

Научная статья

УДК [616.718.5/6-007.24-089.227.84:004.9]-089.168

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-350-360>



Остеоинтегративные характеристики и биологическая совместимость имплантатов из циркониевой керамики при восполнении диафизарных дефектов

Е.А. Волокитина^{1✉}, М.В. Саушкин¹, И.П. Антропова¹, С.М. Кутепов¹, С.А. Бриллиант²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Елена Александровна Волокитина, volokitina_elena@rambler.ru

Аннотация

Введение. Разработка новых керамических материалов, обладающих высокими остеинтегративными характеристиками, и экспериментальное обоснование их применения является актуальной проблемой для современной травматологии.

Цель работы — определение остеинтегративных характеристик и биологической совместимости имплантатов из новой циркониевой керамики при восполнении диафизарных дефектов костной ткани в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 18 самцах кроликов породы Шиншилла. Животным моделировали диафизарный дефект с интрамедуллярной имплантацией стержня из нового керамического пористого (ПК), непористого (НПК) материала и титанового сплава (ТС). В зависимости от вида стержня животные были разделены на три группы (по шесть в каждой). Гематологические показатели животных определяли за сутки до операции, и через восемь недель после операции перед выведением животных из эксперимента. Рентгенографию задних конечностей, забор тканей для гистологического и морфометрического исследования выполняли после выведения животных из эксперимента. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10. Для сравнения исследуемых групп использовали критерий Краскела – Уоллиса с последующим межгрупповым анализом. Для оценки изменений в динамике в отдельных группах использовали критерий Вилкоксона. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах.

Результаты. Через восемь недель после операции уровень лейкоцитов, моноцитов и гранулоцитов был существенно ниже в группе ПК по сравнению с группами НПК и ТС ($p = 0,025$; $p = 0,022$; $p = 0,005$ соответственно). Толщина костной трабекулы в области имплантации в группе ПК была существенно выше по сравнению с группами ТС и НПК (86,2 [55,8; 109,9], 56,0 [47,2; 75,9] и 33,1 [19,0; 84,5] соответственно, в обоих случаях $p < 0,001$).

Обсуждение. Нами изучена биологическая совместимость и остеинтегративные характеристики имплантатов из нового керамического материала в двух вариантах, — непористый и пористый (с размером пор 10–50 мкм), проведено сравнение с имплантатами из титанового сплава. Ранее доказано, что легированные керамические материалы привлекательны для регенерации тканей благодаря функциональным свойствам, биологической активности и терапевтическим эффектам, обеспечиваемым вводимыми ионами. Результаты наших гистологических и морфометрических исследований подтвердили лучшую биологическую совместимость и остеинтеграцию имплантатов из пористой циркониевой керамики (ПК), содержащей ионы иттрия, иттербия, гадолиния, в сравнении с имплантатами из НПК и ТС.

Заключение. Установлена биологическая совместимость нового керамического материала при восполнении диафизарных дефектов костной ткани в эксперименте с животными. Имплантаты с размерами пор 10–50 мкм обладают хорошими остеинтегративными характеристиками, что определяет возможность и необходимость проведения клинических испытаний.

Ключевые слова: диафизарные дефекты костной ткани, имплантат, циркониевая керамика, биологическая совместимость, остеинтеграция, эксперимент

Для цитирования: Волокитина Е.А., Саушкин М.В., Антропова И.П., Кутепов С.М., Бриллиант С.А. Остеоинтегративные характеристики и биологическая совместимость имплантатов из циркониевой керамики при восполнении диафизарных дефектов. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):350-360. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-350-360.

© Волокитина Е.А., Саушкин М.В., Антропова И.П., Кутепов С.М., Бриллиант С.А., 2025



Biocompatibility and osteointegrative characteristics of zirconium ceramic implants for diaphyseal defect filling

E.A. Volokitina^{1✉}, M.V. Saushkin¹, I.P. Antropova¹, S.M. Kutepov¹, S.A. Brilliant²

¹ Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Institute of Immunology and Physiology Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Corresponding author: Elena A. Volokitina, volokitina_elena@rambler.ru

Abstract

Introduction The development of new ceramic materials with high osteointegrative characteristics and experimental substantiation of their application is an important issue in traumatology. The purpose of the work was to study the biological compatibility and osteointegrative characteristics of implants made of zirconium ceramics stabilized with yttrium, ytterbium and gadolinium for filling diaphyseal bone defects in an experiment.

Material and methods The study was performed on 18 male Chinchilla rabbits. Diaphyseal defects with intramedullary implantation of a rod made of a new ceramic porous (PC), non-porous (NPC) material and titanium alloy (TA) were modelled. The animals were divided into 3 groups based on the rod used: PC, NPC and TA ($n = 6$ in each). Hematological parameters were studied one day before and 8 weeks after the operation. Withdrawal of animals from the experiment, X-ray control and tissue sampling with subsequent histological and morphometric examination were performed at 8 weeks after the operation. Statistical data processing was performed using the Statistica 10 software. The Kruskal – Wallis test with subsequent intergroup analysis was used to compare the study groups. The Wilcoxon criterion was used to assess changes in dynamics in individual groups. The results are presented as median and interquartile range.

Results Eight weeks after the surgery, in the PC group compared to the NPC and TA groups the levels of leukocytes, monocytes and granulocytes were significantly lower ($p = 0.025$; $p = 0.022$; $p = 0.005$, respectively); no significant differences were found in other hematological parameters. The results of histomorphological studies showed that better integration of implants was observed when using PC rods compared to TA and NPC implants. The thickness of the bone trabecula in the implantation area was significantly higher in the PC group compared to the TA and NPC groups (86.2 [55.8; 109.9], 56.0 [47.2; 75.9] and 33.1 [19.0; 84.5], respectively, in both cases $p < 0.001$).

Discussion We studied the biocompatibility and osteointegrative properties of implants made of a new ceramic material in two versions, nonporous and porous (pore size of 10–50 μm), and compared them with titanium alloy implants. It was previously proven that alloyed ceramic materials are attractive for tissue regeneration due to their functional properties, biological activity, and therapeutic effects provided by the introduced ions. The results of our histological and morphometric studies confirmed the better biocompatibility and osteointegration of implants made of porous zirconium ceramics (PC) containing yttrium, ytterbium, and gadolinium ions, compared to implants made of NPC and TA.

Conclusion A new zirconium-based ceramic demonstrates biological compatibility. Implants with pore sizes of 10–50 μm have good osteointegrative characteristics which determine their possible use in the treatment of bone defects.

Keywords: diaphysis, bone defect, implant, zirconium ceramics, biological compatibility, osseointegration, experiment

For citation: Volokitina EA, Saushkin MV, Antropova IP, Kutepov SM, Brilliant SA. Biocompatibility and osteointegrative characteristics of zirconium ceramic implants for diaphyseal defect filling. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):350-360. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-350-360.

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г., в мирное время, в России зарегистрировано более 11 млн. переломов, полученных при несчастных случаях, костная травма верхних конечностей в структуре травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин составила 34,6 %, нижних конечностей — 33,2 %, злокачественные новообразования костной ткани — 4,2 % от всех онкологических заболеваний [1]. Частота повреждений конечностей в ходе военных конфликтов последнего десятилетия превышает 60–70 % и не имеет тенденции к снижению, при этом повреждения нижних конечностей с нарушением целостности кости и опорной функции встречаются в два раза чаще, чем верхних [2]. Наличие костного дефекта является причиной длительного, порою неэффективного лечения и приводит к стойкой инвалидизации пострадавших [3]. Для восполнения диафизарных дефектов применяют различные методики ауто- и аллопластики в комбинации в закрытом интрамедуллярном остеосинтезом титановым стержнем и чрескостным дистракционным остеосинтезом, а также комбинации технологий костной пластики по Илизарову и Masquelet [4].

Травматолог-ортопед должен располагать достаточным количеством имплантов/аугментов различного дизайна, а также разнообразным арсеналом костно-пластического и остеозамещающего материала для лечения пострадавших с патологическим ортопедическим симптомокомплексом и критическими дефектами костной ткани, сформировавшимися в результате высокоэнергетической и огнестрельной травмы. Аутокость, аллотрансплантаты и деминерализованный матрикс в качестве остеозамещающего материала не применимы при обширных дефектах, имеются риски воспаления донорского ложа, иммунной реакции реципиентов и отторжения чужеродного импланта [5]. Требуются специальные биоинертные прочные материалы и конструкции из керамики и титана с высокими остеointegrативными характеристиками, которые позволят воссоздать не только форму утраченного костного фрагмента, но и восстановить опорную функцию конечности в целом [6, 7].

Применение искусственных остеозамещающих биоматериалов имеет преимущества благодаря совместимости с аутологичной костью, удобству моделирования и возможностью их использования в больших объемах [8]. Биокерамика нашла широкое применение в оперативной травматологии и ортопедии [6]. В России и за рубежом успешно применяются различные виды керамики на основе фосфата кальция, как наиболее близкие по составу и строению к костной ткани человека [9], а также циркониевая керамика в силу своей инертности к тканям организма и хороших механических характеристик [10]. Кроме того, показано положительное влияние циркония на остеобласты [11]. Активно проводятся исследования, посвященные модификации химической структуры остеозамещающих материалов для оптимизации их биоинтеграционных и физических характеристик [12]. В частности, введение в циркониевую керамику редкоземельных элементов оказывают значительное влияние на коррозионную стойкость композитов [13], на ингибирование экспрессии генов, специфичных для остеокластов [14].

В связи с тем, что разработка новых керамических материалов, обладающих высокими остеointegrативными характеристиками, и экспериментальное обоснование их применения при восполнении диафизарных дефектов является актуальной проблемой современной травматологии, в ООО «Микроакустика» разработан новый керамический материал, — циркониевая керамика, стабилизированная иттрием, иттербием и гадолинием Zr9Y5Yb5Gd (ТУ-20.12.19.001-20883295-2020). Керамический материал обладает коррозионной и эрозийной стойкостью, износостойкостью, устойчив к окислению и высокотемпературной стерилизации.

Цель работы — определение остеointegrативных характеристик и биологической совместимости имплантатов из новой циркониевой керамики при восполнении диафизарных дефектов костной ткани в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы для тестирования

Исследовали новый керамический материал, — циркониевую керамику, стабилизированную иттрием, иттербием и гадолинием. Образцы изготавливали методом холодного прессования с последующим спеканием в атмосферной печи. После спекания производили окончательную механообработку. Образцы керамического материала подготовлены двух типов: непористой и пористой (размер пор 10–50 мкм) структур. Стержни для синтеза перелома (интрамедуллярной имплантации) длиной 50 мм с круглым сечением диаметром 5 мм изготавливали из пористого и непористого материала. Стержни аналогичного размера изготовлены из медицинского сплава на основе титана.

Экспериментальные животные

Исследование выполнено на 18 самцах кроликов породы Шиншилла массой 3–3,5 кг. Животные находились в идентичных условиях кормления и содержания (виварий Уральского государственного медицинского университета). Все животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния

здоровья. Протокол использования и ухода за животными соответствовал «Методическим рекомендациям по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» РД-АПК 3.10.07.02-09 и «Директиве 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных». Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета, протокол от 20.05.2020 № 5.

Моделирование диафизарного дефекта с интрамедуллярной имплантацией стержня

Всем животным проводили билатеральное моделирование диафизарного дефекта бедренных костей с билатеральным интрамедуллярным остеосинтезом стержнями. В соответствии с дизайном исследования животные разделены на три группы (по шесть в каждой). В правую и левую бедренные кости в первой группе имплантировали стержни из непористой керамики (НПК), во второй — из пористой керамики (ПК), в третьей группе — из титанового сплава (ТС).

Под внутривенным наркозом костномозговой канал бедренной кости в межмышечковой области ретроградно рассверливали, устанавливали в канал стержень из остеозамещающего материала. Далее по наружной поверхности бедра выполняли линейный разрез кожи и фасции, между мышцами послойно осуществляли доступ к диафизу бедренной кости, на границе средней и нижней трети которого путем двойной циркулярной остеотомии формировали костный дефект диафиза в виде цилиндра длиной 10 мм, который был перекрыт стержнем из остеозамещающего материала, ретроградно установленным в костно-мозговом канале на первом этапе хирургического вмешательства. Рану послойно ушивали. Выведение животных из эксперимента, рентгенографию задних конечностей и забор тканей проводили через восемь недель после операции.

Гематологические исследования

Образцы крови отбирали из краевой вены уха кроликов в стандартные пробирки для лабораторных исследований за сутки до операции, и через восемь недель после операции перед выведением животных из эксперимента. Гематологические показатели определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Cell-70 (Biocode-Hugel, France). Исследование выполняли в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем прибора.

Гистологические исследования периимплантной костной ткани

Каждый образец бедренных костей лабораторных животных, очищенных от мягких тканей, фиксировали путем погружения в 10 % забуференный формальдегид при комнатной температуре в течение минимум семи дней. После фиксации образцы декальцинировали в течение 48 часов в растворе соляной ($11,5 \pm 0,5$ %) и муравьиной ($5,8 \pm 0,3$ %) кислот, который заменяли каждые 24 часа. Декальцинированные образцы с частично растворенными и извлеченными керамическими образцами, а также с извлеченными титановыми имплантатами разрезали с формированием двух пластин толщиной от 2 до 4 мм на уровне диафиза. Полученные пластины обезжировали в этаноле восходящей крепости и заливали в парафин с формированием блоков. Изготавливали срезы парафиновых блоков толщиной от 3 до 4 мкм, материал окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическое и морфометрическое исследование осуществляли при помощи микроскопа Olympus CX-41, камеры Levenhuk M1000 PLUS. Измерения проводили в программе Phenix Phmias 3.0.6731. Гистоморфологическое определение толщины костной трабекулы выполняли в периимплантной области (10 измерений на образец, 60 измерений на исследуемую группу). Протяженность поверхности костных трабекул (ППКТ), формируемых в области имплантата, суммарную протяженность поверхности остеобластов (ППОБ) и суммарную протяженность поверхности остеокластов (ППОК), расположенных на поверхности этих трабекул, измеряли в микрометрах (мкм) на цифровых изображениях гистологических препаратов, отснятых при общем увеличении 400× (окуляр — 10×, объектив — 40×). Измерения выполняли не менее чем в 20 полях зрения от одного случая. Далее рассчитывали относительные показатели, — процентную долю протяженности каждого из обозначенных типов клеток. За 100 % принимали протяженность трабекулы. Вычисление проводили по формулам:

$$\% \text{ППОБ} = \text{ППОБ (мкм)} \times 100 \% / \text{ППКТ (мкм)};$$

$$\% \text{ППОК} = \text{ППОК (мкм)} \times 100 \% / \text{ППКТ (мкм)}.$$

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с использованием программы Statistica 10. Для сравнения исследуемых групп использовали критерий Краскела – Уоллиса с последующим межгрупповым анализом. Для оценки изменений в динамике (до операции и через восемь недель после операции) в отдельных группах использовали критерий Вилкоксона для сравнения двух связанных (зависимых) выборок. Уровень $p < 0,05$ принимали статистически значимым. Данные представлены как медиана [интерквартильный размах].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Спустя восемь недель после имплантации исследуемых материалов проведена рентгенография таза и обеих задних конечностей исследуемых животных (рис. 1). По данным рентгенографии область диафизарного дефекта перекрыта керамическим имплантатом, установленным интрамедуллярно с плотным прилеганием к костной ткани на отдельных участках. Линии остеотомии не прослеживаются, кортикальные пластинки в области ранее сформированного костного дефекта замкнуты. Целостность бедренной кости восстановлена.

Результаты определения гематологических параметров кроликов до операции и через восемь недель после операции представлены в табл. 1. До операции между группами не выявлено существенных различий ни по одному из определяемых показателей.



Рис. 1. Рентгенография таза и обеих задних конечностей кролика в прямой проекции с имплантированными керамическими стержнями (пористая керамика) через восемь недель после операции

Таблица 1

Гематологические показатели кроликов до и после операции

Показатель	Срок	Гематологические показатели в группах исследования			
		Титан (ТС)	Непористая керамика (НПК)	Пористая керамика (ПК)	p1
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	9,4 [8,0; 11,1]	9,9 [8,0; 10,7]	9,4 [8,0; 12,4]	0,932
	2	11,8 [10,2; 13,00]	11,7 [11,1; 12,4]	7,6 [6,9; 8,1]	0,021
	p2	0,138	0,028	0,028	
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	5,3 [4,8; 5,6]	5,7 [5,1; 7,1]	4,9 [4,1; 6,5]	0,301
	2	6,8 [6,3; 8,3]	6,60 [5,9; 6,8]	4,6 [4,5; 7,2]	0,103
	p2	0,043	0,686	0,675	
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	0,3 [0,2; 0,3]	0,3 [0,2; 0,3]	0,3 [0,2; 0,4]	0,888
	2	0,4 [0,2; 0,5]	0,3 [0,3; 0,3]	0,2 [0,2; 0,2]	0,043
	p2	0,361	0,068	0,285	
Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	3,8 [3,0; 5,4]	4,0 [2,8; 3,5]	4,7 [3,9; 5,4]	0,243
	2	4,2 [4,0; 4,7]	5,2 [4,2; 5,4]	2,7 [2,4; 3,4]	0,005
	p2	0,686	0,028	0,028	
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	1	6,68 [6,39; 6,93]	6,90 [6,69; 7,17]	6,67 [6,42; 6,78]	0,368
	2	6,83 [6,75; 7,69]	6,82 [6,55; 7,05]	6,94 [6,52; 7,74]	0,816
	p2	0,345	0,463	0,345	
Гемоглобин, г/л	1	144 [142; 148]	147 [144; 150]	145 [140; 148]	0,526
	2	150 [141; 152]	146 [134; 149]	148 [147; 152]	0,684
	p2	0,686	0,295	0,281	
Гематокрит, %	1	41,8 [40,5; 41,9]	42,4 [41,3; 42,8]	41,3 [40,9; 42,8]	0,613
	2	43,7 [43,2; 44,0]	42,5 [41,0; 43,6]	42,9 [41,6; 43,1]	0,459
	p2	0,225	0,917	0,116	
Средний объем эритроцита, фл	1	63,2 [62,7; 63,6]	63,2 [61,9; 66,4]	63,3 [62,5; 63,8]	0,927
	2	63,1 [62,4; 64,0]	62,1 [61,0; 62,6]	63,2 [61,2; 64,0]	0,479
	p2	0,178	0,116	0,463	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	372 [341; 429]	491 [473; 575]	429 [392; 508]	0,150
	2	647 [433; 700]	636 [473; 836]	496 [393; 593]	0,264
	p2	0,043	0,046	0,249	
Средний объем тромбоцита, фл	1	5,2 [4,8; 5,5]	5,5 [5,1; 6,0]	5,5 [5,2; 5,8]	0,498
	2	5,1 [5,1; 5,4]	5,3 [4,9; 6,0]	5,2 [5,0; 5,9]	0,963
	p2	0,500	0,465	0,753	
Тромбокрит, %	1	0,19 [0,18; 0,24]	0,27 [0,23; 0,35]	0,24 [0,22; 0,25]	0,095
	2	0,32 [0,23; 0,36]	0,32 [0,28; 0,50]	0,29 [0,21; 0,30]	0,610
	p2	0,043	0,028	0,249	

Примечание: 1 — до операции; 2 — восемь недель после операции; p1 — тест Краскела – Уоллеса; p2 — тест Вилкоксона.

Через восемь недель после операции уровень лейкоцитов, моноцитов и гранулоцитов был существенно ниже в группе ПК. При этом отмечено, что если в группе НПК спустя два месяца после хирургического вмешательства уровень лейкоцитов и гранулоцитов демонстрировал существенное повышение относительно исходного уровня, то в группе ПК наблюдалось значительное снижение данных показателей. По уровню лимфоцитов существенных различий между группами не выявлено, хотя тенденция к более низким значениям в группе ПК присутствует и для этого показателя. По количеству эритроцитов, уровню гемоглобина, объему эритроцитов существенных различий между изучаемыми группами не обнаружено. В тромбоцитарном звене крови значимых различий между группами также не выявлено. Вместе с тем, в группах ТС и НПК наблюдали существенное повышение относительно исходного уровня количества тромбоцитов и тромбокрит, что, по-видимому, связано с сохранением умеренного реактивного тромбоцитоза. В группе ПК количество тромбоцитов не отличался от дооперационного уровня.

Гистоморфометрическая оценка остеointегративных характеристик имплантатов

Исследования остеointеграции в группе ТС показало, что вокруг имплантата формировался непрерывный тяж трабекулярной кости, представленный как пластинчатой, так и ретикулофиброзной костной тканью (рис. 2, а). На внутренней, обращенной к имплантату стороне трабекул, визуализировали активные и покоящиеся остеобласты (рис. 2, в). В некоторых небольших по протяженности участках обнаруживали рыхлую волокнистую соединительную ткань с умеренно расширенными, заполненными эритроцитами микрососудами (рис. 2, б). Визуализировали частицы имплантационного материала от 1 до 7 мкм и единичные участки с повышенным скоплением клеток моноцитарно-макрофагального дифферона с признаками фагоцитоза (рис. 2, в). Обнаруживали локальные воспалительные инфильтраты. На поверхности костной ткани выявлены немногочисленные резорбционные полости с остеокластами, в отдельных полостях отмечали активный остеогенез и остеобласты с аморфным костным веществом вокруг них. Между костным слоем вокруг имплантата и компактной пластинкой значительное место занимал гемопоэтический жировой костный мозг. Микроциркуляторное русло в области костного мозга представлено преимущественно расширенными тонкостенными капиллярами синусоидного типа с признаками эритростаза. В компактной пластинке отмечены умеренные реактивные изменения. Для нее характерно утолщение линий склеивания, расширение гаверсовых каналов остеонов (рис. 2, а). В большинстве гаверсовых и фолькмановых каналов обнаружены кровеносные микрососуды с расширенными просветами, окруженные слоем рыхлой волокнистой соединительной ткани (рис. 2, г). На эндостальной и периостальной поверхностях пластинки определяли небольшие по объему наслоения частично компактизированного губчатого костного вещества. В межтрабекулярных промежутках обнаруживали васкуляризированную рыхлую соединительную ткань (рис. 2, а). Остеокластическая резорбция — слабая. Имеются признаки реактивной репаративной перестройки материнской кости на фоне вялотекущего хронического асептического воспаления вследствие слабо выраженного металлоза в периимплантационной зоне. Относительная протяженность поверхности остеобластов — 57,47 %, относительная протяженность поверхности остеокластов — 4,5 %. В целом, отмечена остеointеграция имплантата, применяемый материал не вызвал выраженного негативного влияния на ткани компактной пластинки и костного мозга.

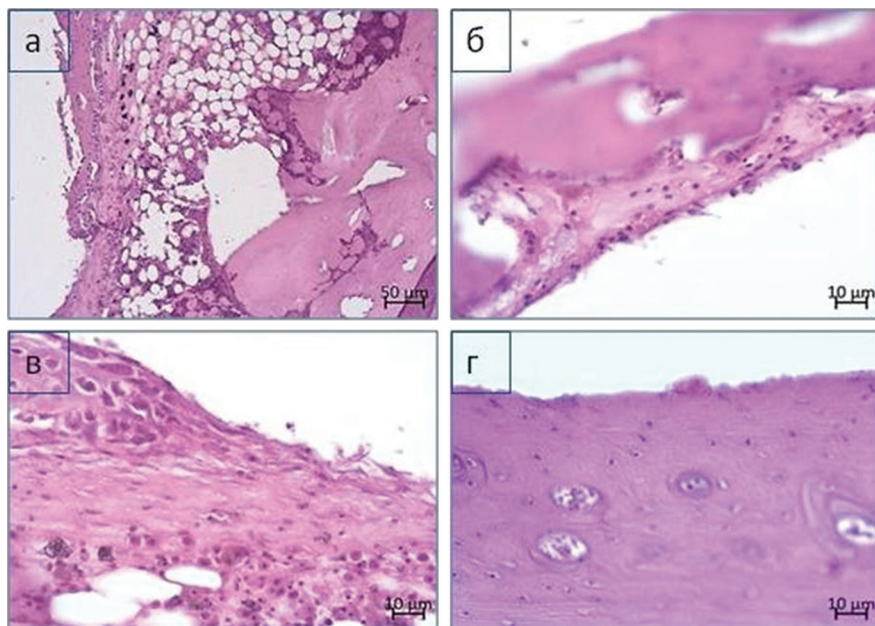


Рис. 2. Особенности гистологического строения тканей в области имплантации ТС:

а — формирование костной «муфты» трабекулярного строения вокруг имплантата;

б — волокнистая соединительная ткань на поверхности трабекулярной кости со стороны, прилегающей к имплантату, на поверхности костных трабекул видны остеокласты;

в — участок рыхлой волокнистой соединительной ткани в межтрабекулярной зоне с признаками имбибиции имплантационного материала и локального очага воспаления;

г — компактная пластинка с расширенными гаверсовыми каналами и расширенными полнокровными микрососудами. Парафиновый срез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100 (а), ув. 400 (б–г)

В группе НПК гистоморфологическое исследование обнаружило на границе с имплантатом по его периметру формирование фиброзной ткани со слоем костных трабекул снаружи (рис. 3, а). В соединительной ткани отмечена скудная клеточность, представленная немногочисленными клетками фибробластического дифферона и скоплениями клеток воспалительного характера (лейкоцитов, лимфоцитов, плазмочитов, клеток моноцитарно-макрофагального дифферона). Ближе к компактной пластинке отмечали фиброзирующийся костный мозг с очагами инфильтратов воспалительного характера. Микрососуды были малочисленны, большей частью с фиброзированными стенками и облитерированными просветами (рис. 3, а). Отмечали имбибицию частиц имплантационного материала в ткани периимплантационной области (рис. 3, б). Костные трабекулы пластинчатого строения на поверхности соединительнотканного футляра — с признаками хронического воспаления (рис. 3, в). Гаверсовы каналы компактной пластинки неравномерно расширены, в большей части — запустевшие либо заполненные фиброзной тканью (рис. 3, г). Выраженной остеокластической резорбции не наблюдали, гистологическая картина, вероятно, связана с нарушением микроциркуляции кости и состоянием хронического воспалительного процесса. Согласно результатам морфометрического исследования относительная протяженность поверхности остеобластов — 57,2 %, относительная протяженность поверхности остеокластов — 1,7 %.

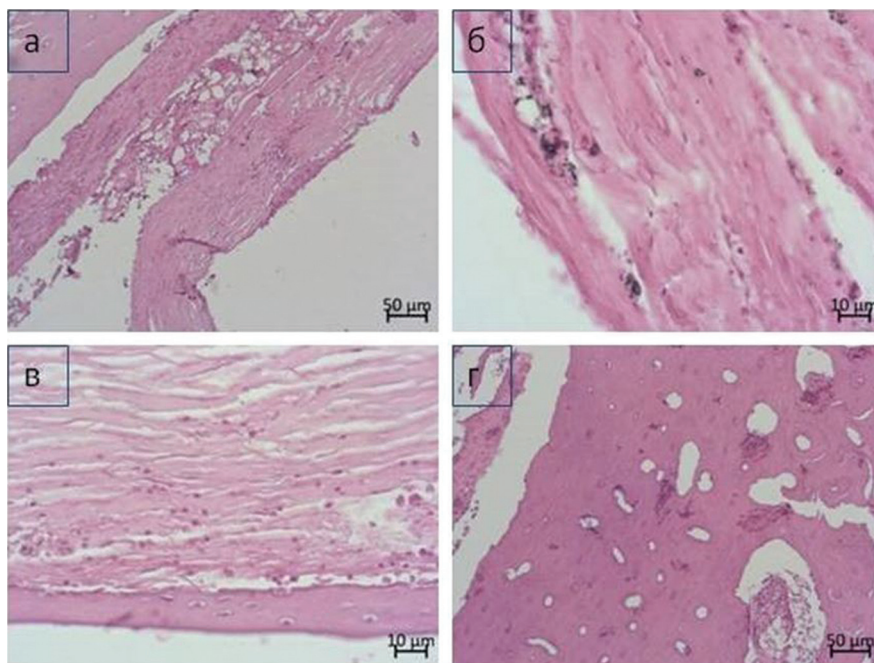


Рис. 3. Особенности гистологического строения тканей в области имплантации стержня из НПК: а — формирование фиброзного футляра с тонким трабекулярным слоем снаружи вокруг имплантата, костный мозг фиброзирован с очагами воспалительного инфильтрата; б — фиброзная, плохо васкуляризованная ткань, прилегающая к имплантату, видны интегрированные в соединительную ткань частицы имплантационного материала; в — костная трабекула пластинчатого строения на поверхности соединительнотканного футляра с признаками хронического воспаления; г — компактная пластинка с неравномерно расширенными, запустевшими, фиброзированными гаверсовыми каналами. Парафиновый срез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100 (а, г), ув. 400 (б, в)

В группе ПК по результатам гистоморфологических исследований остеоинтеграции имплантата обнаружили, что вокруг имплантата формировался слой трабекулярной костной ткани, костные трабекулы представлены ретикулофиброзной костной тканью, но ближе к компактной пластинке костная ткань имела пластинчатое строение, выявлена имбибция частиц материала в ткани периимплантационной области (рис. 4, а, б). Между компактной пластинкой и образованной на поверхности имплантата костной тканью визуализировали желатинозный костный мозг с жировыми включениями и участками гемопоза, либо гемопозитический жировой костный мозг. Сосуды костного мозга имели тонкие стенки, были расширены и заполнены клетками крови и плазмой, неравномерно распределенными в русле сосуда. На поверхности костных трабекул, состоящих из пластинчатой костной ткани, чаще визуализировали односторонне расположенные функционально активные остеобласты (рис. 4, в). На поверхности и в наружных участках ретикулофиброзных костных трабекул отмечали активный процесс остеогенеза. Остеокласты встречались редко, чаще были не прикреплены к поверхности трабекул. Однако обнаруживали резорбционные лакуны, заполненные рыхлой волокнистой соединительной тканью с очагами остеогенеза либо костными клетками с новообразованным аморфным костным веществом в перичеселлюлярном пространстве. Для компактной пластинки было характерно расширение просветов некоторых гаверсовых каналов. Со стороны периоста отмечали очаги остеокластической резорбции (рис. 4, г). Морфометрия показала, что относительная протяженность поверхности остеобластов составляла 62,3 %, относительная протяженность поверхности остеокластов — 2,9 %. Таким образом, при использовании новой пористой керамики на основе циркония отмечена хорошая остеоинтеграция имплантата, применяемый материал не вызывал выраженного негативного влияния на ткани компактной пластинки и костного мозга.

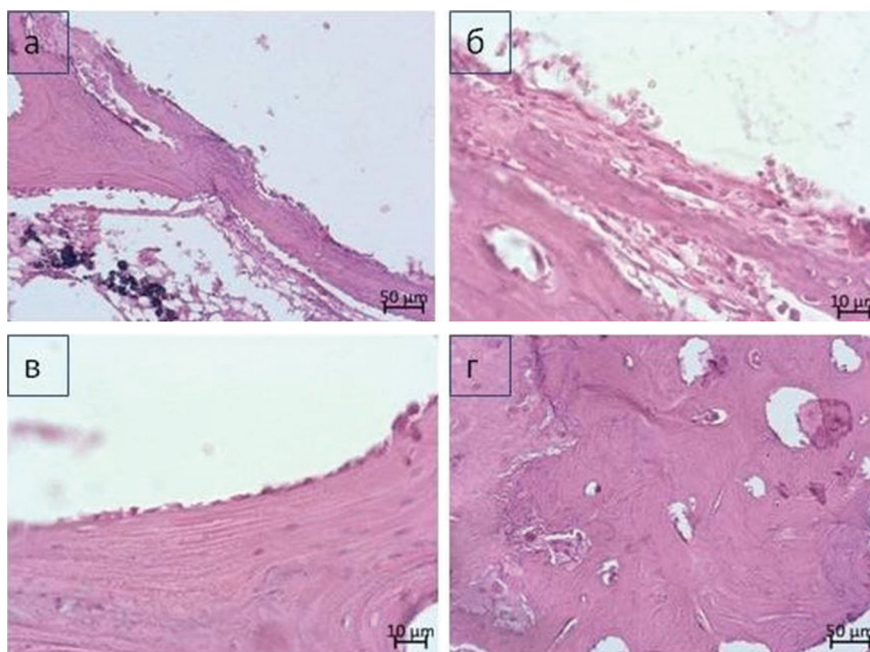


Рис. 4. Особенности гистологического строения тканей в области имплантации стержня из ПК: а — формирование костной «муфты» трабекулярного строения вокруг имплантата, пространство между новообразованными костными трабекулами и компактной пластинкой материнской кости заполняет гемопоэтический жировой костный мозг с небольшими участками рыхлой волокнистой соединительной ткани, на поверхности костных трабекул и в межтрабекулярных промежутках, обнаружены скопления частиц имплантационного материала; б — трабекулы ретикулофиброзной костной ткани на поверхности имплантата; в — слой кубовидных активных остеобластов на поверхности костной трабекулы, прилегающей к имплантату; г — компактная пластинка с расширенными гаверсовыми каналами, усиленными линиями склеивания и резорбцией со стороны периоста. Парафиновый срез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100 (а, г), ув. 400 (б, в)

Результаты гистоморфологических исследований по определению толщины костной трабекулы в области имплантации в группах ТС, НПК и ПК представлены на рис. 5. Данный показатель при имплантации пористого керамического стержня был существенно выше не только по сравнению с имплантатом из сплава титана ($p < 0,001$), но и по сравнению с непористым керамическим имплантатом ($p < 0,001$): 86,2 [55,8; 109,9] мкм, 56,0 [47,2; 75,9] мкм и 33,1 [19,0; 84,5] мкм соответственно.

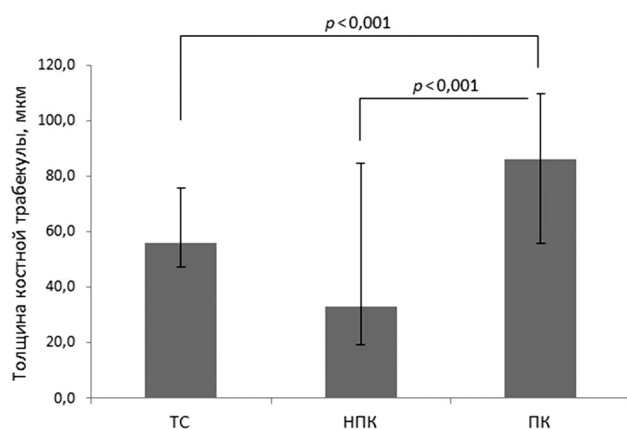


Рис. 5. Толщина костной трабекулы в области имплантации кроликам стержня из сплава титана (ТС), непористого нового керамического материала (НПК) и пористого нового керамического материала (ПК)

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи увеличением продолжительности жизни людей и старением населения создание новых материалов и технологий для функционального замещения части органа или системы является одним из ключевых направлений стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (Указ Президента РФ № 642). Требуется специальные прочные материалы и конструкции с высокими остеointegrативными характеристиками, которые позволят воссоздать не только форму утраченного костного фрагмента, но и восстановить опорную функцию конечности в целом [15]. Керамические материалы в качестве остеозамещающих занимают особое место благодаря уникальному сочетанию свойств. Высокая прочность, износостойкость, низкий коэффициент трения позволяют использовать

такой материал при высоких нагрузках, а совместимость с тканями человека снижает риск воспаления и побочных реакций [16]. Кроме того, состав керамического материала может быть адаптирован для улучшения конкретных свойств [17]. Для повышения биологической и физической эффективности многофункциональных биоматериалов используют ионы металлов [18], в частности проводят исследования по легированию керамики редкоземельными элементами [19]. Такие легированные керамические материалы привлекательны для регенерации тканей благодаря функциональным свойствам, биологической активности и терапевтическим эффектам, обеспечиваемым вводимыми ионами [20].

В нашем экспериментальном исследовании проведено изучение биологической совместимости и остеоинтеграции имплантатов из нового керамического материала на основе оксида циркония, содержащего ионы иттрия, иттербия, гадолиния. Ранее было доказано, что введение в состав керамики циркония существенно улучшает механические свойства материалов [21]. В то же время присутствие в композитах циркония не оказывает цитотоксического воздействия на пре-остеобласты [22], улучшает реакцию остеобластов *in vitro* [11], не оказывает отрицательного влияния на динамику гематологических показателей [23]. Хорошие результаты получены в клинических исследованиях по применению имплантатов из оксида циркония [24]. Введение иттрия в керамику на основе диоксида циркония позволяет получить исключительные механические свойства, такой материал демонстрирует цитосовместимость, не вызывает цитотоксических эффектов или аллергических реакций в окружающих тканях [25]. Включение в керамический материал иттербия и гадолиния способствует пролиферации и дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, стимулирует отложение новообразованной кости и коллагена, увеличивает долговечность керамики [26, 27].

Мы провели изучение реакции организма экспериментального животного на имплантацию нового керамического материала на основе оксида циркония, содержащего ионы иттрия, иттербия, гадолиния. Определяли основные гематологические показатели в эксперименте по восполнению диафизарных дефектов костной ткани. Наше исследование показало сходную реакцию организма животных на новый материал и сплав титана.

Известно, что, изменяя характер поверхности и пористость имплантата, можно существенно изменить его функциональные свойства, например, меньшие размеры пор могут привести к усилению молекулярного транспорта и удалению отходов клеточного метаболизма. Наоборот, большие размеры пор способствуют движению клеток [28, 29]. В нашем исследовании имплантаты из нового керамического материала представлены в двух вариантах — непористого и пористого (с размером пор 10–50 мкм). Определено, что в случае использования непористых керамических образцов и имплантатов из сплава титана параметры лейкоцитарного, эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев крови в послеоперационном периоде не имеют значимых различий. Тогда как при использовании пористой керамики уровень лейкоцитов, количество гранулоцитов и моноцитов было ниже, чем в двух других группах, что может свидетельствовать о менее выраженном воспалительном процессе в ответ на имплантацию искусственного остеозамещающего материала.

Результаты проведенных ранее исследований доказывают, что в контакте с поверхностями циркониевой керамики активно формируется новообразованная кость; периимплантно обнаруживают секретирующие остеобласты в большом количестве [30]. Сравнительные исследования установили, что в отношении индексов остеоинтеграции имплантаты из диоксида циркония и имплантаты на основе титана демонстрируют сходные результаты [31, 32]. Результаты наших гистоморфологических исследований показали, что при использовании стержней, изготовленных из пористой циркониевой керамики, происходит лучшая интеграция имплантатов по сравнению с титановыми имплантатами и с имплантатами из непористой циркониевой керамики. Стержни из титана и непористой керамики показывали умеренную либо незначительную остеоинтеграцию, помимо этого была отмечена картина хронического воспаления, что свидетельствовало о худшей приживаемости данных имплантатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новой биокерамики на основе оксида циркония, содержащего ионы иттрия, иттербия, гадолиния для возмещения костных и костно-суставных дефектов критических размеров базируется на физико-химической устойчивости, высокой механической прочности материала, возможности проявления не только остеокондуктивных, но и остеоиндуктивных свойств. Установлена биологическая совместимость нового керамического материала при восполнении диафизарных дефектов костной ткани в эксперименте с животными. Имплантаты с размерами пор 10–50 мкм обладают хорошими остеоинтегративными характеристиками, что определяет возможность и необходимость проведения (при разрешении Росздравнадзора) клинических испытаний.

Конфликт интересов отсутствует.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета, протокол от 20.05.2020 № 5.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. *Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат.* М.; 2021:171. Доступно по: <https://youthlib.mirea.ru/ru/reader/1357>. Ссылка активна на 18.03.2025.
2. Кривенко С.Н., Шпаченко Н.Н., Попов С.В. Экстренная медицинская помощь на догоспитальном этапе и прогноз исходов при сочетанных повреждениях, компонентом которых является позвоночно-спинномозговая травма. *Гений ортопедии.* 2015;(3):22-25. doi: 10.18019/1028-4427-2015-3-22-25.
3. Цискарашвили А.В., Жадин А.В., Кузьменков К.А. и др. Биомеханически обоснованный чрескостный остеосинтез у пациентов с ложными суставами бедренной кости, осложненными хроническим остеомиелитом. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2018;(3-4):71-78. doi: 10.17116/vto201803-04171.
4. Борзунов Д.Ю., Моховиков Д.С., Колчин С.Н. и др. Проблемы и успехи комбинированного применения технологий Илизарова и Masquelet. *Гений ортопедии.* 2022;28(5):652-658. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-5-652-658.
5. Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю. и др. Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология.* 2021;11(4):343-353. doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353.
6. Волокитина Е.А., Антропова И.П., Тимофеев К.А., Труфаненко Р.А. Современное состояние и перспективы использования имплантатов из циркониевых керамических материалов в травматологии и ортопедии. *Гений ортопедии.* 2024;30(1):114-123. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-114-123.
7. Archunan MW, Petronis S. Bone Grafts in Trauma and Orthopaedics. *Cureus.* 2021;13(9):e17705. doi: 10.7759/cureus.17705.
8. Rodríguez-Merchán EC. Bone Healing Materials in the Treatment of Recalcitrant Nonunions and Bone Defects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3352. doi: 10.3390/ijms23063352.
9. Bohner M, Santoni BLG, Döbelin N. β -tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties. *Acta Biomater.* 2020;113:23-41. doi: 10.1016/j.actbio.2020.06.022.
10. Padhye NM, Calciolari E, Zuercher AN, et al. Survival and success of zirconia compared with titanium implants: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2023;27(11):6279-6290. doi: 10.1007/s00784-023-05242-5.
11. Chen Y, Roohani-Esfahani SI, Lu Z, et al. Zirconium ions up-regulate the BMP/SMAD signaling pathway and promote the proliferation and differentiation of human osteoblasts. *PLoS One.* 2015;10(1):e0113426. doi: 10.1371/journal.pone.0113426.
12. Tarasova N, Galisheva A, Belova K, et al. Ceramic materials based on lanthanum zirconate for the bone augmentation purposes: materials science approach. *Chimica Techno Acta.* 2022;9(2):09. doi: 10.15826/chimtech.2022.9.2.09.
13. Willbold E, Gu X, Albert D, et al. Effect of the addition of low rare earth elements (lanthanum, neodymium, cerium) on the biodegradation and biocompatibility of magnesium. *Acta Biomater.* 2015;11:554-562. doi: 10.1016/j.actbio.2014.09.041.
14. Jiang C, Shang J, Li Z, et al. Lanthanum Chloride Attenuates Osteoclast Formation and Function Via the Downregulation of Rankl-Induced $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ and Nfatc1 Activities. *J Cell Physiol.* 2016;231(1):142-151. doi: 10.1002/jcp.25065.
15. Niu Y, Du T, Liu Y. Biomechanical Characteristics and Analysis Approaches of Bone and Bone Substitute Materials. *J Funct Biomater.* 2023;14(4):212. doi: 10.3390/jfb14040212.
16. Kaur G, Kumar V, Baino F, et al. Mechanical properties of bioactive glasses, ceramics, glass-ceramics and composites: State-of-the-art review and future challenges. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;104:109895. doi: 10.1016/j.msec.2019.109895.
17. Vaiani L, Boccaccio A, Uva AE, et al. Ceramic Materials for Biomedical Applications: An Overview on Properties and Fabrication Processes. *J Funct Biomater.* 2023;14(3):146. doi: 10.3390/jfb14030146.
18. Bai L, Song P, Su J. Bioactive elements manipulate bone regeneration. *Biomater Transl.* 2023;4(4):248-269. doi: 10.12336/biomatertransl.2023.04.005.
19. Chen Z, Zhou X, Mo M, et al. Systematic review of the osteogenic effect of rare earth nanomaterials and the underlying mechanisms. *J Nanobiotechnology.* 2024;22(1):185. doi: 10.1186/s12951-024-02442-3.
20. Li H, Xia P, Pan S, et al. The Advances of Ceria Nanoparticles for Biomedical Applications in Orthopaedics. *Int J Nanomedicine.* 2020;15:7199-7214. doi: 10.2147/IJN.S270229.
21. Измоденова М.Ю., Гилев М.В., Ананьев М.В. и др. Характеристика костной ткани при имплантации керамического материала на основе цирконата лантана в эксперименте. *Травматология и ортопедия России.* 2020;26(3):130-140. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-130-140.
22. Bhowmick A, Pramanik N, Jana P, et al. Development of bone-like zirconium oxide nanoceramic modified chitosan based porous nanocomposites for biomedical application. *Int J Biol Macromol.* 2017;95:348-356. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.11.052.
23. Антропова И.П., Волокитина Е.А., Удинцева М.Ю. и др. Влияние керамического материала на основе цирконата лантана на динамику гематологических показателей и маркеров ремоделирования костной ткани: экспериментальное исследование. *Травматология и ортопедия России.* 2022;28(1):79-88. doi: 10.17816/2311-2905-1704.
24. Mohseni P, Soufi A, Chrcanovic BR. Clinical outcomes of zirconia implants: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2023;28(1):15. doi: 10.1007/s00784-023-05401-8.
25. Pantulap U, Arango-Ospina M, Boccaccini AR. Bioactive glasses incorporating less-common ions to improve biological and physical properties. *J Mater Sci Mater Med.* 2021;33(1):3. doi: 10.1007/s10856-021-06626-3.
26. Liao F, Peng XY, Yang F, et al. Gadolinium-doped mesoporous calcium silicate/chitosan scaffolds enhanced bone regeneration ability. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;104:109999. doi: 10.1016/j.msec.2019.109999.
27. Zhu DY, Lu B, Yin JH, et al. Gadolinium-doped bioglass scaffolds promote osteogenic differentiation of hBMSC via the Akt/GSK3 β pathway and facilitate bone repair in vivo. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:1085-1100. doi: 10.2147/IJN.S193576.
28. Wang Z, Zhang M, Liu Z, et al. Biomimetic design strategy of complex porous structure based on 3D printing Ti-6Al-4V scaffolds for enhanced osseointegration. *Mater. Des.* 2022;218:110721. doi: 10.1016/j.matdes.2022.110721.
29. Jin HW, Noubissi S, Wiedemann TG. Comparison of Zirconia Implant Surface Modifications for Optimal Osseointegration. *J Funct Biomater.* 2024;15(4):91. doi: 10.3390/jfb15040091.
30. Scarano A, Di Carlo F, Quaranta M, Piattelli A. Bone response to zirconia ceramic implants: an experimental study in rabbits. *J Oral Implantol.* 2003;29(1):8-12. doi: 10.1563/1548-1336(2003)029<0008:BRTZCI>2.3.CO;2.

31. Gahlert M, Roehling S, Sprecher CM, et al. In vivo performance of zirconia and titanium implants: a histomorphometric study in mini pig maxillae. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(3):281-286. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02157.x.
32. Kohal RJ, Weng D, Bächle M, Strub JR. Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment. *J Periodontol.* 2004;75(9):1262-1268. doi: 10.1902/jop.2004.75.9.1262.

Статья поступила 18.02.2025; одобрена после рецензирования 14.03.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 18.02.2025; approved after reviewing 14.03.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Информация об авторах:

Елена Александровна Волокитина — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой, volokitina_elena@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>;

Максим Владимирович Саушкин — ассистент кафедры, saushkin66@mail.ru;

Ирина Петровна Антропова — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, aip.hemolab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>;

Сергей Михайлович Кутепов — член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, kcm@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>;

Светлана Александровна Бриллиант — кандидат биологических наук, научный сотрудник, svetlana.brilliant@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8640-6674>.

Information about the authors:

Elena A. Volokitina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department, volokitina_elena@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>;

Maksim V. Saushkin — assistant, saushkin66@mail.ru;

Irina P. Antropova — Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, aip.hemolab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>;

Sergey M. Kutepov — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, kcm@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>;

Svetlana A. Brilliant — Candidate of Biological Sciences, Researcher, svetlana.brilliant@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8640-6674>.