W (Ca) и W (P) в различных участках культи большеберцовой кости ( $X_i \pm SD$ )

| Область исследования | Кальций, вес %   |                  | Фосфор, вес %   |                 |
|----------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
|                      | Группа 1         | Группа 2         | Группа 1        | Группа 2        |
| Проксимальная        | $7,3 \pm 0,4$    | $15,1 \pm 0,7^*$ | $3,6 \pm 0,1$   | $5,2 \pm 0,3^*$ |
| Срединная            | $9,1 \pm 0,3$    | $15,3 \pm 0,7^*$ | $4,6 \pm 0,2$   | $5,8 \pm 0,2^*$ |
| Дистальная           | $10,3 \pm 0,3$   | $13,2 \pm 0,7^*$ | $4,5 \pm 0,3$   | $5,8 \pm 0,4^*$ |
| Интактные животные   | $19,30 \pm 0,91$ |                  | $8,12 \pm 0,39$ |                 |

Примечание: \* — достоверные отличия относительно группы 1 (контроль) при  $p < 0,05$ .

Таким образом, проведенное гистологическое исследование показало, что изделие с кальций-фосфатным покрытием обладало более выраженными остеointегративными характеристиками в изученных группах. В дистальной части культи отмечено наплывание плотной соединительной ткани на ограничивающую кольцевую конструкцию и структуры имплантата, предшествующие ей, что способствовало формированию наружного барьера и предотвращению развития внутрикостной инфекции. Отрицательным моментом является имбибиция частиц имплантата в пограничные с ним ткани.

*Лабораторные исследования.* Изменения активности фосфатаз и концентрации кальция и фосфатов в сыворотке крови экспериментальных животных представлены в таблице 2.

Таблица 2

Активность фосфатаз, концентрация кальция и фосфата в сыворотке крови кроликов на сроках (недели) эксперимента, Ме (Q1–Q3)

| Срок | Группа | ЩФ, Е/л     | ТрКФ, Е/л     | Кальций, ммоль/л | Фосфат, ммоль/л     |
|------|--------|-------------|---------------|------------------|---------------------|
| 0    | 1      | 53 (48–63)  | 26 (22–26)    | 2,67 (2,61–2,70) | 1,22 (1,14–1,34)    |
|      | 2      | 54 (32–70)  | 28 (21–33)    | 2,69 (2,52–2,75) | 1,34 (1,21–1,44)    |
| 3    | 1      | 42 (38–46)* | 41 (35–42)*   | 2,78 (2,65–2,91) | 1,31 (1,20–1,57)    |
|      | 2      | 55 (47–63)^ | 29 (24–40)    | 2,75 (2,62–2,80) | 1,14 (1,10–1,20)*   |
| 6    | 1      | 57 (49–69)  | 34 (29–38)*   | 2,65 (2,54–2,72) | 1,34 (1,23–1,42)    |
|      | 2      | 60 (53–65)  | 19 (17–21)**^ | 2,65 (2,60–2,71) | 1,09 (1,07–1,18)**^ |
| 12   | 1      | 58 (45–66)  | 20 (16–28)    | 2,65 (2,57–2,73) | 1,43 (1,42–1,45)    |
|      | 2      | 46 (45–57)  | 24 (23–26)    | 2,51 (2,47–2,59) | 1,04 (1,02–1,19)**^ |
| 26   | 1      | 61 (56–66)  | 20 (16–29)    | 2,71 (2,62–2,78) | 1,39 (1,26–1,45)    |
|      | 2      | 58 (42–63)  | 23 (22–28)    | 2,79 (2,55–2,83) | 1,03 (0,98–1,14)**^ |

Примечание: \* — различия с дооперационными (срок 0) значениями,  $p < 0,05$ ; ^ — различия показателей с контрольной группой при  $p < 0,05$ .

Обнаружено, что у животных группы 1 (контроль) активность ЩФ относительно дооперационного уровня снижалась на 3 неделе после имплантации. У кроликов группы 2 повышение активности ЩФ на сроках относительно значений до операции не отмечено, но ЩФ на 3 неделе была выше относительно группы контроля. Активность ТрКФ на 3 и 6 неделях повышалась у животных группы контроля относительно исходных значений. В группе 2 отмечено достоверное снижение активности ТрКФ на 6 неделе после имплантации как относительно дооперационного уровня, так и относительно группы контроля на данном сроке. Концентрация общего кальция в сыворотке крови всех экспериментальных групп статистически значимо не изменялась как относительно дооперационных значений, так и между группами. В группе 2 на всех сроках эксперимента отмечено снижение концентрации неорганического фосфата в сыворотке крови относительно исходных значений и относительно животных группы контроля.

Отмечены значительные отличия в динамике С-реактивного белка (СРБ) (табл. 3). Так, достоверно повышенные значения СРБ в контрольной группе (группа 1) наблюдали до 26 недели эксперимента, в группе 2 — до 5 недели. В группе 2 на 26 неделе эксперимента отмечали статистически значимое снижение концентрации лактата как относительно исходных, дооперационных значений, так и относительно значений группы контроля. Другие биохимические показатели не имели достоверных отличий в обеих группах.

Таблица 3

Концентрация СРБ и лактата в сыворотке крови кроликов на сроках эксперимента, Ме (Q1–Q3)

| Показатель      | Группа | Сроки (недели) эксперимента |                 |                |                |                  |
|-----------------|--------|-----------------------------|-----------------|----------------|----------------|------------------|
|                 |        | 0                           | 3               | 5              | 12             | 26               |
| СРБ, мг/мл      | 1      | 0 (0–1)                     | 13* (6–22)      | 10* (4–17)     | 2 (0–3)        | 4* (2–21)        |
|                 | 2      | 0 (0–1)                     | 6* (2–14)       | 6* (5–10)      | 3 (0–4)        | 0 (0–2)          |
| Лактат, ммоль/л | 1      | 9,5 (7,4–10,1)              | 10,4 (8,3–12,3) | 9,0 (7,4–9,9)  | 8,8 (7,5–11,4) | 10,5 (8,9–11,4)  |
|                 | 2      | 9,1 (7,5–10,8)              | 9,5 (7,8–10,2)  | 9,5 (8,1–10,0) | 6,4 (4,9–7,8)  | 4,8**^ (2,7–7,5) |

Примечание: \* — различия с дооперационными (срок 0) значениями,  $p < 0,05$ ; ^ — различия показателей с контрольной группой при  $p < 0,05$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие технологии одноэтапной остеointеграции чрескожных имплантатов является перспективным методом для решения задач протезирования костей, при этом ряд работ указывает, что переход к такой процедуре способствует улучшению результатов лечения целевых пациентов [17, 18]. Развитие

этого варианта технологии чрескожного остеointеграционного протезирования лежит в направлении повышения остеointеграции имплантата, обеспечивающей его стабильность, устойчивость к инфицированию и достаточную герметизацию мягких тканей вокруг внешней части имплантата [19, 20].

Учитывая имеющиеся данные, в рамках развития способов стимуляции остеointеграции нами оценён новый имплантат для протезирования культей трубчатых костей с модифицированной поверхностью. Обнаружено, что применение имплантата с Zn-содержащим КФ покрытием имеет признаки улучшенной интеграции в отличие от изделия без покрытия. Кроме того, имплантация изделий с кальций-фосфатным покрытием не вызывала у животных признаков отторжения, интоксикации (как локальной, так и системной), системной воспалительной реакции в течение всего срока наблюдения. Отсутствие серьезных нежелательных реакций на тестируемые изделия позволяет заключить, что все исследуемые имплантаты имели приемлемую переносимость и безопасность.

Литературные данные по оценке возможностей повышения интегративных свойств имплантатов с Zn-содержащим КФ покрытием достаточно скудны. Имеется работа, в которой также отмечается способность такого покрытия улучшать остеointеграцию металлических чрескожных имплантатов [21]. Тем не менее, перспективность применения такого покрытия очевидна, о чем свидетельствуют многочисленные данные по улучшенной остеointеграции дентальных имплантатов с КФ покрытием [22–24]. Дополнительным фактором в пользу применения изделий с КФ покрытием является то, что отдельные исследования указывают на способность таких покрытий снижать воспалительную реакцию и инфицирование зоны имплантации [25, 26].

Дальнейшее совершенствование остеointегративных характеристик разработанного изделия может быть связано с увеличением числа дополнительных микроэлементов в составе КФ покрытия [27, 28], применением имплантатов с быстро рассасывающимися гидрогелями, загруженными антибиотиками [29]. Интересным выглядит возможность нанесения на металлические имплантаты покрытий из биополимеров, особенно части поверхности имплантатов, интегрируемых с мягкими тканями [30], а также использование искусственных полимеров вместо титана [31, 32].

Очевидно, что полученные нами результаты имеют ограничения в части объемов выборок экспериментальных животных. Экстраполяция результатов исследования для клинической практики возможна, т.к. использованная экспериментальная модель приближена к модели клинического применения (одноэтапное протезирование), в том числе за счет достаточно длительного срока наблюдения после имплантации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение имплантатов с цинк-модифицированным кальций-фосфатным покрытием обнаруживало признаки более эффективной остеointеграции по сравнению с изделием без дополнительного покрытия. Такие имплантаты с модифицированной КФ поверхностью в разработанном дизайне на основе полученных данных по их эффективности и безопасности могут быть применимы для задач протезирования культей мелких костей в рамках одноэтапной технологии протезирования.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова на осуществление научных исследований и разработок на период 2021–2023 и 2024–2026 годов. Получение покрытий на опытных образцах имплантатов и изучение их характеристик выполнено в рамках государственного задания ИФПМ СО РАН (проект № FWRW-2021-0007) и при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках Программы развития УрФУ в соответствии с программой стратегического академического лидерства «Приоритет–2030».

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Overmann AL, Forsberg JA. The state of the art of osseointegration for limb prosthesis. *Biomed Eng Lett*. 2019;10(1):5-16. doi: 10.1007/s13534-019-00133-9
2. Rehani M, Stafinski T, Round J, et al. Bone-anchored prostheses for transfemoral amputation: a systematic review of outcomes, complications, patient experiences, and cost-effectiveness. *Front Rehabil Sci*. 2024;5:1336042. doi: 10.3389/fresc.2024.1336042
3. Aschoff HH, Örgel M, Sass M, et al. Transcutaneous Osseointegrated Prosthesis Systems (TOPS) for Rehabilitation After Lower Limb Loss: Surgical Pearls. *JBJS Essent Surg Tech*. 2024;14(1):e23.00010. doi: 10.2106/JBJS.ST.23.00010
4. Zaid MB, O'Donnell RJ, Potter BK, Forsberg JA. Orthopaedic Osseointegration: State of the Art. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(22):e977-e985. doi: 10.5435/JAAOS-D-19-00016
5. Rennie C, Rodriguez M, Futch KN, Krasney LC. Complications Following Osseointegrated Transfemoral and Transtibial Implants: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(3):e57045. doi: 10.7759/cureus.57045
6. Еманов А.А., Горбач Е.Н., Стогов М.В. и др. Выживаемость чрескожных имплантатов в условиях различной механической нагрузки на кость. *Гений ортопедии*. 2018;24(4):500-506. doi: 10.18019/1028-4427-2018-24-4-500-506.

7. Haque R, Al-Jawazneh S, Hoellwarth J, et al. Osseointegrated reconstruction and rehabilitation of transtibial amputees: the Osseointegration Group of Australia surgical technique and protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(10):e038346. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038346
8. Liu Y, Rath B, Tingart M, Eschweiler J. Role of implants surface modification in osseointegration: A systematic review. *J Biomed Mater Res A*. 2020;108(3):470-484. doi: 10.1002/jbm.a.36829
9. Стогов М.В., Еманов А.А., Кузнецов В.П. и др. Сравнительная оценка остеointеграции новых чрескожных имплантатов из ультрамелкозернистого сплава Ti Grade 4. *Гений ортопедии*. 2023;29(5):526-534. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-5-526-534. EDN: ELJGET.
10. Li TT, Ling L, Lin MC, et al. Recent advances in multifunctional hydroxyapatite coating by electrochemical deposition. *J Mater Sci*. 2020;55:6352-6374. doi: 10.1007/s10853-020-04467-z
11. Komarova EG, Sharkeev YP, Sedelnikova MB, et al. Zn- or Cu-Containing CaP-Based Coatings Formed by Micro-arc Oxidation on Titanium and Ti-40Nb Alloy: Part I-Microstructure, Composition and Properties. *Materials* (Basel). 2020;13(18):4116. doi: 10.3390/ma13184116
12. Sedelnikova MB, Komarova EG, Sharkeev YP, et al. Modification of titanium surface via Ag-, Sr- and Si-containing micro-arc calcium phosphate coating. *Bioact Mater*. 2019;4:224-235. doi: 10.1016/j.bioactmat.2019.07.001
13. Sedelnikova MB, Komarova EG, Sharkeev YP, et al. Zn-, Cu- or Ag-incorporated micro-arc coatings on titanium alloys: Properties and behavior in synthetic biological media. *Surf Coat Technol*. 2019;369:52-68. doi: 10.1016/j.surfcoat.2019.04.021
14. Кузнецов В.П., Губин А.В., Корюков А.А., Горгоц В.В. Имплант культы трубчатой кости. Патент РФ на полезную модель № 152558. 10.06.2015. Бюл. № 16. Доступно по: [https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet?DB=RUPM&DocNumber=152558&TypeFile=html](https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPM&DocNumber=152558&TypeFile=html). Ссылка активна на 23.07.2024.
15. Bulina NV, Khvostov MV, Borodulina IA, et al. Substituted hydroxyapatite and  $\beta$ -tricalcium phosphate as osteogenesis enhancers. *Ceram Int*. 2024. doi: 10.1016/j.ceramint.2024.06.136
16. Кузнецов В.П., Губин А.В., Горгоц В.В., и др. Устройство для остеointеграции имплантата в кость культы нижней конечности. Патент РФ на полезную модель № 185647. 13.12.2018. Бюл. № 35. Доступно по: [https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet?DB=RUPM&DocNumber=185647&TypeFile=html](https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPM&DocNumber=185647&TypeFile=html). Ссылка активна на 23.07.2024.
17. Al Muderis M, Lu W, Tetsworth K, et al. Single-stage osseointegrated reconstruction and rehabilitation of lower limb amputees: the Osseointegration Group of Australia Accelerated Protocol-2 (OGAAP-2) for a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013508. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013508
18. Evans AR, Tetsworth K, Quinnan S, Wixted JJ. Transcutaneous osseointegration for amputees. *OTA Int*. 2024;7(2 Suppl):e326. doi: 10.1097/OI9.0000000000000326
19. Hoellwarth JS, Tetsworth K, Rozbruch SR, et al. Osseointegration for Amputees: Current Implants, Techniques, and Future Directions. *JBJS Rev*. 2020;8(3):e0043. doi: 10.2106/JBJS.RVW.19.00043
20. Shrivastava S, Samra H, Yadav V, Boda SK. Soft and Hard Tissue Integration around Percutaneous Bone-Anchored Titanium Prostheses: Toward Achieving Holistic Biointegration. *ACS Biomater Sci Eng*. 2024;10(4):1966-1987. doi: 10.1021/acsbmaterials.3c01555
21. Zastulka A, Clichici S, Tomoaia-Cotisel M, et al. Recent Trends in Hydroxyapatite Supplementation for Osteoregenerative Purposes. *Materials* (Basel). 2023;16(3):1303. doi: 10.3390/ma16031303
22. Ghanem A, Kellesarian SV, Abduljabbar T, et al. Role of Osteogenic Coatings on Implant Surfaces in Promoting Bone-To-Implant Contact in Experimental Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Implant Dent*. 2017;26(5):770-777. doi: 10.1097/ID.0000000000000634
23. Lu M, Chen H, Yuan B, et al. Electrochemical Deposition of Nanostructured Hydroxyapatite Coating on Titanium with Enhanced Early Stage Osteogenic Activity and Osseointegration. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:6605-6618. doi: 10.2147/IJN.S268372
24. Sotova C, Yanushevich O, Kriehli N, et al. Dental Implants: Modern Materials and Methods of Their Surface Modification. *Materials* (Basel). 2023;16(23):7383. doi: 10.3390/ma16237383
25. Kaspiris A, Vasiliadis E, Pantazaka E, et al. Current Progress and Future Perspectives in Contact and Releasing-Type Antimicrobial Coatings of Orthopaedic Implants: A Systematic Review Analysis Emanated from *In Vitro* and *In Vivo* Models. *Infect Dis Rep*. 2024;16(2):298-316. doi: 10.3390/idr16020025
26. Van den Borre CE, Zigterman BGR, Mommaerts MY, Braem A. How surface coatings on titanium implants affect keratinized tissue: A systematic review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2022;110(7):1713-1723. doi: 10.1002/jbm.b.35025
27. Li K, Xue Y, Yan T, et al. Si substituted hydroxyapatite nanorods on Ti for percutaneous implants. *Bioact Mater*. 2020;5(1):116-123. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.01.001
28. Wang S, Zhao X, Hsu Y, et al. Surface modification of titanium implants with Mg-containing coatings to promote osseointegration. *Acta Biomater*. 2023;169:19-44. doi: 10.1016/j.actbio.2023.07.048
29. Corona PS, Vargas Meouchi EA, García Hernández JM, et al. Single-stage transcutaneous osseointegrated prosthesis for above-knee amputations including an antibiotic-loaded hydrogel. Preliminary results of a new surgical protocol. *Injury*. 2024;55(4):111424. doi: 10.1016/j.injury.2024.111424
30. Wang X, Lei X, Yu Y, et al. Biological sealing and integration of a fibrinogen-modified titanium alloy with soft and hard tissues in a rat model. *Biomater Sci*. 2021;9(15):5192-5208. doi: 10.1039/d1bm00762a
31. Chen Z, Chen Y, Wang Y, et al. Polyetheretherketone implants with hierarchical porous structure for boosted osseointegration. *Biomater Res*. 2023;27(1):61. doi: 10.1186/s40824-023-00407-5
32. Chen T, Jinno Y, Atsuta I, et al. Current surface modification strategies to improve the binding efficiency of emerging biomaterial polyetheretherketone (PEEK) with bone and soft tissue: A literature review. *J Prosthodont Res*. 2023;67(3):337-347. doi: 10.2186/jpr.JPR\_D\_22\_00138

Статья поступила 16.07.2024; одобрена после рецензирования 22.07.2024; принята к публикации 01.08.2024.

The article was submitted 16.07.2024; approved after reviewing 22.07.2024; accepted for publication 01.08.2024.

**Информация об авторах:**

Максим Валерьевич Стогов — доктор биологических наук, доцент, руководитель отдела, stogo\_off@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>;

Андрей Александрович Еманов — кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник, a\_eman@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2890-3597>;

Виктор Павлович Кузнецов — доктор технических наук, профессор, заведующий лабораторией, профессор кафедры, wpkuzn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8949-6345>;

Екатерина Геннадьевна Комарова — кандидат технических наук, научный сотрудник, katerina@ispms.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0903-6750>;

Елена Николаевна Горбач — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, gorbach.e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>;

Елена Анатольевна Киреева — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; ea\_tkachuk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>;

Татьяна Викторовна Толкачева — ведущий технолог, tolkacheva@ispms.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7125-484X>;

Юрий Петрович Шаркеев — доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник, sharkeev@ispms.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5037-245X>.

**Information about the authors:**

Maksim V. Stogov — Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Department, stogo\_off@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>;

Andrey A. Emanov — Candidate of Veterinary Sciences, Leading Researcher, a\_eman@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2890-3597>;

Viktor P. Kuznetsov — Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of Laboratory, Professor of the Department, wpkuzn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8949-6345>;

Ekaterina G. Komarova — Candidate of Technical Sciences, Researcher, katerina@ispms.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0903-6750>;

Elena N. Gorbach — Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, gorbach.e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>;

Elena A. Kireeva — Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher; ea\_tkachuk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>;

Tatiana V. Tolkacheva — Leading Technologist, tolkacheva@ispms.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7125-484X>;

Yurii P. Sharkeev — Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Chief Researcher, sharkeev@ispms.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5037-245X>.