

Гений Ортопедии

Orthopaedic Genius

Том 29
№ 6
2023

Научно-теоретический и практический журнал
Основан в память академика Г.А. Илизарова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бурцев А.В. (Россия, Курган) – **главный редактор**
Аранович А.М. (Россия, Курган) – **заместитель главного редактора**
Samchukov M.L. (США) – **заместитель главного редактора**
Баиндурашвили А.Г. (Россия, Санкт-Петербург)
Борзунов Д.Ю. (Россия, Екатеринбург)
Волокитина Е.А. (Россия, Екатеринбург)
Губин А.В. (Россия, Санкт-Петербург)
Дьячкова Г.В. (Россия, Курган)
Котельников Г.П. (Россия, Самара)
Кутепов С.М. (Россия, Екатеринбург)
Мироманов А.М. (Россия, Чита)
Линник С.А. (Россия, Санкт-Петербург)
Попков А.В. (Россия, Курган)
Попков Д.А. (Россия, Курган)
Рябых С.О. (Россия, Москва)
Скрябин Е.Г. (Россия, Тюмень)
Тихилов Р.М. (Россия, Санкт-Петербург)
Birch J.G. (США)
Catagni M.A. (Италия)
Chaudhary M.M. (Индия)
Dubousset J.F. (Франция)
Glatt V. (США)
Hosny G.A. (Египет)
Kirienko A. (Италия)
Lascombes P. (Швейцария)
Madan S. (Великобритания)
Monsell F. (Великобритания)
Paley D. (США)
Pinzur M.S. (США)
Podeszwa D.A. (США)
Weiss H.-R. (Германия)

Борзунова О.Б. – ответственный секретарь
Беляева М.А. – технический секретарь
Марченкова Л.О. – редактор

THE EDITORS

A.V. Burtsev (Russia, Kurgan) – **Editor in Chief**
A.M. Aranovich (Russia, Kurgan) – **Deputy Editor**
M.L. Samchukov (USA) – **Deputy Editor**
A.G. Baindurashvili (Russia, St. Petersburg)
D.Yu. Borzunov (Russia, Ekaterinburg)
E.A. Volokitina (Russia, Ekaterinburg)
A.V. Gubin (Russia, St. Petersburg)
G.V. Diachkova (Russia, Kurgan)
G.P. Kotel'nikov (Russia, Samara)
S.M. Kutepov (Russia, Ekaterinburg)
A.M. Miromanov (Russia, Chita)
S.A. Linnik (Russia, St. Petersburg)
A.V. Popkov (Russia, Kurgan)
D.A. Popkov (Russia, Kurgan)
S.O. Ryabykh (Russia, Moscow)
E.G. Skryabin (Russia, Tyumen)
R.M. Tikhilov (Russia, St. Petersburg)
J.G. Birch (USA)
M.A. Catagni (Italy)
M.M. Chaudhary (India)
J.F. Dubousset (France)
V. Glatt (USA)
G.A. Hosny (Egypt)
A. Kirienko (Italy)
P. Lascombes (Switzerland)
S. Madan (UK)
F. Monsell (UK)
D. Paley (USA)
M.S. Pinzur (USA)
D.A. Podeszwa (USA)
H.-R. Weiss (Germany)

O.B. Borzunova – Executive Secretary
M.A. Beliaeva – Technical Secretary
L.O. Marchenkova – Editor



Учредитель и издатель журнала:
федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Издание журнала осуществляется при поддержке
Ассоциации по изучению и применению метода Илизарова России (А.С.А.М.И. Россия)

Журнал включен в перечень научных специализированных изданий ВАК, в которых могут публиковаться основные результаты диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук (3.1.8 – травматология и ортопедия)

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Журнал включен в библиографические и реферативные базы данных РИНЦ и SCOPUS

Журнал включен в электронные информационные ресурсы базы данных EBSCO

Электронная версия журнала размещена на сайтах

<http://ilizarov-journal.com>

<http://elibrary.ru>

<http://cyberleninka.ru>



Контент журнала доступен под лицензией Creative Commons – Attribution 4.0 International, CC-BY.

Адрес: 640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6

Телефоны: (3522) 43-06-94 – редакция
(3522) 23-42-60 – реклама

Интернет: <http://ilizarov-journal.com/>

Email: genius@ilizarov.ru

Оригинал-макет изготовлен ОИАиВР ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС77-68207 от 30 декабря 2016 года

Территория распространения: Российская Федерация, зарубежные страны

Язык: русский, английский

Издается 6 раз в год

Цена свободная

© Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной специальный номер журнала «Гений ортопедии». Статьи авторов из различных стран и учреждений, отобранные для этого номера, объединяет очень важная тема. Они посвящены различным аспектам развития отрасли биоактивных имплантатов и управления биологическими процессами в ортопедии. Это направление сейчас активно развивают ученые и исследователи всех стран мира. Не отстает, а в каких-то аспектах и превосходит их, и Россия. Университеты, институты, медицинские и научно-исследовательские центры объединяют усилия для формирования отечественного рынка высокотехнологичных медицинских изделий.

В номере представлены статьи авторов из России, Сербии, Франции, Швейцарии, США, Венгрии, Индии, многие из которых подготовлены в соавторстве с коллегами из Центра Илизарова.

Статьи представляют как теоретические и экспериментальные разработки, так и оригинальные исследования по практическому применению инновационных технологий и обзоры литературы по проблеме. Примечательно, что из 13 статей номера семь работ посвящены исследованию биорезорбируемых материалов и имплантатов, восстановленных современной медициной. Так Пьер Ласкомб, Пьер Журно, Д.А. Попков представляют собственный опыт применения резорбируемых имплантатов в детской ортопедии и травматологии. Было прооперировано 7 детей с переломами длинных трубчатых костей с использованием резорбируемых винтов (ActivaScrew™). В ближайшем послеоперационном периоде ни в одном случае не были обнаружены избыточный отек, гиперемия или иная патологическая реакция со стороны мягких тканей. Во всех случаях болевой синдром исчезал к седьмому послеоперационному дню. Восстановление опороспособности, возможности полноценной нагрузки на оперированную конечность, обычной физической активности отмечено в стандартные для таких повреждений сроки. Авторы заключают, что основными показаниями для применения резорбируемых имплантатов у детей остаются переломы и остеотомии, которые необходимо фиксировать винтами, а развитие производства пластин и эластичных винтов из резорбируемых материалов расширит показания к их применению.

Авторы из Венгрии (Gergő Jozsa, Tamas Kassai, Marcell Varga) делятся результатами применения резорбируемых эластичных интрамедуллярных стержней при переломе костей предплечья у 4 пациентов. Костное сращение без вторичных смещений, анатомическое и функциональное восстановление были констатированы через 5-7 месяцев после операции в каждом случае. Утверждается, что резорбируемый материал для остеосинтеза обеспечивает надежную стабильность и аналогичные результаты как при применении металлических стержней. Очевидное преимущество резорбируемых имплантатов объясняется отсутствием необходимости их удаления. Также исключена раздрация мягких тканей выходящим концом стержня, так как по технологии он срезается на уровне кости. Таким образом, хирургическое лечение переломов костей предплечья с использованием резорбируемых имплантатов является обоснованной альтернативой металлическим интрамедуллярным стержням.

Результаты удлинения голени с помощью интрамедуллярного деградируемого имплантата представлены авторами из Кургана (А.В. Попков, Е.С. Горбач, У.Ф. Мамедов, Р.В. Степанов). Впервые в клинической практике представлен случай оперативного удлинения голени аппаратом Илизарова у пациентки 10 лет, когда для стимуляции репаративной регенерации большеберцовой кости использовали интрамедуллярный деградируемый имплантат из поликапролактона (PCL), насыщенного гидроксиапатитом. Процесс удлинения голени сопровождался выраженным формированием костной «муфты» вокруг имплантата, которая непосредственно была связана с эндостом большеберцовой кости. Используемый имплантат не уступает по характеристикам титановым спицам, покрытым гидроксиапатитом, по степени остеоиндукции и не требует повторного хирургического вмешательства для удаления.

Применение биоактивных биодеградируемых имплантатов из поликапролактона для лечения остеохондральных дефектов освещено в публикации А.В. Попова с соавт. Специалистами Центра Илизарова проведено сравнительное исследование 76 крыс линии Вистар, разделенных на 2 группы, у которых моделировали костно-хрящевой дефект медиального мыщелка бедренной кости. В опытной группе дефект замещали биоразлагаемой биоактивной мембраной из поликапролактона с гидроксиапатитом. В контрольной группе смоделированный дефект не замещали. Результаты были оценены в течение года клиническими, анатомическими, гистологическими, биомеханическими и статистическими методами. Диапазон движений в коленном суставе у животных опытной группы на всех этапах эксперимента был существенно лучше, чем в контроле. Имплантат обеспечивал целостность и конгруэнтность суставной поверхности. На 180-е сутки на месте замещенного имплантатом дефекта наблюдали новообразованную часть суставной поверхности органотипического строения с выполнением субхондральной кости костной тканью, а суставной поверхности – хрящевой тканью. Авторы заключают, что биодеградируемый имплантат из поликапролактона, импрегнированный частицами гидроксиапатита, эффективен для заживления костно-хрящевых дефектов.

Экспериментальные работы по изготовлению биорезорбируемых имплантатов и исследованию их свойств представлены тремя публикациями.

Ученые из Томского политехнического университета с соавторами (Курган) предложили способ нанесения гидроксиапатита на поверхность трёхмерных скаффолдов из ϵ -поликапролактона методом обработки в смеси «хороший/плохой» растворитель. Предложенный способ обработки обеспечивает равномерное покрытие слоем частиц гидроксиапатита внешней и внутренней поверхностей скаффолдов из поликапролактона, изготовленных методом 3D-печати, с сохранением их пористой структуры. Наличие биоактивного слоя на поверхности полимерных биорезорбируемых скаффолдов способно расширить их применение в клинической практике для хирургического лечения костных дефектов.

М.В. Стогов с соавторами (Курган, Томск) представили результаты изучения скорости деградации материала состава полилактид (PLLA)/гидроксиапатит (НА) в зависимости от кристалличности структуры полимера. Ис-

следование показало, что степень кристалличности PLLA влияла на кинетику высвобождения НА из образцов исследуемых материалов. С повышением кристалличности растет скорость гидролиза НА. Такое наблюдение можно объяснить тем, что полимер в кристаллической фазе подвергался гидролизу быстрее, чем в аморфной. Авторы показывают, что изменение содержания НА и степени кристалличности PLLA позволяет регулировать биологические характеристики материалов состава PLLA/НА.

Исследование *in vitro* бактерицидной активности имплантатов, изготовленных из биоразлагаемого материала (поликапролактона), пропитанного гидроксиапатитом и антибиотиком, является темой следующей публикации (Д.А. Попкова с соавторами, Томск, Москва). Авторы продемонстрировали, что пористые имплантаты, изготовленные из PCL и пропитанные антибиотиком, обладают выраженной антимикробной активностью в отношении наиболее распространенных грамотрицательных и грамположительных бактерий, вызывающих гнойные осложнения в хирургической практике. Наноструктурированный гидроксиапатит на поверхности имплантата не снижает бактерицидную активность. Предложенные имплантаты будут способствовать стимуляции регенерации кости и одновременно обеспечивать антимикробный эффект.

Большой интерес представляет опыт применения индивидуальных имплантатов. Так А.А. Корытки и В.В. Павлов с соавторами (Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Новосибирск) в экспериментах *in vitro* и клинических исследованиях изучили биологическую фиксацию индивидуальных имплантатов при замещении посттравматических деформаций вертлужной впадины. Результаты эксперимента по изучению проникновения живых фибробластов в пористую структуру имплантатов с различным размером пор показали, что металлоконструкции с размером пор 400-499 мкм можно выделить из всех остальных, поскольку при данном размере пор проникновение живых фибробластов в структуру поверхности имплантата наибольшее. Замещение дефектов костной ткани в области вертлужной впадины с использованием индивидуальных имплантатов, имеющих поверхность в виде сетчатой пористой структуры (400-499 мкм), показало наличие признаков биологической фиксации в окружающей индивидуальный имплантат костной ткани у группы исследуемых спустя 12 месяцев.

Вопросы новых способов лечения представлены в журнале четырьмя публикациями. С.С. Леончук с соавтором из Индии представляет литературный обзор и клинический случай нового хирургического подхода лечения аневризмальной костной кисты (АКК) медиальной клиновидной кости. 47-летней женщине с 10-месячной историей боли и отека в правой стопе была выполнена блоковая резекция (полное удаление остатка медиальной клиновидной кости), дефект был замещен трансплантатом из малоберцовой кости правой голени, а аллотрансплантат ("Bio-Ost"®) укладывался вдоль аутоотрансплантата. Послеоперационный период протекал без осложнений с полным заживлением костного дефекта без рецидива через 12 месяцев наблюдения. Оценка по шкале AOFAS значительно увеличилась с 34 баллов до операции до 92 баллов на контрольном осмотре через 1 год. На основании своей работы авторы заключают, что применение комбинации внешней фиксации по Илизарову и костной пластики позволило создать благоприятные условия для заживления костного дефекта стопы при АКК без осложнений, сохранить пациенту подвижность и раннюю осевую нагрузку.

Применение комбинированного остеосинтеза при лечении диафизарных переломов большеберцовой кости рассмотрено в статье А.В. Попкова с соавторами (Курган), в которой проведена оценка эффективности сочетания чрескостного остеосинтеза с интрамедуллярным армированием эластичными титановыми стержнями, покрытыми гидроксиапатитом (НА-стержнями), при лечении переломов длинных трубчатых костей. Показано, что преимущества комбинированного метода способствуют сокращению времени проведения наружного остеосинтеза, уменьшению количества спиц и стержней-шрупов в аппарате наружной фиксации, стимуляции образования костной мозоли и предупреждению вторичных смещений костных фрагментов.

Мини-обзор современных концепций механических способов стимуляции дистракционного регенерата представлен А. Черкашиным (Texas Scottish Rite Hospital for Children). Предлагается определять осевую динамизацию как возможность обеспечения осевой нагрузки на костный регенерат с минимальным смещением по ширине или изгибающими усилиями. Осевая динамизация может осуществляться через непосредственную стимуляцию регенерата осевыми циклическими нагрузками и исключением изгибающих и смещающих усилий. Автор заключает, что осевая динамизация вместе с другими неинвазивными методами механической стимуляции дистракционного регенерата должна стать обязательным элементом при удлинении конечностей.

А.В. Попков и Д.А. Попков в своем обзоре определили новые направления в изучении, изготовлении и клиническом применении биоактивных имплантатов, применяемых по показаниям, сходным с аутоимплантатами. Авторы заключают, что основными современными трендами в биоинженерии ортопедии являются 3D-импланты, обеспечивающие детерминированную клеточную миграцию, пролиферацию и дифференцировку и сохраняющие на протяжении требуемого времени достаточную механическую прочность своей структуры. Сочетание биоградируемых имплантов с импрегнацией их костным морфогенетическим белком стимулирует регенерацию реконструируемой кости. Программируемая и контролируемая резорбция имплантатов в сочетании с замещением их новой костной тканью является основным вектором развития инженеринга костной ткани.

Уверены, что данный тематический номер будет интересен и полезен специалистам и поможет экспертному сообществу не только познакомиться с актуальным состоянием направления, но и наметить перспективные для будущего сотрудничества проекты.

Приятного и полезного чтения!

Профессор РАН, член-корр. Французской Академии медицинских наук Попков Д.А.
Кандидат физико-математических наук Твердохлебов С.И.

Содержание

Оригинальные статьи

Нанесение гидроксиапатита на поверхность трёхмерных скаффолдов из ϵ -поликапролактона методом обработки в смеси «хороший/плохой» растворитель	585
<i>В.С. Бочаров, Г.Е. Дубиненко, Д.А. Попков, А.В. Попков, С.И. Твердохлебов</i>	
Изучение скорости деградации материала состава полилактид/гидроксиапатит в зависимости от кристалличности структуры полимера	591
<i>М.В. Стогов, Е.А. Киреева, Г.Е. Дубиненко, С.И. Твердохлебов</i>	
Индукция бактерицидной активности разлагаемыми имплантатами	596
<i>А.В. Попков, Н.А. Кононович, Д.А. Попков, Н.В. Годовых, С.И. Твердохлебов, Е.Н. Больбасов, М.В. Стогов, Е.А. Киреева, Е.Н. Горбач, Ю.Ю. Литвинов</i>	
Замещение костных дефектов тканеинженерной конструкцией на основе депротеинизированной губчатой кости: экспериментальное исследование	602
<i>Е.А. Анастасиева, Л.А. Черданцева, Т.Г. Толстикова, И.А. Кирилова</i>	
Изучение биологической фиксации индивидуальных имплантатов при замещении посттравматических деформаций и дефектов вертлужной впадины	609
<i>В.А. Базлов, А.А. Пронских, А.А. Корыткин, Т.З. Мамуладзе, М.В. Ефименко, В.В. Павлов</i>	
Применение биоактивного биодеградируемого имплантата из поликапролактона для лечения остеохондральных дефектов: экспериментальное исследование	615
<i>А.В. Попков, Е.С. Горбач, Е.Н. Горбач, Н.А. Кононович, Е.А. Киреева, Д.А. Попков</i>	
Резорбируемые импланты в детской ортопедии и травматологии	629
<i>П. Ласкомб, П. Журно, Д.А. Попков</i>	
Комбинированный остеосинтез при лечении диафизарных переломов большеберцовой кости	635
<i>К.А. Клышников, Н.В. Сазонова, А.В. Попков</i>	

Случай из практики

Предварительные результаты применения резорбируемых эластичных интрамедуллярных стержней при переломе костей предплечья у детей: мини-серия	640
<i>G. Jozsa, T. Kassai, M. Varga</i>	
Удлинение голени с использованием интрамедуллярного деградируемого имплантата: клинический случай	645
<i>А.В. Попков, Е.С. Горбач, У.Ф. Мамедов, Р.В. Степанов</i>	
Аневризмальная киста медиальной клиновидной кости: клинический случай нового хирургического подхода и обзор литературы	650
<i>С.С. Леончук, Т. Punit</i>	

Обзор литературы

Механические способы стимуляции дистракционного регенерата: мини-обзор современных концепций	656
<i>А. Черкашин</i>	
Биосовместимые имплантаты в ортопедии: инженерия костной ткани	662
<i>А.В. Попков, Д.А. Попков</i>	

Contents

Original Articles

Solvent/non-solvent treatment as a method for surface coating of poly(ϵ -caprolactone) 3D-printed scaffolds with hydroxyapatite	585
<i>V.S. Bocharov, G.E. Dubinenko, A.V. Popkov, S.I. Tverdokhlebov</i>	
The influence of polylactide/hydroxyapatite composite material crystallinity on the polymer structure degradation rate	591
<i>M.V. Stogov, E.A. Kireeva, G.E. Dubinenko, S.I. Tverdokhlebov</i>	
Induction of bactericidal activity by degradable implants	596
<i>A.V. Popkov, N.A. Kononovich, D.A. Popkov, N.V. Godovykh, S.I. Tverdokhlebov, E.N. Bolbasov, M.V. Stogov, E.A. Kireeva, E.N. Gorbach, Yu.Yu. Litvinov</i>	
Bone defect management with tissue-engineered constructs based on deproteinized cancellous bone: an experimental study	602
<i>E.A. Anastasieva, L.A. Cherdantseva, T.G. Tolstikova, I.A. Kyrilova</i>	
Biological fixation of customized implants for post-traumatic acetabular deformities and defects	609
<i>V.A. Bazlov, A.A. Pronskikh, A.A. Korytkin, T.Z. Mamuladze, M.V. Efimenko, V.V. Pavlov</i>	
Bioactive biodegradable polycaprolactone implant for management of osteochondral defects: an experimental study	615
<i>A.V. Popkov, E.S. Gorbach, E.N. Gorbach, N.A. Kononovich, E.A. Kireeva, D.A. Popkov</i>	
Resorbable implants in paediatric orthopaedics and traumatology	629
<i>P. Lascombes, P. Journeau, D.A. Popkov</i>	
Combined osteosynthesis for tibial shaft fracture treatment	635
<i>K.A. Klyshnikov, N.V. Sazonova, A.V. Popkov</i>	

Case report

Preliminary experience with bioabsorbable intramedullary nails for paediatric forearm fractures: results of a mini-series	640
<i>G. Jozsa, T. Kassai, M. Varga</i>	
Tibial lengthening over a bioactive degradable intramedullary implant: a case report	645
<i>A.V. Popkov, E.S. Gorbach, U.F. Mamedov, R.V. Stepanov</i>	
Aneurismal bone cyst of the medial cuneiform bone: a case report of a new surgical approach and literature review	650
<i>S.S. Leonchuk, T. Punit</i>	

Literature review

Mechanical stimulation of distraction regenerate. Mini-review of current concepts	656
<i>A. Cherkashin</i>	
Biocompatible implants in orthopedics: bone tissue engineering	662
<i>A.V. Popkov, D.A. Popkov</i>	

Genij Ortopedii. 2023;29(6):585-590.
Гений ортопедии. 2023;29(6):585-590.



Original article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-585-590>

**Solvent/non-solvent treatment as a method for surface coating of poly(ϵ -caprolactone)
3D-printed scaffolds with hydroxyapatite**

V.S. Bocharov¹, G.E. Dubinenko¹, D.A. Popkov², A.V. Popkov², S.I. Tverdokhlebov^{1✉}

¹ Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

² Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Sergey I. Tverdokhlebov, tverd@tpu.ru

Abstract

Introduction Over the last decades numerous new materials and techniques for bone tissue engineering have been developed. The use of bioresorbable polymeric scaffolds is one of the most promising techniques for surgical management of bone defects. However, the lack of bioactive properties of biodegradable polymers restricts the area of their application for bone tissue engineering. **The aim of study** was to apply solvent/non-solvent treatment to coat the surface of 3D-printed bioresorbable poly(ϵ -caprolactone) scaffolds with bioactive hydroxyapatite particles and report on the physicochemical properties of the resulting materials. **Material and Methods** In the present study, biomimetic poly(ϵ -caprolactone) scaffolds were 3D-printed via fused deposition modeling technology and their surface was treated with the solvent/non-solvent method for coating with bioactive particles of hydroxyapatite. **Results** It has been found that treatment in the mixture of toluene and ethanol is suitable for the coating of poly(ϵ -caprolactone) scaffolds with hydroxyapatite. The scaffolds maintain porous structure after treatment while hydroxyapatite particles form homogeneous coating. The amount of hydroxyapatite on the treated scaffolds was 5.7 ± 0.8 wt. %. **Discussion** The proposed method ensures a homogeneous coating of outer and inner surfaces of the poly(ϵ -caprolactone) scaffolds with hydroxyapatite without a significant impact on the structure of a scaffold. Fourier-transform infrared spectroscopy confirmed that the solvent/non-solvent treatment has no effect on the chemical structure of PCL scaffolds. **Conclusion** Coating of biomimetic 3D-printed PCL scaffolds with bioactive hydroxyapatite by the solvent/non-solvent treatment has been successfully carried out. Upon coating, scaffolds retained their shape and interconnected porous structure and adsorbed hydroxyapatite particles that were uniformly distributed on the surface of the scaffold.

Keywords: bone tissue engineering, scaffolds, polycaprolactone, hydroxyapatite

Acknowledgement: this research was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, project Nauka FSWW-2023-0007.

For citation: Bocharov V.S., Dubinenko G.E., Popkov D.A., Popkov A.V., Tverdokhlebov S.I. Solvent/non-solvent treatment as a method for surface coating of Poly(ϵ -caprolactone) 3D-printed scaffolds with hydroxyapatite. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):585-590. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-585-590

Научная статья

УДК 606: [616.71-003.93 + 616.71-089.844]

**Нанесение гидроксиапатита на поверхность трёхмерных скаффолдов из ϵ -поликапролактона
методом обработки в смеси «хороший/плохой» растворитель**

В.С. Бочаров¹, Г.Е. Дубиненко¹, Д.А. Попков², А.В. Попков², С.И. Твердохлебов^{1✉}

¹ Томский политехнический университет, Томск, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Сергей Иванович Твердохлебов, tverd@tpu.ru

Аннотация

Введение. За последние десятилетия было предложено множество новых материалов и технологий для инженерии костной ткани. Среди перспективных материалов можно отметить полимерные биорезорбируемые скаффолды для хирургического лечения костных дефектов, однако отсутствие биоактивных свойств ограничивает их применение в клинической практике. **Цель.** Применение обработки поверхности скаффолдов из поликапролактона смесью «хороший/плохой» растворитель в качестве метода закрепления на поверхности скаффолдов биоактивных частиц гидроксиапатита и исследование физико-химических свойств скаффолдов. **Материалы и методы.** В работе методом 3D-печати были изготовлены биомиметические скаффолды из поликапролактона. Скаффолды были обработаны в смеси «хороший/плохой» растворитель, что позволило закрепить на поверхности скаффолдов частицы гидроксиапатита. **Результаты.** Было показано, что обработка смесью толуола и этанола приводит к равномерному нанесению частиц гидроксиапатита на поверхность скаффолдов из поликапролактона при сохранении его пористой структуры. Количество гидроксиапатита на поверхности скаффолдов составило $5,7 \pm 0,8$ мас. %. **Обсуждение.** Предлагаемый метод обработки обеспечивает равномерное покрытие внешней и внутренней поверхностей скаффолдов из поликапролактона с сохранением их пористой структуры. Результаты инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье показывают, что обработка смесью «хороший/плохой» растворитель не изменяет химической структуры скаффолдов из поликапролактона. **Заключение.** В работе был успешно реализован метод нанесения частиц гидроксиапатита на 3D-скаффолды из поликапролактона с использованием обработки в смеси «хороший/плохой» растворитель. В результате обработки скаффолды сохранили свою форму и взаимосвязанную пористую структуру, а адсорбированный на всей их поверхности гидроксиапатит представлял собой равномерно распределённый слой частиц.

Ключевые слова: инженерия костной ткани, скаффолды, поликапролактон, гидроксиапатит

Благодарность: исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект «Наука FSWW-2023-0007».

Для цитирования: Бочаров В.С., Дубиненко Г.Е., Попков Д.А., Попков А.В., Твердохлебов С.И. Нанесение гидроксиапатита на поверхность трёхмерных скаффолдов из ϵ -поликапролактона методом обработки в смеси «хороший/плохой» растворитель. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):585-590. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-585-590. EDN: NGDFNX.

INTRODUCTION

The development of new functional materials for the fabrication of biodegradable tissue engineering scaffolds is an important task in medical materials science [1-3]. Two-dimensional and three-dimensional scaffolds made from natural and synthetic polymers have found applications in the regeneration of biological tissues and the restoration of tissue defects. One of the widely studied biodegradable materials used for tissue defect replacement is poly(ϵ -caprolactone) (PCL) [4]. However, PCL, like most biodegradable polyesters, lacks functional properties, making its use without bioactive additives not effective [5-8]. Hydroxyapatite (HAP), a mineral that supports the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells in the osteogenic direction and stimulates the mineralization of bone regenerate, is frequently used for bone tissue regeneration in medicine [9-12]. The main methods for combining biodegradable polymers and bioactive hydroxyapatite are the fabrication of polymer composites and the deposition of coatings on the surface of polymer scaffolds [13-16]. Composites have demonstrated their effectiveness for bone defect management in a number of studies [17-19]. However, an important drawback of composites is the lack of bioavailable hydroxyapatite on the surface of the fabricated composite scaffold. Hydroxyapatite in the subsurface layer of the composite scaffold is covered by a thin layer of polymer, which hinders the contact of the hydroxyapatite particles with the surrounding tissues during the first weeks after implantation.

Currently, there are two main methods for forming a layer of bioavailable hydroxyapatite on the surface of biodegradable polymer scaffolds: etching composite polymer/hydroxyapatite scaffolds in alkaline solutions

to exposure bioactive particles on the surface, and in situ precipitation of hydroxyapatite on the surface of polymer scaffold [11, 16, 20]. The disadvantage of the first method is the initiation of the hydrolysis process of polymer chains in the surface layers of the scaffold, which often leads to the loss of the mechanical properties of the scaffold and changes in its degradation profile. On the other hand, in situ mineralization results in the formation of a relatively thick continuous layer of hydroxyapatite on the surface of the scaffold, which isolates the polymer from the surrounding environment and hinders the degradation process of the polymer matrix.

A promising approach for modifying the surface of PCL involves treatment of the polymer with a mixture of organic solvents to partially swell its surface [21]. The swelled surface layer of the polymer can adsorb biologically active molecules and particles from the contacting medium. However, this technique has not yet been applied to the relevant task of fabrication bioactive coatings on the surface of 3D-printed porous scaffolds. In this study, we report on the application of a solvent/non-solvent treatment to coat the surface of 3D-printed PCL scaffolds with bioactive hydroxyapatite particles and on the physicochemical properties of the resulting materials.

The main objective of this study was to investigate the application of solvent/non-solvent treatment as a method for surface coating of PCL 3D-printed scaffolds with HAP. The study proposes a method for applying dispersed HAP particles onto the surface of PCL scaffolds using a mixture of a solvent toluene, and a non-solvent ethanol. Based on the Design of Experiments (DOE), optimal coating parameters and the optimal ratio of solvent and non-solvent were determined.

MATERIALS AND METHODS

Poly(ϵ -caprolactone) (PCL; Mn 80000 g·mol⁻¹) was purchased from Sigma-Aldrich (Sigma-Aldrich, Gillingham, United Kingdom), hydroxyapatite (HAP; nanoXIM•HAP203, average particle size 10.0 ± 5.0 μm) was purchased from Fluidinova (Fluidinova S.A., Maia, Portugal), toluene (anhydrous, 99.8%) was purchased from EKOS-1 (EKOS-1, Moscow, Russia), ethanol (≥ 99.5 %, water ≤ 0.20 %) was purchased from Merck (Merck KGaA, Darmstadt, Germany).

3D printing of polycaprolactone scaffolds

PCL pellets were melted and extruded with the use of Filabot EX2 (Filabot HQ, Barre, Vermont, USA) single screw extruder to fabricate filament of 2.8 ± 0.15 mm in diameter. The temperature of extrusion was 80 ± 3 °C and the rate of extrusion was 2 m·min⁻¹. Extruded filament was used for the 3D printing of scaffolds with a commercial FDM 3D printer Ultimaker S5 (Ultimaker B.V., Utrecht, Netherlands). The temperature of the glass substrate was 35 °C and 200 °C for the printer nozzle. The printing was performed at a printing rate of 6 mm·s⁻¹. Scaffolds had a shape of porous cylinders with the diameter of 10 mm and the height of 3 mm. Internal porous structure of scaffolds was printed with the gyroid infill with the infill struts distance of 1 mm.

Hydroxyapatite coating

Solvent/non-solvent treatment of scaffolds was performed in the mixture of toluene and ethanol at 3:7 v/v ratio. HAP was mixed with the toluene/ethanol mixture at 10% w/w and stirred with the use of magnetic stirrer for 30 minutes to obtain

suspension. Scaffolds were dipped into the suspension for 2 minutes at room temperature under continuous stirring. Coated scaffolds were washed with ethanol and dried for 24 hours under vacuum (1 mbar) at room temperature.

Scaffolds characterization

Investigations of the surface of the scaffolds and dispersion of HAP coating on the scaffolds were performed by the scanning electron microscopy (SEM) on a JEOL JCM-6000 (JEOL Ltd., Tokyo, Japan). All SEM imaging processes were performed in low vacuum at 15 kV accelerating voltage. The scaffolds were sputter-coated with gold on a JEOL Smart Coater (JEOL Ltd., Tokyo, Japan) prior to SEM examinations.

The chemical composition of the scaffolds was investigated by attenuated total reflectance (ATR) Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) on Tensor 27 (Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Germany) with a Miracle™ single reflection ATR attachment (PIKE Technologies, Madison, Wisconsin, USA). The measurements were performed with a ZnSe crystal at an incident angle of 45°. All FTIR spectra were recorded in the spectral range of 530-4000 cm⁻¹ with a resolution of 4 cm⁻¹.

Thermal stability of the scaffolds and solid inorganic residue from HAP were studied by the thermogravimetric analysis (TG) in an inert atmosphere on a simultaneous thermal analyzer SDTQ 600 (Artisan TG, Champaign, Illinois, USA) in the range of 40-800 °C with 10 °C·min⁻¹ heating rate. For the TG analysis 20 mg samples were cut from the middle porous part of the coated scaffolds.

RESULTS

The 3D-printed scaffolds had the appearance of porous cylinders with a smooth glossy surface. After surface treatment, the translucent glossy scaffolds changed their appearance to the matte white color of HAP. Surface analysis of the scaffolds by scanning electron microscopy demonstrated a change in the morphology of the struts. After treatment of the scaffolds in a mixture of solvents, the struts became thicker and had a smoother and more rounded morphology (Fig. 1, top row). Despite the visual decrease in the size of the pores, the scaffolds retained its internal interconnected pore structure and full permeability. The surface of the scaffold treated in the solvent mixture was uniformly coated with segregate particles of HAP (white particles in Figure 1, middle row). It should be noted that there were no agglomerates or HAP particles (Fig. 1, middle and bottom rows). The coating was observed both on the top layers of the scaffold and in its depth within the pores.

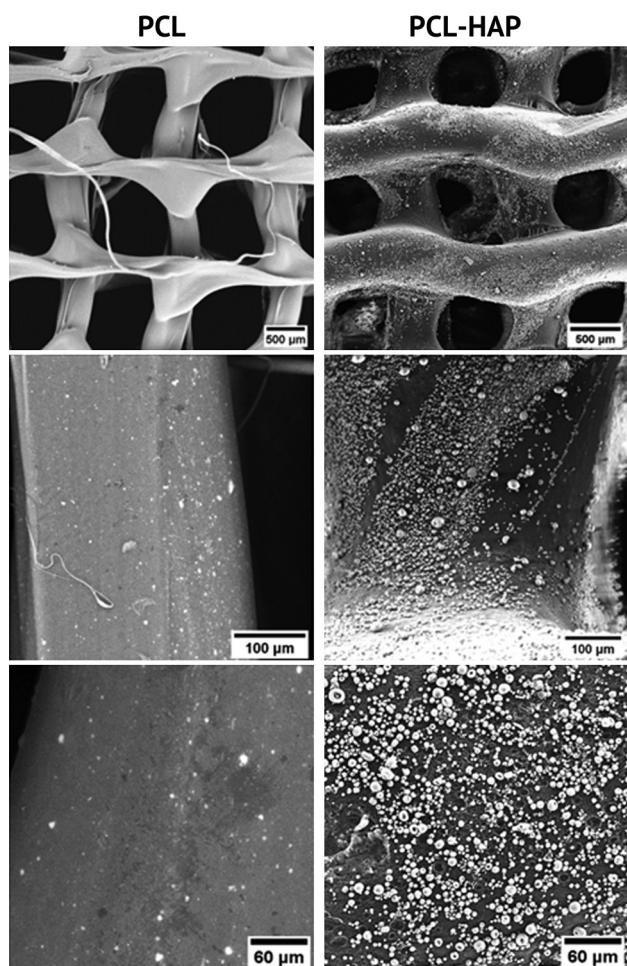


Fig. 1. Microscopic appearance of the PCL scaffold surface at different magnifications: 3D-printed gyroid PCL scaffold on the left; 3D-printed PCL gyroid scaffold with HAP coating on the right

FTIR spectra of the scaffolds are shown in Figure 2. The PCL scaffold spectrum is characterized by the following main bands: 2945 cm^{-1} ($\nu_{\text{as}}\text{CH}_2$), 2868 cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}\text{CH}_2$), 1724 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$), 1294 cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}\text{C}-\text{O}$, $\nu_{\text{s}}\text{C}-\text{C}$), 1240 cm^{-1} ($\nu_{\text{as}}\text{C}-\text{O}-\text{C}$) and 1168 cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}\text{C}-\text{O}-\text{C}$) [22]. In the coated scaffold spectrum, there are also HAP-related bands

at 1042 cm^{-1} (νPO), 958 cm^{-1} (δPO), 730 cm^{-1} (δPO), 706 cm^{-1} (δPO) present. There are no significant differences in the shape, width and wavenumber position of PCL bands both in spectrum of the 3D-printed and coated scaffolds. It is important to note that the presence of hydrophilic HAP on the surface of the scaffold increases the oxidative reaction of PCL and introduces hydroxyl groups into the polymer backbone [23]. However, there is no evidence for active oxidative degradation of the PCL scaffolds, which is usually indicated by a broadening of the carbonyl peak of the ester groups of polyesters at 1724 cm^{-1} .

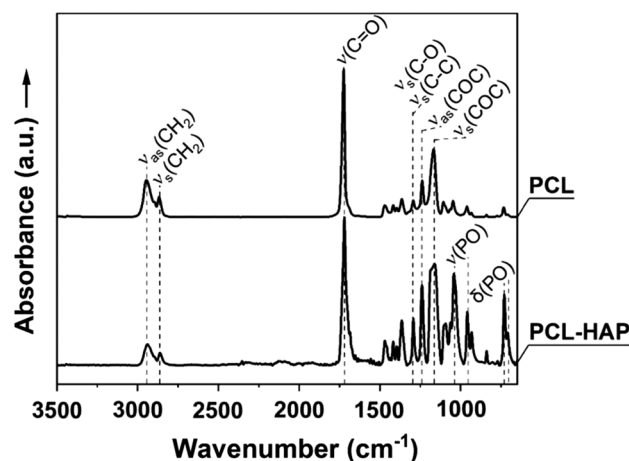


Fig. 2. Chemical characterization of the scaffolds by FTIR

Results of the thermogravimetric analysis (TG) are shown in Figure 3. HAP coating decreased the temperature of the beginning of PCL decomposition from $265 \pm 11\text{ }^{\circ}\text{C}$ for PCL scaffold to $190 \pm 19\text{ }^{\circ}\text{C}$ for PCL-HAP coated scaffold. After the decomposition and loss of the organic components of the scaffolds, the amount of nonorganic residual from HAP was $5.7 \pm 0.8\text{ wt. \%}$. Considering that the samples for TG analysis were cut from the middle porous part of the scaffolds, the amount of HAP confirms successful fabrication of the coating on the inner surfaces.

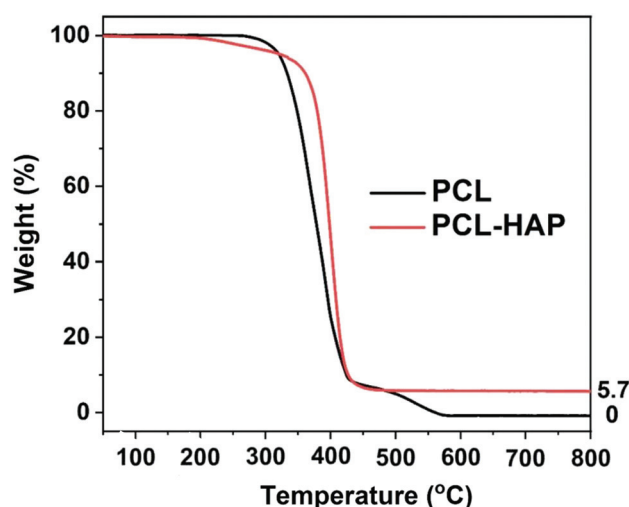


Fig. 3. Thermogravimetric analysis of the scaffolds with indicated solid inorganic residue from HAP

DISCUSSION

Over the last decades, biomedical scaffolds made from bioresorbable polymers for the application in orthopaedics have been gaining interest due to the disadvantages of traditional implants made of metal alloys: the need for their surgical removal from the body, exemption to use in children and adolescents, difficulty to examine bone regeneration in radiography and magnetic resonance imaging due to overlapping, possible mechanical stress at the bone and metal interface. Bioresorbable polymers change their macromolecular structure and physicochemical properties upon contact with the biological environment but do not produce a harmful effect during their resorption [24]. Such polymers contain hydrolytically unstable functional groups which degrade as a result of hydrolysis, and their by-products are removed through normal cellular metabolism [24-26]. Moreover, biodegradable polymers are known for their X-ray transparency, mechanical properties in the range of biological tissues properties. However, the absence of metal implant shortcoming does not make the use of bioresorbable polymer scaffolds justified. To increase efficiency of treatment with biodegradable polymeric scaffolds, new requirements are imposed on them: osteoinductivity, osteoconductivity, biocompatibility and biodegradation.

Various substances have the ability to induce early bone formation. Thus, calcium phosphates have excellent osteoinductivity and osteoconductivity for maintaining the proliferation and differentiation of osteoblasts, and also prevent encapsulation of the implant by fibrous tissues [27, 28]. The application of such materials to the surface of bioresorbable scaffolds can significantly improve their biological properties as the scaffolds' surface interacts with body fluids and tissues and, therefore, plays a key role in osseointegration. Several methods to expose HAP on the surface of bioresorbable scaffolds are available:

biomimetic method which imitates the natural process of bone growth [29, 30], sol-gel method which consists of treatment the surface with colloidal suspension and condensation of calcium phosphate precursors [31], surface etching of the composite scaffold made of bioresorbable polymer and HAP [32]. Despite the fact that the described methods are suitable for scaffold coating with HAP, such techniques could damage porous scaffold structure due to aggressive long-term treatment. The present study proposes a technically simple and inexpensive method for depositing hydroxyapatite particles onto polycaprolactone scaffolds.

During the pilot study, a series of experiments were conducted according to design of experiment (DOE) approach. The influence of the solvents ratio, temperature, immersion time, and HAP concentration in the suspension on the quality of the formed coating was evaluated. The optimal parameters were selected to obtain a uniform coating of the scaffold surface with HAP particles while maintaining the original scaffold structure. When the immersion time, temperature, and content of the "good" solvent in the mixture were increased, the scaffold lost its original structure due to partial dissolution. On the contrary, when these factors were decreased, a coating was not formed on the scaffold surface. An important consideration for a coated scaffold is that it should maintain initial structure of the polymer matrix and improve its' functional properties. HAP coated scaffolds in this study show high level of conformity to the pristine PCL scaffold. Coating with HAP only slightly decreased sizes of the pores of gyroid infill and ensured corresponding physico-chemical properties of the scaffolds. Thereby, the optimized parameters of coating ensured homogeneous absorbance of HAP particles on the PCL scaffold surface without significant damage to the scaffold structure.

CONCLUSION

The development of new functional materials for the fabrication of bioresorbable tissue engineering scaffolds is an urgent task of biomedical materials science. Scaffolds made of natural and synthetic polymers find their application in the research on regeneration of biological tissues and restoration of tissue defects. However, they should possess specific bioactive properties to have an advantage over traditional implants. In the present study, the method of coating biomimetic 3D-printed PCL scaffolds with bioactive hydroxyapatite by the solvent/non-solvent treatment has been successfully used. It could show that the proposed method ensures a homogeneous coating of outer and inner surfaces of the PCL scaffolds with HAP without a significant impact on the scaffold structure according

to the findings of scanning electron microscopy. Fourier-transform infrared spectroscopy confirmed that the solvent/non-solvent treatment did not affect the chemical structure of PCL scaffolds and the thermogravimetric analysis revealed 5.7 ± 0.8 wt. % of HAP related to the whole mass of coated sample. The uniformly distributed HAP that is potentially beneficial for osteogenic differentiation of osteoblasts adhered to the surface of coated scaffolds. However, further studies are required to investigate calcium and phosphorous ions release from the coating under the hydrolytic degradation conditions together with an *in vitro* investigation of osteogenic differentiation of osteoblasts on the coated scaffolds to confirm their bioactive properties.

Conflict of Interest The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Wubneh A, Tsekoura EK, Ayranci C, Uludağ H. Current state of fabrication technologies and materials for bone tissue engineering. *Acta Biomater.* 2018;80:1-30. doi: 10.1016/j.actbio.2018.09.031
2. Bharadwaz A, Jayasuriya AC. Recent trends in the application of widely used natural and synthetic polymer nanocomposites in bone tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;110:110698. doi: 10.1016/j.msec.2020.110698
3. Cheah CW, Al-Namnam NM, Lau MN, et al. Synthetic Material for Bone, Periodontal, and Dental Tissue Regeneration: Where Are We Now, and Where Are We Heading Next? *Materials* (Basel). 2021;14(20):6123. doi: 10.3390/ma14206123

4. Yang X, Wang Y, Zhou Y, et al. The Application of Polycaprolactone in Three-Dimensional Printing Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Polymers* (Basel). 2021;13(16):2754. doi: 10.3390/polym13162754
5. Gil-Castell O, Badia JD, Ontoria-Oviedo I, et al. In vitro validation of biomedical polyester-based scaffolds: Poly(lactide-co-glycolide) as model-case. *Polymer Testing*. 2018;66:256-267. doi: 10.1016/j.polymertesting.2018.01.027
6. Fu Z, Cui J, Zhao B, et al. An overview of polyester/hydroxyapatite composites for bone tissue repairing. *J Orthop Translat*. 2021;28:118-130. doi: 10.1016/j.jot.2021.02.005
7. Li Y, Liao C, Tjong SC. Synthetic Biodegradable Aliphatic Polyester Nanocomposites Reinforced with Nanohydroxyapatite and/or Graphene Oxide for Bone Tissue Engineering Applications. *Nanomaterials* (Basel). 2019 A;9(4):590. doi: 10.3390/nano9040590
8. Gritsch L., Perrin E., Chenal J.M., et al. Combining bioresorbable polyesters and bioactive glasses: Orthopedic applications of composite implants and bone tissue engineering scaffolds. *Appl Mater Today*. 2021;22(13):100923. doi: 10.1016/j.apmt.2020.100923
9. Gong L, Li J, Zhang J, et al. An interleukin-4-loaded bi-layer 3D printed scaffold promotes osteochondral regeneration. *Acta Biomater*. 2020;117:246-260. doi: 10.1016/j.actbio.2020.09.039
10. Tian L, Zhang Z, Tian B, et al. Study on antibacterial properties and cytocompatibility of EPL coated 3D printed PCL/HA composite scaffolds. *RSC Adv*. 2020;10(8):4805-4816. doi: 10.1039/c9ra10275b
11. Cho YS, Quan M, Lee SH, et al. Assessment of osteogenesis for 3D-printed polycaprolactone/hydroxyapatite composite scaffold with enhanced exposure of hydroxyapatite using rat calvarial defect model. *Compos Sci Technol*. 2019;184:107844. doi: 10.1016/j.compscitech.2019.107844
12. Bittner SM, Smith BT, Diaz-Gomez L, et al. Fabrication and mechanical characterization of 3D printed vertical uniform and gradient scaffolds for bone and osteochondral tissue engineering. *Acta Biomater*. 2019;90:37-48. doi: 10.1016/j.actbio.2019.03.041
13. Gerdes S, Mostafavi A, Ramesh S, et al. Process-Structure-Quality Relationships of Three-Dimensional Printed Poly(Caprolactone)-Hydroxyapatite Scaffolds. *Tissue Eng Part A*. 2020;26(5-6):279-291. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0237
14. Eosoly S, Vrana NE, Lohfeld S, et al. Interaction of cell culture with composition effects on the mechanical properties of polycaprolactone-hydroxyapatite scaffolds fabricated via selective laser sintering (SLS). *Mater Sci Eng: C*. 2012;32(8):2250-2257. doi: 10.1016/j.msec.2012.06.011
15. Suo H, Chen Y, Liu J, et al. 3D printing of biphasic osteochondral scaffold with sintered hydroxyapatite and polycaprolactone. *J Mater Sci*. 2021;56:16623-16633. doi: 10.1007/s10853-021-06229-x
16. Cho YS, Quan M, Kang NU, et al. Strategy for enhancing mechanical properties and bone regeneration of 3D polycaprolactone kagome scaffold: Nano hydroxyapatite composite and its exposure. *Eur Polym J*. 2020;134:109814. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109814>.
17. Gómez-Lizárraga KK, Flores-Morales C, Del Prado-Audelo ML, et al. Polycaprolactone- and polycaprolactone/ceramic-based 3D-bioplotting porous scaffolds for bone regeneration: A comparative study. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;79:326-335. doi: 10.1016/j.msec.2017.05.003
18. Liao HT, Lee MY, Tsai WW, et al. Osteogenesis of adipose-derived stem cells on polycaprolactone- β -tricalcium phosphate scaffold fabricated via selective laser sintering and surface coating with collagen type I. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016;10(10):E337-E353. doi: 10.1002/term.1811
19. Arif ZU, Khalid MY, Noroozi R, et al. Recent advances in 3D-printed polylactide and polycaprolactone-based biomaterials for tissue engineering applications. *Int J Biol Macromol*. 2022;218:930-968. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.140
20. Jaroszewicz J, Idaszek J, Choinska E, et al. Formation of calcium phosphate coatings within polycaprolactone scaffolds by simple, alkaline phosphatase based method. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;96:319-328. doi: 10.1016/j.msec.2018.11.027
21. Goreninskii SI, Stankevich KS, Nemoykina AL, et al. A first method for preparation of biodegradable fibrous scaffolds containing iodine on the fibre surfaces. *Bull Mater Sci*. 2018;41:100. doi: 10.1007/s12034-018-1625-z
22. Elzein T, Nasser-Eddine M, Delaite C, et al. FTIR study of polycaprolactone chain organization at interfaces. *J Colloid Interface Sci*. 2004;273(2):381-7. doi: 10.1016/j.jcis.2004.02.001
23. Sabino MA. Oxidation of polycaprolactone to induce compatibility with other degradable polyesters. *Polym Degrad Stab*. 2007;92(6):986-996. doi: 10.1016/j.polymdegradstab.2007.03.010
24. Dias JR, Sousa A, Augusto A, et al. Electrospun Polycaprolactone (PCL) Degradation: An In Vitro and In Vivo Study. *Polymers* (Basel). 2022;14(16):3397. doi: 10.3390/polym14163397
25. Woodard LN, Grunlan MA. Hydrolytic Degradation and Erosion of Polyester Biomaterials. *ACS Macro Lett*. 2018;7(8):976-982. doi: 10.1021/acsmacrolett.8b00424
26. Tobita H. Random degradation of branched polymers. 2. Multiple branches. *Macromolecules*. 1996;29:3010-3021. doi: 10.1021/ma9509725.
27. Tang Z, Li X, Tan Y, et al. The material and biological characteristics of osteoinductive calcium phosphate ceramics. *Regen Biomater*. 2018;5(1):43-59. doi: 10.1093/rb/rbx024
28. Dorozhkin SV. Functionalized calcium orthophosphates (CaPO₄) and their biomedical applications. *J Mater Chem B*. 2019;7(47):7471-7489. doi: 10.1039/c9tb01976f
29. Koju N, Sikder P, Ren Y, et al. Biomimetic coating technology for orthopedic implants. *Curr Opin Chem Eng*. 2017;15:49-55. doi: 10.1016/j.coche.2016.11.005
30. Arcos D, Vallet-Regí M. Substituted hydroxyapatite coatings of bone implants. *J Mater Chem B*. 2020;8(9):1781-1800. doi: 10.1039/c9tb02710f
31. Rezaei A, Mohammadi MR. In vitro study of hydroxyapatite/polycaprolactone (HA/PCL) nanocomposite synthesized by an in situ sol-gel process. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2013;33(1):390-396. doi: 10.1016/j.msec.2012.09.004
32. Schneider M, Fritzsche N, Puciul-Malinowska A, et al. Surface Etching of 3D Printed Poly(lactic acid) with NaOH: A Systematic Approach. *Polymers* (Basel). 2020;12(8):1711. doi: 10.3390/polym12081711

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

Information about the authors:

1. Vadim S. Bocharov – post-graduate student, vsb27@tpu.ru;
2. Gleb E. Dubinenko – junior research fellow, dubinenko@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9466-469X>;
3. Dmitry A. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the French Academy of Medical Sciences, Head of the Clinic, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>;
4. Arnold V. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>;
5. Sergey I. Tverdokhlebov – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, tverd@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>;

Информация об авторах:

1. Вадим Сергеевич Бочаров – студент, vsb27@tpu.ru;
2. Глеб Евгеньевич Дубиненко – младший научный сотрудник, dubinenko@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9466-469X>;
3. Дмитрий Арнольдович Попков – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент Французской академии медицинских наук, врач травматолог-ортопед, руководитель Клиники, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>;
4. Арнольд Васильевич Попков – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>;
5. Сергей Иванович Твердохлебов – кандидат физико-математических наук, доцент, tverd@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>.

Contribution of the authors:

Bocharov V.S. – Investigation, Validation, Writing – original draft.

Dubinenko G.E. – Conceptualization, Investigation, Writing – original draft, Writing - Review & Editing, Supervision.

Popkov D.A. – Conceptualization, Supervision.

Popkov A.V. – Conceptualization, Supervision.

Tverdokhlebov S.I. – Conceptualization, Supervision, Project administration, Funding acquisition.

Вклад авторов:

Бочаров В.С. – исследование, проверка, написание – первоначальный проект.

Дубиненко Г.Е. – концептуализация, исследование, написание оригинального проекта, написание - обзор и редактирование, контроль.

Попков Д.А. – концептуализация, контроль.

Попков А.В. – концептуализация, контроль.

Твердохлебов С.И. – концептуализация, руководство, администрирование проекта, привлечение финансирования.

Гений ортопедии. 2023;29(6):591-595.

Genij Ortopedii. 2023;29(6):591-595.



Научная статья

УДК 616.71-77-092.4: 541.64

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-591-595>**Изучение скорости деградации материала состава полилактид/гидроксиапатит в зависимости от кристалличности структуры полимера****М.В. Стогов¹✉, Е.А. Киреева¹, Г.Е. Дубиненко², С.И. Твердохлебов²**¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Максим Валерьевич Стогов, stogo_off@list.ru**Аннотация**

Введение. Изучение биологических характеристик биodeградируемых материалов на основе полилактида (PLLA) с включениями гидроксиапатита (НА) является важной задачей для определения показаний для их применения в клинической практике. **Цель.** Изучение кинетики высвобождения кальция и фосфата из PLLA в зависимости от кристалличности структуры полимера. **Материалы и методы.** В экспериментах *in vitro* исследовали 4 вида материалов. Материалы 1 и 3 на основе кристаллического (после отжига) PLLA содержали 25 % и 50 % массовой доли НА соответственно. Материалы 2 и 4 на основе преимущественно аморфного (без отжига) PLLA содержали 25 % и 50 % массовой доли НА соответственно. В каждой группе исследовали по 6 образцов. Образцы инкубировали в водной среде при температуре 37 °С в течение 52 недель. Скорость деградации PLLA оценивали по накоплению в гидролизате его мономера – лактата. Для оценки скорости гидролиза НА в гидролизате определяли концентрацию ионов кальция и ионов фосфата. Степень кристалличности полимерной матрицы оценивали методом дифференциальной сканирующей калориметрии. **Результаты.** Гидролиз PLLA и НА в образцах всех материалов происходил ступенчато. Вначале гидролизовался PLLA, затем НА. На момент полного гидролиза PLLA количество гидролизующегося НА составляло не более 15 %. Высвобождение ионов кальция из тестируемых материалов начиналось с шестой недели инкубации для всех образцов, фосфат-ионов – с третьей недели. Суммарное количество высвобожденных ионов кальция и фосфат-ионов снижалось в ряду: материал 3 > материал 4 > материал 1 > материал 2. Ионы кальция в гидролизатах всех образцов обнаруживались до 42 недели инкубации, фосфат-ионы – до 52-й недели. **Обсуждение.** Исследование показало, что степень кристалличности PLLA влияла на кинетику высвобождения НА из образцов исследуемых материалов. С повышением кристалличности растет скорость гидролиза НА. Такое наблюдение можно объяснить тем, что полимер в кристаллической фазе подвергался гидролизу быстрее, чем в аморфной. **Заключение.** Повышение кристалличности PLLA за счет его отжига повышает скорость гидролиза НА, включенного в PLLA-матрицу. Изменение содержания НА и степени кристалличности PLLA позволяет регулировать биологические характеристики материалов состава PLLA/НА.

Ключевые слова: имплантат, полилактид (PLLA), гидроксиапатит (НА), кристалличность, гидролитическая деградация

Для цитирования: Стогов М.В., Киреева Е.А., Дубиненко Г.Е., Твердохлебов С.И. Изучение скорости деградации материала состава полилактид/гидроксиапатит в зависимости от кристалличности структуры полимера. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):591-595. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-591-595. EDN: PCWONO.

Original article

The influence of polylactide/hydroxyapatite composite material crystallinity on the polymer structure degradation rate**M.V. Stogov¹✉, E.A. Kireeva¹, G.E. Dubinenko², S.I. Tverdokhlebov²**¹ Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation**Corresponding author:** Maksim V. Stogov, stogo_off@list.ru**Abstract**

Introduction Assessment of biological characteristics of polylactide/hydroxyapatite (PLLA/HA) biodegradable materials is required to specify indications for the use of PLLA/HA composite implants in clinical practice. **The present study** was aimed to measure the kinetics of calcium and phosphate release from PLLA and its dependence on polymer structure crystallinity. **Material and methods** Four types of biodegradable materials were studied *in vitro*. Samples of type 1 and type 3 made of crystalline PLLA after annealing contained 25 % and 50 % of HA mass fraction, respectively. Samples of type 2 and type 4 made of amorphous PLLA (without annealing) contained 25 % and 50 % of HA mass fraction, respectively. In every group, 6 samples were tested. The samples were incubated in an aqueous medium at 37 °C for 52 weeks. The rate of PLLA degradation was assessed by the accumulation of lactate monomer in the hydrolysate. The concentrations of calcium ions and phosphate ions were determined for assessment the HA hydrolysis rate. The degree of crystallinity of the polymer matrix was evaluated by scanning calorimetry. **Results** The hydrolysis of PLLA and HA in the samples was not simultaneous. The PLLA was hydrolyzed first followed by HA hydrolysis. By the moment of complete hydrolysis of PLLA, there was only 15 % of hydrolyzed HA. The release of calcium ions occurred from the sixth week of incubation for all tested samples, that of phosphate ions from the third week. The total amount of the released calcium ions and phosphate ions decreased in the line: material 3 > material 4 > material 1 > material 2. Calcium ions in the hydrolysates were detected up to 42 weeks of incubation, phosphate ions up to the 52nd week. **Conclusion** Higher crystallinity of PLLA achieved by annealing results in increased rate of hydrolysis of HA from PLLA matrix. Biological activity of PLLA/HA implants can be determined by degree of polymer crystallinity and saturation with HA.

Keywords: biodegradable implant, polylactide (PLLA), hydroxyapatite (HA), crystallinity, hydrolytic degradation

For citation: Stogov M.V., Kireeva E.A., Dubinenko G.E., Tverdokhlebov S.I. The influence of polylactide/hydroxyapatite composite material crystallinity on the polymer structure degradation rate. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):591-595. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-591-595

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время медицинские изделия из полимерных биodeградируемых материалов на основе полилактида (PLLA) с включениями гидроксиапатита (НА) являются перспективными для клинической практики [1-4]. Наличие в объеме полимера гидроксиапатита обеспечивает повышение остеоиндуктив-

ных и остеогенных характеристик изделий на основе PLLA [5]. При этом отмечено, что при увеличении доли НА в PLLA повышаются остеоиндуктивные свойства материала за счет большей элиминации из его состава кальция и фосфата [6]. Однако увеличение содержания НА в полимере может приводить к снижению биоме-

ханических характеристик материала. Поэтому к настоящему времени наряду с повышением остеогенных свойств материалов на основе PLLA важной требуемой характеристикой является их пористость и механическая прочность [7, 8]. В этом направлении в ряде исследований показано, что для обеспечения механической прочности и устойчивости PLLA к гидролизу может стать повышение степени его структурированности (кристалличности) [9-11]. Это, по мнению ряда авторов, может обеспечить еще больший потенциал

применения структурированного PLLA как в области конструкционных, так и в области биоинженерных материалов, таких как искусственные кости и тканевые каркасы [12]. В этом плане определение взаимосвязи скорости гидролиза материалов состава PLLA/HA в зависимости от кристалличности полимера и содержания в нем HA является актуальной задачей.

Цель – изучение кинетики высвобождения кальция и фосфата из PLLA в зависимости от кристалличности структуры полимера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы изделий изготавливали методом экструзии из композита на основе PLLA с наполнением HA 25 % и 50 % массовых долей (мас. %). Для повышения кристалличности PLLA часть образцов подвергали отжигу при температуре 110 °C. Образцы имели форму цилиндра длиной 1 см и диаметром 2 мм.

Исследовали 4 вида материалов. Материалы 1 и 3 на основе кристаллического (после отжига) PLLA (PLLAc) содержали 25 % и 50 % массовых долей HA соответственно. Материалы 2 и 4 на основе аморфного (без отжига) PLLA (PLLAA) содержали 25 % и 50 % массовых долей HA соответственно. В каждой группе исследовали по 6 образцов.

Результаты исследования термических характеристик исследуемых материалов методом дифференциальной сканирующей калориметрии подтвердили увеличение кристалличности полимерной PLLA матрицы после отжига (табл. 1). Исследование проводили на приборе NETZSCH DSC 204 F1 Phoenix (NETZSCH, Германия).

Таблица 1

Значения степени кристалличности исследуемых материалов до и после отжига

Материал	Степень кристалличности, %
Материал 1 – PLLAc/HA25 %	46,1 ± 3,0
Материал 2 – PLLAA/HA25 %	34,3 ± 2,7
Материал 3 – PLLAc/HA50 %	17,6 ± 3,2
Материал 4 – PLLAA/HA50 %	12,4 ± 1,8

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что скорость гидролиза PLLA, находящегося в кристаллической фазе, с содержанием HA 25 мас. % (материал 1) была максимальна в течение первых двух недель инкубации, для образца PLLAc/HA 50 % (материал 3) – только на первой неделе

инкубации (табл. 2). Гидролиз образцов PLLA, находящихся преимущественно в аморфном состоянии, с содержанием HA 25 мас. % (материал 2) был наиболее интенсивен в течение первых четырех недель инкубации, образца PLLAA/HA 50 % (материал 4) – в первые три недели.

Таблица 2

Скорость гидролиза PLLA на сроках инкубации тестируемых материалов (% от всего лактата, образованного в результате гидролиза)

Неделя инкубации	Материал 1 PLLAc/HA25 %	Материал 2 PLLAA/HA25 %	Материал 3 PLLAc/HA50 %	Материал 4 PLLAA/HA50 %
1	47,9 ± 5,5	47,4 ± 6,0	90,2 ± 8,2	67,0 ± 4,7
2	20,9 ± 3,2	15,0 ± 3,3	3,3 ± 1,1	10,8 ± 3,6
3	7,5 ± 1,1	19,7 ± 4,9	3,0 ± 0,7	16,2 ± 2,0
4	9,5 ± 2,0	10,9 ± 3,0	3,5 ± 1,8	3,4 ± 0,9
5	7,2 ± 1,4	7,9 ± 2,0	0	1,3 ± 0,5
6	4,2 ± 0,9	4,7 ± 1,8	0	1,2 ± 0,3
7	2,7 ± 0,8	3,9 ± 0,6	0	0
8	0	2,2 ± 0,7	0	0
10	0	5,9 ± 1,0	0	0
11	0	0	0	0
Длительность гидролиза, недели	7	10	4	6

Примечание: жирным шрифтом выделены значения >10 %.

Динамика высвобождения ионов кальция и ионов фосфата из тестируемых образцов приведена на рисунке 1. Обнаружено, что значительное высвобождение ионов кальция из тестируемых материалов началось с шестой недели инкубации для всех образцов, фосфат-ионов – с третьей недели. При этом суммарное количество высвобожденных ионов кальция и фосфат-ионов снижалось в ряду: материал 3 > материал 4 > материал 1 > материал 2. Ионы кальция в гидролизатах образцов всех материалов обнаруживались до 42 недели инкубации, фосфат-ионы – до 52-й недели.

Суммарное количество высвобожденного кальция и фосфата из исследуемых материалов представлено

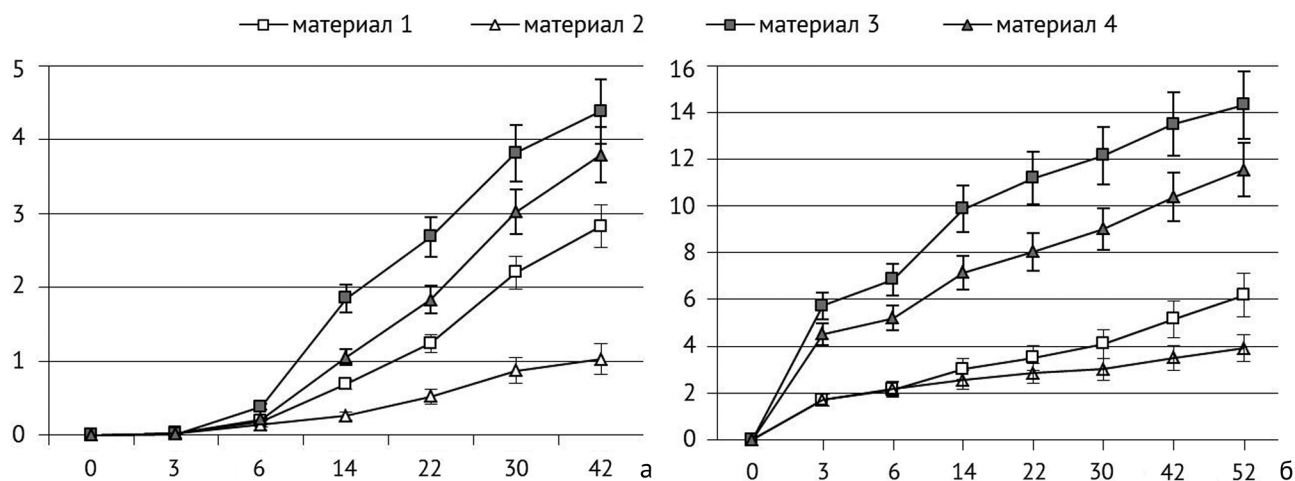


Рис. 1. График накопления: а – высвобождавшихся ионов кальция из образцов за время инкубации; б – высвобождавшихся ионов неорганического фосфата из образцов за время инкубации. По оси ОХ – недели инкубации, по оси ОУ – количество ионов (мкмоль/см²)

Суммарное количество высвобожденного кальция и фосфата из исследуемых материалов

Ион	Материал 1	Материал 2	Материал 3	Материал 4
Ca, мкмоль/см ²	2,83 ± 0,34 ^{2,3,4}	1,03 ± 0,21 ^{1,3,4}	4,38 ± 0,82 ^{1,2}	3,79 ± 0,46 ^{1,2}
P, мкмоль/см ²	6,18 ± 0,68 ^{2,3,4}	3,92 ± 0,23 ^{1,3,4}	14,31 ± 0,49 ^{1,2,4}	11,55 ± 1,06 ^{1,2,3}

Примечание: верхний индекс – материал, относительно которого отмечались значимые отличия при $p < 0,05$.

Таблица 3

Процент высвобожденного кальция и фосфата из исследуемых материалов за период полного распада PLLA

Ион	Материал 1	Материал 2	Материал 3	Материал 4
Ca, %	11,03 ± 1,52 ^{3,4}	15,12 ± 1,81 ^{3,4}	5,46 ± 0,62 ^{1,2}	5,75 ± 0,69 ^{1,2}
P, %	40,9 ± 2,8 ²	61,1 ± 4,1 ^{1,3,4}	41,6 ± 3,0 ²	48,2 ± 2,5 ²

Примечание: верхний индекс – материал, относительно которого отмечались значимые отличия при $p < 0,05$.

Таблица 4

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что степень кристалличности PLLA влияла на кинетику высвобождения HA из образцов исследуемых материалов. В частности, обнаружено, что с повышением кристалличности росла скорость гидролиза HA. Такое наблюдение можно объяснить тем, что, как показывают наши данные, полимер в кристаллической фазе подвергался гидролизу быстрее, чем в аморфной. Это и способствовало более полному гидролизу HA.

Еще одной особенностью изученной нами кинетики является то, что гидролиз PLLA и HA происходил ступенчато. Вначале гидролизовался полимер, затем HA. На это указывает то, что на момент полного гидролиза PLLA количество гидролизующегося HA состав-

ляло не более 15 %. Очевидно, что количество выделенных ионов было больше в образцах с большим содержанием HA (образцы № 3 и № 4) ($p < 0,05$). При этом доступность данных ионов из материалов, в которых полимер был в кристаллической фазе, была выше относительно образцов, в которых PLLA находилась в преимущественно аморфной фазе (пары №№ 1-2 и №№ 3-4).

Результаты сопоставления кинетики гидролиза PLLA и HA из тестируемых материалов представлены в таблице 4. Показано, что за период распада PLLA (длительность гидролиза указана в таблице 1) высвобождалось не более 15 % от всего высвобожденного кальция и от 40,9 до 61,1 % фосфата.

В целом же по результатам выполненного исследования можно говорить, что насыщение кристаллического PLLA гидроксиапатитом может являться оптимальным вариантом для создания материалов для проектирования медицинских изделий для ортопедии. При этом вопрос наиболее приемлемого содержания HA в PLLA остается открытым. С одной стороны, показана био-

логическая эффективность материалов, содержащих как небольшое количество НА (до 10 мас. %), так и значительную его долю (до 80 мас. % НА) [13, 14]. С другой стороны, остеогенная активность материалов на основе PLLA повышается с увеличением содержания НА в составе полимера [6].

Наше исследование, как и исследование Zhang et al. [15], показывает, что структурированность (кристалличность) полимера наряду с содержанием НА определяет уровень деградируемости НА и, следовательно, биологические характеристики материала состава PLLA/НА. Поэтому показатель кристалличности PLLA и его насыщенность НА являются основными характеристиками материала PLLA/НА, определяющими его эффективность и показания к применению.

По результатам выполненного анализа говорить об исключительном превосходстве какого-либо из изученных нами материалов не корректно. Мы полагаем, что все изученные материалы и изделия на их основе могут быть использованы в клинической практике. Всё зависит от выбора показаний для их применения. На это указывает и клинический опыт применения изделий из материала PLLA/НА, который отмечает, что выбор биодеградируемого изделия должен осуществляться с учетом характера деградации его полимера [16].

В данном плане мы полагаем, что показаниями к применению изделий из PLLA, насыщенных НА более

чем на 50 мас. %, могут стать случаи замещения крупных дефектов, когда НА в составе полимера фактически становится резервом кальция для локального образования костной ткани [17]. Кроме того, дополнительным плюсом таких изделий может стать то, что на поверхности материалов PLLA с высокой насыщенностью НА значительно снижена способность *S. aureus* и *P. aeruginosa* образовывать биопленки [18], а сам материал обладает при таком содержании НА оптимальной прочностью на сжатие.

Менее насыщенные НА материалы (< 25 мас. %), возможно, найдут своё применение для лечения небольших дефектов [19].

Очевидно, что варьирование содержания НА и степени кристалличности PLLA позволит оптимизировать и варианты применения материалов состава PLLA/НА для создания имплантатов индивидуального применения [14, 20, 21]. Перспективность такому материалу придает и то, что он совместим с другими полимерами, используемыми в ортопедии, а также может быть использован как матрица для клеточных элементов [22, 23] и лекарственных препаратов.

Отдельно нужно отметить возможные риски клинического использования материалов с высокой степенью насыщенности НА. Большая скорость деградации PLLA и НА повышает риск раннего нежелательного снижения механических свойств имплантированных изделий и риск избыточной оссификации тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что повышение кристалличности PLLA за счет его отжига повышает скорость гидролиза НА, включенного в PLLA матрикс. Изменения содержания НА и степени кристалличности PLLA позволяет регули-

ровать биологические характеристики (механическая устойчивость, высвобождение кальция, остеогенные свойства) материалов состава PLLA/НА. Это также расширяет показания к возможному их клиническому применению.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова на осуществление научных исследований и разработок на период 2021–2023 годов, тематика «Биоактивный остеосинтез поврежденных длинных трубчатых костей»; поддержана в рамках программы развития НИ ТПУ (Project No. Priority-2030-NIP/IZ-011-0000-2022).

Этическая экспертиза. Не требуется.

Информированное согласие. Не требуется.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Alizadeh-Osgouei M, Li Y, Wen C. A comprehensive review of biodegradable synthetic polymer-ceramic composites and their manufacture for biomedical applications. *Bioact Mater.* 2018;4(1):22–36. doi: 10.1016/j.bioactmat.2018.11.003
2. Bharadwaz A, Jayasuriya AC. Recent trends in the application of widely used natural and synthetic polymer nanocomposites in bone tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;110:110698. doi: 10.1016/j.msec.2020.110698
3. Fairag R, Li L, Ramirez-Garcia Luna JL, et al. A Composite Lactide-Mineral 3D-Printed Scaffold for Bone Repair and Regeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:654518. doi: 10.3389/fcell.2021.654518
4. Popkov AV, Popkov DA, Kononovich NA, et al. Biological activity of the implant for internal fixation. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018;12(12):2248–2255. doi: 10.1002/term.2756
5. Tayton E, Purcell M, Aarvold A, et al. A comparison of polymer and polymer-hydroxyapatite composite tissue engineered scaffolds for use in bone regeneration. An in vitro and in vivo study. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(8):2613–24. doi: 10.1002/jbm.a.34926
6. Woźna AE, Junka A, Hoppe VW. Influence of the different composites (PLA/PLLA/HA/β-TCP) contents manufactured with the use of additive laser technology on the biocompatibility. *Acta Bioeng Biomech.* 2021;23(2):169–180.
7. Murugan S, Parcha SR. Fabrication techniques involved in developing the composite scaffolds PCL/HA nanoparticles for bone tissue engineering applications. *J Mater Sci Mater Med.* 2021;32(8):93. doi: 10.1007/s10856-021-06564-0
8. Ngo HX, Bai Y, Sha J, et al. A Narrative Review of u-HA/PLLA, a Bioactive Resorbable Reconstruction Material: Applications in Oral and Maxillofacial Surgery. *Materials (Basel).* 2021;15(1):150. doi: 10.3390/ma15010150
9. Purnama P, Samsuri M, Iswaldi I. Properties Enhancement of High Molecular Weight Polylactide Using Stereocomplex Polylactide as a Nucleating Agent. *Polymers (Basel).* 2021;13(11):1725. doi: 10.3390/polym13111725
10. Samsuri M, Iswaldi I, Purnama P. The Effect of Stereocomplex Polylactide Particles on the Stereocomplexation of High Molecular Weight Polylactide Blends. *Polymers (Basel).* 2021;13(12):2018. doi: 10.3390/polym13122018
11. Zhao X, Liu J, Li J, et al. Strategies and techniques for improving heat resistance and mechanical performances of poly(lactic acid) (PLA) biodegradable materials. *Int J Biol Macromol.* 2022;218:115–134. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.091
12. He Y, Xu WH, Zhang H, Qu JP. Constructing Bone-Mimicking High-Performance Structured Poly(lactic acid) by an Elongational Flow Field and Facile Annealing Process. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020;12(11):13411–13420. doi: 10.1021/acsami.0c01528

13. Bernardo MP, da Silva BCR, Hamouda AEI, et al. PLA/Hydroxyapatite scaffolds exhibit in vitro immunological inertness and promote robust osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells without osteogenic stimuli. *Sci Rep.* 2022;12(1):2333. doi: 10.1038/s41598-022-05207-w
14. Pandele AM, Constantinescu A, Radu IC, et al. Synthesis and Characterization of PLA-Micro-structured Hydroxyapatite Composite Films. *Materials* (Basel). 2020;13(2):274. doi: 10.3390/ma13020274
15. Zhang Y, Wang J, Ma Y, et al. Preparation of poly(lactic acid)/sintered hydroxyapatite composite biomaterial by supercritical CO₂. *Biomed Mater Eng.* 2018;29(1):67-79. doi: 10.3233/BME-171713
16. Kim YM, Lee JH. Clinical courses and degradation patterns of absorbable plates in facial bone fracture patients. *Arch Craniofac Surg.* 2019;20(5):297-303. doi: 10.7181/acfs.2019.00409
17. Retegi-Carrión S, Ferrandez-Montero A, Eguiluz A, et al. The Effect of Ca²⁺ and Mg²⁺ Ions Loaded at Degradable PLA Membranes on the Proliferation and Osteoinduction of MSCs. *Polymers* (Basel). 2022;14(12):2422. doi: 10.3390/polym14122422
18. Woźna AE, Junka AF, Szymczyk PE. The influence of different composite mixtures (PLA/HA) manufactured with additive laser technology on the ability of *S. aureus* and *P. aeruginosa* to form biofilms. *Acta Bioeng Biomech.* 2018;20(4):101-106.
19. Zimina A, Senatov F, Choudhary R, et al. Biocompatibility and Physico-Chemical Properties of Highly Porous PLA/HA Scaffolds for Bone Reconstruction. *Polymers* (Basel). 2020;12(12):2938. doi: 10.3390/polym12122938
20. Sakamoto A, Okamoto T, Matsuda S. Unsintered Hydroxyapatite and Poly-L-Lactide Composite Screws/Plates for Stabilizing β -Tricalcium Phosphate Bone Implants. *Clin Orthop Surg.* 2018;10(2):253-259. doi: 10.4055/cios.2018.10.2.253
21. Wu D, Spanou A, Diez-Escudero A, Persson C. 3D-printed PLA/HA composite structures as synthetic trabecular bone: A feasibility study using fused deposition modeling. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020;103:103608. doi: 10.1016/j.jmbbm.2019.103608
22. Liu Z, Chu W, Zhang L, et al. The effect of enhanced bone marrow in conjunction with 3D-printed PLA-HA in the repair of critical-sized bone defects in a rabbit model. *Ann Transl Med.* 2021;9(14):1134. doi: 10.21037/atm-20-8198
23. Oryan A, Hassanajili S, Sahvieh S, Azarpira N. Effectiveness of mesenchymal stem cell-seeded onto the 3D polylactic acid/polycaprolactone/hydroxyapatite scaffold on the radius bone defect in rat. *Life Sci.* 2020;257:118038. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118038

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Информация об авторах:

1. Максим Валерьевич Стогов – доктор биологических наук, доцент, руководитель отдела, stogo_off@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>;
2. Елена Анатольевна Киреева – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ea_tkachuk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>;
3. Глеб Евгеньевич Дубиненко – младший научный сотрудник, dubinenko.gleb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9466-469X>;
4. Сергей Иванович Твердохлебов – кандидат физико-математических наук, доцент, tverd@tpu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>.

Information about the authors:

1. Maksim V. Stogov – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Department, stogo_off@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>;
2. Elena A. Kireeva – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, ea_tkachuk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>;
3. Gleb E. Dubinenko – junior researcher, dubinenko.gleb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9466-469X>;
4. Sergey I. Tverdokhlebov – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, tverd@tpu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>.

Вклад авторов:

Стогов М.В. – формулировка или эволюция всеобъемлющих целей и задач исследования; разработка и проектирование методологии; создание моделей; подготовка и написание первоначального проекта (черновика) работы.

Киреева Е.А. – применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа или синтеза данных исследования; проведение процесса исследования.

Дубиненко Г.Е. – разработка или проектирование методологии; применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа или синтеза данных исследования; проведение процесса исследования; внесение корректировки в первоначальный вариант, подготовка работы к публикации.

Твердохлебов С.И. – разработка или проектирование методологии; внесение корректировки в первоначальный вариант, подготовка работы к публикации.

Contribution of the authors:

Stogov M.V. – formulation or evolution of the overarching goals and objectives of the study; development and design of methodology; creation of models; preparation and writing of the initial draft (draft) of the work.

Kireeva E.A. – application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for analysis or synthesis of research data; carrying out the research process.

Dubinenko G.E. – development or design of methodology; application of statistical, mathematical, computational or other formal methods to analyze or synthesize research data; conducting the research process; making adjustments to the original version, preparing the work for publication.

Tverdokhlebov S.I. – development or design of methodology; making adjustments to the original version, preparing the work for publication.

Гений ортопедии. 2023;29(6):596-601.

Genij Ortopedii. 2023;29(6):596-601.



Научная статья

УДК 615.33:616.71-089.844-77-003.95

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-596-601>

Индукция бактерицидной активности разлагаемыми имплантатами

А.В. Попков¹, Н.А. Кононович¹, Д.А. Попков^{1✉}, Н.В. Годовых¹, С.И. Твердохлебов², Е.Н. Больбасов²,
М.В. Стогов¹, Е.А. Киреева¹, Е.Н. Горбач¹, Ю.Ю. Литвинов³¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия² Томский политехнический университет, Томск, Россия³ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, РоссияАвтор, ответственный за переписку: Дмитрий Арнольдович Попков, dpopkov@mail.ru

Аннотация

Введение. Проблема имплантат-ассоциированных инфекций в артропластике, остеосинтезе переломов и патологии позвоночника далека от своего разрешения. Перспективной является разработка биоразлагаемых имплантатов с биоактивными свойствами. **Цель.** Оценить *in vitro* бактерицидную активность имплантатов, изготовленных из разлагаемого материала (поликапролактона), пропитанного гидроксиапатитом и антибиотиком. **Материалы и методы.** Для изучения доступности антибиотиков цилиндрические образцы из PCL, импрегнированные антибиотиком ($n = 6$), инкубировали в дистиллированной воде при температуре 37 °C. Для оценки антибактериальных свойств использовали образцы в виде пористых дисков: контроль – образцы из PCL; 1 – образцы из PCL, покрытые антибиотиком и гидроксиапатитом; 2 – образцы из PCL, покрытые только антибиотиком; 3 – образцы из PCL, покрытые только гидроксиапатитом ($n = 6$ на каждый вид тестируемых образцов). Применяли диско-диффузионный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Использовали штаммы микробов *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и *E. coli* ATCC 25922. Тест-микроорганизмы культивировали на говяжье-пептонном агаре (МПА) при 37 °C в течение 24 часов. Количественные данные подвергали статистической обработке. **Результаты.** Определили, что 82,6 % антибиотика выделяется в течение первых суток инкубации и 8,2 % – на вторые сутки. Контрольные образцы не оказали бактерицидного действия. У образцов 3 выявлен антибактериальный эффект в отношении культуры *E. coli*. Образцы 1 и 2 в равной степени продемонстрировали значительное ингибирование роста *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*. **Обсуждение.** Большая часть антибиотика выделяется в гидролизат в течение первых двух суток инкубации. Пористые имплантаты, изготовленные из PCL и пропитанные антибиотиком, обладают выраженной антимикробной активностью в отношении наиболее распространенных грамотрицательных и грамположительных бактерий, вызывающих гнойные осложнения в хирургической практике. Наноструктурированный гидроксиапатит на поверхности имплантата не снижает бактерицидную активность. **Заключение.** Имплантаты из пористого поликапролактона, наполненные гидроксиапатитом и антибиотиками, будут способствовать стимуляции регенерации кости и одновременно обеспечивать антимикробный эффект. Наноструктурированный гидроксиапатит на поверхности имплантата не снижает бактерицидную активность. **Ключевые слова:** биоактивный имплантат, поликапролактон, гидроксиапатит, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, антимикробная активность, гидролитическая деградация

Для цитирования: Попков А.В., Кононович Н.А., Попков Д.А. и др. Индукция бактерицидной активности разлагаемыми имплантатами. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):596-601. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-596-601. EDN: GFHUED.

Original article

Induction of bactericidal activity by degradable implants

A.V. Popkov¹, N.V. Kononovich¹, D.A. Popkov^{1✉}, N.V. Godovykh¹, S.I. Tverdokhlebov², E.N. Bolbasov²,
M.V. Stogov¹, E.A. Kireeva¹, E.N. Gorbach¹, Yu.Yu. Litvinov³¹ Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation² School of Nuclear Science & Engineering, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation³ All-Russian Research Institute of medicinal and aromatic plants, Moscow, Russian FederationCorresponding author: Dmitry A. Popkov, dpopkov@mail.ru

Abstract

Introduction The problem of implant-associated infections is far from being solved in arthroplasty, osteosynthesis of fractures, and spinal pathology. The development of biodegradable implants with bioactive properties is a promising direction. **The purpose** of this study was to evaluate the *in vitro* bactericidal activity of implants made from a degradable material polycaprolactone (PCL) impregnated with hydroxyapatite and an antibiotic. **Material and methods** To study antibiotic availability, antibiotic-impregnated PCL cylindrical samples ($n = 6$) were incubated in distilled water at 37 °C. To evaluate the antibacterial properties, samples in the form of porous disks were used: control samples from PCL; 1) PCL samples coated with antibiotic and hydroxyapatite; 2) PCL samples coated only with antibiotic; 3) PCL samples coated only with hydroxyapatite; ($n = 6$ for each type of tested samples). The disk diffusion method was used to determine the sensitivity of microorganisms to antibiotics. The microbial strains used were *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *E. coli* ATCC 25922. Test microorganisms were cultivated on beef peptone agar (MPA) at 37 °C for 24 hours. Quantitative data were subjected to statistical processing. **Results** It was determined that 82.6 % of the antibiotic was released during the first day of incubation and 8.2 % on the second day. Control samples did not show a bactericidal effect. Samples 3 showed an antibacterial effect against *E. coli* culture. Samples 1 and 2 equally demonstrated significant inhibition of the growth of *S. aureus*, *P. aeruginosa*, and *E. coli*. **Discussion** Most of the antibiotic is released into the hydrolyzate during the first two days of incubation. Porous implants made of PCL and impregnated with an antibiotic have pronounced antimicrobial activity against the most common gram-negative and gram-positive bacteria that cause purulent complications in surgical practice. Nanostructured hydroxyapatite on the surface of the implant does not reduce bactericidal activity. **Conclusions** Porous polycaprolactone implants filled with hydroxyapatite and antibiotics are targeted to stimulate bone regeneration and simultaneously ensure antimicrobial activity. Nanostructured hydroxyapatite on the implant surface does not decrease bactericidal activity. **Keywords:** bioactive implant, polycaprolactone, hydroxyapatite, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, antimicrobial activity, hydrolytic degradation

For citation: Popkov A.V., Kononovich N.V., Popkov D.A. et al. Induction of bactericidal activity by degradable implants. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):596-601. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-596-601

ВВЕДЕНИЕ

За последние десять лет достигнут значительный прогресс в разработке хирургических технологий реконструкции кости с использованием биорезорбируемых имплантатов, обладающих остеиндуктивной активностью. Первые фиксирующие устройства, изготовленные из биоразлагаемых материалов, стали доступны с начала 1980-х годов [1, 2]. Они до сих пор используются в травматологии в качестве штифтов и винтов и позволяют избежать операции по удалению имплантата [3-7]. Такие штифты в основном изготовлены из полимолочной кислоты и не обладают остеогенной активностью, а заживление перелома происходит в обычные сроки [4, 8].

Риски септических осложнений после внутреннего остеосинтеза не являются незначительными. Исследования, направленные на повышение биоактивности полимерных имплантатов, наполненных антибиотиками (Биоматрикс, Алломатрикс-имплант, Остеоматрикс,

КоллаПан G, КоллаПан L), продемонстрировали эффективность данного подхода [9, 10]. Однако матрица таких имплантатов имеет форму мелкозернистого материала или тонкой волокнистой пленки. Таким образом, они не обеспечивают стабильного остеосинтеза. В моделировании методом наплавления [11] для печати имплантатов с 3D-структурой в настоящее время используются нити из линейных биорезорбируемых полиэфиров, таких как полимолочная кислота (PLLA), поликапролактон (PCL), полигликолевая кислота (PGA) и их сополимеры. Насыщение этих имплантатов антибиотиками может обеспечить антимикробную активность, связанную со структурной целостностью и контролируемой резорбцией имплантата.

Цель – оценить *in vitro* бактерицидную активность имплантатов, изготовленных из разлагаемого материала (поликапролактона), пропитанного гидроксиапатитом и антибиотиком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Два типа образцов имплантатов были изучены *in vitro*. Тип 1 имел форму интрамедуллярной спицы, используемой в ортопедической хирургии (цилиндрические образцы PCL длиной 10,0 мм и шириной 2,4 мм). С его использованием оценивалась доступность антибиотиков. Для изучения бактерицидной активности использовали диски диаметром 10 мм и толщиной 1 мм, изготовленные из PCL с помощью технологии 3D-печати. Диски имели ячейки диаметром 1-1,5 мм, ограниченные переключателями диаметром 1 мм (как имплантаты, предназначенные для лечения дефектов кости). Поверхность всех имплантатов была пропитана цефотаксимом, который относится к антибиотикам широкого спектра действия.

Имплантаты были разработаны и изготовлены в Томском политехническом университете. Компонентами для приготовления композиционных материалов служили ϵ -поликапролактон (Sigma-Aldrich, США; Mn 80000) и гидроксиапатит (Fluidinova, Португалия; 10 ± 5 мкм). Для приготовления композита PCL растворяли в ацетоне особой чистоты («ЭКОС-1», Россия) в концентрации 15 мас. %. Гидроксиапатит (ГА) предварительно измельчали в шаровой мельнице в керамической камере с керамическими мелющими телами с добавкой ацетона в массовом соотношении 1,5:1 при скорости вращения 72 об/мин в течение 12 часов. После измельчения ГА в камеру добавляли раствор PCL и перемешивали в шаровой мельнице. После сушки полученный композит измельчали в низкоскоростной полимерной дробилке (Shini SG-1621N, Тайвань). Измельченные композиты экструдировали с помощью одношнекового экструдера Filabot EX2 (Filabot, США) с получением нитей диаметром 4 мм. Кроме того, частицы ГА наносились на поверхность имплантата путем погружения в суспензию порошка ГА и антибиотика цефотаксима в растворителе, а затем высушивались для удаления остатков растворителя.

Для изучения гидролитической деградации каждый цилиндрический образец из PCL ($n = 6$), импрегнированный антибиотиком, помещали в отдельную измерительную ячейку, заполненную дистиллированной

водой, объем которой определялся из расчета 4 мл на 1 см² поверхности образца. Далее образцы инкубировали в термостате при температуре 37 °C. Инкубационную среду меняли ежедневно. Гидролизат подвергали химическому анализу на содержание антибиотика, которое определяли на спектрофотометре по интенсивности поглощения на длине волны 243 нм относительно стандартной калибровочной кривой. Продолжительность инкубации составила 7 дней.

Для выявления бактерицидной активности применяли диско-диффузионный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам [12].

Для оценки антибактериальных свойств использовали следующие штаммы микробов: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (грамположительные бактерии), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (грамотрицательные бактерии) и *Escherichia coli* ATCC 25922 (кишечные бактерии). Условия культивирования тест-микроорганизмов: тест-микроорганизмы культивировали на говяжье-пептонном агаре (МПА) при 37 °C в течение 24 часов. Рабочую суспензию тест-культур готовили из культуры данного тест-штамма, выращенной на плотной питательной среде (МПА) при 37 °C в течение 24 часов. Питательной средой для оценки бактерицидных свойств продуктов служил агар Мюллера-Хинтона. Для приготовления инокулята использовали метод прямого суспендирования колоний чистой культуры бактерий в стерильном изотоническом растворе 18-24-часовой, выращенных на плотной неселективной питательной среде (МПА). Плотность суспензии составляла 0,5 стандарта мутности МакФарланда.

На суточную свежую среду микробной тест-культуры наносили диски тестируемых продуктов. Время между подготовкой микробного культурного газона и нанесением на него дисков составляло не более 15 минут.

Контролем служили диски без покрытия фосфатом кальция и без антибиотиков. Другими типами были диски, покрытые гидроксиапатитом и антибиотиком (1), диски, покрытые только антибиотиком без гидроксиапатита (2), диски, покрытые только гидроксиапатитом (3).

Инкубация после наложения дисков проводилась при температуре $35 \pm 1^\circ\text{C}$ и продолжалась 18 часов. Всего проведено 36 исследований ($n = 6$ на каждый вид тестируемых образцов).

Бактерицидную активность имплантата оценивали по зоне задержки роста тестируемых микроорганизмов вокруг дисков. Проверка проводилась в отраженном свете. При измерении зоны задержки роста ориентировались на зону полного подавления видимого роста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало, что 82,6 % антибиотика высвобождалось в первый день инкубации (табл. 1). За этот период незначительно увеличилась масса образцов, что можно объяснить поглощением воды полимером. В остальные дни периода наблюдения значимого изменения массы проб не происходило. Целостность всех образцов за весь период инкубации сохранялась.

Контрольные диски, нанесенные на газоны от всех видов бактерий, не оказали бактерицидного действия. Вокруг дисков наблюдался непрерывный рост микробных культур (рис. 1). У всех образцов зона задержки ро-

ста вокруг дисков не определялась (табл. 2). Эта серия подтвердила, что матрица имплантата из чистого поликапролактона не оказывает бактерицидного действия.

Статистический анализ проводился с использованием программы AtteStat 13.1 (Россия). Определяли медианные значения (Me), стандартное отклонение (SD), а также нижний и верхний квартили (Q1-Q3). Оценку нормального распределения выборок проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка.

Диски образца 3, покрытые только гидроксиапатитом (без антибиотика), показали бактерицидное действие только в отношении культуры *Escherichia coli* (рис. 2, в). Зона задержки роста у этих образцов в среднем превышала 4 мм (табл. 2).

Диски с антибиотиком или антибиотиком в сочетании с гидроксиапатитом продемонстрировали значительное ингибирование роста бактерий (рис. 3).

Таблица 1

Средние значения содержания цефотаксима в гидролизате и средний вес образцов

Сутки инкубации	$C_{\text{АНТ}}$ мг/см ² , $M \pm SD$	$B_{\text{АНТ}}$ V	Масса, мг	% изменения массы от исходного уровня (0)
0	0	0	$66,2 \pm 2,9$	0
1	$0,534 \pm 0,074$	82,6	$66,5 \pm 3,0$	100,5
2	$0,044 \pm 0,009$	8,2	$66,4 \pm 2,8$	99,8
3	$0,019 \pm 0,012$	3,6	$66,3 \pm 2,9$	99,8
4	$0,022 \pm 0,008$	4,0	$66,0 \pm 3,0$	99,6
5	$0,004 \pm 0,001$	0,8	$66,0 \pm 3,0$	99,6
6	$0,002 \pm 0,001$	0,4	$65,9 \pm 3,0$	99,6
7	$0,002 \pm 0,001$	0,4	$65,5 \pm 2,9$	99,3
Итого за 7 дней	$0,627 \pm 0,050$	100	–	–

Примечания: $C_{\text{АНТ}}$ – концентрация антибиотика в гидролизате; $B_{\text{АНТ}}$ – выход антибиотика (в %) относительно итогового значения.



Рис. 1. Модифицированный диско-диффузионный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, отсутствие зоны ингибирования роста: а – *S. aureus*; б – *P. aeruginosa*; в – *E. coli*

Таблица 2

Бактерицидные свойства тестовых образцов имплантатов по отношению к микробным тест-культурам (Me (Q1-Q3))

Штаммы микробов	Зона задержки роста, мм			
	Контрольный образец	Образец 1	Образец 2	Образец 3
	PCL	Антибиотик	ГА+ антибиотик	НА
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	21,25 (20,54-21,56)	23,11 (22,77-23,41)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	15,85 (15,33-16,0)	17,23 (15,88-17,47)	0
<i>Escherichia coli</i>	0	22,37 (21,12-23,08)	23,80 (23,10-25,77)	4,27 (2,89-4,94)

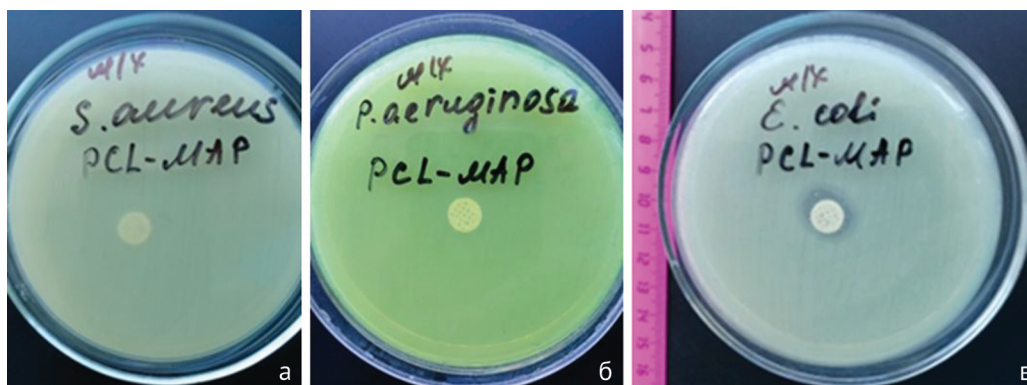


Рис. 2. Модифицированный диско-диффузионный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам: а – отсутствие ингибирования роста культуры *S. aureus*; б – отсутствие угнетения роста культуры *P. aeruginosa*; в – зона значительной задержки роста *E. coli* – 4,27 (2,89–4,94) мм

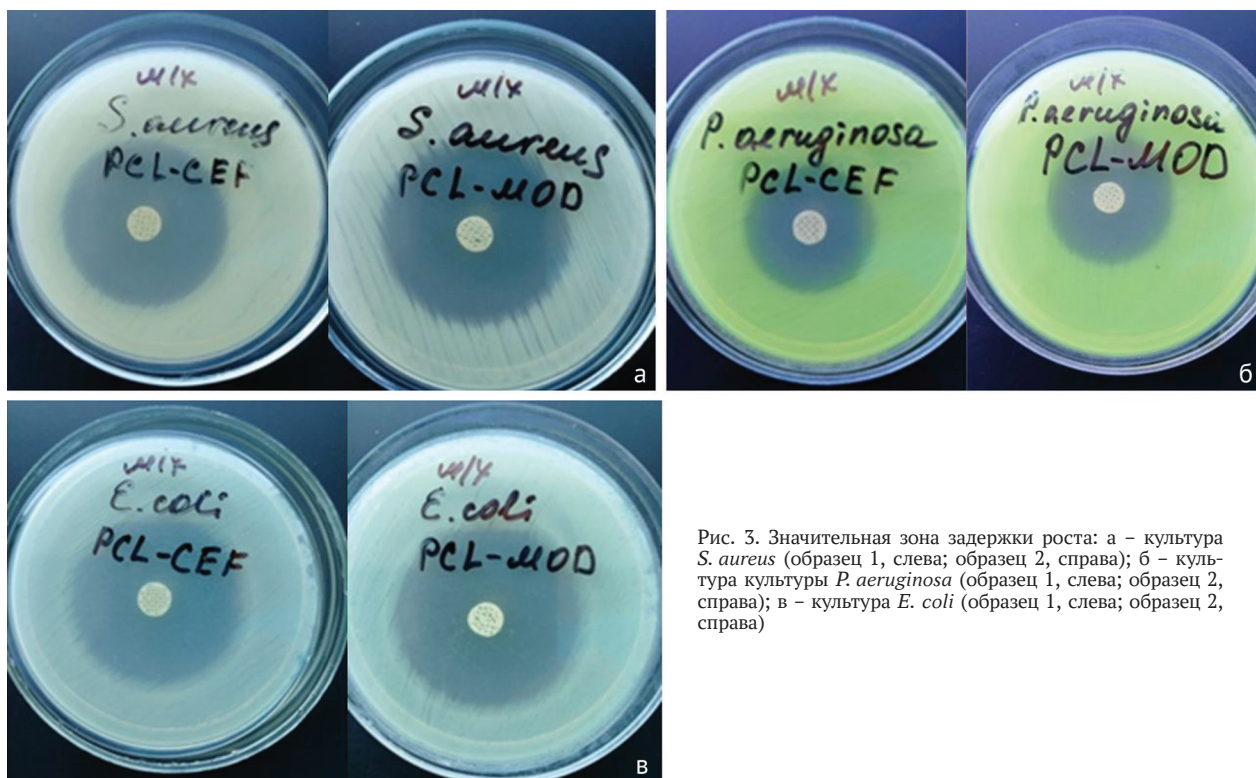


Рис. 3. Значительная зона задержки роста: а – культура *S. aureus* (образец 1, слева; образец 2, справа); б – культура культуры *P. aeruginosa* (образец 1, слева; образец 2, справа); в – культура *E. coli* (образец 1, слева; образец 2, справа)

Экспериментальное исследование выявило высокую активность имплантатов с антибиотиком в отношении культуры *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *E. coli*. Зона полного подавления роста бактерий составляла 15,5–23,0 мм

в образцах 1 и 15,8–25,7 мм в образцах 2 (табл. 2). Следует подчеркнуть, что нанесение на поверхность имплантата наноструктурированного гидроксиапатита (образцы 2) не снижает бактерицидное действие антибиотика.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее перспективными синтетическими полимерами для медицины являются алифатические полиэферы на основе гидроксиалканокربоновых кислот: полилактид, полигликолид, полигидроксibuтират. Их способность к разложению под воздействием биологических факторов может быть использована в новых устройствах и имплантатах. Биоинертные имплантаты следует отличать от биорезорбируемых полимеров, используемых в реконструктивной хирургии. Резорбируемые полимеры обеспечивают необходимую функцию и структуру в период регенерации тканей организма. Они должны иметь возможность разлагаться под воздействием жидкостей организма с образованием не-

токсичных продуктов. Скорость распада твердых биорезорбируемых полимеров имплантата на жидкие продукты должна быть контролируемой и не превышать скорость регенерации тканей (при костной регенерации это период месяцев) [13, 14].

В настоящее время в медицине широко используются продукты из полимолочной кислоты и поликапролактона. Введение неорганических веществ в состав полимерной матрицы позволяет управлять физико-химическими и механическими свойствами полилактита [15–17]. Однако их применение для фиксации костных отломков не получило широкого распространения, поскольку не отвечает требованиям принципов АО/ASIF [13, 18].

Новые направления исследований направлены на разработку материалов и имплантатов, обеспечивающих остеоинтеграцию имплантата с последующей контролируемой резорбцией матрикса [19, 20]. Однако новое поколение имплантатов не исключает риска гнойных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством [21, 22].

Связь бактериального агента с полимерами или с керамической поверхностью имплантатов остается неясной. Тем не менее, большой клинический материал по использованию внутрикостных имплантатов в виде спиц с биоактивной поверхностью из гидроксиапатита выявил полное отсутствие воспалительных осложнений [23]. Для лечения переломов и псевдоартрозов применяется технология интрамедуллярного армирования спицами с ГА-покрытием [24, 25].

В качестве матрицы для разлагаемого имплантата мы выбрали поликапролактон (PCL) из-за его химических свойств, обеспечивающих контроль его трехмерной механической структуры (рассасывание длится 1,5–4 года) [26, 27]. Композит с ГА на основе PCL сохраняет механическую прочность и оказывает остеоиндуцирующее действие на регенерацию кости [28, 29]. Мы предположили, что пропитка имплантата PCL антибиотиком придаст антибактериальный эффект, особенно необходимый в раннем послеоперационном периоде.

Антибактериальная активность керамических наночастиц (ZnO , TiO_2), нанесенных в качестве покрытия на металлические имплантаты, была продемонстрирована в исследовании Colon J et al. [30]. Это покрытие значительно уменьшало адгезию *Staphylococcus epidermidis* на поверхности имплантата. Напротив, констатировали повышенную адгезию остеобластов. Это открытие позволило сделать вывод, что большие

площади поверхности наночастицы по сравнению с микрофазой, высокая поверхностная энергия, присутствующая в поверхностных слоях наночастиц, могут привести к увеличению скорости растворения керамической поверхности, что нарушает функционирование бактерий. Это исследование позволяет предположить, что технология биоактивного покрытия имплантата гидроксиапатитом позволяет обеспечить его дополнительное насыщение желаемым антибиотиком широкого спектра действия или в соответствии с его антимикробной активностью в отношении инфицированных тканей пациента. Наши результаты согласуются с этой гипотезой, демонстрируя бактерицидное действие наноструктурированного гидроксиапатитного покрытия PCL против *Escherichia coli*.

Мы предлагаем наполнять матрицу биорезорбируемых имплантатов антибиотиками. В сочетании с наноструктурным покрытием из ГА. Эти разлагаемые имплантаты обеспечат стабильность остеоинтеграции (связанную с контролируемой резорбцией), стимуляцию регенерации кости и предотвращение гнойных осложнений. В нашем экспериментальном исследовании продемонстрирована антибактериальная активность биоактивной поверхности имплантата в отношении наиболее распространенных грамотрицательных и грамположительных бактерий, вызывающих гнойные осложнения в хирургических клиниках: *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*. Исследования показали, что большая часть импрегнированного антибиотика высвобождается из пористых имплантатов из PCL в гидролизат в течение первых двух дней инкубации. Нами установлено, что наноструктурированный гидроксиапатит на поверхности биоразлагаемого имплантата в чистом составе обладает выраженной бактерицидной активностью только в отношении *Escherichia coli*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантаты из пористого поликапролактона, наполненные гидроксиапатитом и антибиотиками, призваны стимулировать регенерацию кости и одновременно обе-

спечивать антимикробную активность. Наноструктурированный гидроксиапатит на поверхности имплантата не снижает бактерицидную активность.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках программы НИР Государственного задания на 2021–2023 гг. «Биоактивный остеосинтез поврежденных длинных трубчатых костей».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Luo Y, Wang J, Ong MTY, et al. Update on the research and development of magnesium-based biodegradable implants and their clinical translation in orthopaedics. *Biomater Transl.* 2021;2(3):188–196. doi: 10.12336/biomatertransl.2021.03.003
2. Rokkanen PU, Böstman O, Hirvensalo E, et al. Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology. *Biomaterials.* 2000;21(24):2607–13. doi: 10.1016/S0142-9612(00)00128-9
3. Heye P, Matissek C, Seidl C, et al. Making Hardware Removal Unnecessary by Using Resorbable Implants for Osteosynthesis in Children. *Children* (Basel). 2022 М;9(4):471. doi: 10.3390/children9040471
4. Агаджанян В.В., Пронских А.А., Демина В.А., Гомзяк В.И., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Биодegradируемые имплантаты в ортопедии и травматологии. Наш первый опыт. *Политравма.* 2016;(4):85–93.
5. Haseeb M, Butt MF, Altaf T, Muzaffar K, Gupta A, Jallu A. Indications of implant removal: A study of 83 cases. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11(1):1–7.
6. Reith G, Schmitz-Greven V, Hensel KO, et al. Metal implant removal: benefits and drawbacks—a patient survey. *BMC Surg.* 2015;15:96. doi: 10.1186/s12893-015-0081-6
7. Zamora R, Jackson A, Seligson D. Correct techniques for the use of bioabsorbable implants in orthopaedic trauma. *Curr Orthop Pract.* 2016;27(4):469–473. doi: 10.1097/BCO.0000000000000378
8. Голубев В.Г., Зеленьяк К.Б., Старостенков А.Н. Применение биодegradируемых фиксаторов в лечении переломов области голеностопного сустава (сравнительное исследование). *Кафедра травматологии и ортопедии.* 2018;(2(32)):66–73. doi: 10.17238/issn2226-2016.2018.2.66-73
9. Аснина С.А., Агапов В.С., Савченко З.И., Игнатьев Е.В. Использование биокompозитного материала «Остеоматрикс» для профилактики осложнений при удалении ретинированных третьих моляров. *Институт Стоматологии.* 2004;(1): 46–48.
10. Литвинов С.Д., Рахимов Р.И. Фиксация зачатка зуба материалом ЛитАр. *Стоматология.* 2005;84(2):62–65.
11. Wang X, Xu S, Zhou S, et al. Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review. *Biomaterials.* 2016;83:127–41. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.012

12. Поляк М.С., Азанчевская С.В., Цветкова И.А. Стандартизация контрольных исследований при определении чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам диск-диффузионным методом с использованием отечественных питательных сред. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004;(11):53-56.
13. Хонинов Б.В., Сергунин О.Н., Скороглядов П.А. Анализ клинической эффективности применения биодеградируемых имплантатов в хирургическом лечении вальгусной деформации I пальца стопы. *Вестник РГМУ*. 2015;(3):20-24.
14. Washington MA, Swiner DJ, Bell KR, et al. The impact of monomer sequence and stereochemistry on the swelling and erosion of biodegradable poly(lactic-co-glycolic acid) matrices. *Biomaterials*. 2017;117:66-76. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.11.037
15. Krul LP, Volozhyn AI, Belov DA, et al. Nanocomposites based on poly-D,L-lactide and multiwall carbon nanotubes. *Biomol Eng*. 2007;24(1):93-5. doi: 10.1016/j.bioeng.2006.05.02
16. Gaiarsa GP, Dos Reis PR, Mattar R Jr, Silva Jdos S, Fernandez TD. Comparative study between osteosynthesis in conventional and bioabsorbable implants in ankle fractures. *Acta Ortop Bras*. 2015;23(5):263-267. doi: 10.1590/1413-785220152305121124
17. Zhang J, Ebraheim N, Lausé GE, et al. A comparison of absorbable screws and metallic plates in treating calcaneal fractures: a prospective randomized trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(2):E106-E110. doi: 10.1097/ta.0b013e3182231811
18. Nishizuka T, Kurahashi T, Hara T, Hirata H, Kasuga T. Novel intramedullary-fixation technique for long bone fragility fractures using bioresorbable materials. *PLoS One*. 2014;9(8):e104603. doi: 10.1371/journal.pone.0104603
19. Попов В.П., Завадовская В.Д., Шахов В.П., Игнатов В.П. Использование биоактивных и биоинертных имплантатов в лечении переломов. *Фундаментальные исследования*. 2012;(8):135-139.
20. Твердохлебов С.И., Игнатов В.П., Степанов И.Б. и др. Гибридный метод формирования биоконструкций на поверхности имплантатов из нержавеющей стали. *Биотехносфера*. 2012;(5-6):62-68.
21. Popkov AV, Popkov DA, Kononovich NA, et al. Osseointegration of the intramedullary implant in fracture of the diaphysis of a long bone. *J Global Pharma Tech*. 2016;11(8):1-7.
22. Ключин Н.М., Люлин С.В., Шипицына И.В., Кочнев Е.Я. Анализ результатов бактериологического исследования ран пациентов с имплант-ассоциированной инфекцией позвоночника. *Гений ортопедии*. 2019;25(3):355-359. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-3-355-359
23. Naumenko ZS, Silanteva TA, Ermakov AM, et al. Challenging Diagnostics of Biofilm Associated Periprosthetic Infection in Immunocompromised Patient: A Clinical Case. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(5):786-790. doi: 10.3889/oamjms.2019.180
24. Попков А.В., Попков Д.А., Кононович Н.А. и др. Остеоинтеграция биоактивных имплантатов при лечении переломов длинных трубчатых костей: учебное пособие. Томск: Изд-во Томского политехнического университета; 2017:304 с.
25. Епишин В.В., Борзунов Д.Ю., Попков А.В., Шастов А.Л. Комбинированный остеосинтез при реабилитации пациентов с ложными суставами и дефектами длинных костей. *Гений Ортопедии*. 2013;(3):37-42.
26. Park S, Kim JH, Kim IH, et al. Evaluation of poly(lactic-co-glycolic acid) plate and screw system for bone fixation. *J Craniofac Surg*. 2013;24(3):1021-5. doi: 10.1097/SCS.0b013e31827fee09
27. Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, et al. Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications. *Materials* (Basel). 2015;8(9):5744-5794. doi: 10.3390/ma8095273
28. Sousa AC, Biscoia S, Alvites R, et al. Assessment of 3D-Printed Polycaprolactone, Hydroxyapatite Nanoparticles and Diacrylate Poly(ethylene glycol) Scaffolds for Bone Regeneration. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2643. doi: 10.3390/pharmaceutics14122643
29. Demina TS, Bolbasov EN, Peshkova MA, et al. Electrospinning vs. Electro-Assisted Solution Blow Spinning for Fabrication of Fibrous Scaffolds for Tissue Engineering. *Polymers* (Basel). 2022;14(23):5254. doi: 10.3390/polym14235254
30. Colon G, Ward BC, Webster TJ. Increased osteoblast and decreased Staphylococcus epidermidis functions on nanophase ZnO and TiO₂. *J Biomed Mater Res A*. 2006;78(3):595-604. doi: 10.1002/jbm.a.30789

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Информация об авторах:

1. Арнольд Васильевич Попков – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5719-1989>;
2. Наталья Андреевна Кононович – кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник, n.a.kononovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>;
3. Дмитрий Арнольдович Попков – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент Французской академии медицинских наук, врач травматолог-ортопед, руководитель Клиники, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>;
4. Наталья Викторовна Годовых – младший научный сотрудник, natalia_nvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8512-4165>;
5. Сергей Иванович Твердохлебов – кандидат физико-математических наук, доцент, tverd@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>;
6. Евгений Николаевич Болбасов – кандидат технических наук, научный сотрудник, ebolbasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9789-2185>;
7. Максим Валерьевич Стогов – доктор биологических наук, доцент, руководитель отдела, stogo_off@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>;
8. Елена Анатольевна Киреева – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ea_tkachuk@mail.ru, 0000-0002-1006-5217;
9. Елена Николаевна Горбач – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, gorbach.e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>;
10. Юрий Юрьевич Литвинов – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, <https://orcid.org/0000-0003-2718-2038>.

Information about the authors:

1. Arnold V. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5719-1989>;
2. Natalia A. Kononovich – Candidate of Veterinary Sciences, Lead Researcher, n.a.kononovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>;
3. Dmitry A. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the French Academy of Medical Sciences, Head of the Clinic, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>;
4. Natalia V. Godovikh – junior researcher, natalia_nvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8512-4165>;
5. Sergei I. Tverdokhlebov – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, tverd@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>;
6. Evgeny N. Bolbasov – P Candidate of Technical Sciences, Researcher, ebolbasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9789-2185>;
7. Maxim V. Stogov – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Department, stogo_off@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>;
8. Elena A. Kireeva – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, ea_tkachuk@mail.ru, 0000-0002-1006-5217;
9. Elena N. Gorbach – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, gorbach.e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>;
10. Yury Yu. Litvinov – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, <https://orcid.org/0000-0003-2718-2038>.

Genij Ortopedii. 2023;29(6):602-608.
Гений ортопедии. 2023;29(6):602-608.



Original article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-602-608>

Bone defect management with tissue-engineered constructs based on deproteinized cancellous bone: an experimental study

E.A. Anastasieva¹, L.A. Cherdantseva¹, T.G. Tolstikova², I.A. Kirilova¹

¹ Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russian Federation

² Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author: Evgeniya A. Anastasieva, evgeniya.anastasieva@gmail.com

Abstract

Background Management of bone defects with autologous bone grafting has always been the "gold standard" but it is not always possible to use it for a number of reasons. Preprocessed materials of biological and non-biological origin were developed as an alternative. A new branch of these materials is tissue-engineered constructs that fully imitate autologous bone in required volume. **Aim** is to study *in vivo* the possibility of using deproteinized human cancellous bone tissue as a matrix for creating tissue-engineered constructs. **Methods** The study was carried out on 24 NZW line rabbits, since this line has a fully characterized stromal-vascular fraction formula (SVF). The study design included 3 groups. First group (control) had surgical modeling of bone defects in the diaphysis of the contralateral femur without reconstruction; Group 2 had bone defect reconstruction using fragments of a deproteinized cancellous bone graft; group 3 underwent bone defect reconstruction using fragments of deproteinized cancellous bone matrix along with the autologous adipose tissue SVF (obtained according to ACP SVF technology). Animals were sacrificed with ether anesthesia at 2, 4 and 6 weeks after the operation and subsequent histological study followed. **Result** During all periods of the study, the newly formed bone tissue volume density in the 3rd group (reconstruction with deproteinized human cancellous bone + stromal-vascular fraction) was 1.78 times higher ($p < 0.001$) than in the first group (bone defect without reconstruction), 1.21 times higher ($p < 0.001$) than in the 2nd group (reconstruction with deproteinized cancellous bone alone). The dynamics of changes in the mature bone tissue volume density was similar to those of the newly formed bone tissue. **Discussion** The comparative analysis of reparative processes using a tissue engineered construct based on deproteinized cancellous human bone with adipose tissue stromal vascular fraction revealed that the use of these bone substitute materials contributes not only to the early activation of reparative regeneration of the main structural elements of bone tissue at the site of bone defect, but also their timely differentiation. **Conclusion** The use of deproteinized cancellous bone matrix combined with stromal-vascular fraction to create a tissue-engineered construct could unleash several regeneration mechanisms and accelerate the process of bone defect site repair, compared with 1st and 2nd group of study.

Keywords: Bone defect; bone matrices; deproteinized cancellous bone; bone defect reconstruction; adipose tissue stromal-vascular fraction

For citation: Anastasieva E.A., Cherdantseva L.A., Tolstikova T.G., Kirilova I.A. Bone defect management with tissue-engineered constructs based on deproteinized cancellous bone: an experimental study. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):602-608. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-602-608

Научная статья

УДК 616.71-004.8-089.844-092.9

Замещение костных дефектов тканеинженерной конструкцией на основе депротеинизированной губчатой кости: экспериментальное исследование

Е.А. Анастасьева¹, Л.А. Черданцева¹, Т.Г. Толстикова², И.А. Кирилова¹

¹ Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Новосибирск, Россия

² Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Евгения Андреевна Анастасьева, evgeniya.anastasieva@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Замещение дефектов кости при помощи аутологичной кости всегда было «золотым стандартом», однако по ряду причин ее использование не всегда возможно. В качестве альтернативы были разработаны материалы биологического и небиологического происхождения с их предварительной обработкой. Новым направлением таких материалов являются тканеинженерные конструкции, способные полностью имитировать аутологичную кость в необходимом объеме. **Цель.** Изучить *in vivo* возможность использования депротеинизированной губчатой костной ткани человека в качестве матрицы для создания тканеинженерных конструкций. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 24 кроликах линии NZW, поскольку данная линия имеет полностью охарактеризованную формулу стромально-васкулярной фракции (СВФ). Дизайн исследования включает 3 группы: 1-я группа (контрольная) – хирургическое моделирование костных дефектов в областях диафиза контралатеральной бедренной кости без реконструкции; 2-я группа – замещение костного дефекта фрагментами депротеинизированной губчатой кости; 3-я группа – замещение костного дефекта с использованием фрагментов депротеинизированной губчатой кости совместно с аутологичной СВФ жировой ткани (полученную по технологии ACP SVF). Животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом через 2, 4 и 6 недель после операции, с последующим гистологическим исследованием. **Результаты.** Во все сроки исследования объемная плотность новообразованной костной ткани в 3-й группе (реконструкция депротеинизированной губчатой костью человека со стромально-васкулярной фракцией) была в 1,78 раза выше ($p < 0,001$), чем в 1-й группе (дефект костной ткани без реконструкции), в 1,21 раза выше ($p < 0,001$), чем во 2-й группе (реконструкция депротеинизированной губчатой костью). Динамика изменения объемной плотности зрелой костной ткани была аналогична динамике изменения объемной плотности новообразованной костной ткани. **Обсуждение.** Сравнительный анализ репаративных процессов с использованием тканеинженерной конструкции на основе депротеинизированной губчатой кости совместно со стромально-васкулярной фракцией жировой ткани показал, что применение данного костнозамещающего материала способствует не только ранней активации репаративной регенерации основных структурных элементов костной ткани в области замещения дефекта, но и своевременной их дифференцировки. **Выводы.** Использование депротеинизированной губчатой кости совместно со стромально-васкулярной фракцией для создания тканеинженерной конструкции позволяет реализовать ряд процессов регенерации и ускорить процесс восстановления дефекта кости по сравнению с 1-ой и 2-ой группой исследования.

Ключевые слова: костный дефект, депротеинизированная губчатая кость, замещение костного дефекта, стромально-васкулярная фракция жировой ткани

Для цитирования: Анастасьева Е.А., Черданцева Л.А., Толстикова Т.Г., Кирилова И.А. Замещение костных дефектов тканеинженерной конструкцией на основе депротеинизированной губчатой кости: экспериментальное исследование. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):602-608. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-602-608. EDN: FYLPOS.

INTRODUCTION

Bone defect repair remains to be a difficult problem in the field of reconstructive surgery. Despite several trends under study, autogenous bone grafting still is a "gold standard" [1, 2, 3]. However, for a number of reasons, it is not always possible to completely fill in a bone defect with the graft [4, 5, 6]. As an alternative to autogenous bone graft, bone substitute materials have been used. They can have different origin: biological or non-biological one. One of the ways of bone reconstructive technologies development is the use of combined tissue engineered constructs together with the patient's own cell material.

Such construct design is able to fully imitate autogenous bone tissue in the required volume [7]. Currently, according to literature data, the most suitable in terms of its properties as the basis (or matrix) for such constructs is bone allograft [3, 8, 9]. Nevertheless, allogeneic bone cannot unleash the stimulation of the osteogenesis processes [3]. That is why autologous non-immunogenic cell material is strongly needed [7].

Aim is to study in vivo the possibility of using deproteinized human cancellous bone tissue as a matrix for creating tissue-engineered constructs.

MATERIAL AND METHODS

The study was carried out on 24 NZW line rabbits, since this line has a fully characterized stromal-vascular fraction (SVF) [10, 11, 12, 13, 14, 15]. The study complies with international standards and ethical principles for laboratory research ISO 10993-2, ISO 10993-6-2021. The design of the study included 3 groups. The first group (control) had surgical modeling of bone defects in the areas of the diaphysis of the contralateral femur without reconstruction, similar to the study groups; 2nd group had surgical modelling of the femoral diaphysis defect with its reconstruction using fragments of a deproteinized cancellous human bone graft (matrix); 3rd group underwent surgical modeling of femoral diaphysis defect with its reconstruction using fragments of deproteinized cancellous human bone matrix together with the autologous adipose tissue stromal-vascular fraction. Stromal-vascular fraction was obtained according to ACP SVF technology (Patent US10512659B2). Animals were sacrificed with ether anesthesia at 2, 4 and 6 weeks after the operation. Under the standard conditions, the material was harvested for subsequent histological assessment to evaluate the bone substitute materials local effect on living tissues and the implementation of reparative osteogenesis in the bone defect reconstruction area.

Adipose tissue material was taken through the dorsal paravertebral approach during the main surgical procedure. It is for this localization in adult rabbits that the largest amount of beige adipose tissue is typical [11, 16]. After obtaining adipose tissue, fragments of cancellous deproteinized bone matrices, 5 × 5 mm in size, were installed paravertebral and subcutaneously to determine their impact on living tissues.

To assess the effectiveness of reparative osteogenesis in the bone reconstruction site, fragments of deproteinized cancellous bone were implanted into simulated bone defects according to the study design. To confirm the absence of variability in the morphological manifestations of bone tissue reparative regeneration in the conditions of each individual animal, an additional defect was formed in the femur diaphyseal part on each limb.

After the harvesting, study samples were fixed in 10 % neutral buffered formalin solution for 72 hours, followed by decalcification in the Richmann-Gelfand-Hill solution for 10 days at a temperature of 20 °C. After standard histological processing in a series of alcohols and xylene increasing concentration, bone tissue samples were embedded in paraffin blocks, followed by making serial sections 4-5 µm thick and staining them with hematoxylin and eosin. For differentiated quantitative assessment of "mature" and emerging connective tissue in the study samples, histological sections were stained according to Van Gieson and impregnated with silver. Light microscopy with obtaining overview micrographs was carried out on an OLYMPUS CX 43 laboratory microscope with an OLYMPUS UC 90 camera (Olympus Medical Systems Corp., Japan). Morphometric study of histological samples of matrices heterotopic and orthotopic implantation sites was performed using the ImageJ software (version 1.53o, 2022, Wayne Rasband and contributors National Institutes of Health, USA) at 200 magnification. The numerical density of the vessels (Nai), the percentage of implantation zone full-blooded vessels (%), the volume density of mature collagen fibers (Vv%), the volume density of argyrophilic connective tissue fibers (Vv%), the volume density of mature and newly formed bone tissue (Vv%) were evaluated in histological sections.

The obtained morphometric data were statistically processed using the RStudio program (version 2022.02.1 Build 461 – © 2009-2022 RStudio, Inc., USA) in the R language (version 4.1.3 (2022-03-10), Vienna, Austria). Comparison of continuous scores between the groups was performed by a non-parametric unpaired Mann – Whitney U-test. The distribution bias was calculated with the 95 % confidence interval. Categorical scores were compared by Fisher's exact two-sided test. Correction for multiple testing error when comparing categories was carried out using the Benjamini – Hochberg method, the difference was considered statistically significant if $p < 0.001$.

RESULTS

From the 2nd week of the study, light microscopy of the heterotopic implant fixation area histological skin samples revealed the formation of a thick-walled connective tissue capsule with weak infiltration of the walls by macrophages and mononuclear leukocytes between the dermis and the muscle. Between the fibers of the connective tissue, a large number of small thin-walled blood vessels without signs

of hemocirculatory disorders were revealed. Fragments of implanted deproteinized cancellous bone matrices were represented by mature bone tissue. In the tissues, perifocal to the area of implantation of bone matrices, the formation of a cellular inflammatory infiltrate was not detected. Visual examination of the experimental bone defects modeling tissues areas with orthotopic

reconstruction using bone-substituting materials showed no signs of a local inflammatory reaction in all animals.

The assessment of reparative osteogenesis according to histological sections is presented at the Table 1.

From the 2nd week, a significant prevalence of indicators of the vessels numerical density of groups 2 and 3

relative the control group 1 ($p < 0.001$) was determined. There were no significant differences between group 2 and 3 at this stage ($p = 0.699$). A significant prevalence of the group 3 indicators over those in group 2 was noted from the 4th week of the study ($p < 0.001$) and persists by the 6th week ($p < 0.001$) (Fig. 1).

Table 1

Histological study results of reparative osteogenesis in orthotopical reconstruction of bone defects with different types of bone substitute material ($M \pm m$)

Study parameters	Study groups								
	1 st group (control)			2 nd group (deproteinized cancellous bone graft)			3 rd group (deproteinized cancellous bone matrix with SVF)		
	Timeline (week of study)								
	2	4	6	2	4	6	2	4	6
Vessels numerical density, Nai	5.61 ± 1.5	8.25 ± 1.5	16.66 ± 5.7	10.43* ± 3.5	18.73* ± 2.2	23.70* ± 6.8	10.40* ± 3.41	20.36*.* ± 4.5	26.31*.* ± 7.9
Full-blooded vessels percentage, %	54.44 ± 0.2	78.82 ± 0.2	96.58 ± 0.1	38.3* ± 0.2	75.49* ± 0.2	92.20* ± 0.1	81.19*.* ± 0.2	64.45* ± 0.2	97.37 ± 0.3
Mature collagen fibers volume density, Vv%	5.15 ± 0.6	7.08 ± 1.1	12.68 ± 2.5	6.35* ± 3.8	8.83* ± 2.53	9.26* ± 1.6	6.88* ± 1.5	9.30* ± 1.1	10.68*.* ± 1.6
Argyrophilic connective tissue fibers volume density, Vv%	7.33 ± 0.7	11.83 ± 1.1	14.19 ± 2.4	7.25 ± 1.8	9.95* ± 1.6	10.03* ± 2.2	9.66*.* ± 1.3	10.23* ± 1.9	10.65* ± 2.1
Mature bone tissue volume density, Vv%	2.88 ± 0.7	6.43 ± 0.8	8.98 ± 1.6	5.98* ± 2.8	8.81* ± 1.5	12.83* ± 1.5	8.63*.* ± 2.2	11.51*.* ± 2.5	14.58*.* ± 2.2
Newly formed bone tissue volume density, Vv%	3.81 ± 0.7	6.43 ± 0.8	9.26 ± 2.1	6.11* ± 3.2	9.81* ± 1.6	13.53* ± 2.7	9.51*.* ± 2.2	12.95*.* ± 2.71	16.43*.* ± 2.1

* – statistically significant differences from indicators in the control group, $p < 0.001$; ** – statistically significant differences from indicators in the 2nd group, $p < 0.001$

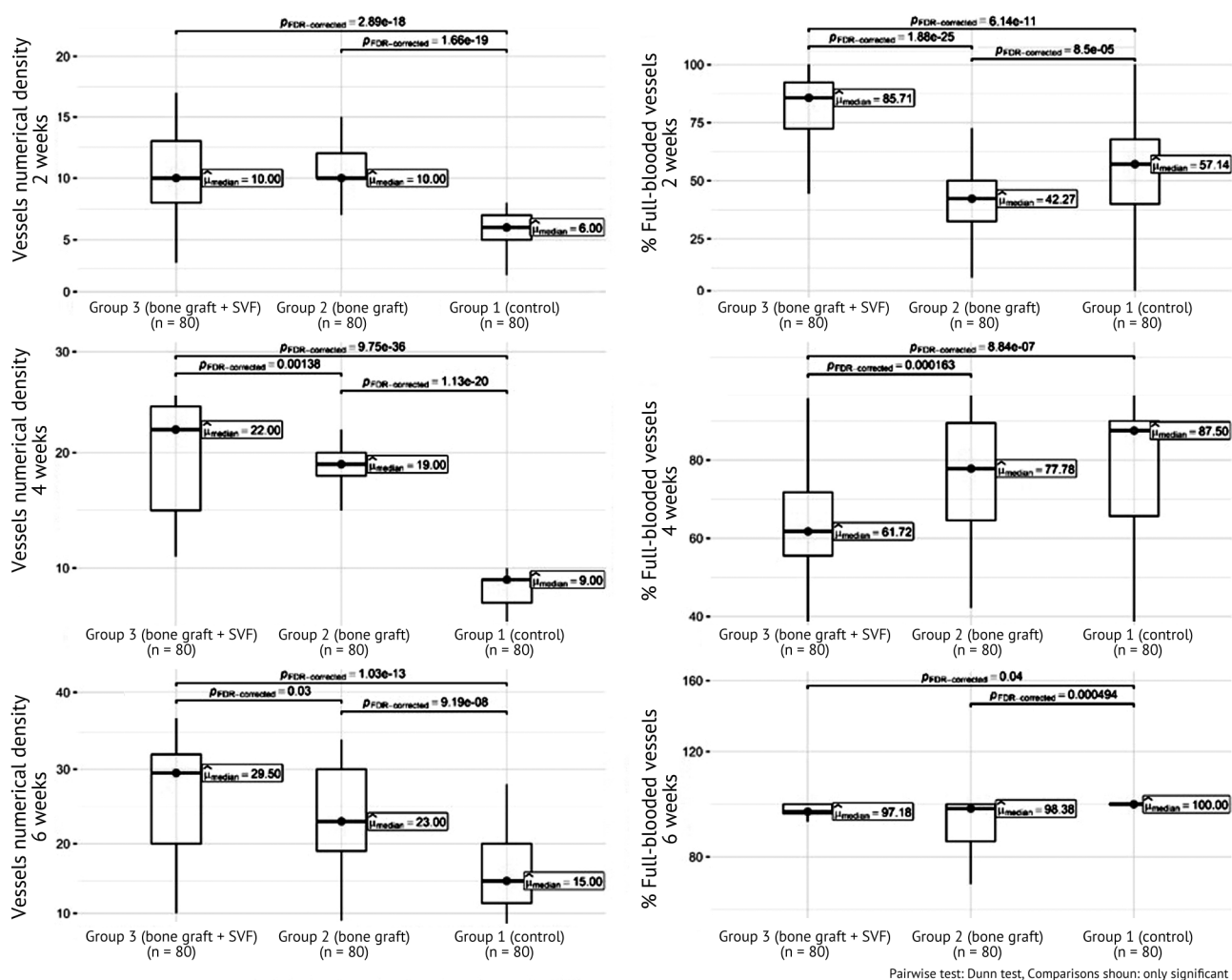


Fig. 1. Vessels numerical density and full-blooded vessels percentage for each group of the study at 2, 4 and 6 weeks

By 6 weeks, the percentage of full-blooded vessels progressively increases in all groups. Only a small decrease in this parameter in group 2 compared to the control group 1 was determined as statistically significant ($p < 0.001$) (Fig. 1 and 2).

The value of the newly formed bone tissue volume density progressively increased from the 2nd to the 6th week of the study in the 1st group – 1.6 times, in the 2nd group – 2.2 times and in the 3rd group – 1.7 times (Fig. 3 and 4). During all periods of observation, the newly formed bone volume density in the 3rd group was on average 2.1 times

higher than in the 1st study group ($p < 0.001$), and on average 1.36 times higher than in the 2nd group ($p < 0.001$).

The mature bone tissue volume density in the study samples increased from the 2nd to the 6th week in all groups; in the 2nd and 3rd groups the indicators were greater than in the 1st group of the study during all period of study. The dynamics of changes in the mature bone tissue volume density was similar to those of the newly formed bone tissue. The studies indicated a more active process of differentiation of the newly formed bone tissue starting from the 4th week of the study.

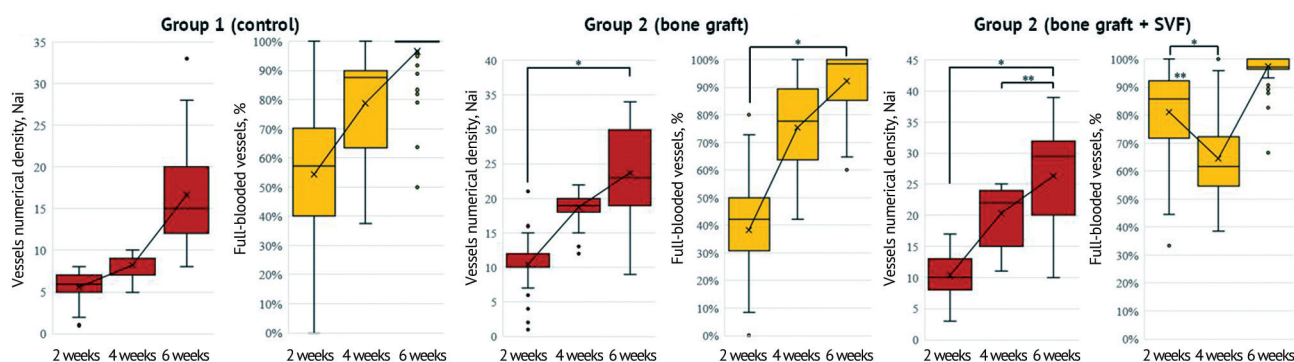


Fig. 2. Diagram showing vessels numerical density (left) and full-blooded vessels percentage (right) for each group of the study at 2, 4 and 6 weeks

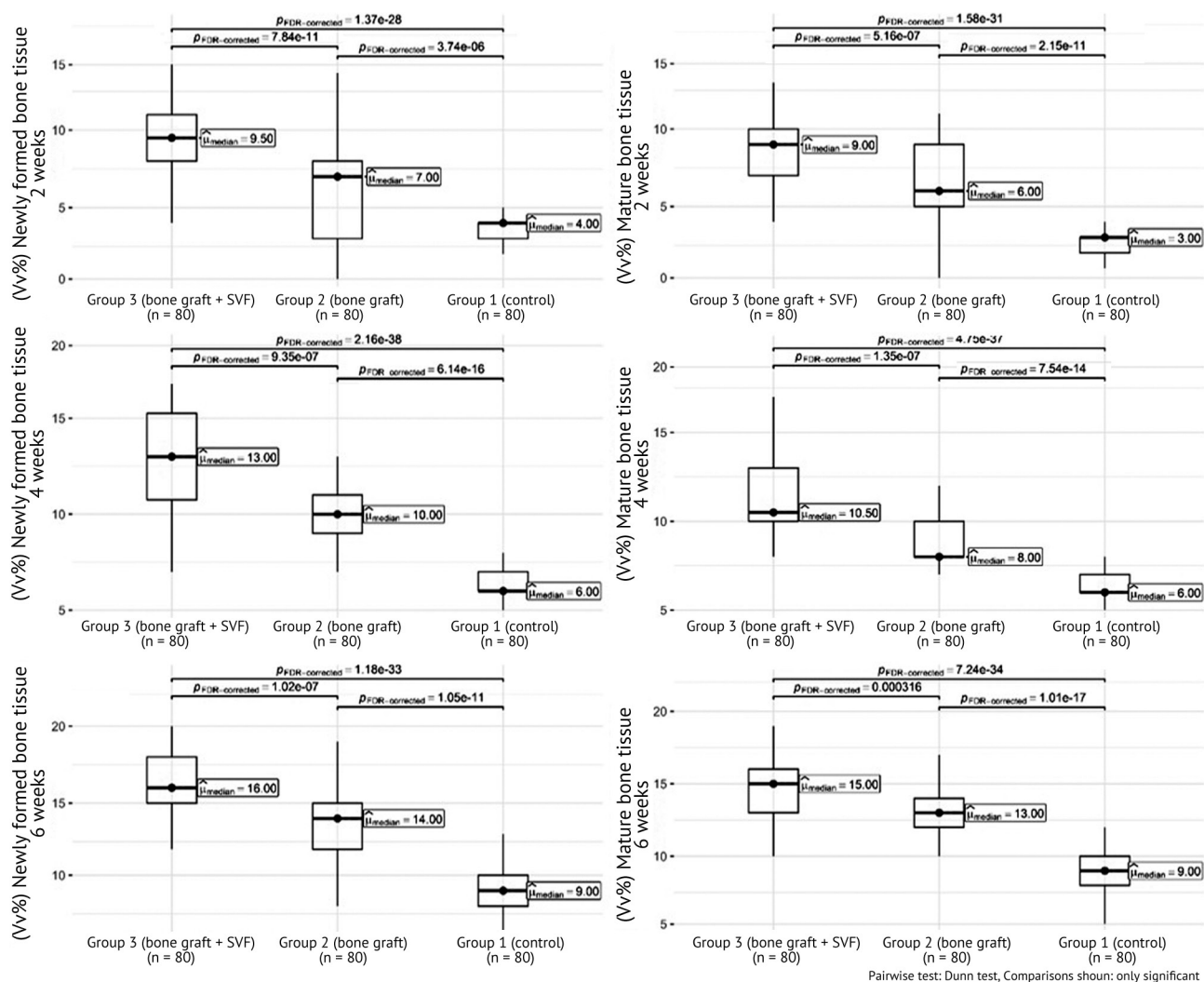


Fig. 3. Volume density of newly formed bone tissue (Vv%) and mature bone tissue (Vv%) for each group of the study at 2, 4 and 6 weeks

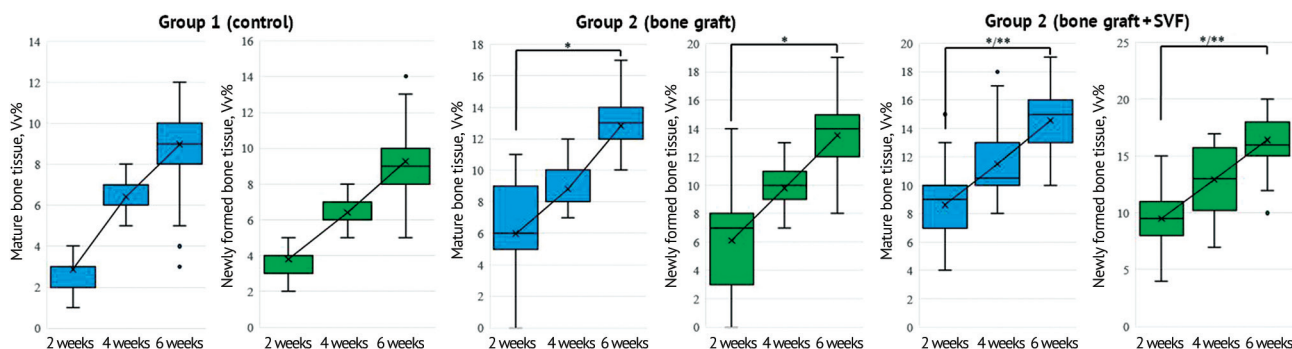


Fig. 4. Diagram showing volume density of newly formed bone tissue (right) and mature bone tissue (left) for each group of the study at 2, 4 and 6 weeks

DISCUSSION

The choice of the rabbit animal model for this study was justified by a similar type of reparative osteogenesis, the Haversian type in this species of mammals and humans [11, 17]. This allows the results of this study to be extrapolated to humans.

The choice of deproteinized cancellous human bone tissue as a bone matrix is justified by scientific literature data and the results of our previously conducted studies, which revealed the properties of this material, allowing it to be used as an independent bone-replacing material and considered as a bone matrix for creating efficient tissue engineering constructs [3, 18].

In the case of using a construct based on a deproteinized bone matrix containing an autologous material that can have impact on bone tissue regeneration, all four processes of bone tissue regeneration are switched on: osteoblastic, osteoinductive, osteoconductive, and stimulated osteogenesis (Fig. 5).

Despite the fact that in this study the bone matrices used are xenogenic for animals, starting from the 2nd week macro- and microscopic morphological signs of a local inflammatory reaction of soft tissues and rejection of bone matrices in areas of their heterotopic implantation were absent.

The adipose tissue stromal-vascular fraction, isolated and processed according to the standard method, was chosen as a biologically active component for creating a tissue-engineered construct based on a deproteinized cancellous bone matrix, enabling to exclude an additional experimental quantitative assessment of the cell composition of the obtained fraction [14, 15, 19].

This is justified by the cell composition of the fraction and the cells properties themselves - adipose tissue stem cells, endothelial and blood vessels smooth muscle cells and their precursors, fibroblasts, macrophages, T-lymphocytes, pericytes and other cells that cause a pronounced regenerative potential, anti-inflammatory effect and immunoregulatory activity. Also, the stromal-vascular fraction factors stimulate the formation of the vascular network, which contributes to the regeneration of bone tissue [2, 15, 20, 21, 22].

The comparative analysis of reparative processes using a deproteinized cancellous human bone tissue matrix and its combination with adipose tissue stromal vascular fraction revealed that the use of these bone substitute materials contributes not only to the early activation of reparative regeneration of the main structural elements of bone tissue at the site of bone defect, but also their timely differentiation.

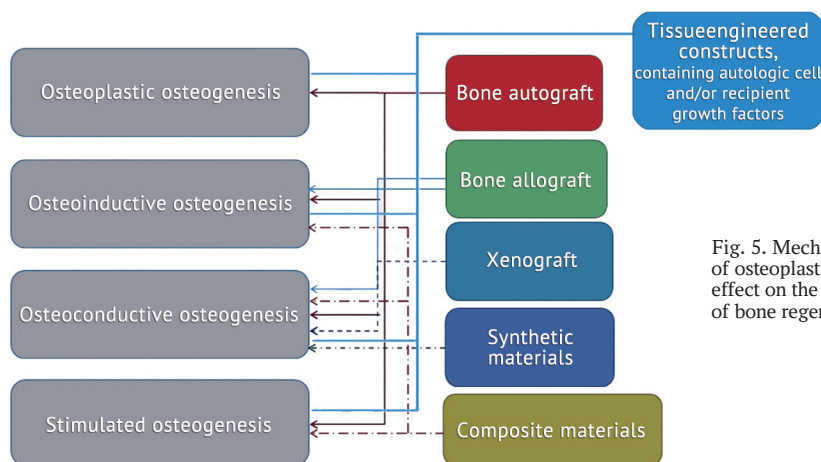


Fig. 5. Mechanisms of osteoplastic material effect on the processes of bone regeneration

CONCLUSION

According to the results of macro- and microscopic assessment at the deproteinized bone matrices heterotopic and orthotopic implantation sites, there were no signs

of inflammation and destructive changes in the tissue. That fact is a sign of biological safety of deproteinized cancellous human bone tissue in relation to living tissues.

The use of deproteinized bone matrix in combination with stromal-vascular fraction to create a tissue-engineered construct may unleash several regeneration mechanisms and

accelerate the process of bone defect site repair, compared to the situations with the use of a deproteinized bone matrix alone or without reconstruction of a bone defect.

Conflict of interest The authors declare that they have no competing interests

Funding source The work was carried out within the framework of state assignment No AAAA-A18-118030690022-4 "Development of biomedical regenerating implants for traumatology and orthopedics".

Ethics approval The study was approved by the institutional ethical committee at the FSBI Tsvyann Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Russian Federation, protocol №007/22 statement 029/22 dated 27.10.2022.

REFERENCES

1. Gurazhev MB, Baitov VS, Gavrilov AA, et al. Methods of the Tibia Bone Defect Management in Primary Knee Arthroplasty: Systematic Review. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(3):173-188. (In Russ.) doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-173-188.
2. Stewart SK. Fracture Non-Union: A Review of Clinical Challenges and Future Research Needs. *Malays Orthop J*. 2019;13(2):1-10. doi: 10.5704/MOJ.1907.001
3. Kirilova IA, Podorozhnaya VT. Comparative characteristics of materials for bone grafting: composition and properties. In Kirilova IA ed. *Physicochemical and mechanical properties of the extracellular matrix as signals for controlling cell proliferation, differentiation, mobility and taxis*. Moscow: FIZMATLIT; 2021:27-54. (In Russ.)
4. Shastov AL, Kononovich NA, Gorbach EN. Management of posttraumatic long bone defects in the national and foreign orthopedic practice (literature review). *Genij Ortopedii*. 2018;24(2):252-257. doi: 10.18019/1028-4427-2018-24-2-252-257
5. Wang W, Yeung KW. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact Mater*. 2017;2(4):224-247. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007
6. Korytkin AA, Zakharova DV, Novikova YS, et al. Custom triflange acetabular components in revision hip replacement (experience review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017;23(4):101-111. (In Russ.) doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-4-101-111
7. Yu X, Tang X, Gohil SV, Laurencin CT. Biomaterials for Bone Regenerative Engineering. *Adv Healthc Mater*. 2015;4(9):1268-1285. doi: 10.1002/adhm.201400760
8. Vorobyov KA, Bozhkova SA, Tikhilov RM, Cherny AZ. Current Methods of Processing and Sterilization of Bone Allografts (Review of Literature). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017;23(3):134-147. (In Russ.) doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-134-147
9. Khominets VV, Vorobev KA, Sokolova MO, et al. Allogeneic osteoplastic materials for reconstructive surgery of combat injuries. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(3):309-314. (In Russ.) doi: 10.17816/rmmar109090
10. Hrapkiewicz K, Colby LA, Denison P. *Clinical laboratory animal medicine: an introduction*. John Wiley & Sons; 2013:431.
11. Liu E., Fan J. (ed.). *Fundamentals of Laboratory Animal Science*. CRC Press; 2017:352.
12. Yin N, Wang Y, Ding L, et al. Platelet-rich plasma enhances the repair capacity of muscle-derived mesenchymal stem cells to large humeral bone defect in rabbits. *Sci Rep*. 2020;10(1):6771. doi: 10.1038/s41598-020-63496-5
13. Luck J, Smith OJ, Mosahebi A. A Systematic Review of Autologous Platelet-Rich Plasma and Fat Graft Preparation Methods. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(12):e1596. doi: 10.1097/GOX.0000000000001596
14. Oedayrajsingh-Varma MJ, van Ham SM, Knippenberg M, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue-harvesting procedure. *Cytotherapy*. 2006;8(2):166-177. doi: 10.1080/14653240600621125
15. Baer PC, Geiger H. Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: tissue localization, characterization, and heterogeneity. *Stem Cells Int*. 2012;2012:812693. doi: 10.1155/2012/812693
16. Heuther S. Chapter 23. Obesity and disorders of nutrition. In: Brashers VL, et al. (ed.). *Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children*. 8th edition. Elsevier; 2018:234-239.
17. Permuy M, López-Peña M, Muñoz F, González-Cantalapiedra A. Rabbit as model for osteoporosis research. *J Bone Miner Metab*. 2019;37(4):573-583. doi: 10.1007/s00774-019-01007-x
18. Cherdantseva LA, Anastasieva EA, Aleynik DY, et al. In Vitro Evaluation of the Allogeneic Bone Matrix Effect on the Adipose Mesenchymal Stromal Cells Characteristics in Combined Tissue Engineering. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(1):53-65. (In Russ.) doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-1-53-65
19. Sharun K, Pawde AM, Kumar R, et al. Standardization and characterization of adipose-derived stromal vascular fraction from New Zealand white rabbits for bone tissue engineering. *Vet World*. 2021;14(2):508-514. doi: 10.14202/vetworld.2021.508-514
20. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):180-188. doi: 10.1016/j.bjps.2015.10.014
21. Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):145. doi: 10.1186/s13287-017-0598-y
22. Gentile P, Sterodimas A, Pizzicannella J, et al. Systematic Review: Allogenic Use of Stromal Vascular Fraction (SVF) and Decellularized Extracellular Matrices (ECM) as Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4982. doi: 10.3390/ijms21144982

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

Information about the authors:

1. Evgeniya A. Anastasieva – graduate student, traumatologist-orthopedic surgeon, evgeniya.anastasieva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9329-8373>;
2. Liliya A. Cherdantseva – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory, cherdantseff@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4729-3694>;
3. Tatyana G. Tolstikova – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Laboratory, tg_tolstikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3750-2958>;
4. Irina A. Kirilova – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific Work, irinakirilova71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1911-9741>.

Информация об авторах:

1. Евгения Андреевна Анастасиева – аспирант, хирург-травматолог-ортопед, evgeniya.anastasieva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9329-8373>;

2. Лилия Александровна Черданцева – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией, cherdanceff@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4729-3694>;
3. Татьяна Генриховна Толстикова – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией, tg_tolstikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3750-2958>;
4. Ирина Анатольевна Кирилова – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, irinakirilova71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1911-9741>.

Contribution of the authors:

Anastasieva E.A. – concept and design of the study; performing the experiment; collection, analysis and interpretation of data, writing and editing the article.

Cherdantseva L.A. – collection, analysis and interpretation of data, editing the article.

Tolstikova T.G. – assisting with experimental part of the study, analysis and interpretation of data, editing the article.

Kirilova I.A. – analysis and interpretation of data, editing the article.

Вклад авторов:

Анастасиева Е.А. – концепция и дизайн исследования; проведение эксперимента; сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи.

Черданцева Л.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи.

Толстикова Т.Г. – помощь в экспериментальной части исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи.

Кирилова И.А. – анализ и интерпретация данных, редактирование статьи.

Contribution of the authors:

Anastasieva E.A. – concept and design of the study; performing the experiment; collection, analysis and interpretation of data, writing and editing the article.

Cherdantseva L.A. – collection, analysis and interpretation of data, editing the article.

Tolstikova T.G. – assisting with experimental part of the study, analysis and interpretation of data, editing the article.

Kirilova I.A. – analysis and interpretation of data, editing the article.

Genij Ortopedii. 2023;29(6):609-614.
Гений ортопедии. 2023;29(6):609-614.



Original article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-609-614>

Biological fixation of customized implants for post-traumatic acetabular deformities and defects

V.A. Bazlov, A.A. Pronskikh, A.A. Korytkin, T.Z. Mamuladze, M.V. Efimenko, V.V. Pavlov✉

Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author: Vitaliy V. Pavlov, pavlovdoc@mail.ru

Abstract

Introduction The number of surgical interventions using additive technologies in medicine has been growing both in Russia and with every year. Due to the development of printing customized implants, the use of standard (imported) designs has decreased by an average of 7 % in the provision of high-tech medical care. However, the issue of the pore size of customized implants for management of post-traumatic defects in the acetabulum remains open. **Objective** To evaluate the results of the treatment of patients with post-traumatic acetabulum defects and deformities with the implementation in clinical practice of customized implants with structure and size porous surface that are optimal from the point of view of biological fixation. **Material and methods** Porous implants with different types of porous structure were produced by direct laser sintering using Ti-6Al-4V titanium alloy powders. Experimental work was carried out in vitro to determine the ability of living fibroblasts to penetrate the pores of different sizes. Next, the clinical part of this study was conducted in order to determine the signs of biological fixation of customized acetabular implants in a group of patients (n = 30). **Results** The results of this experiment performed to analyze the penetration of living fibroblasts into the porous structure of implants with different pore size demonstrated that metal structures with a pore size of 400-499 µm can be singled out from all others. **Discussion** Analysis of the literature data shows that there is no consensus on the structure and size of the pores of a customized implant. In our work, we investigated the ability of human living fibroblasts to penetrate into the surface structure of a customized implant, as a result of which we determined their optimal pore size of 400-499 microns. It should be noted that this study was conducted for a definite anatomical location: the acetabulum. However, it cannot be excluded that the data obtained are relevant for other anatomical locations. **Conclusion** Management of bone defects in the acetabulum area with customized implants featuring the surface pore size of 400-499 microns is a justified and relevant method. A prerequisite for the use of such implants is strict compliance with the indications for their use, careful preoperative planning and correct positioning.

Keywords: individual implant, porous surface, pore structure, 3D printing technology

For citation: Bazlov V.A., Pronskikh A.A., Korytkin A.A., Mamuladze T.Z., Efimenko M.V., Pavlov V.V. Biological fixation of customized implants for post-traumatic acetabular deformities and defects. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):609-614. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-609-614

Научная статья

УДК [004.9:67.02] : 616.718.16-007.74-089.844-77:539.217

Изучение биологической фиксации индивидуальных имплантатов при замещении посттравматических деформаций и дефектов вертлужной впадины

В.А. Базлов, А.А. Пронских, А.А. Корыткин, Т.З. Мамуладзе, М.В. Ефименко, В.В. Павлов✉

Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Новосибирск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Виталий Владимирович Павлов, pavlovdoc@mail.ru

Аннотация

Введение. Ежегодно число оперативных вмешательств с применением аддитивных технологий растет как в российской медицине, так и в мировой практике. С появлением возможности печати индивидуальных имплантатов сократилось использование стандартных (импортных) конструкций в среднем на 7 % в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Однако вопрос размера пор индивидуального имплантата при замещении посттравматических дефектов области вертлужной впадины остается открытым. **Цель.** Оценить результаты лечения пациентов с посттравматическими дефектами и деформациями вертлужной впадины с внедрением в клиническую практику индивидуальных имплантатов со структурой и размером пористой поверхности, оптимальными с точки зрения биологической фиксации. **Материалы и методы.** Имплантаты с различными типами пористой структуры производились методом прямого лазерного спекания из порошков титанового сплава Ti-6Al-4V. Проведена экспериментальная работа in vitro по определению способности проникновения живых фибробластов в структуру пор различной величины. Затем проведена клиническая часть исследования с целью определения признаков биологической фиксации индивидуальных имплантатов в области вертлужной впадины у группы пациентов (n = 30). **Результаты.** Результаты эксперимента по изучению проникновения живых фибробластов в пористую структуру имплантатов с различным размером пор показали, что металлоконструкции с размером пор 400-499 мкм можно выделить из всех остальных, поскольку при данном размере пор проникновение живых фибробластов в структуру поверхности имплантата наибольшее. Замещение дефектов костной ткани в области вертлужной впадины с использованием индивидуальных имплантатов, имеющих поверхность в виде сетчатой пористой структуры (400-499 мкм), показало наличие признаков биологической фиксации в окружающей индивидуальный имплантат костной ткани у группы исследуемых спустя 12 месяцев. **Обсуждение.** Анализ литературных данных показывает, что единого мнения по оптимальной структуре и размеру пор индивидуального имплантата не существует. В нашей работе мы исследовали способность проникновения живых фибробластов человека в структуру поверхности индивидуального имплантата, в результате чего определили оптимальный размер пор – 400-499 мкм. Необходимо отметить, что данное исследование проводилось в пределах узкой анатомической локализации – вертлужной впадины, соответственно, нельзя исключать, что полученные данные актуальны и для других анатомических зон. **Заключение.** Замещение дефектов костей области вертлужной впадины индивидуальными имплантатами с размером пор 400-499 мкм является оправданным и актуальным методом. Обязательным условием использования таких имплантатов является строгое соблюдение показаний к их применению, тщательное предоперационное планирование и правильное позиционирование.

Ключевые слова: индивидуальный имплантат, пористая поверхность, структура пор, технология 3D-печати

Для цитирования: Базлов В.А., Пронских А.А., Корыткин А.А., Мамуладзе Т.З., Ефименко М.В., Павлов В.В. Изучение биологической фиксации индивидуальных имплантатов при замещении посттравматических деформаций и дефектов вертлужной впадины. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):609-614. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-609-614. EDN: EKWXXK.

INTRODUCTION

The total incidence of acetabulum fractures among the adult population reported by literature sources ranges from 1 case per 50 thousand people to 3 cases per 100 thousand people per year. [1]. According to several authors, primary total hip arthroplasty may be a surgery of choice in the presence of risk factors for osteosynthesis.

Such factors include multi-fragment fractures, massive damage to the articular cartilage in loaded parts, femoral head impaction [2, 3]. Due to untimely or incorrect treatment, there is a high risk of developing complications of acetabulum fractures such as aseptic necrosis of the femoral head, or degenerative ischemic damage to intra-articular cartilage [4-6]. The main difficulties faced by a surgeon in the treatment of post-traumatic coxarthrosis are primarily acetabulum bone tissue defects that do not allow achieving strong primary fixation of standard acetabulum components [7, 8]. Different autografts can be used to replace acetabulum defects; however, in case of the treatment of the consequences acetabulum fractures, the development of post-traumatic aseptic necrosis of the femoral head does not allow the use of autobone. In such cases, concomitant acetabulum deformation requires the use of augments and individual acetabulum components. The main issues during the planning of such surgical interventions are the following: absence of a common classification of pathological acetabulum changes [9], low reliability of the standard methods of preoperative planning using plain radiographs [10, 11]. Therefore, multispiral computed tomography is required, and the surgery is planned according to the developed 3D models. In several cases, when standard acetabular components and augments do not help in replacing the defect and achieving

stable biological fixation, customized implants printed on a 3D printer are used [12].

One of the most important conditions for the implant surface formation is the possibility of the integration of bone tissue into the porous structure of a customized implant [12]. The size and structure of implant surface pores are essential for interacting with bone tissue in terms of primary and subsequent biological fixation of customized implants [13]. The absence of a unified approach to determining the size and geometry of the porous structure of implants is primarily associated with the analysis of bone tissue in different anatomical zones – lower and upper extremities, bones of facial and cerebral skull – since bone tissue has different macro- and micro architecture due to its organo-specificity [14, 15]. In addition to providing stable biological fixation of the acetabular component, an important condition for achieving good functional results is the restoration of anatomical relationships in the affected joint that are close to a healthy contralateral side.

Objective To evaluate the results of the treatment of patients with post-traumatic acetabulum defects and deformities with the implementation in clinical practice of customized implants with the structure and size of their porous surface that are optimal from the point of view of biological fixation

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out in two stages to solve the task. Stage 1 included the experiment to determine the optimal pore size and shape of titanium coating for implants. Samples of porous implants with different surface pore size were obtained by direct laser sintering using Ti-6Al-4V titanium alloy powder. Twenty samples with different sizes of porous surface were prepared for this experiment: 4 batches of 5 plates (10 mm × 10 mm × 5 mm) (Table 1).

Table 1

Description of test samples

Sample No.	Pore size, micron (μm)	Pore depth, mm	Sample size (L × W × H)
1	200-299	4	10 mm × 10 mm × 5 mm
2	300-399		
3	400-499		
4	500-599		
5	600-699		

An *in vitro* experiment was conducted to determine the ability of living fibroblasts to enter the pore structure of different size. This experiment was carried out together with the Novosibirsk Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine. 3D printed surgical hardware samples were colonized with fibroblasts (human living fibroblast culture), then stained with fluorescent stains: Hoechst 33342 (nuclei staining), DiOC6 (mitochondria staining) and Propidium Iodide (PI, nuclei of necrotic cells staining). Fluorescence intensity was registered using a LSM710 confocal microscope (Carl Zeiss); mean fluorescence intensity (mean RFU) for each section along the Z axis (depth, μm) was evaluated; the depth analyzed was up to 2 mm. At the end of the incubation period, the medium in chamber cells was replaced with

FluoroBrite DMEM Media (Gibco, USA) that contains fluorescent stains: 5 μg/mL DiOC6, 5 μg/mL Hoechst 33342, 1 μg/mL Propidium Iodide (manufacturer: Sigma, Germany). Incubation continued 30 minutes. The medium was replaced with fresh FluoroBrite DMEM Media (Gibco, USA) and analyzed using a LSM710 confocal microscope (Carl Zeiss) in z-stack mode. Photo processing was performed using Fiji ImageJ software (NIH, USA) algorithms.

For detailed qualitative and quantitative description of such pathological acetabulum changes as deformation and bone defects, our clinic uses the method of layered 3D visualization. Choice of the tactic of implanting acetabular components is based on the original method developed at the Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics [16]. The method is carried out as follows. Based on the MSCT data, a volumetric 3D model is developed that helps to determine reference angles and lines, and the hemisphere of a healthy joint by mirror transfer of marks to the pathological side. The hemisphere is divided into three sectors that correspond to the pubic, ischial and supra-acetabular parts of the acetabulum. To determine the sector of the corresponding size, a geometric figure is selected from the pre-formed library at 1 mm intervals. The sector is spatially located in such way that at least 75 % of the surface of its base is in contact with the supporting dense bone tissue, and the apex matches the rotation center. After selecting a properly oriented sector with known values of volume and surface area, these parameters are described for each sector corresponding to the pubic, ischial and supacetabular surfaces of the acetabulum. Area difference in percentage is specified as the deformation of supporting bone tissue, and the volume difference – as the defect of the abnormal segment (Fig. 1)

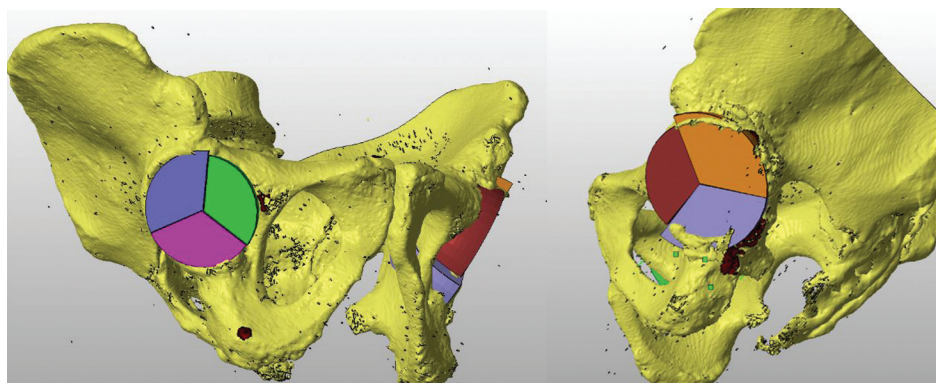


Fig. 1. Appearance of a 3D pelvic model with a sector-by-sector determination of acetabulum bone defect

In significant defects (bone deficiency of more than 40 %), it is essential to use customized acetabular components with a set polyaxial insertion of screws, or to use augments with a set direction of fixing screws.

The stage 2 of the study was carried out to determine the clinical efficacy of the proposed method: preoperative planning and surgical management of acetabulum defects with customized implants. A test group was formed that included 30 patients with significant post-traumatic acetabulum defects of grade III and IV according to AAOS classification. All patients underwent preoperative planning according to the developed algorithm [17]; customized implants with the pore size determined in the experiment (400-499 μm) were created, and surgical treatment of the defects was carried out. In addition to clinical and functional

results, analyzed parameters included the state of bone tissue surrounding the customized implant, restoration of anatomical relationships in the hip joint, such as three-dimensional spatial displacement of the rotation center and change in femoral offset in relation to the healthy contralateral joint parameters. Gender and age composition as well as distribution according to the defect type are presented in Table 2.

Table 2

General characteristics of the test group

Parameters	Test group (n = 30)	
	Type III AAOS (n = 11)	Type IV AAOS (n = 19)
Average age, years	61 $\pm$ 24	49 $\pm$ 22
Gender (m)	6 (20 %)	10 (33 %)
Gender (f)	5 (17 %)	9 (30 %)

RESULTS

Together with the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine (Novosibirsk), an *in vitro* experiment was conducted in order to analyze the ability of living fibroblasts to enter the pores of different sizes. The results obtained were subjected to statistical analysis (Table 3).

Figure 2a shows the results of implant surface confocal microscopy in the 3D mode: sample 3 (400-499 μm) – even stained, homogeneous arrangement of living fibroblasts at the depth of up to 2 mm; meanwhile, Figure 2b shows the results of the confocal microscopy of sample 2 (300-399 μm) – uneven, predominantly along pore edges, distribution of living fibroblasts at a depth of up to 2 mm in the structure of sample surface is observed.

Considering the results obtained during *in vitro* experiment, we observed the best penetration capacity of living human fibroblasts in sample 4 with a pore size of 400-499 μm . In the experiment, this sample was evenly

colonized by living fibroblasts at a depth of up to 2 mm, while the cells remained viable with probability that was twice higher than in other samples.

In the clinical part of this study, the above approach was used in the test group (n = 30 clinical cases) for management of post-traumatic acetabulum defects grade III and IV according to AAOS with customized implants [18].

The average time of the surgery was 96.74 $\pm$ 43.57 minutes; intraoperative blood loss was 392.39 $\pm$ 198.6 mL. No revision interventions for component loosening or recurrent dislocation were required during 12 months following the surgery.

One year after the surgical treatment, the signs of biological fixation of customized implants were evaluated using the technique developed by Moore et al. [19]. Their method for assessing the biological fixation of the acetabular component of hip arthroplasty involves the analysis of five radiographic signs (Table 4).

Table 3

Results of the experiment performed to analyze the penetration of living fibroblasts into the porous structure of implants with different pore size structure

Sample No.	Pore size, μm	Maximum depth of implant colonization by culture, μm	Evenness of colonization at a depth of 200 μm	Staining of mitochondria with DiOC6, conditional unit	Conditional living/necrotic cell ratio (Hoechst/ Propidium Iodide)
1	100-299	50	even	1	1/2
2	300-399	50	uneven	1	1/1.8
3	400-499	under 250	even	fluorescence intensity is twice higher	1/1.3
4	500-599	300	even	1	1/16
5	600-699	under 400	uneven	1	1/1.7

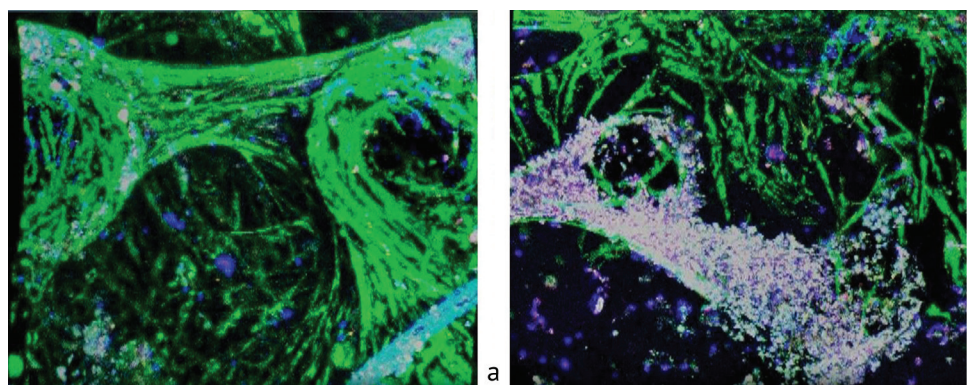


Fig. 2. Confocal microscopy in 3D mode: a – sample 3, fibroblasts are stained with green, 400-499 μm; b – sample 2, fibroblasts are stained with green, 300-399 μm

Table 4

Distribution of the number of radiographic signs of bone tissue change in the acetabulum region corresponding to the biological fixation of customized implants in the sample

Number of Rg signs of biological bone tissue fixation	Patients (n = 30)	%
5	4	13.4
4	10	33.2
3	12	39.8
2	2	6.8
1	2	6.8

Moore et al. in their work proved that implants with three or more biological fixation signs had no manifestations of loosening [19]. Thus, after one year following the surgery, 86.8 % of patients had 3 or more radiographic signs; this fact indicates that there was no loosening of the customized components in the acetabulum area.

Tendency in the recovery of anatomical relationships were registered according to radiographs and MSCT before surgery and 12 months after it (Table 5).

Table 5

Shift of anatomical parameters in regard to healthy contralateral joint in mm

Parameter	Value before surgery	Value 12 months after surgery
Vertical shift	12.89 ± 12.42	3.72 ± 3.69
Horizontal shift	11.09 ± 12.93	5.87 ± 3.96
Anterior-posterior shift	8.41 ± 7.81	2.09 ± 1.21
Offset	7.37 ± 8.54	4.20 ± 2.85

The results obtained prove that due to the rational preoperative planning and use of customized implants, the most accurate restoration of anatomical relationships in the replaced joint was achieved in relation to a healthy contralateral joint.

In the test group (n = 30), VAS parameters were evaluated, as well as the results of Harris and SF-36 questionnaires over time, i.e. before surgical treatment, at discharge and a year after surgical intervention. Results are shown in Table 6.

In the test group (n = 30), there was a significant decrease in VAS score from 7.4 to 2.7 twelve months after surgery with the use of customized implants (on average by 47 %); this fact demonstrates an effective reduction in pain syndrome. Assessment of the changes in Harris Hip Score demonstrates that the average value increased from 48 to 75 points over 12 months (on average by 23 %), so, it can be characterized as excellent and good results. SF-36 questionnaire also showed a significant increase in the quality of physical and mental health: average PH value increased by 46.7 %, MH value – by 38 %.

The pore size of a customized implant surface equal to 400-499 μm is optimal from the point of view of expected biological integration of bone tissue into implant surface up to 2 mm depth and, as a result, it determines good subsequent fixation of the implant that is confirmed by the X-ray signs of the changes in bone tissue of the acetabulum region. These data were also supported by an *in vitro* experiment conducted with the use of confocal microscopy.

Table 6

Evaluation of Harris and VAS scores and SF-36 questionnaire in the test subgroup (n = 30) over time

Parameter	Before surgery		12 months after surgery		Intragroup comparison, Mann – Whitney U test	
	Me [Q1; Q3]		Me [Q1; Q3]		Difference [95 % CI]	p value
VAS, points	8 [7; 8]		2.5 [2; 3]		0-1: -3.5 [-4.0; -3.0] 0-2: -5 [-5.5; -4.5] 1-2: -1.5 [-2.0; -1.0]	0-1: < 0.001* 0-2: < 0.001* 1-2: < 0.001*
Harris, points	48 [38.2; 52]		75 [73.2; 78]		0-1: 57 [48.0; 61.5] 0-2: 56.5 [46.0; 60.5] 1-2: -1.5 [-6.0; 4.5]	0-1: < 0.001* 0-2: < 0.001* 1-2: < 0.469
SF-36, %	PH	27.5 [24; 29.7]	65.5 [61; 71]		0-1: 26 [22.0; 29.0] 0-2: 39.5 [32.0; 43.0] 1-2: 12.5 [8.5; 15.5]	0-1: < 0.001* 0-2: < 0.001* 1-2: < 0.001*
	MH	31.5 [29.2; 35]	67 [65; 69.7]		0-1: 27.5 [25.0; 30.0] 0-2: 33.5 [28.0; 39.0] 1-2: 8.5 [4.5; 11.5]	0-1: < 0.001* 0-2: < 0.001* 1-2: < 0.001*

Assessment of social and clinical adaptation parameters (VAS, Harris, SF36 questionnaires) confirmed the high effectiveness of customized implants with set surface structure over time. However, it should be mentioned that

this study was carried out within a narrow anatomical location, i.e. the acetabulum, accordingly, it cannot be ruled out that the data obtained are also relevant for other anatomical areas.

DISCUSSION

Laser selective sintering technology enables to manufacture implants with pore size control up to 20 microns [20, 21, 22].

However, the authors note that the optimal pore size of a customized implant surface has not been determined. The lack of a unified approach to determining the size and geometry of the porous structure of the implant is primarily due to the study of bone tissue of various anatomical zones – the lower and upper extremities, the bones of the facial and cerebral skull – because bone tissue, depending on organ specificity, differs in its macro- and microarchitectonics [15, 23]. Taniguchi Naoya in his work examined three samples of porous titanium implants (with an estimated porosity of 65 % and a pore size of 300, 600 and 900 microns), designated as implants P300, P600 and P900 [23].

Accordingly, the P600 implant (632 microns) demonstrated significantly higher fixation ability after 2 weeks than the other implants. After 4 weeks, all models showed a sufficiently high fixation ability in the detach test.

Ran Qichun et al. work studied the effect of the pore size of implants on biological characteristics (in particular osseointegration), conducted a number of experiments on implants with a pore size of 500-699 and 700-900 microns, both in vivo and in vitro [24, 25, 26]. According to the study, implants printed on a 3D printer

with a given pore size up to 600 microns outperform the other groups in terms of osseointegration of bone tissue into the porous structure of the implant surface.

Yuhao Zheng, Jing Zhang et al. in their study of the porous surface of customized implants noted that the issue of the implant surface with a pore size of less than 300 microns was not well investigated at the moment. Yuhao Zheng, examining the average pore sizes of cylindrical implants 542, 366, and 134 microns, indicated that with a porosity of more than 60 %, the optimal pore size is 366 microns; however, they did not describe the pore geometry [27, 28, 29, 30].

The pore size of 400-499 microns of the surface of a customized implant is optimal for managing post-traumatic acetabular defects from the point of view of the predicted biological fixation of the bone. This approach determines a good subsequent fixation of the implant, which is confirmed by the presence of radiological signs of changes in the bone tissue of the acetabulum area. The findings are also confirmed by an *in vitro* experiment conducted using confocal microscopy. However, it is worth noting that this study was conducted for a definite anatomical location – the acetabulum. However, it cannot be excluded that the data obtained are relevant for other anatomical zones.

CONCLUSION

The analysis of porous structure size in this experimental work led to conclusion that the optimized parameter of implant surface porous structure for better osteogenic result is 400-499 μm . Too small or too large pore size may more or less interfere with cellular behavior and bone regeneration. Thus, the management of bone defects in the acetabulum region using customized

implants with the surface of a mesh porous structure (400-499 μm) is a justified method that is also relevant and socially significant due to the increasing number of patients requiring such surgical interventions. A mandatory condition for using such implants is strict compliance with the indications for their use, careful preoperative planning, and correct positioning.

Conflict of interest All authors declare no conflict of interest.

Funding source The study was conducted within the framework of the state task "Improvement of diagnostic methods, preoperative planning and surgical treatment of patients with severe arthrosis of large joints, deformities and consequences of injuries of the lower extremities using additive technologies" (R&D state registration number 121051100289-0).

Ethical approval Ethical expertise conducted. Extract No. 005/23-5 from the protocol of the meeting 002/23 dated 16 February 2023 Informed consent All patients signed informed consents for conduction of the study and treatment.

REFERENCES

- Laird A, Keating JF. Acetabular fractures: a 16-year prospective epidemiological study. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(7):969-73. doi: 10.1302/0301-620X.87B7
- Madhu R, Kotnis R, Al-Mousawi A, et al. Outcome of surgery for reconstruction of fractures of the acetabulum. The time dependent effect of delay. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(9):1197-203. doi: 10.1302/0301-620X.88B9.17588
- Stibolt RD Jr, Patel HA, Huntley SR, et al. Total hip arthroplasty for posttraumatic osteoarthritis following acetabular fracture: A systematic review of characteristics, outcomes, and complications. *Chin J Traumatol.* 2018;21(3):176-181. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.02.004
- Mears DC, Velyvis JH, Chang CP. Displaced acetabular fractures managed operatively: indicators of outcome. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;(407):173-186. doi: 10.1097/00003086-200302000-00026
- Grubor P, Krupic F, Biscevic M, Grubor M. Controversies in treatment of acetabular fracture. *Med Arch.* 2015;69(1):16-20. doi: 10.5455/medarh.2015.69.16-20
- Beletskiy AV, Voronovich AI, Murzich AE, et al. Determination of Indications to Surgical Treatment and Choice of Surgical Approaches in Complicated Complex Acetabular Fractures. *N.N. Priorov journal of traumatology and orthopedics.* 2010;17(4):30-37. (In Russ.)
- Lai O, Yang J, Shen B, Zhou Z, Kang P, Pei F. Midterm results of uncemented acetabular reconstruction for posttraumatic arthritis secondary to acetabular fracture. *J Arthroplasty.* 2011;26(7):1008-1013. doi: 10.1016/j.arth.2011.02.026
- Salama W, Ditto P, Mousa S, et al. Cementless total hip arthroplasty in the treatment after acetabular fractures. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018;28(1):59-64. doi: 10.1007/s00590-017-2021-x
- Solod EJ, Lazarev AF, Sakharmykh IN, Stoyukhin SS. New technologies of Acetabular Osteosynthesis. *Medical alphabet.* 2014; 11(2): 6-10. (In Russ.)
- Romanova SV, Pronskikh AA, Mamuladze TZ, et al. Classification of posttraumatic defects and deformations of the acetabulum. Literature review. *Modern problems of science and education.* 2022;(6-2). doi: 10.17513/spno.32116

11. Toropov SS, Artyukh VA, Bozhkova SA. Possibilities of X-ray diagnostics in preoperative planning in chronic periprosthetic infection of the hip joint. *Modern achievements of traumatology and orthopedics: collection of scientific articles*. SPb.: RNIITO im. R.R. Vredena Publ.; 2018:244-247.
12. Nikolaev N.S., Malyuchenko L.I., Preobrazhenskaia E.V., et al. Use of customized acetabular components for hip joint arthroplasty in posttraumatic coxarthrosis. *Genij Ortopedii*. 2019;25(2):207-213. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-207-213
13. Kryukov EV, Brizhan LV, Buryachenko BP, Varfolomeev DI. The use of digital planning for hip replacement in the orthopedic department of the "Main military clinical hospital named of N.N. Burdenko" Ministry of Defense of the Russian Federation. *Department of traumatology and orthopedics*. 2017;3(29):95-99. (In Russ.)
14. Zhang Y, Sun N, Zhu M, et al. The contribution of pore size and porosity of 3D printed porous titanium scaffolds to osteogenesis. *Biomater Adv*. 2022;133:112651. doi: 10.1016/j.msec.2022.112651
15. Taniguchi N, Fujibayashi S, Takemoto M, et al. Effect of pore size on bone ingrowth into porous titanium implants fabricated by additive manufacturing: An in vivo experiment. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;59:690-701. doi: 10.1016/j.msec.2015.10.069
16. Korytkin AA, Orlinskaya NY, Novikova YS, et al. Biocompatibility and Osseointegration of Calcium Phosphate-Coated and Non-Coated Titanium Implants with Various Porosities. *Modern technologies in medicine*. 2021;13(2):52-57. (In Russ.) doi: 10.17691/stm2021.13.2.06
17. Pronskikh AA, Romanova SV, Lukin VL, et al. Total Hip Arthroplasty in Patients With Post-Traumatic Bone Defects and Acetabular Deformities. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(4):66-78. doi: 10.17816/2311-2905-2001
18. Tikhilov RM, Shubnyakov II, Chiladze IT, et al. Choice of surgical approach for acetabular component's implantation using current classification for arthritis following acetabular fracture. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2011;17(2):37-43. (In Russ.)
19. Moore MS, McAuley JP, Young AM, Engh CA Sr. Radiographic signs of osseointegration in porous-coated acetabular components. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;444:176-183. doi: 10.1097/01.blo.0000201149.14078.50
20. Wang H, Su K, Su L, et al. The effect of 3D-printed Ti6Al4V scaffolds with various macropore structures on osteointegration and osteogenesis: A biomechanical evaluation. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018;88:488-496. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.08.049
21. Wang X, Xu H, Zhang J. Using personalized 3D printed Titanium sleeve-prosthetic composite for reconstruction of severe segmental bone loss of proximal femur in revision total hip arthroplasty: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(3):e18784. doi: 10.1097/MD.0000000000001874
22. Zanas S, Zmerly H. Customised three-dimensional printed revision acetabular implant for large defect after failed triflange revision cup. *BMJ Case Rep*. 2020;13(5):e235965. doi: 10.1136/bcr-2019-235965
23. Wyatt MC. Custom 3D-printed acetabular implants in hip surgery—innovative breakthrough or expensive bespoke upgrade? *Hip Int*. 2015;25(4):375-9. doi: 10.5301/hipint.5000294
24. Ran Q, Yang W, Hu Y, et al. Osteogenesis of 3D printed porous Ti6Al4V implants with different pore sizes. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018;84:1-11. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.04.010
25. Wang H, Su K, Su L, et al. Comparison of 3D-printed porous tantalum and titanium scaffolds on osteointegration and osteogenesis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;104:109908. doi: 10.1016/j.msec.2019.109908
26. Li K, Guo A, Ran Q, et al. A novel biocomposite scaffold with antibacterial potential and the ability to promote bone repair. *J Biomater Appl*. 2021;36(3):474-480. doi: 10.1177/0885528221994448
27. Zheng Y, Han Q, Wang J, et al. Promotion of Osseointegration between Implant and Bone Interface by Titanium Alloy Porous Scaffolds Prepared by 3D Printing. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020;6(9):5181-5190. doi: 10.1021/acsbomaterials.0c00662
28. Jing Z, Zhang T, Xiu P, et al. Functionalization of 3D-printed titanium alloy orthopedic implants: a literature review. *Biomed Mater*. 2020;15(5):052003. doi: 10.1088/1748-605X/ab9078
29. Yang S, Jiang W, Ma X, et al. Nanoscale Morphologies on the Surface of 3D-Printed Titanium Implants for Improved Osseointegration: A Systematic Review of the Literature. *Int J Nanomedicine*. 2023;18:4171-4191. doi: 10.2147/IJN.S409033
30. Wixted CM, Peterson JR, Kadakia RJ, Adams SB. Three-dimensional Printing in Orthopaedic Surgery: Current Applications and Future Developments. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2021;5(4):e20.00230-11. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00230

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

Information about authors:

1. Vyacheslav A. Bazlov – Candidate of Medical Sciences, researcher, orthopedic traumatologist, sbazlov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5516>;
2. Aleksandr A. Pronskikh – Candidate of Medical Sciences, researcher, orthopedic traumatologist, Proal_88@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1197-556X>;
3. Andrey A. Korytkin – Candidate of Medical Sciences, Director, andrey.korytkin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9231-5891>;
4. Taniel Z. Mamuladze – researcher, orthopedic traumatologist, gromadina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8891-535X>;
5. Maksim V. Efimenko – researcher, orthopedic traumatologist, gromadina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1516-7877>;
6. Vitaliy V. Pavlov – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department, pavlovdoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8997-7330>.

Информация об авторах:

1. Вячеслав Александрович Базлов – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, научный сотрудник, sbazlov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8989-5516>;
2. Александр Андреевич Пронских – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, научный сотрудник, Proal_88@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1197-556x>;
3. Андрей Александрович Корыткин – кандидат медицинских наук, директор, andrey.korytkin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9231-5891>;
4. Таризл Зурабович Мамуладзе – научный сотрудник, врач травматолог-ортопед, gromadina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8891-535X>;
5. Максим Владимирович Ефименко – научный сотрудник, врач травматолог-ортопед, gromadina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1516-7877>;
6. Виталий Владимирович Павлов – доктор медицинских наук, врач травматолог-ортопед, начальник отдела, pavlovdoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8997-7330>.

Contribution of the authors:

Bazlov V.A. – development of the concept and design of the study, interpretation and analysis of the data obtained, editing.
Pronskikh A.A. – analysis and interpretation of the obtained data, editing.
Korytkin A.A. – research coordination, interpretation and analysis of data obtained, editing.
Mamuladze T.Z. – collecting and processing material, conducting research, preparing text.
Efimenko M.V. – research coordination, interpretation and analysis of data obtained, editing.
Pavlov V.V. – development of the concept and design of the study, interpretation and analysis of the data obtained.

Вклад авторов:

Базлов В.А. – разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация и анализ полученных данных, редактирование.
Пронских А.А. – анализ и интерпретация полученных данных, редактирование.
Корыткин А.А. – координация исследования, интерпретация и анализ полученных данных, редактирование.
Мамуладзе Т.З. – сбор и обработка материала, проведение исследований, подготовка текста.
Ефименко М.В. – координация исследования, интерпретация и анализ полученных данных, редактирование.
Павлов В.В. – разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация и анализ полученных данных.

Гений ортопедии. 2023;29(6):615-628.

Genij Ortopedii. 2023;29(6):615-628.



Научная статья

УДК 616.71-018.3-004.8-089.844-092.9

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-615-628>**Применение биоактивного биодеградируемого имплантата из поликапролактона для лечения остеохондральных дефектов: экспериментальное исследование****А.В. Попков, Е.С. Горбач[✉], Е.Н. Горбач, Н.А. Кононович, Е.А. Киреева, Д.А. Попков**

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Евгений Сергеевич Горбач, gorbach.evg@mail.ru**Аннотация**

Введение. Повреждение суставного хряща крупных суставов является частой патологией опорно-двигательного аппарата. Однако до настоящего времени восстановление пораженной суставной поверхности остается нерешенной проблемой травматологии и ортопедии. **Цель.** Оценить эффективность применения эластичного биоактивного биодеградируемого имплантата из поликапролактона, импрегнированного частицами гидроксиапатита, для заживления остеохондрального дефекта мыщелка бедренной кости у крыс. **Материалы и методы.** У 76 крыс линии Вистар, разделенных на 2 группы, моделировали костно-хрящевой дефект медиального мыщелка бедренной кости. В опытной группе дефект замещали биоразлагаемой биоактивной мембраной из поликапролактона с гидроксиапатитом. В контрольной группе смоделированный дефект не замещали. Он заживал естественным путем. Результаты были оценены в течение года клиническими, анатомическими, гистологическими, биомеханическими и статистическими методами. **Результаты.** Диапазон движений в коленном суставе у животных опытной группы на всех этапах эксперимента был существенно лучше, чем в контроле. Имплантат обеспечивал целостность и конгруэнтность суставной поверхности. На 180-е сутки на месте замещенного имплантатом дефекта наблюдался новообразованный участок суставной поверхности органотипического строения с восполнением субхондральной кости костной тканью, а суставной поверхности – хрящевой тканью. Имплантат к этому периоду полностью биодеградировал. Биомеханические свойства поврежденной суставной поверхности в опытной группе восстанавливались через 60 дней до уровня интактных животных. В контрольной группе, даже через год, оставались ниже на 27-29 %. **Обсуждение.** Восполнение дефекта эластичным имплантатом из поликапролактона с гидроксиапатитом обеспечивало раннюю функциональную нагрузку на сустав. Структура имплантата, имитирующая внеклеточный матрикс, способствовала росту, пролиферации и направленной дифференцировке клеток в области остеохондрального дефекта. Умеренная скорость биодеградируемости материала позволяла постепенно заместить имплантат органоспецифическими тканями. **Заключение.** Биодеградируемый имплантат из поликапролактона, импрегнированный частицами гидроксиапатита, эффективен для заживления костно-хрящевых дефектов.

Ключевые слова: суставной хрящ, остеохондральный дефект, биодеградируемые имплантаты, поликапролактон, гидроксиапатит

Для цитирования: Попков А.В., Горбач Е.С., Горбач Е.Н., Кононович Н.А., Киреева Е.А., Попков Д.А. Применение биоактивного биодеградируемого имплантата из поликапролактона для лечения остеохондральных дефектов: экспериментальное исследование. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):615-628. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-615-628. EDN: BOVJCI.

Original article**Bioactive biodegradable polycaprolactone implant for management of osteochondral defects: an experimental study****A.V. Popkov, E.S. Gorbach[✉], E.N. Gorbach, N.A. Kononovich, E.A. Kireeva, D.A. Popkov**

Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Evgenii S. Gorbach, gorbach.evg@mail.ru**Abstract**

Introduction Repair of the affected articular surface still remains an unsolved problem. **The purpose** of this study was to assess the efficacy of a biodegradable polycaprolactone implant coated with hydroxyapatite on the healing of an osteochondral defect of the femoral condyle in rats. **Materials and methods** An osteochondral defect of the medial femoral condyle was modeled in 76 Wistar rats divided into 2 groups. In the experimental group, the defect was replaced with a biodegradable polycaprolactone membrane coated with hydroxyapatite. In the control group, the defect remained untreated. The results were assessed within a year. **Results** In the experimental group, the animals had a significantly better range of motion at all stages of the experiment than the control animals. The implant ensured the integrity and congruence of the articular surface. On day 180, a newly formed area of the articular surface of the organotypic structure was observed in the defect. Biomechanical properties of the repaired zone restored after 60 days while in the control one they remained lower by 27-29 %. **Discussion** Filling the defect with an elastic implant made of polycaprolactone with hydroxyapatite provided early functional load on the joint. The structure of the implant, simulating the extracellular matrix, promoted the growth, proliferation and directed differentiation of cells in the area of the osteochondral defect. The moderate rate of biodegradability of the material provided gradual replacement of the implant with organ-specific tissues. **Conclusion** A biodegradable polycaprolactone implant impregnated with hydroxyapatite particles might be effective for experimental osteochondral defect repair.

Keywords: articular cartilage, osteochondral defect, biodegradable implants, polycaprolactone, hydroxyapatite

For citation: Popkov A.V., Gorbach E.S., Gorbach E.N., Kononovich N.A., Kireeva E.A., Popkov D.A. Bioactive biodegradable polycaprolactone implant for management of osteochondral defects: an experimental study. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):615-628. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-615-628

ВВЕДЕНИЕ

Повреждение суставного хряща крупных суставов является частой патологией опорно-двигательного аппарата. Анализ более 30000 артроскопических вмешательств, связанных с повреждениями и заболеваниями крупных суставов, показал в 63 % наблюдений патологические изменения хряща различной степени [1, 2].

Локальные нарушения хрящевой выстилки и подлежащей субхондральной кости мыщелков бедренной кости в большинстве случаев являются следствием травм или заболеваний коленного сустава, а несвоевременное или неадекватное лечение может приводить к развитию дегенеративно-дистрофических поражений суставов [3].

Как правило, костно-хрящевые дефекты крупных суставов требуют хирургического лечения [4].

Несмотря на внедрение в клиническую практику широкого спектра хирургических методик лечения повреждений суставного хряща, на современном этапе развития медицины и биотехнологий поиск методов восстановления суставных поверхностей остается очень актуальной и нерешенной задачей [5].

Низкая способность хряща к регенерации отмечена многими исследователями и связана с отсутствием в нем кровоснабжающих и иннервирующих составляющих. В связи с этим проводилось и проводится множество исследований, направленных на разработку новых методов, которые, как правило, направлены на стимуляцию и восстановление суставного хряща [6, 7].

На сегодняшний день одним из наиболее распространенных эффективных и не затратных методов является метод микрофрактурирования в различных модификациях. Однако образующийся в зоне субхондрального дефекта регенерат у пациентов старше 35 лет часто подвергается лизису [8, 9].

Использование мозаичной хондропластики способствует успешному долговременному замещению поврежденного участка костно-хрящевыми столбчатыми аллотрансплантатами, забранными из ненагружаемых зон суставной поверхности [10, 11], но может вызывать болезненность и дегенеративные изменения в этих участках, либо требуется их восполнение другими имплантационными материалами, что влечет дополнительные затраты и увеличивает время операции.

В последние годы успешно внедряются клеточные технологии с внедрением в область хрящевого дефекта

аутологичных хондроцитов (ACI) и сочетанием применения аутологичных хондроцитов и коллагеновых матриц (MACI) [12]. Недостатком методов является их трудоемкость и высокая стоимость.

Альтернативой вышеперечисленных методов лечения остеоартроза являются матрикс-индуцированные технологии (аутологичный хондрогенез, индуцированный коллагеновой мембраной AMIC), когда собственные клетки костного мозга и малодифференцированные периваскулярные клетки, проникающие в область дефекта в результате предварительного микрофрактурирования, заселяют имплантируемые биосовместимые биодеградируемые матрицы. Современные публикации посвящены преимущественно результатам замещения хрящевых дефектов коллагеновыми матрицами. Однако матрицы из природного коллагена достаточно дорогостоящи, а их применение не всегда результативно в отдаленных периодах наблюдения [13, 14, 15].

В последние годы появились публикации об успешном применении синтетических полимерных биодеградируемых имплантационных материалов, которые гораздо дешевле и не вызывают иммунных реакций [16-21].

Однако требуется проведение комплексных экспериментальных исследований с долгосрочным периодом наблюдения для объективного обоснования применения подобного рода материалов и технологий в клинической практике.

Цель – оценить эффективность применения эластичного биоактивного биодеградируемого имплантата из поликапролактона, импрегнированного частицами гидроксиапатита, для заживления остеохондрального дефекта мыщелка бедренной кости у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 76 крысах линии «Вистар», возраст которых в начале эксперимента соответствовал 7 месяцам.

Все животные были распределены в 2 группы. Животным моделировали остеохондральный дефект суставной поверхности. В опытной группе дефект замещали биодеградируемой мембраной из поликапролактона с добавлением гидроксиапатита.

Оперативные вмешательства осуществлялись в стерильных условиях операционной под общим обезболиванием (Рометар 2 % – 1-2 мг/кг, Биовета, Чехия; Золетил 100 – 10-15 мг/кг, «Virbac Sante Animale», Франция).

Осуществляли хирургический доступ к коленному суставу, с помощью фрезы диаметром 2 мм моделировали остеохондральный дефект медиального мыщелка бедренной кости шириной 1,5-2 мм, глубиной 2 мм. У животных опытной группы полость дефекта заполняли биодеградируемым эластичным имплантатом из поликапролактона с содержанием гидроксиапатита. Экспериментальная модель выбрана в соответствии с принципами тестирования имплантационных материалов на лабораторных животных [22, 23].

Клинические методы

В течение эксперимента за всеми животными осуществляли клиническое наблюдение.

Оценивали их общее состояние и физическую активность. При помощи электронных весов измеряли

массу тела, общую температуру и локальную температуру в области оперативного вмешательства и в аналогичной зоне контралатеральной конечности измеряли дистанционным медицинским инфракрасным термометром (BWell Swis AG, Швейцария). Оценивали внешнее состояние мягких тканей голени в области повреждения и функциональное состояние конечности. Сантиметровой лентой измеряли окружность голени в верхней трети. Углы пассивного разгибания и сгибания конечности измеряли стандартным угломером.

Заживление дефекта изучали при помощи микроанатомических и гистологических методов. Для этого животных выводили из опыта передозировкой барбитуратов после предварительной премедикации общепринятыми фармакологическими препаратами через 14, 60, 180 и 360 суток эксперимента.

Исследование проводилось с соблюдением принципов Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, одобрено этическим комитетом учреждения.

Анатомические методы

После эвтаназии животных вычленили бедро оперированной конечности и препарировали от мягких тканей бедренную кость. В области метафиза фрезой отпиливали ее дистальный суставной конец. Оценивали особенности области дефекта суставной поверхности и суставную по-

верхность в целом, обращая внимание на восстановление конгруэнтности. Использовали стандарты макроскопической оценки Международного общества восстановления хряща (ICRS) [23]. Макроскопическая оценка остеохондрального восстановления ICRS широко используется в качестве индикатора для оценки восстановления костно-хрящевого дефекта *in vivo* [24, 25, 26]. Два хирурга-ортопеда и исследователь-гистолог провели «слепую» оценку эффекта восстановления дефекта. Осуществляли фотодокументирование анатомических препаратов при помощи цифровой фотокамеры.

Биомеханические методы

Для анализа биомеханических характеристик суставной поверхности регенерата, формирующегося в области остеохондрального дефекта, на свежих нефиксированных анатомических препаратах определяли ее податливость (П) (замер величины приложенного усилия в результате принудительного внедрения индентора в исследуемую ткань). Для этого использовали стрелочный индикатор с пределами измерения от 0 до 10 мм и ценой деления 0,01 мм (ГОСТ 577-68) со сферической формой индентора. Величину кривизны хрящевой поверхности определяли радиусомером в интервале радиуса 0,5-10 мм. Измерения выполняли следующим образом: радиусомером измеряли кривизну хрящевой поверхности, устанавливая измерительное устройство на шаблон, соответствующий радиусу кривизны хрящевой поверхности (установившееся показание индикатора – M_0), аналогично производили измерение величины внедрения индентора в хрящ (M – по показанию стрелки индикатора). Время соприкосновения индентора с хрящом – 3-5 секунд. Каждое из измерений повторяли 3 раза. Для расчета брали средние величины. По формуле $P = 10,5 M + 70$ (где P – усилие пружинного механизма, измеряемое в грамм-силы (гс)) определяли величину усилия P , с которым подвижная ножка устройства внедрялась в хрящ.

Определив величину внедрения индентора (d) (в соответствии с показаниями цифрового индикатора, где $d = M_0 - M$), рассчитывали податливость (П): $P = d/P$ в мм/гс, учитывая, что $1 \text{ мН} = 0,102 \text{ мм/гс}$.

Гистологические методы

Отпрепарированные от мягких тканей фрагменты дистального суставного конца бедренной кости фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина в те-

чение 3-5 суток. Деминерализацию образцов осуществляли в декальцинирующем растворе на основе ЭДТА при постоянном встряхивании и смене растворов каждые сутки в течение 7-10 суток. Для дегидратации костно-хрящевых фрагментов использовали спирты восходящей крепости (от 70 до 100°). Далее образцы пропитывали и заливали в парафин.

Гистологические срезы толщиной 5-7 мкм готовили при помощи санного микротомы (Riehard, Германия), размещали на предметных стеклах и высушивали. Депарафинизированные препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также альциановым синим – сафранином-О. Осуществляли постановку иммуногистохимической реакции к антителам CD34 с докрасиванием гематоксилином и эозином (протокол и антитела фирмы Abcam, Великобритания).

Светомикроскопическое исследование и оцифровку гистологических препаратов осуществляли при помощи микроскопа «AxioLab.A1» и цифровой камеры «AxioCam (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия). В программе «ВидеоТест Мастер-Морфология 4.0» (ООО «НПК “Зенит”», Россия) измеряли площади тканевых компонентов в регенерате, образующемся в зоне дефекта, и вычисляли их долевую составляющую в общей площади регенерата в различные периоды эксперимента. Проводили измерение толщины костных трабекул субхондральной кости. На оцифрованных изображениях гистологических препаратов животных опытной серии и интактных животных измеряли толщину хрящевой ткани в зоне дефекта через 180 и 360 суток. Проводили полуколичественную гистологическую оценку слепым методом по системе, предложенной О’Дрисколлом [27] и адаптированной для оценки восстановления тканей при заживлении субхондральных дефектов [28, 29].

Статистические методы

Статистический анализ выполняли в программе Attestat версия 9.3.1 (разработчик И.П. Гайдышев, сертификат о регистрации в Роспатенте № 2002611109). Значения показателей представляли в виде медиан (Me) и квартилей (Q1-Q3). Значимость различий определяли критерием Манна – Уитни. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Наблюдения осуществляли через 14, 28, 60 и 90, 180 и 360 суток после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты клинических наблюдений и физикальной оценки

Через 2 недели крысы активно пользовались прооперированной конечностью. Поведение, прием пищи и физическая активность у всех экспериментальных животных не отличалась от здоровых не прооперированных животных. Визуально определяемая отечность тканей сохранялась в течение 7 суток.

Измерения окружности верхней трети голени показало, что на всех этапах эксперимента в прооперированных конечностях животных контрольной группы объем мягких тканей был незначительно меньше, чем в опытной (рис. 1).

В течение всего экспериментального наблюдения потери веса и критических изменений общей температуры тела у животных обеих групп не наблюдалось (табл. 1).

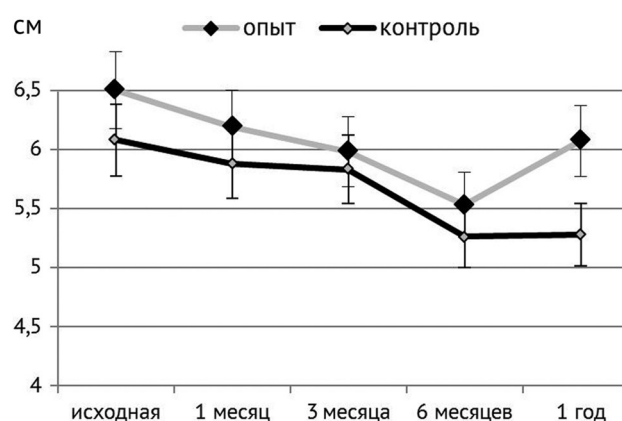


Рис. 1. Диаграмма динамики изменений мягких тканей голени

Таблица 1

Динамика физиологических показателей животных (вес, локальная и общая температура тела) на этапах эксперимента

Период эксперимента	Серия	Параметры		
		Вес (гр.)	Температура тела (°C)	Локальная температура (°C)
Норма	–	397,0 (342-406)	34,6 (34,5-35,1)	31,1 (30,1-31,8)
14 дней	контроль	402,3 (331-409)	36,9 (36,4-36,9)*	33,7 (31,0-33,5) *
	эксперимент	403,8 (344-409)	37 (36,7-36,9) *	33,8 (32,4-33,8) *
30 дней	контроль	408 (328-410)	36,2 (36,1-36,4) *	32,2 (31,2-32,2)
	эксперимент	408 (344-416)	36,4 (35,8-36,5) *	31,2 (30-31,4)
60 дней	контроль	408,4 (343-412)	35,1 (34,7-35,4)	28,8 (28,5-28,9) *
	эксперимент	409,0 (348-419)	35,6 (34,7-35,5)	31,1 (30,4-31,5)
90 дней	контроль	410,0 (338-410)	34,9 (33,5-35,05)	30,2 (28,85-31,2)*
	эксперимент	410,0 (350-434)	35,03 (34,4-35,1)	31,3 (30,8-31,3)
180 дней	контроль	393(391-395)	35,1 (34,9-35,3)	30,8 (29,8-31,8)
	эксперимент	413 (411-415)	34,9 (34,7-35,1)	30,7 (30,1-31,8)
360 дней	контроль	401 (398-404)	35,6 (35,5-35,7)*	30,4(29,7-31)*
	эксперимент	418 (410-426))	35,1 (34,9-35,3)	30,9(30,4-31,4)

* – $p < 0,05$

Исключение составило незначительное повышение общей температуры в первые две недели после операции у всех прооперированных животных и ее незначительное, но достоверное понижение относительно нормы у крыс контрольной группы. Показатели локальной температуры в области повреждения сустава наблюдались в течение месяца после операции в обеих группах на 2,3-2,4 °C выше, а в контрольной группе и через 1 год наблюдений (табл. 1).

На всех этапах эксперимента показатели функции разгибания конечности в коленном суставе у опытных и контрольных животных достоверно не отличалась друг от друга и от интактных крыс (рис. 2). Исключение составил период через год наблюдений, когда значения углов разгибания в обеих группах были снижены относительно предыдущих сроков эксперимента: на 8,1 % – в опыте, на 16,5 % – в контроле. При этом в опытной группе значения не имели достоверных отличий от интактных животных и были выше, чем в контрольной группе на 11 %. В контрольной группе в данный период показатели были ниже, чем в интактной группе на 19 %.

Показатели функции сгибания конечности в коленном суставе крыс в обеих сериях во все периоды эксперимента не отличались от таковых у интактных животных. Однако их незначительное снижение было отмечено через 30 суток эксперимента в обеих сериях

(в опыте – на 3 %, в контроле – на 1,5 %) и через год в контрольной группе (на 1,5 %). При этом в периоды с 90 суток до 360 суток показатели опытной группы превышали таковые в контроле на 2-2,9 %.

Таким образом, несмотря на то, что существенных различий по сравнению с интактными животными не выявлено, тем не менее, амплитуда движений в коленном суставе крыс опытной группы была более полной, чем в контрольной.

Результаты анатомических и гистологических исследований

Исследование анатомических препаратов дистального суставного конца бедренной кости показало, что у животных опытной серии, благодаря имплантированному материалу, заполняющему объем дефекта, уже через 14 суток наблюдалась ровная блестящая суставная поверхность с сохранением анатомического рельефа прооперированного мышечка. Область дефекта была покрыта слоем прозрачного тканевого детрита, под которым визуализировался имплантационный материал, замещающий созданный дефект (рис. 3, и). Признаков отторжения имплантата, воспалительной реакции окружающих его тканей и полостей вокруг него не наблюдалось. На 60 сутки слой тканевого детрита на поверхности имплантата был более выражен, сохранялась конгруэнтность поверхности (рис. 3, к).

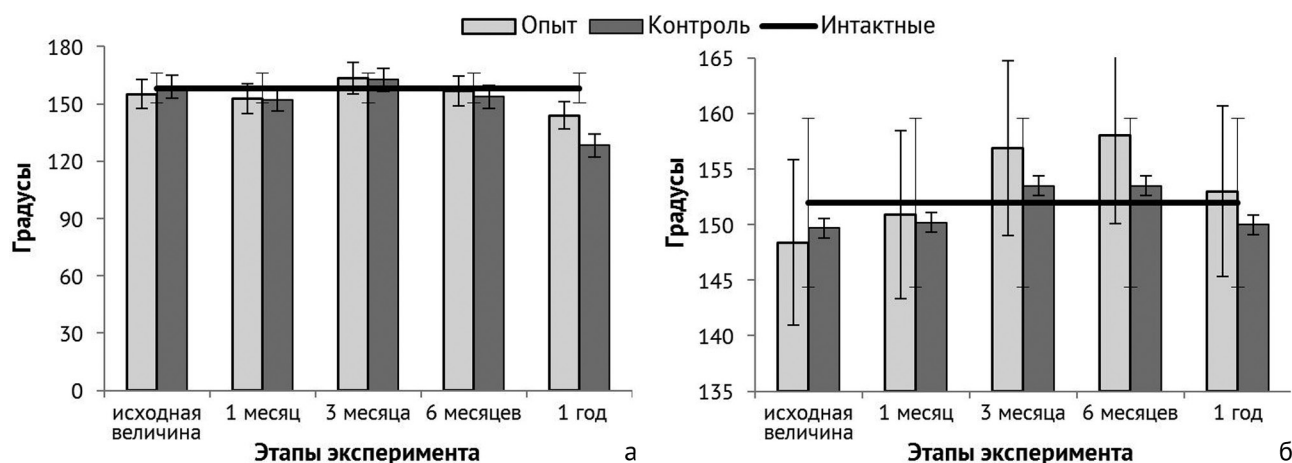


Рис. 2. Динамика углов разгибания (а) и сгибания (б) коленного сустава на этапах эксперимента

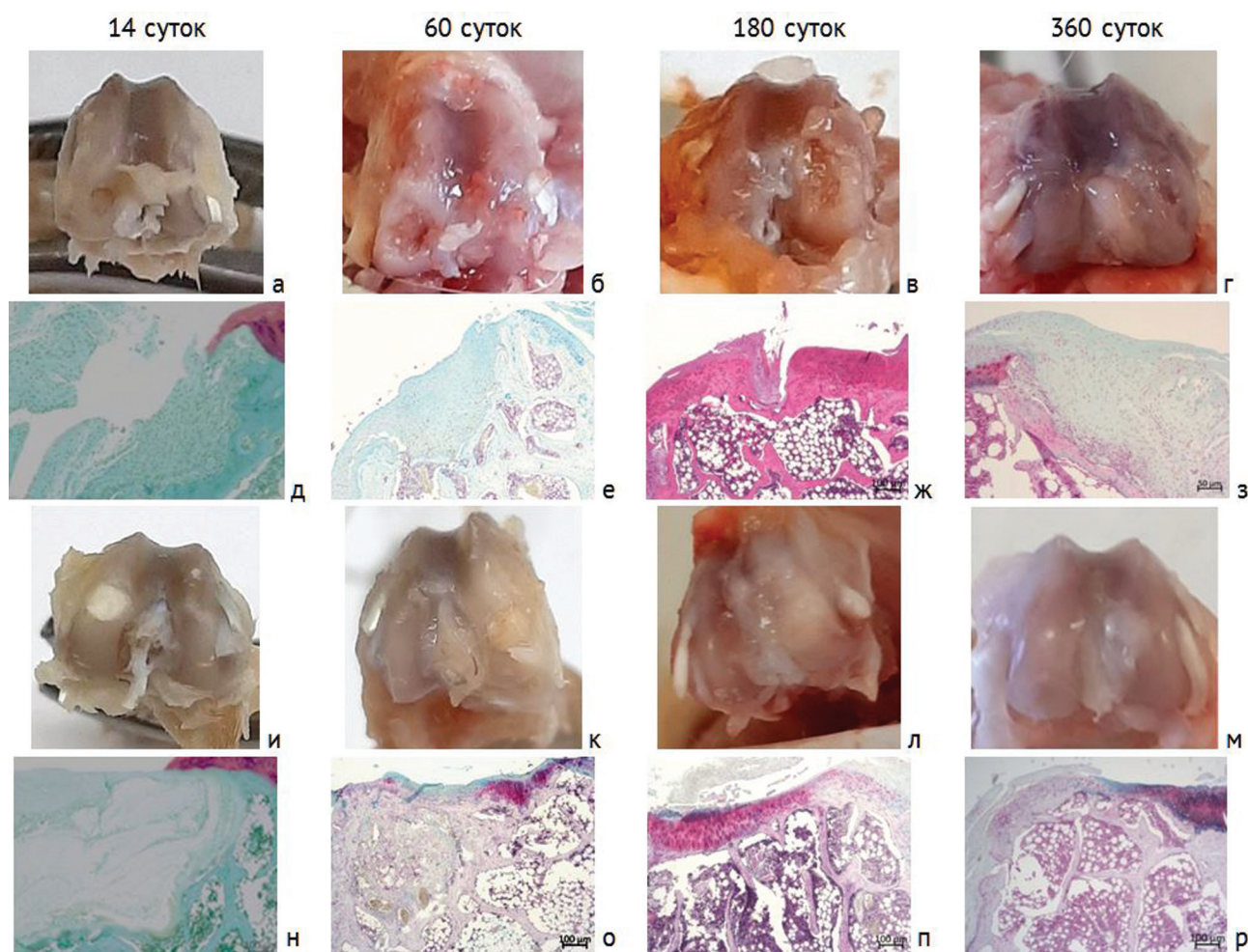


Рис. 3. Анатомические и гистотопографические макро- и микрофото остеохондрального дефекта в различные периоды эксперимента: а-г – анатомические препараты дистального суставного конца бедренной кости (контроль); д-з – гистотопографические срезы области остеохондрального дефекта мыщелка бедренной кости (контроль); и-м – анатомические препараты дистального суставного конца бедренной кости (опыт); н-р – гистотопографические срезы области остеохондрального дефекта мыщелка бедренной кости (опыт); ж – окраска гематоксилином и эозином; д, з, л, н-р – окраска ализановым синим-сафранином. Увеличение (д-з, н-р) – 50×

На всех остальных этапах, включая отдаленные, анатомический рельеф поверхности в области повреждения также сохранялся (рис. 3, л, м). Визуализация имплантата с каждым последующим периодом становилась меньше (рис. 3, к, л, м). Через полгода место операции было полностью замещено биологическими тканями.

Неоперированный мыщелок бедренной кости сохранял анатомическую форму, эрозий и растрескиваний не наблюдалось. Цвет и блеск поверхности был аналогичен норме (рис. 3, м).

В контроле дно дефекта во все периоды было выстлано гладким тканевым слоем, более плотным и менее прозрачным по периметру края дефекта (рис. 3, а-г). Однако объем дефекта не восполнялся даже через 180 суток эксперимента (рис. 3, в).

Через 360 суток дефект неравномерно был заполнен соединительнотканым субстратом (рис. 3, г). Конгруэнтность поверхности была нарушена во все периоды эксперимента (рис. 3, а-г). В неоперированном мыщелке, начиная с 60 суток эксперимента, визуализировались участки с наличием эрозий на поверхности хряща (рис. 3, б, в, г).

На всех этапах эксперимента показатели макроскопической оценки по стандартам ICRS в опытной группе были достоверно выше, чем в контрольной (табл. 2).

Максимальные баллы были отмечены в опытной группе через полгода и год эксперимента. В эти периоды восстановление хряща было приближено к нормальному и соответствовало II степени восстановления. Тогда как в контроле результат соответствовал III и IV степени, которые характеризуются как «ненормальное» и «крайне ненормальное» восстановление. Полученные результаты совпадают с результатами описательной морфологии.

Таблица 2

Результаты макроскопической оценки восстановления остеохондральных дефектов в соответствии со стандартами ICRS

Группа	Количество баллов на этапах эксперимента, Ме (Q1-Q3)		
	60 суток	180 суток	360 суток
Контроль	2,5 (2,3-2,6)	4 (3,9-4,2)	4,5(4,3-4,7)
Опыт	10 (9,5-10,5)	10,5 (10,3-10,7)	11 (10,8-11,4)

$p < 0,01$ – различия между группами во все периоды достоверны.

Гистологические методы показали, что через 14 суток область дефекта в опытной группе была плотно заполнена имплантационным материалом, вокруг которого определялась грануляционная и рыхлая волокнистая соединительная ткань и микрососуды (рис. 3, н). Тяжи рыхлой волокнистой соединительной

ткани, содержащей микрососуды, скопление малодифференцированных фибробластоподобных клеток, клеток моноцитарно-макрофагального ряда и лимфоцитов врастали со стороны окружающей субхондральной кости в пространства между структурами имплантата (рис. 4, б). Среди них встречались клетки в состоянии деления (рис. 4, в) Воспалительных инфильтратов вокруг структур имплантационного материала не наблюдалось. В межтрабекулярных промежутках субхондральной кости, примыкающей к дефекту, определяли преимущественно красный (гемопозитический) костный мозг. Снаружи на заполняющий дефект имплантационный материал со стороны сохранившегося гиалинового хряща наполняли небольшие участки гиалиноподобного хряща, соединяющиеся с бессосудистой волокнистой соединительной тканью с небольшими участками грануляций, покрывающую большую часть поверхности дефекта (рис. 3, н; рис. 4, а).

В контрольной группе дефект был заполнен преимущественно рыхлой волокнистой с очагами грануляционной тканями (рис. 3, д; рис. 4, г, д). В межтрабекулярных промежутках отмечались воспалительные инфильтраты, рыхлая волокнистая соединительная ткань, очаги кроветворения (рис. 4, д).

Через 60 суток эксперимента объем имплантационного материала существенно уменьшался в результате его биodeградации и замещения тканевыми компонентами: в проекции субхондральной кости – ретикуло-фиброзной костной и рыхлой волокнистой соединительной тканями с многочисленными микрососудами, а в проекции хрящевой выстилки со стороны неповрежденного гиалинового хряща – небольшими очагами гиалиноподобной ткани, в срединной части – волокнистой хрящевой тканью (рис. 5, а, б).

Костные трабекулы по периферии области дефекта были более зрелыми и минерализованными

(рис. 5, в). В срединной части – слабоминерализованными (рис. 5, в). Для клеточного состава были характерны клетки эпителиального, фибробластического, остеогенного и моноцитарно-макрофагального дифференгов. Определялись остеокласты (рис. 5, г). Гигантские клетки инородных тел не обнаружены. Микрососуды в области дефекта и прилежащих участках субхондральной кости были полнокровны и расширены. В проекции хряща сосуды не обнаруживались. Разрежения субхондральной кости за областью дефекта не происходило. В межтрабекулярных промежутках визуализировались сосуды и гемопозитически-жировой костный мозг.

В контрольной группе в данный период со стороны субхондральной кости дефект частично закрывался трабекулярной костью (рис. 6, а). В центральной части – был заполнен фиброзной тканью (рис. 6, а, б). Конгруэнтность поверхности не достигалась. Отмечено образование полулунной впадины (рис. 3, б, ж; рис. 6, а). Со стороны хрящевой выстилки наполнения гиалиновой хрящевой ткани в область дефекта не обнаружено (рис. 6, б). Сосуды в межтрабекулярных промежутках были расширены. По их периферии определялись лимфоцитарные инфильтраты (рис. 6, в). Отмечено утолщение субхондральной компактной пластинки у краев дефекта (рис. 6, б). Костный мозг в межтрабекулярных пространствах был преимущественно гемопозитически-жировым.

Через 180 суток в опытной и контрольной сериях в проекции субхондральной кости дефект замещался трабекулярной костью с гемопозитически-жировым костным мозгом в межтрабекулярных промежутках (рис. 3, ж, п; рис. 7, а, в; рис. 8, а, г). В контроле, ближе к наружной поверхности мышечка, формировались уплотненные костные конгломераты по типу остеофитов (рис. 3, ж).

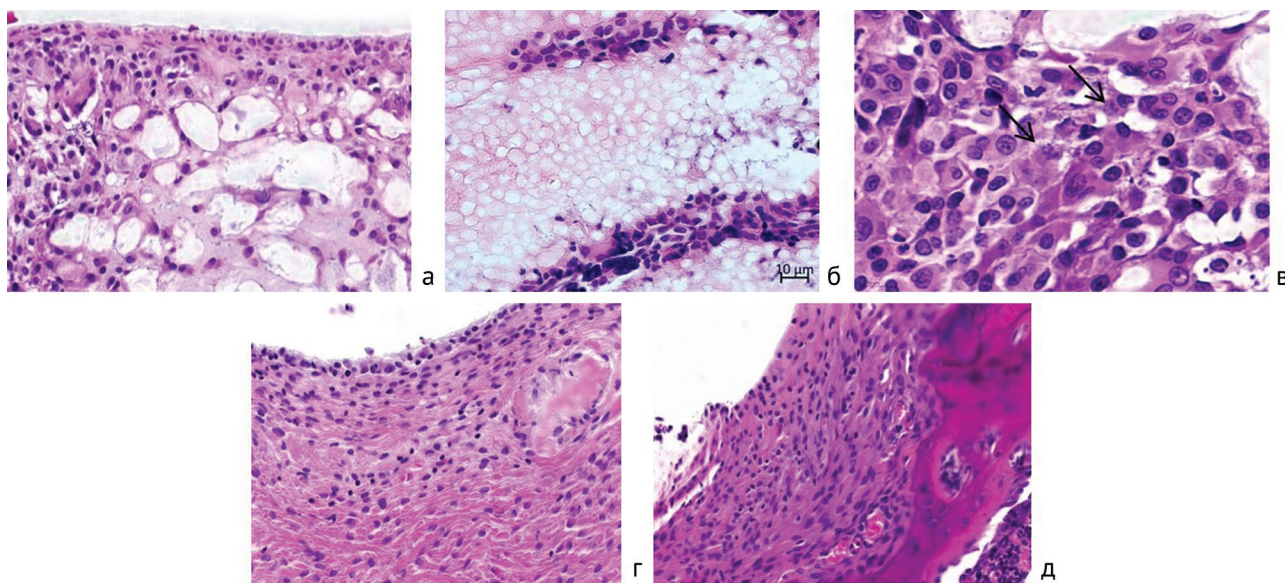


Рис. 4. Особенности регенерата в области остеохондрального дефекта через 14 суток эксперимента: а – суставная поверхность в области дефекта, замещенного имплантатом в опытной серии; б – врастание тяжелой рыхлой волокнистой соединительной ткани в структуру имплантата (опыт); в – митотически делящиеся клетки в регенерате, формирующемся в области остеохондрального дефекта опытной серии (стрелки); г – суставная поверхность в области дефекта (контроль); д – рыхлая волокнистая соединительная ткань, заполняющая дефект, и трабекулярная субхондральная кость, образующая ложе дефекта (контроль); а-д – окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: а, б, г, д – 400×; в – 1000×

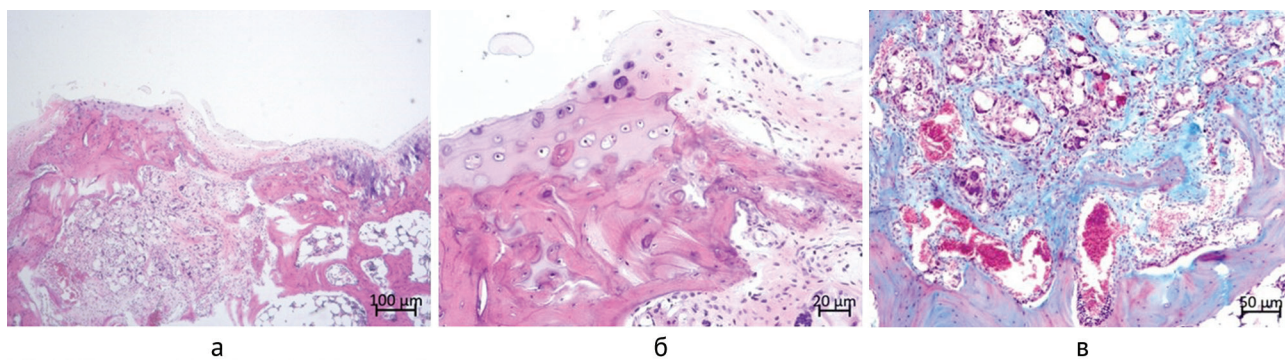


Рис. 5. Особенности регенерата в области остеохондрального дефекта через 60 суток эксперимента. Опытная группа: а – гистотопографическое изображение прооперированного мыщелка бедренной кости; б – незначительное наполнение гиалиновой хрящевой ткани на поверхность дефекта. Формирование волокнистой хрящевой ткани в поверхностной зоне дефекта; в – формирование трабекул ретикулофиброзной костной ткани в области имплантации. Визуализация остатков имплантационного материала. Расширенные микрососуды. Отсутствие воспалительных инфильтратов; г – частичная биодеградация имплантационного материала, увеличенное количество клеток макрофагального ряда. Окраска: а, б, г – гематоксилином и эозином; в – сафранином-О и альциановым синим. Увеличение: а – 50×; б, г – 200×; в – 100×

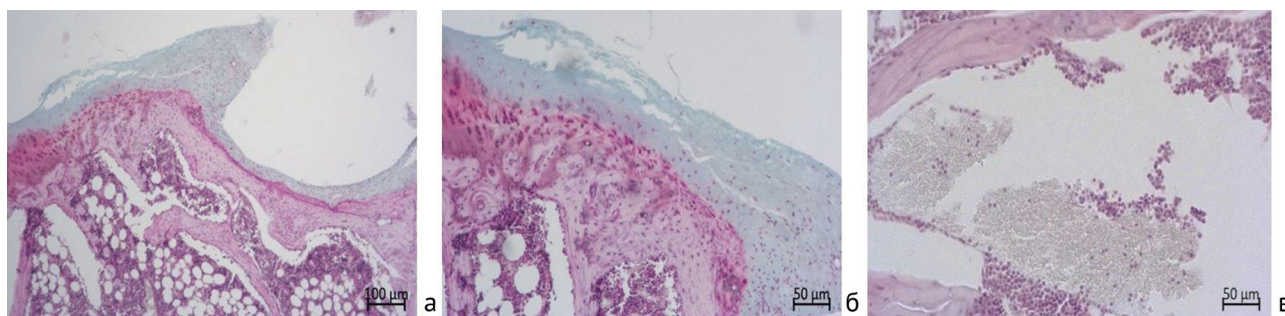
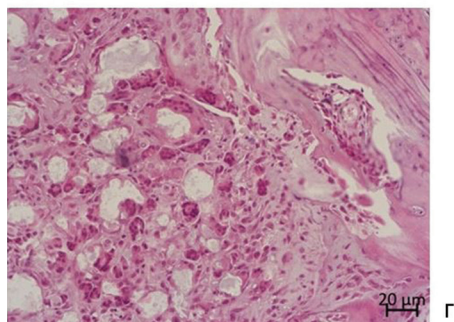


Рис. 6. Особенности регенерата в области остеохондрального дефекта через 60 суток эксперимента. Контрольная группа: а – гистотопографическое изображение прооперированного мыщелка бедренной кости; б – утолщение компактной пластинки субхондральной кости у краев дефекта. Заполнение дефекта волокнистой соединительной тканью; в – расширенные капилляры синусоидного типа с лимфоцитарным инфильтратом в периваскулярной области. Окраска: а-в – сафранином-О и альциановым синим. Увеличение: а – 50×; б, в – 100×

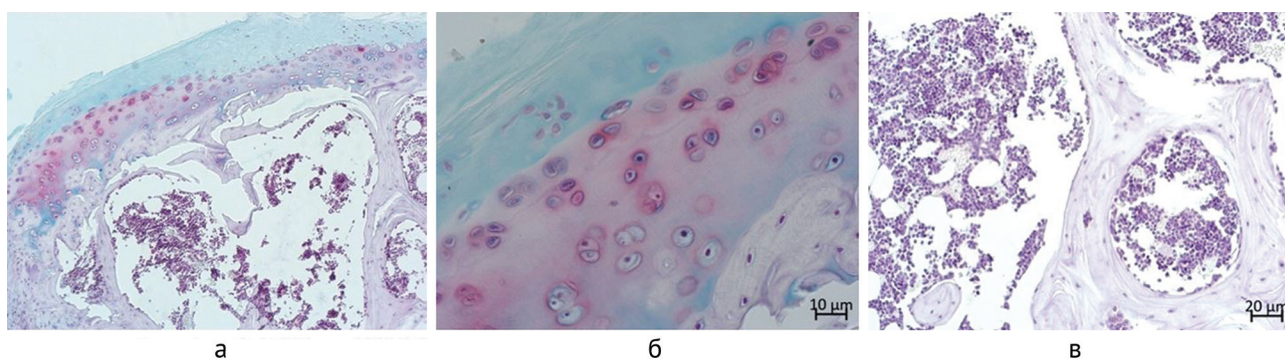
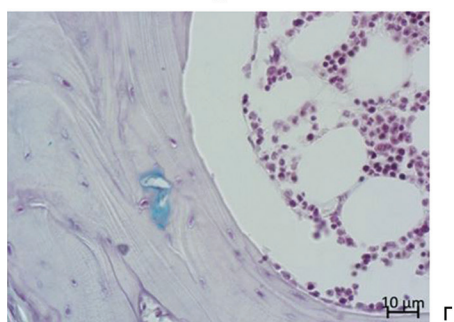


Рис. 7. Особенности регенерата в области остеохондрального дефекта через 180 суток эксперимента, опытная группа: а – формирование хрящевой выстилки на всем протяжении замещившегося остеохондрального дефекта; б – зональное строение новообразованного гиалинового хряща. Разволокнение наружной зоны, появление изогенных групп молодых хондроцитов в срединной зоне, объемная зона кальцифицированного хряща; в – гемопоэтический костный мозг с жировыми клетками в межатрабекулярных промежутках замещенного участка субхондральной кости в области дефекта; г – встроенный в структуру костной трабекулы фрагмент имплантационного материала. Окраска: а-г – сафранином-О и альциановым синим. Увеличение: а – 50×; в – 100×; б, г – 200×



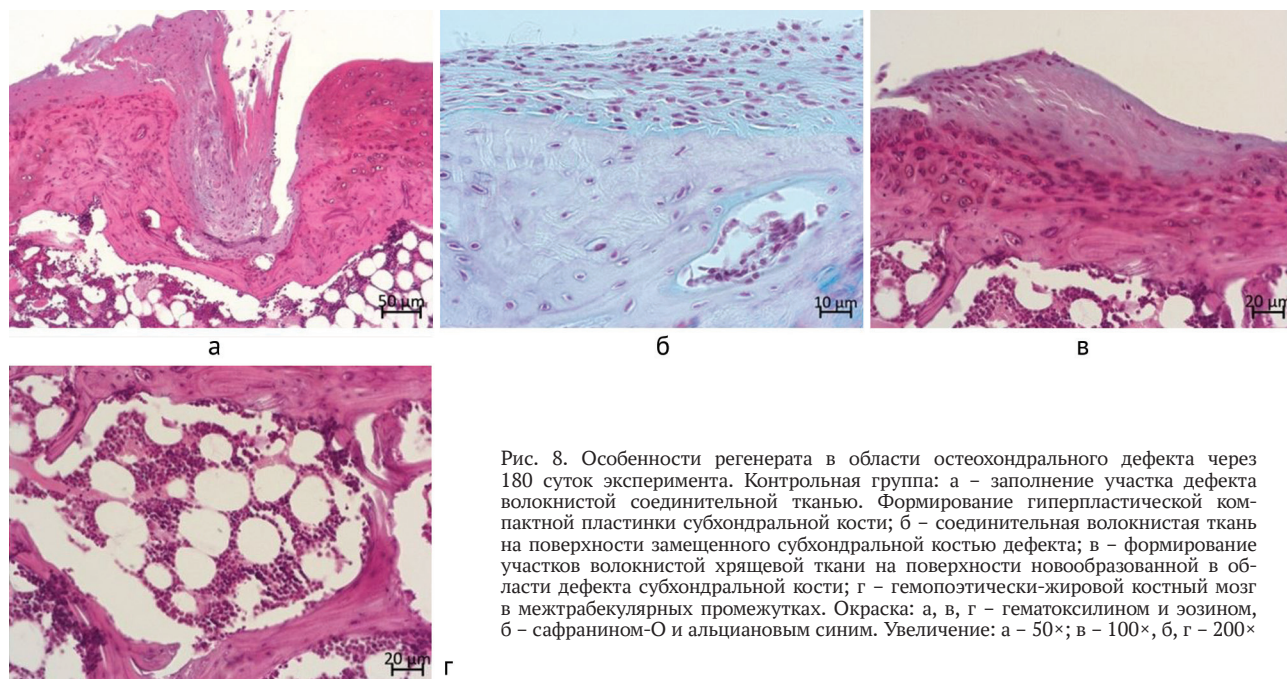


Рис. 8. Особенности регенерата в области остеохондрального дефекта через 180 суток эксперимента. Контрольная группа: а – заполнение участка дефекта волокнистой соединительной тканью. Формирование гиперпластической компактной пластинки субхондральной кости; б – соединительная волокнистая ткань на поверхности замещенного субхондральной костью дефекта; в – формирование участков волокнистой хрящевой ткани на поверхности новообразованной в области дефекта субхондральной кости; г – гемопоэтически-жировой костный мозг в межтрабекулярных промежутках. Окраска: а, в, г – гематоксилином и эозином, б – сафранином-О и ализияновым синим. Увеличение: а – 50×; в – 100×, б, г – 200×

В проекции суставного хряща область дефекта в опытной серии замещалась слоем гиалиновой хрящевой ткани (рис. 3, п; рис. 7, а, б), в контроле – слоем волокнистой соединительной ткани (рис. 3, ж; рис. 8, а, б), в отдельном случае – в сочетании с небольшими фрагментами волокнистой соединительной ткани (рис. 8, в). Остатков имплантационного материала в области дефекта у животных опытной серии не обнаружили, что свидетельствует о его полной биодеградации к данному периоду. В одном поле зрения попался участок с небольшим фрагментом имплантационного материала, встроенного в структуру костной трабекулы (рис. 7, г).

При иммуногистохимическом окрашивании на CD 34 новообразованные сосуды были обнаружены в поверхностном соединительнотканном слое у животных контрольной серии (рис. 9, б). В опыте в новообразованной хрящевой ткани, сформированной в зоне дефекта, тест был отрицательным (рис. 9, а).

Через год эксперимента в опытной серии отмечали сохранение целостности хрящевой выстилки. Новообразованный хрящ приобретал зональное строение. В нем определялась поверхностная (более объемная, чем у ин-

тактных животных), промежуточная с мелкими изогенными группами и глубокая зоны (рис. 3, р; рис. 10, а).

В контроле поверхностная область дефекта была замещена фиброзной тканью, иногда с небольшими участками волокнистого хряща (рис. 3; рис. 10, б).

Субхондральная кость в опыте практически не отличалась от таковой у интактных животных (рис. 3, р; рис. 10, г, е), в контроле была незначительно разрежена, при утолщенной компактной пластинке в области дефекта (рис. 3; рис. 10, д).

Полуколичественная оценка полноты замещения и восстановления тканей в области остеохондрального дефекта показала, что во все периоды эксперимента более полное восстановление было в опытной серии (табл. 3). Через 60 суток медиана опытной серии была выше таковой в контроле в 1,7 раза, через 180 суток – в 3,12 раза, через год эксперимента – в 3,25 раза. Поскольку максимальный показатель при данной системе оценки составляет 28 баллов, то можно говорить, что через 180 суток восполнение дефекта суставной поверхности в опытной серии почти полное, а через год эксперимента – полное. В контроле даже через год восполнение дефекта незначительное.

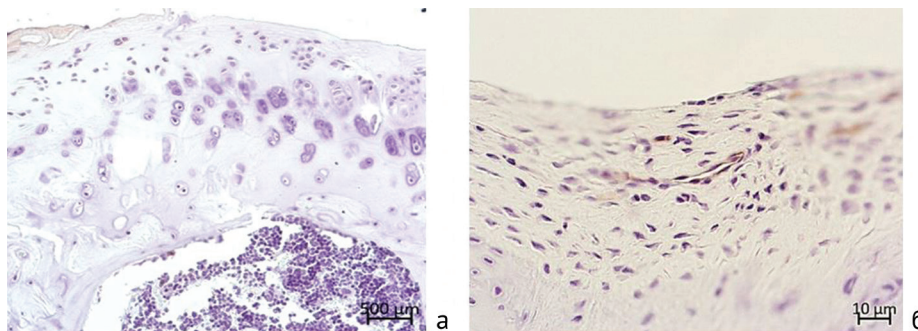


Рис. 9. Иммуногистохимическое окрашивание на выявление сосудов в поверхностной выстилке регенерата остеохондрального дефекта: а – опыт (сосуды не выявлены); б – контроль (выявлены микрососуды – коричневое окрашивание). Окраска – иммуногистохимическая реакция с использованием антител к CD34. Увеличение – 400×

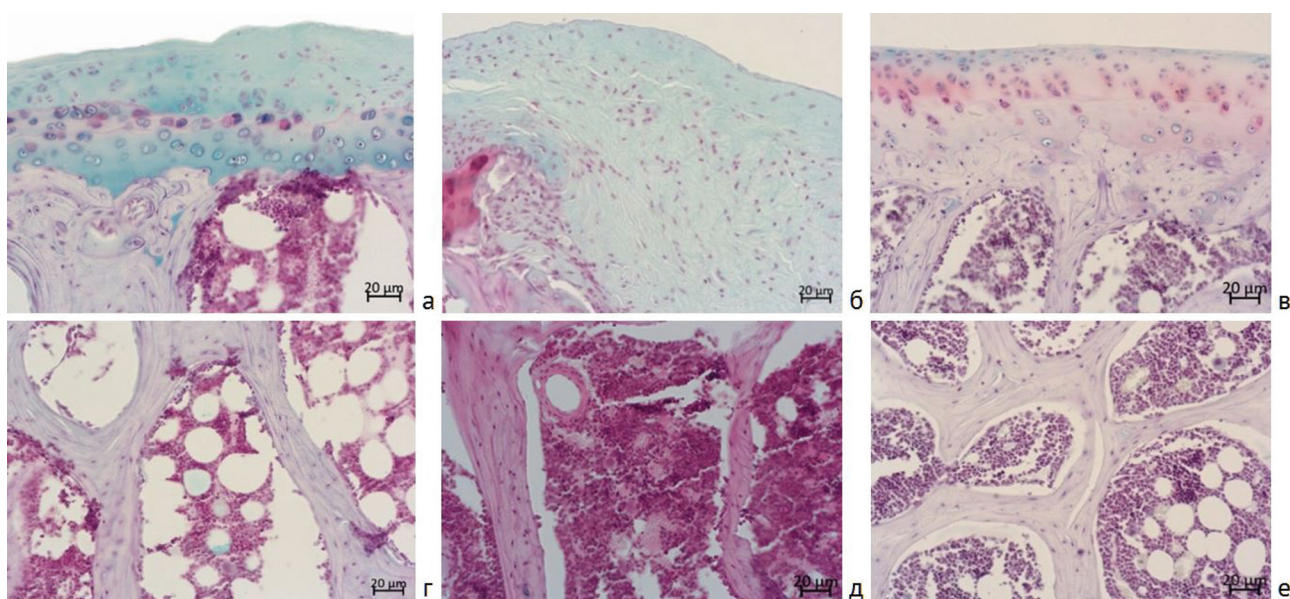


Рис. 10. Особенности регенерата в области остеохондрального дефекта через 360 суток эксперимента: а – непрерывное формирование гиалиновой хрящевой ткани зонального строения в опытной группе; б – заполнение области дефекта волокнистой соединительной тканью в контрольной группе; в – строение суставного хряща у intactных животных аналогичного возраста; г-е – строение субхондральной кости: г – в опытной группе, д – в контрольной группе, е – у intactных животных. Окраска: а-е – сафранином-О и ализариновым синим. Увеличение: а-е – 200×

Таблица 3

Результаты полуколичественной гистологической оценки полноты замещения остеохондрального дефекта по O'Driscoll (в модификации)

Группа	Количество баллов на этапах эксперимента, Ме (Q1-Q3)		
	60 суток	180 суток	360 суток
Контроль	4,4 (4,2-4,6)	7,5 (6,7-8,2)	8 (7,7-8,3)
Опыт	7,6 (7,3-8,1)	23,4 (23,3-23,7)	26 (25,8-27,3)

Примечания: максимально возможное количество баллов – 28; $p < 0,01$ – различия между группами во все периоды достоверны.

Анализ морфометрических данных показал существенные различия долевых составляющих тканевых компонентов регенерата, заполняющего область дефекта в опытной и контрольной группах, практически во все периоды эксперимента (табл. 4). В контрольной серии по определению отсутствовал имплантационный материал, и ни в одном из периодов не было обнаружено формирование гиалиновой хрящевой ткани, их доля в общей структуре регенерата была равна нулю. Однако доли костной ткани и костного мозга в регенератах контрольной и опытной групп не имели достоверных отличий через 2 месяца и через 1 год эксперимента.

Таблица 4

Долевое соотношение тканевых компонентов в регенерате, заполняющем остеохондральный дефект, в различные периоды эксперимента

Срок эксперимента	Серии	Доля тканевых компонентов (%), Ме (Q1-Q3)					
		Костный мозг	Костная ткань	Волокнистая соединительная ткань	Волокнистая хрящевая ткань	Гиалиновая хрящевая ткань	Имплантационный материал
14 сут.	контроль	0 $^2p = 4,26E-0,5$	9,9 (8,7-11,1) $^1p = 0,035$ $^2p = 0,008$	90,1 (88,3-91,9) $^1p = 5,85E-07$ $^2p = 0,0006$	0 $^1p = 0,011$	0 $^2p = 0,011$	0 $^1p = 0,00018$ $^3p = 0,000182$
	опыт	0 $^2p = 4,26E-0,5$	6,2 (5,9-6,5) $^1p = 0,035$ $^2p = 0,056$	13,5 (11,2-14,1) $^1p = 5,85E-07$ $^2p = 0,004$	3,2 (2,6-3,8) $^1p = 0,011$ $^2p = 0,004$	0 $^2p = 0,011$	77,1 (75,3-78,9) $^1p = 0,00018$ $^2p = 2,5E-07$
2 мес.	контроль	24,6 (23,3-27,1) $^1p = 0,11$ $^2p = 0,016$ $^3p = 0,019$	43 (42-47) $^1p = 0,78$ $^2p = 0,027$ $^3p = 0,00026$	28 (24,7-30) $^1p = 0,0023$ $^3p = 0,00026$	0 $^1p = 0,0014$ $^2p = 0,031$ $^3p = 4,69E-0,6$	0 $^1p = 0,0017$ $^2p = 0,011$ $^3p = 4,69E-0,6$	0 $^1p = 0,0014$
	опыт	21,7 (21,3-22,2) $^1p = 0,11$ $^3p = 0,017$	44,1 (43,7-45,7) $^1p = 0,78$ $^3p = 0,00027$	21 (43,7-45,7) $^1p = 0,0023$ $^3p = 0,003$	2,8 (2,5-3,3) $^1p = 0,0014$ $^3p = 0,43$	3,5 (3,4-3,7) $^1p = 0,0017$ $^3p = 0,0016$	6,1 (7,1-5,6) $^1p = 0,0014$ $^3p = 0,0002$
6 мес.	контроль	29,2 (28,9-33) $^1p = 0,08$ $^2p = 0,0033$ $^3p = 0,035$	57,2 (53,7-62,7) $^1p = 0,008$ $^2p = 0,0025$ $^3p = 0,02$	8,1 (7,4-9,9) $^1p = 0,013$ $^2p = 0,0084$ $^3p = 0,0016$	0,68 (0,51-1,74) $^1p = 0,013$ $^2p = 0,0084$ $^3p = 0,0015$	0 $^1p = 0,08$ $^2p = 0,0015$	0 $^1p = 0,42$
	опыт	45,1 (44,5-45,3) $^1p = 0,08$ $^2p = 3,18E-0,5$ $^3p = 4,06E-07$	38 (36-45) $^1p = 0,008$ $^2p = 0,24$ $^3p = 0,22$	5,9 (5,7-6,1) $^1p = 0,013$ $^2p = 0,000025$ $^3p = 2,98E-0,5$	0 $^1p = 0,013$ $^3p = 0,007$	9,6 (3,8-13,1) $^1p = 0,08$ $^2p = 0,63$ $^3p = 0,043$	0,46 (0,36-1,38) $^1p = 0,42$ $^2p = 0,42$ $^3p = 0,022$

Продолжение таблицы 4

Долевое соотношение тканевых компонентов в регенерате, заполняющем остеохондральный дефект, в различные периоды эксперимента

Срок эксперимента	Серии	Доля тканевых компонентов (%), Ме (Q1-Q3)					
		Костный мозг	Костная ткань	Волокнистая соединительная ткань	Волокнистая хрящевая ткань	Гиалиновая хрящевая ткань	Имплантационный материал
1 год	контроль	39,8 (36-50,7) ¹ p = 0,16 ² p = 0,165 ³ p = 0,12	34 (33-89,1) ¹ p = 0,31 ² p = 0,45 ³ p = 0,78	26,4 (10-40,4) ¹ p = 0,1 ² p = 0,01 ³ p = 0,19	0 ³ p = 0,013	0 ¹ p = 0,02 ² p = 0,0015	0
	опыт	52,7 (46,71-54,43) ¹ p = 0,16 ² p = 0,398 ³ p = 3,18E-05	30,28 (16,58-32,3) ¹ p = 0,1 ² p = 0,21 ³ p = 0,247	0 ¹ p = 0,1	0	12,86 (9,07-16,65) ¹ p = 0,02 ² p = 0,17 ³ p = 0,63	0 ³ p = 0,022
Интактные		54,1 (53,1-54,2)	36,8 (30,63-37,43)	0	0	10,4 (9-12,6)	0

Примечание: Ме – медиана, Q1-Q3 – процентиля; ¹p – достоверность отличий между экспериментальными группами; ²p – достоверность отличий по сравнению с экспериментальными животными; ³p – достоверность отличий по сравнению с предыдущим периодом эксперимента. Различия значимы при p < 0,05; **жирным шрифтом** выделены значения, не имеющие достоверных отличий (p < 0,05).

Содержание соединительной ткани на всех этапах эксперимента в регенератах, заполняющих остеохондральные дефекты у животных контрольной группы, была достоверно выше, чем в опытной: через 14 суток на 95 %, через 60 суток – на 25 %, через 180 суток – на 27,2 %, через 360 суток – на 73,6 %. В обеих группах максимальное содержание волокнистой соединительной ткани в составе регенерата отмечалось к 60 суткам эксперимента. К 180 суткам ее долевая составляющая уменьшалась на 71-72 % в обеих группах, при этом в опытной группе ее доля была совсем небольшой, составляя всего 5,9 %.

Через год эксперимента волокнистая соединительная ткань в составе регенерата опытных животных отсутствовала. В контроле – занимала почти 1/3 регенерата.

Гиалиновая хрящевая ткань в опытной серии обнаруживалась уже через 2 месяца (60 суток) эксперимента. Ее содержание к шести месяцам (180 суток) эксперимента достоверно увеличивалось на 36,5 %, а к году (360 суток) – еще на 25,3 %. Анализируемые показатели в данные периоды достоверно соответствовали показателям у интактных крыс.

Через 360 суток эксперимента в регенератах животных опытной группы содержались только костная ткань, костный мозг и гиалиновая хрящевая ткань. Их долевая составляющая была аналогична таковой у интактных животных (норма).

В контрольной группе в этот период содержание костной ткани и костного мозга не имело достоверных отличий от опытной и интактной групп. При этом доля волокнистой соединительной ткани составляла около 30 %, а гиалиновая ткань отсутствовала.

Содержание имплантационного материала в опытной группе с увеличением периода эксперимента достоверно снижалось. С 14 по 60 сутки его содержание уменьшилось на 92 %. К 180 суткам эксперимента имплантационный материал в структуре регенерата в зоне остеохондрального дефекта отсутствовал, т.е. к данному периоду происходила его полная деградация.

Толщина хрящевой выстилки в области остеохондрального дефекта через 180 суток была достоверно выше таковой в норме (рис. 11). Через год толщина суставного хряща была сопоставима с величиной у интактных животных аналогичного возраста.

h, mkm

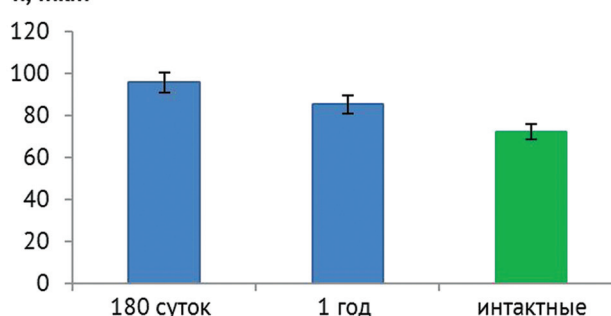


Рис. 11. Толщина суставного хряща в опытной серии через полгода и через год эксперимента

Морфометрия толщины трабекул субхондральной кости показала, что в опытной серии они были толще, чем в контроле. Их толщина через год не отличалась от таковой у интактных крыс (рис. 12).

h, mkm

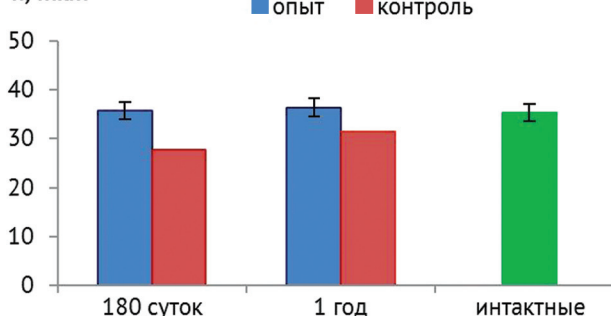


Рис. 12. Толщина трабекул субхондральной кости в области остеохондрального дефекта через через полгода и через год эксперимента

Биомеханические исследования

Биомеханическими методами установлено, что к 60 суткам эксперимента значения податливости регенерата в области остеохондрального дефекта к контрольной группе были снижены на 29,2 %, в опыте – на 18,5 %, но не имели достоверной разницы по сравнению с аналогичными показателями у интактных животных (табл. 5). Показатели опытной группы превышали таковые в контрольной на 15 %. Через 180 суток эксперимента биомеханические свойства возрастали в обеих сериях: в контроле – незначительно, всего

Таблица 5

Показатели биомеханической податливости
суставной поверхности регенерата
в области остеохондрального дефекта
на этапах эксперимента

Срок эксперимента (сут.)	П – податливость, 10 мм ³ /г*с	
	контроль	опыт
60 суток	1,956 (1,597-1,982)*	2,250 (2,167-2,628) #
180 суток	2,009 (1,580-2,250)*	2,553 (1,607-2,727)
360 суток	1,997 (1,898-2,210)*	2,599 (2,408-2,691)#
Интakтные	2,762 (2,221-2,978)	

* – $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с интактными животными; # – $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с контролем.

на 3 %, в опыте – на 11,9 %. В опытной серии показатели достоверно не отличались от таковых у интактных животных, в контроле оставались на 26,2 % ниже.

Через 360 суток в опытной серии показатели податливости регенерата, сформированного в области остеохондрального дефекта, практически не отличались от предыдущего периода. В опыте они несущественно увеличились (на 2 %), а в контроле уменьшились на 1 %. Как и в предыдущий период наблюдения, у животных опытной группы не определялись достоверные различия показателей податливости суставной поверхности от таковых у интактных животных. В контроле они были достоверно ниже (на 27,2 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Решением проблемы лечения невосполнимых остеохондральных дефектов ученые занимаются достаточно продолжительный период времени. Было предложено множество вариантов, в том числе с использованием биоинженерных технологий [30].

Однако до настоящего времени не разработано совершенного метода восстановления тканей в области остеохондрального дефекта с сохранением результата в продолжительном периоде [18].

В связи с этим продолжается поиск способов успешного лечения невосполнимых дефектов суставной поверхности для предотвращения или отсрочки эндопротезирования.

Наибольшее предпочтение оперирующие хирурги отдают менее затратным и одношаговым методам [17].

Ранее установлено, что наиболее эффективная регенерация гиалиноподобного хряща возможна только при применении коллагеновых матриц, заселенных аутологичными хрящевыми клетками в сочетании с микрофрактурированием [31].

Есть данные о положительном применении бесклеточных коллагеновых каркасов [32, 33].

В некоторых исследованиях показано, что коллагеновые матрицы не способствовали восстановлению конгруэнтности поверхности [34].

Альтернативу коллагеновым матрицам в последнее время составляют полимерные имплантаты. Поликапролактон – один из наиболее часто применяемых в тканевой инженерии для восстановления потери костной и хрящевой тканей полимеров [26, 35, 36].

Одним из его недостатков считается невысокая адгезионная способность [37]. Этот недостаток многие авторы компенсируют добавлением в его состав или нанесением на поверхность поликапролактоновых изделий частиц гидроксиапатита. Этот биоматериал обладает индукционными свойствами, может усиливать пролиферацию и влиять на дифференцировку клеток [38, 39].

Известно, что нанокompозит гидроксиапатита обладает большей биосовместимостью и лучшими адгезионными свойствами поверхности по сравнению с микрокомпозитом [40, 41].

Способ получения эластичного имплантата путем электроспиннинга способствует созданию объемного волокнистого каркаса с диаметром волокон и межво-

локнистыми промежутками, оптимальными для миграции клеток и сосудов [42].

Выявлено, что посттравматические изменения в суставах и развитие остеоартроза связано с температурой кожного покрова в области сустава. При этом выраженность болевого синдрома не коррелирует с болевыми ощущениями пациента [43].

В нашем исследовании повышение температуры кожного покрова в области коленного сустава наблюдалось в раннем послеоперационном периоде, сохраняясь до 2 недель эксперимента, что может быть связано с посттравматическим состоянием тканей после оперативного вмешательства [44].

В контрольной серии достоверное повышение температуры было отмечено через 1 год наблюдений, что в других работах объясняется усугублением развития артрозных изменений [44, 45, 46] и подтверждено результатами анатомических и гистологических исследований настоящего исследования.

Незначительное повышение температуры кожи у животных опытной серии по сравнению с контролем мы связываем с улучшением микроциркуляции в восстановленных тканях в области повреждения [47, 48].

В течение всего эксперимента объем мягких тканей у животных опытной серии был выше, чем у животных контрольной серии. В некоторых исследованиях у пациентов с гонартрозом методом МРТ выявлено уменьшение окружности конечности, связанное с уменьшением диаметра мышц и замещением мышечной ткани жировой [49].

Амплитуда движений у животных в серии с замещением остеохондрального дефекта матрицей из поликапролактона с гидроксиапатитом на всех этапах эксперимента, особенно в отдаленные периоды (через полгода и год наблюдений), была значительно лучше, чем у животных контрольной серии. Мы связываем это с восполненностью дефекта имплантатом и эффективным его заживлением у животных опытной серии и одновременным прогрессированием признаков остеоартроза у животных контрольной серии. Многие авторы объясняют снижение амплитуды движений в коленном суставе с наличием боли и дискомфорта при ходьбе и нагрузке на сустав [50, 51, 52].

Выявленное анатомическими и гистологическими методами восстановление анатомической целостности и полной органотипичности новообразованного реге-

нерата в области остеохондрального дефекта животных опытной серии уже через 180 суток эксперимента, по нашему мнению, связано с особенностью строения имплантата, его хорошей адгезионной способностью, достаточной пористостью и упругостью. Начиная с момента операции, эластичный имплантат заполнял область остеохондрального дефекта, обеспечивал целостность и конгруэнтность суставной поверхности, выдерживал функциональную нагрузку. Эти показатели принято считать важными при заживлении остеохондральных дефектов [53, 54].

Наличие ранней функциональной нагрузки способствовало прорастанию микрососудов в микропоры между волокнами имплантата. Периваскулярные клетки и клетки костного мозга прикреплялись к структурированной поверхности нитей имплантата, благодаря нанесенным на них наночастицам гидроксиапатита. Гидроксиапатит выполнял роль индуктора остеогенеза и способствовал дифференцировке клеток по остеогенному пути [55].

Поскольку сосуды врастали в имплантат со стороны сохранной субхондральной кости, то формирование костной ткани происходило в проекции окружающей дефект губчатой кости, необходимой в качестве основания и питающего фактора для формирования хрящевой ткани на поверхности. В поверхностных слоях имплантата сосуды отсутствовали. В таких условиях проникающие на поверхность недифференцированные клетки костного мозга в проекции окружающего дефект суставного хряща дифференцировались по хондрогенному пути. Дифференцировка клеток в хондробласты и хондроциты продолжалась на протяжении эксперимента при достаточном питании со стороны синовиальной жидкости, производившей достаточный объем синовиальной жидкости, т.к. животные активно пользовались конечностью.

Биодеградируемый эластичный имплантат, изготовленный методом электропрядения из поликапролактона и импрегнированный гидроксиапатитом, потенциально может быть использован для лечения костно-хрящевых дефектов. В экспериментальных

Данные механизмы способствовали полному замещению биодеградируемого имплантата тканевыми структурами типического строения к 180 суткам эксперимента. К этому периоду в проекции субхондральной кости формировалась губчатая кость с хрящевой гиалиноподобной выстилкой на поверхности дефекта.

Выявлено, что с увеличением степени остеоартроза, согласно классификации Международного общества восстановления хряща (ICRS), снижается жесткость хряща, на которую, в первую очередь, влияет целостность внеклеточного матрикса. Следовательно, методы определения жесткости, такие как вдавливание, могут использоваться для характеристики хряща на всех стадиях ОА [56].

Исследование жесткости у пациентов после лечения остеохондральных дефектов методом имплантации в область повреждения хрящевой поверхности аутологичных хондроцитов (ACI) показали восстановление жесткости новообразованного тканевого регенерата через 2 года после имплантации и дальнейшее увеличение этого показателя в течение 5 лет [57].

В нашем исследовании восстановление биомеханической податливости (аналог жесткости) в опытной группе достигал показателей интактных животных уже через 60 суток эксперимента и сохранялся в течение года наблюдений, в контроле оставался ниже на 27-29 % в течение всего периода наблюдения.

В данной работе мы применили стратегию, основанную на том, что эластичный имплантат из поликапролактона с гидроксиапатитом имитировал внеклеточный матрикс, который способствовал кондукции, адгезии, пролиферации и дифференцировке клеток в области остеохондрального дефекта в заданном направлении, используя саморегенеративный потенциал клеток и их взаимодействие с биомолекулами [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

исследованиях данный тип имплантата обеспечивал замещение и восстановление тканей в области костно-хрящевого дефекта, демонстрируя регенерацию как суставного хряща, так и субхондральной костной ткани.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Айрапетов Г.А., Воронников А.А., Коновалов Е.А. Методы хирургического лечения локальных дефектов гиалинового хряща крупных суставов (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2017;23(4):485-491. doi: 10.18019/1028-4427-2017-23-4-485-49
2. Pearsall IV A, Madanagopal S, Tucker J. The Evaluation of Refrigerated and Frozen Osteochondral Allografts in the Knee. *Surgical Science*. Vol. 2011;2(5):232-241. doi: 10.4236/ss.2011.25052
3. Брянская А.И., Тихилов Р.М., Куляба Т.А., Корнилов Н.Н. Хирургические методы лечения пациентов с локальными дефектами суставной поверхности мышечков бедренной кости (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2010;16(4):84-92. doi: 10.21823/2311-2905-2010-0-4-84-92
4. Советников Н.Н., Кальсин В.А., Конопляников М.А., Муханов В.В. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении дефектов суставной поверхности. *Клиническая практика*. 2013;(1):52-66.
5. Божок М.С., Божкова С.А., Нетелько Г.И. Возможности современных клеточных технологий для восстановления поврежденного суставного хряща (аналитический обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(3):122-134. doi: 10.21823/2311-2905-2016-22-3-122-134
6. Hafezi-Nejad N, Zikria B, Eng J, et al. Predictive value of semi-quantitative MRI-based scoring systems for future knee replacement: data from the osteoarthritis initiative. *Skeletal Radiol*. 2015;44(11):1655-1662. doi: 10.1007/s00256-015-2217-2
7. Куляба Т.А., Банцер С.А., Трачук П.А. и др. Эффективность различных хирургических методик при лечении локальных повреждений хряща коленного сустава (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2020;26(3):170-181. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-170-181
8. Richter DL, Schenck RC Jr, Wascher DC, Treme G. Knee Articular Cartilage Repair and Restoration Techniques: A Review of the Literature. *Sports Health*. 2016;8(2):153-160. doi: 10.1177/1941738115611350
9. Котельников Г.П., Волова Л.Т., Ларцев Ю.В. и др. Новый способ пластики дефектов суставного гиалинового хряща комбинированным клеточно-тканевым трансплантатом. *Травматология и ортопедия России*. 2010;16(1):150-155. doi: 10.21823/2311-2905-2010-0-1-150-155
10. Matsusue Y, Kotake T, Nakagawa Y, Nakamura T. Arthroscopic osteochondral autograft transplantation for chondral lesion of the tibial plateau of the knee. *Arthroscopy*. 2001;17(6):653-659. doi: 10.1053/jars.2001.22400

11. Куляба Т.А., Корнилов Н.Н., Селин А.В., Печинский А.И. Отдаленные результаты мозаичной костно-хрящевой аутопластики при лечении заболеваний и повреждение коленного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2007;(3):24.
12. Filardo G, Kon E, Roffi A, et al. Scaffold-based repair for cartilage healing: a systematic review and technical note. *Arthroscopy*. 2013;29(1):174-186. doi: 10.1016/j.arthro.2012.05.891
13. Schrock JB, Kraeutler MJ, Houck DA, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Surgical Treatment Modalities for Chondral Lesions of the Knee: Microfracture, Osteochondral Autograft Transplantation, and Autologous Chondrocyte Implantation. *Orthop J Sports Med*. 2017;5(5):2325967117704634. doi: 10.1177/2325967117704634
14. Christensen BB, Foldager CB, Jensen J, et al. Poor osteochondral repair by a biomimetic collagen scaffold: 1- to 3-year clinical and radiological follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(7):2380-7. doi: 10.1007/s00167-015-3538-3
15. Nair LS, Laurencin CT. Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog Polym Sci*. 2007;32(8-9):762-798. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017
16. Козадаев М.Н. Применение матриц на основе поликапролактона для стимуляции регенерации суставного хряща в условиях эксперимента. *Теоретические и прикладные аспекты современной науки*. 2014;(3-2):128-130.
17. Filardo G, Kon E, Roffi A, et al. Scaffold-based repair for cartilage healing: a systematic review and technical note. *Arthroscopy*. 2013;29(1):174-86. doi: 10.1016/j.arthro.2012.05.891
18. Mohan N, Nair PD. A synthetic scaffold favoring chondrogenic phenotype over a natural scaffold. *Tissue Eng Part A*. 2010;16(2):373-84. doi: 10.1089/ten.TEA.2009.0314
19. Levingstone TJ, Ramesh A, Brady RT, et al. Cell-free multi-layered collagen-based scaffolds demonstrate layer specific regeneration of functional osteochondral tissue in caprine joints. *Biomaterials*. 2016;87:69-81. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.02.006
20. Nirmal RS, Nair PD. Significance of soluble growth factors in the chondrogenic response of human umbilical cord matrix stem cells in a porous three dimensional scaffold. *Eur Cell Mater*. 2013;26:234-251. doi: 10.22203/ecm.v026a17
21. Hernigou J, Vertongen P, Chahidi E, et al. Effects of press-fit biphasic (collagen and HA/ β TCP) scaffold with cell-based therapy on cartilage and subchondral bone repair knee defect in rabbits. *Int Orthop*. 2018;42(7):1755-1767. doi: 10.1007/s00264-018-3999-3
22. Meng X, Ziadlou R, Grad S, et al. Animal Models of Osteochondral Defect for Testing Biomaterials. *Biochem Res Int*. 2020;2020:9659412. doi: 10.1155/2020/9659412
23. van den Borne MP, Raijmakers NJ, Vanlauwe J, et al. International Cartilage Repair Society (ICRS) and Oswestry macroscopic cartilage evaluation scores validated for use in Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) and microfracture. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(12):1397-1402. doi: 10.1016/j.joca.2007.05.005
24. Guo X, Park H, Young S, et al. Repair of osteochondral defects with biodegradable hydrogel composites encapsulating marrow mesenchymal stem cells in a rabbit model. *Acta Biomater*. 2010;6(1):39-47. doi: 10.1016/j.actbio.2009.07.041
25. Caminal M, Moll X, Codina D, et al. Transitory improvement of articular cartilage characteristics after implantation of polylactide:polyglycolic acid (PLGA) scaffolds seeded with autologous mesenchymal stromal cells in a sheep model of critical-sized chondral defect. *Biotechnol Lett*. 2014;36(10):2143-2153. doi: 10.1007/s10529-014-1585-3
26. Zheng P, Hu X, Lou Y, Tang K. A Rabbit Model of Osteochondral Regeneration Using Three-Dimensional Printed Polycaprolactone-Hydroxyapatite Scaffolds Coated with Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cells and Chondrocytes. *Med Sci Monit*. 2019;25:7361-7369. doi: 10.12659/MSM.915441
27. O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB. The chondrogenic potential of free autogenous periosteal grafts for biological resurfacing of major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68(7):1017-1035.
28. Moojen DJ, Saris DB, Auw Yang KG, et al. The correlation and reproducibility of histological scoring systems in cartilage repair. *Tissue Eng*. 2002;8(4):627-634. doi: 10.1089/107632702760240544
29. Rutgers M, van Pelt MJ, Dhert WJ, et al. Evaluation of histological scoring systems for tissue-engineered, repaired and osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(1):12-23. doi: 10.1016/j.joca.2009.08.009
30. McGoldrick NP, Murphy E, Kearns SR. Osteochondral lesions of the ankle: The current evidence supporting scaffold-based techniques and biological adjuncts. *Foot Ankle Surg*. 2018;24(2):86-91. doi: 10.1016/j.fas.2017.01.003
31. Dorotka R, Windberger U, Macfelda K, et al. Repair of articular cartilage defects treated by microfracture and a three-dimensional collagen matrix. *Biomaterials*. 2005;26(17):3617-3629. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.09.034
32. Schüttler KF, Schenker H, Theisen C, et al. Use of cell-free collagen type I matrix implants for the treatment of small cartilage defects in the knee: clinical and magnetic resonance imaging evaluation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(6):1270-1276. doi: 10.1007/s00167-013-2747-x
33. Roessler PP, Pfister B, Gesslein M, et al. Short-term follow up after implantation of a cell-free collagen type I matrix for the treatment of large cartilage defects of the knee. *Int Orthop*. 2015;39(12):2473-2479. doi: 10.1007/s00264-015-2695-9
34. Irawan V, Sung TC, Higuchi A, Ikoma T. Collagen Scaffolds in Cartilage Tissue Engineering and Relevant Approaches for Future Development. *Tissue Eng Regen Med*. 2018;15(6):673-697. doi: 10.1007/s13770-018-0135-9
35. De Santis R, Russo A, Gloria A, et al. Towards the Design of 3D Fiber-Deposited Poly(ϵ -caprolactone)/Iron-Doped Hydroxyapatite Nanocomposite Magnetic Scaffolds for Bone Regeneration. *J Biomed Nanotechnol*. 2015;11(7):1236-46. doi: 10.1166/jbn.2015.2065
36. Domingos M, Intranuovo F, Russo T, et al. The first systematic analysis of 3D rapid prototyped poly(ϵ -caprolactone) scaffolds manufactured through BioCell printing: the effect of pore size and geometry on compressive mechanical behaviour and in vitro hMSC viability. *Biofabrication*. 2013;5(4):045004. doi: 10.1088/1758-5082/5/4/045004
37. Chen J, Chen H, Li P, et al. Simultaneous regeneration of articular cartilage and subchondral bone in vivo using MSCs induced by a spatially controlled gene delivery system in bilayered integrated scaffolds. *Biomaterials*. 2011;32(21):4793-4805. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.03.041
38. Chen Y, Liu X, Liu R, et al. Zero-order controlled release of BMP2-derived peptide P24 from the chitosan scaffold by chemical grafting modification technique for promotion of osteogenesis in vitro and enhancement of bone repair in vivo. *Theranostics*. 2017;7(5):1072-1087. doi: 10.7150/thno.18193
39. Wu X, Miao L, Yao Y, et al. Electrospun fibrous scaffolds combined with nanoscale hydroxyapatite induce osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:4135-43. doi: 10.2147/IJN.S65272
40. Ronca D, Langella F, Chierchia M, et al. Bone Tissue Engineering: 3D PCL-based Nanocomposite Scaffolds with Tailored Properties. *Procedia CIRP*. 2016;49:51-54. doi: 10.1016/j.procir.2015.07.028
41. Domingos M, Gloria A, Coelho J, et al. Three-dimensional printed bone scaffolds: The role of nano/micro-hydroxyapatite particles on the adhesion and differentiation of human mesenchymal stem cells. *Proc Inst Mech Eng H*. 2017;231(6):555-564. doi: 10.1177/0954411916680236
42. Ginestra P, Ceretti E, Fiorentino A. Electrospinning of Poly-caprolactone for Scaffold Manufacturing: Experimental Investigation on the Process Parameters Influence. *Procedia CIRP*. 2016;49:8-13. doi: 10.1016/j.procir.2015.07.020
43. Alfieri FM, Vargas E Silva NCO, Dos Santos ACA, Battistella LR. Cutaneous temperature and pressure pain threshold in individuals with knee osteoarthritis. *Reumatologia*. 2020;58(5):272-276. doi: 10.5114/reum.2020.100195
44. Windisch C, Brodt S, Röhrner E, Matziolis G. Effects of Kinesio taping compared to arterio-venous Impulse System™ on limb swelling and skin temperature after total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2017;41(2):301-307. doi: 10.1007/s00264-016-3295-z
45. Edrich J, Smyth CJ. Arthritis inflammation monitored by subcutaneous millimeter wave thermography. *J Rheumatol*. 1978 Spring;5(1):59-67.
46. Oblinger W, Engel JM, Franke M. Thermographische Diagnostik der Arthritis peripherer Gelenke [Thermographic diagnosis of arthritis in peripheral joints]. *Z Rheumatol*. 1985;44(2):77-81. (In German)
47. Windisch C, Brodt S, Roehner E, Matziolis G. Regional differences in temperature course after knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(8):2686-2691. doi: 10.1007/s00167-015-3809-z

48. Windisch C, Brodt S, Röhner E, Matziolis G. Effects of Kinesio taping compared to arterio-venous Impulse System™ on limb swelling and skin temperature after total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2017;41(2):301-307. doi: 10.1007/s00264-016-3295-z
49. Mohajer B, Dolatshahi M, Moradi K, et al. Role of Thigh Muscle Changes in Knee Osteoarthritis Outcomes: Osteoarthritis Initiative Data. *Radiology*. 2022;305(1):169-178. doi: 10.1148/radiol.212771
50. Egloff C, Hügler T, Valderabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13583. doi: 10.4414/smww.2012.13583
51. Wojcieszek A, Kurowska A, Majda A, et al. The Impact of Chronic Pain, Stiffness and Difficulties in Performing Daily Activities on the Quality of Life of Older Patients with Knee Osteoarthritis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(24):16815. doi: 10.3390/ijerph192416815
52. Kiss RM. Effect of severity of knee osteoarthritis on the variability of gait parameters. *J Electromyogr Kinesiol*. 2011;21(5):695-703. doi: 10.1016/j.jelekin.2011.07.011
53. Попков А.В., Попков Д.А., Кобышев А.Е. и др. Положительный опыт полнотканового замещения дефекта суставного хряща при использовании деградируемого имплантата с биоактивной поверхностью в сочетании с обогащенной тромбоцитами плазмой крови (экспериментальное исследование). *Гений ортопедии*. 2020;26(3):392-397. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-392-397
54. Dahlin RL, Kinard LA, Lam J, et al. Articular chondrocytes and mesenchymal stem cells seeded on biodegradable scaffolds for the repair of cartilage in a rat osteochondral defect model. *Biomaterials*. 2014;35(26):7460-7469. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.05.055
55. Christensen BB, Foldager CB, Hansen OM, et al. A novel nano-structured porous polycaprolactone scaffold improves hyaline cartilage repair in a rabbit model compared to a collagen type I/III scaffold: in vitro and in vivo studies. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(6):1192-1204. doi: 10.1007/s00167-011-1692-9
56. Kleemann RU, Krockner D, Cedraró A, et al. Altered cartilage mechanics and histology in knee osteoarthritis: relation to clinical assessment (ICRS Grade). *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(11):958-963. doi: 10.1016/j.joca.2005.06.008
57. Paatela T, Vasara A, Nurmi H, et al. Biomechanical Changes of Repair Tissue after Autologous Chondrocyte Implantation at Long-Term Follow-Up. *Cartilage*. 2021;13(1 suppl):1085S-1091S. doi: 10.1177/1947603520921433
58. Maia FR, Carvalho MR, Oliveira JM, Reis RL. Tissue Engineering Strategies for Osteochondral Repair. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1059:353-371. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2_16

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Информация об авторах:

1. Арнольд Васильевич Попков – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>;
2. Евгений Сергеевич Горбач – врач травматолог-ортопед, gorbach.evg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0682-1825>;
3. Горбач Елена Николаевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, gorbach.e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>;
4. Наталья Андреевна Кононович – кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник, n.a.kononovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>;
5. Елена Анатольевна Киреева – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ea_tkachuk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>;
6. Дмитрий Арнольдович Попков – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент Французской академии медицинских наук, руководитель клиники, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>.

Information about the authors:

1. Arnold V. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>;
2. Evgenii S. Gorbach – traumatologist-orthopedist, gorbach.evg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0682-1825>;
3. Elena Gorbach N. – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, gorbach.e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>;
4. Natalia A. Kononovich – Candidate of Veterinary Sciences, Leading Researcher, n.a.kononovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>;
5. Elena A. Kireeva – Candidate of Biological Sciences, Junior Researcher, ea_tkachuk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>;
6. Dmitry A. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the French Academy of Medical Sciences, Head of the Clinic, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>.

Вклад авторов:

Попков А.В. – концептуализация, авторский надзор, управление проектами.
Горбач Е.С. – концептуализация, формальный анализ, исследование, визуализация.
Горбач Е.Н. – исследование.
Кононович Н.А. – валидация, написание – подготовка оригинального проекта.
Киреева Е.А. – курирование данных.
Попков Д.А. – формальный анализ, написание-рецензирование и редактирование.
Все авторы прочитали и согласились с финальной версией рукописи.

Contribution of the authors:

Popkov A.V. – Conceptualization, supervision, project administration.
Gorbach E.S. – Conceptualization, formal analysis, investigation, visualization.
Gorbach E.N. – investigation.
Kononovich N.A. – validation, writing-original draft preparation.
Kireeva E.A. – data curation.
Popkov D.A. – formal analysis, writing-review and editing.
All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Genij Ortopedii. 2023;29(6):629-634.
Гений ортопедии. 2023;29(6):629-634.



Original article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-629-634>

Resorbable implants in paediatric orthopaedics and traumatology

Pierre Lascombes^{1,2}, Pierre Journeau³, Dmitry A. Popkov⁴✉

¹ University of Nancy, France

² University of Geneva, Switzerland

³ Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France

⁴ Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Dmitry A. Popkov, dpopkov@mail.ru

Abstract

Background Development of resorbable implants for paediatric orthopaedics is promising as there is no need for implant removal. **The aim** of this paper is to present our experience in resorbable implants in paediatric traumatology, and to make an overview of the recent literature.

Material and methods In our department of paediatric traumatology and orthopaedics, we have operated 7 children with fractures of long bones with resorbable screws (ActivaScrew™). The inclusion criteria were intra-articular and juxta-articular fractures in children with an indication for screw fixation. To prepare the review, we searched for information sources at the scientific platforms such as PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI, as well as other published products (Elsevier, Springer). **Results** The cohort is represented by 7 patients, 4 girls and 3 boys, aged from 5 to 14 years old. The 7 fractures were 3 at the elbow and 4 at the ankle joint. In the immediate postoperative period, no patient presented with abnormal swelling, redness, or tissue reaction. Pain disappeared at day 7 in all cases. Weight-bearing and return to sport activities were allowed in normal delay. Radiological bone union was obtained between 3 and 6 weeks. Range of motion in adjacent joints was comparable to the opposite non-fractured side at 3 months. There were no cases of complications, no infection, and no need for a reoperation. **Discussion** The use of resorbable implants, either co-polymers or magnesium, solves the problem: removal of implants is not anymore necessary. Resorbable implants are becoming safer as they have good solidity allowing bone union of fractures and osteotomies before their eliminating. **Conclusion** Main indications of resorbable implants in pediatrics remain fractures and osteotomies fixed with screws. The development of plates and intramedullary nails will enlarge the indications. Level of evidence: IV.

Keywords: paediatric fracture, resorbable implants, co-polymer, magnesium

For citation: Lascombes P., Journeau P., Popkov D.A. Resorbable implants in paediatric orthopaedics and traumatology. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):629-634. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-629-634

Научная статья

УДК 616.71-001.5-089.227.84-003.95-053.2

Резорбируемые импланты в детской ортопедии и травматологии

Пьер Ласкомб^{1,2}, Пьер Журно³, Дмитрий Арнольдович Попков⁴✉

¹ Университет Нанси, Франция

² Университет Женевы, Швейцария

³ Университетский госпитальный центр Нанси, Нанси, Франция

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Дмитрий Арнольдович Попков, dpopkov@mail.ru

Аннотация

Введение. Развитие производства и применения резорбируемых материалов для детской ортопедии является перспективным, в том числе и по причине отсутствия необходимости удаления материала остеосинтеза. **Цель.** Представить собственный опыт применения резорбируемых материалов и провести обзор актуальной литературы. **Материалы и методы.** В отделении детской травматологии и ортопедии прооперированы 7 детей с переломами длинных трубчатых костей с использованием резорбируемых винтов (ActivaScrew™). Критериями включения были внутри- и околосуставные переломы у детей со стандартными показаниями к фиксации винтами. Для подготовки обзора литературы были использованы научные платформы PubMed, Scopus, ResearchGate, РИНЦ, а также продукты публикаций издательств Elsevier и Springer. **Результаты.** Когорта 7 пациентов включала 4 девочки, 3 мальчика в возрасте от 5 до 14 лет. Переломы были в области локтевого сустава в 3 случаях и в 4 случаях – в области голеностопного сустава. В ближайшем послеоперационном периоде ни в одном случае не обнаружены избыточный отек, покраснение или иная патологическая реакция со стороны мягких тканей. Во всех случаях болевой синдром исчезал к седьмому послеоперационному дню. Восстановление опороспособности, возможности полноценной нагрузки на оперированную конечность, обычной физической активности отмечено в стандартные для таких повреждений сроки. Рентгеновские признаки костного сращения отмечались через 3-6 недель после операции. Объем движений в суставах восстанавливался до амплитуды, сопоставимой с контралатеральной конечностью, через 3 месяца. Ни в одном случае не встречались инфекционные, сосудистые или иные осложнения. Незапланированных повторных операций не производилось. **Дискуссия.** Целесообразность применения резорбируемых имплантов в детской травматологии, включая кополимеры с насыщением магнием, обусловлена отсутствием необходимости удаления таких материалов остеосинтеза. Надежность остеосинтеза резорбируемыми имплантами повышается по мере увеличения их прочностных свойств и достаточного для костной консолидации времени их абсорбции. **Заключение.** Основными показаниями для применения резорбируемых имплантов у детей остаются переломы и остеотомии, которые необходимо фиксировать винтами. Разработка пластин и эластичных винтов из резорбируемых материалов расширит показания к их применению. Уровень доказательности: IV.

Ключевые слова: педиатрические переломы, резорбируемые импланты, магний-содержащие полимеры

Для цитирования: Ласкомб П., Журно П., Попков Д.А. Резорбируемые импланты в детской ортопедии и травматологии. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):629-634. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-629-634. EDN: SNLMW.

INTRODUCTION

The surgical treatment of paediatric fractures usually requires their fixation with metallic implants, made of stainless steel or titanium. Main indications of internal fixation are intraarticular fractures classified as Salter

III and IV types and diaphyseal fractures which cannot be treated with conservative methods. The former need most often screw fixation via an open or a closed approach. On many occasions, diaphyseal fractures are treated with

intramedullary fixation. The first choice is the flexible nailing technique in forearm and humerus fractures, and in femur and tibia fractures before the end of growth. The advantages of metallic implants are well-known, but among their disadvantage, one question is permanent: removal or not? In one hand, the future is uncertain in case of a need for orthopaedic surgery. To remove implants after a long term may be a nightmare. But on the opposite, the removal of implants needs a second surgery, and complications are not negligible. In addition, the use of those devices can entail complications as hematomas, healing problems, local sepsis.

For these reasons, the development of resorbable implants is promising as there is no need for implant removal. But resorbable implants must be safe. This means they must have a comparable efficiency with classic metallic implants to stabilize the fractures: firstly, stability and resistance of the implants are mandatory till bone union is obtained; secondly, absence of free debris which might damage some tissues like brain, liver, ganglions, lungs. For that reason, some resorbable implants used

in the past have been withdrawn from the market due to some complications as intraarticular synovitis and spread of debris.

Interference screws [1] and absorbable anchors are currently used in tendons and ligaments reconstruction. In adult trauma, some fractures of the ankle are treated with absorbable plates and screws. The biomechanical stability of these implants has shown excellent qualities and biological properties.

One category of resorbable or biodegradable materials is a polymer that has been used for around 40 years in many surgical applications. Initially used just for sutures, resorbable plates and screws are commonly used in maxillofacial surgery, such as for osteotomy syntheses or mandibular fractures. A second group of resorbable implant is the new generation of magnesium implants: experimental studies demonstrate their good tolerance and nice results. The first clinical studies show good results too.

The main goal of this paper is to present our experience with resorbable implants in paediatric traumatology, and to make an overview of the recent literature.

MATERIAL AND METHODS

In our level I department of paediatric traumatology and orthopaedics, we operated on 7 patients with fractures of long bones with resorbable screws, partially threaded ActivaScrew™ LAG (Bioretec). The decision to select these new implants was taken under following consideration: absence of debris and urine elimination of the polymer polylactide-co-glycolide (PLGA), strong fixation ability till bone union (<https://bioretec.com/products>).

The inclusion criteria were intra-articular and juxta-articular fractures in children with an indication for screw fixation, and acceptance of the patient and the family for a resorbable implant after given precise information. The exclusion criteria were pathological fractures.

Surgical technique Reduction of the fractures was obtained either by closed method and mini-invasive approach or by open approach with the same technique as in fixation with conventional metallic screws. One hole by screw was performed strictly into the epiphysis with a drill smaller than the diameter of the screw under the C-arm control to be parallel to both physis and joint (Fig. 1), thus a drill

of 2.5 mm diameter was used for a screw of 3.5 mm diameter. Then, the cortex was enlarged with a countersink to bury around 50 % of the screw head. The adapted tap, 3.5 mm for 3.5 mm screws, is mandatory to be used. Just before insertion, the screw was dipped in a contrast fluid expecting to be visible on the C-arm control, but unfortunately it was not always visible. Finally, the screws were inserted with an adapted cap. At that moment, the first screw was not yet tightened. A second screw, of the same size, same technique was inserted almost parallel to the first one. Then, we tightened both screws: we just turn the screwdriver till the adapted system pulled out. It is not recommended to continue tightening the screws themselves as their head may break, leading to a complete loosening of the compressive effect on the fracture.

Imaging control should demonstrate the fracture line to disappear completely, proof of an excellent reduction. An immediate arthrogram of the joint confirmed the satisfactory anatomical reduction of the fracture (Fig. 2). An immediate immobilization was done with a splint plaster cast, replaced three days later with a resin cast.



Fig. 1. Surgical technique: a – fracture with dislocation; b – reduction of the fracture and drilling of the epiphysis; c – screw with contrast fluid is visible on the C-arm control

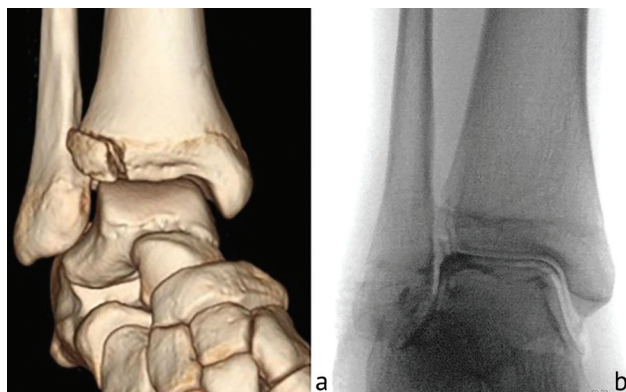


Fig. 2. Control of reduction: a – Tillaux fracture; b – fracture line disappeared, an immediate arthrograph confirms satisfactory anatomical reduction of the fracture

Assessed criteria were duration of the surgical procedure; presence or not of swelling, redness, tissue reaction, pain on day 1, day 7, and day 30; time for bone

union, date of full weight-bearing, and range of motion at 3 months; date of return to sport activities; complications and reoperation rate.

RESULTS

The cohort is represented by 7 patients, 4 girls and 3 boys, aged from 5 to 14 years old. The 7 fractures were three at the elbow (Fig. 3) and four at the ankle joint. All of them were classified as intra-articular displaced fractures requiring anatomical reduction and stable screw fixation. The used resorbable screws were partially threaded, 3.5 mm diameter and of different length from 20 to 45 mm.

In the immediate postoperative period, day 1, 7 and 30, no patient presented with abnormal swelling, redness, or tissue reaction. Pain disappeared at day 7 in all cases. Weight-bearing and return to sport activities were allowed in normal delay. Radiological bone union was obtained between 3 and 6 weeks. Range of motion in adjacent joints was comparable to the opposite non-fractured side at 3 months. There were no cases of complications, no infection, and no need for a reoperation (Table 1).

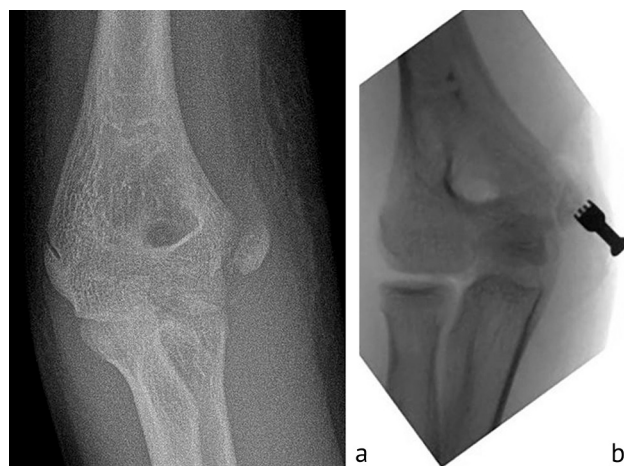


Fig. 3. Medial epicondyle fracture: a – radiograph at admission; b – reduction and osteosynthesis

Table 1

Cases included in the study

Sex	Age (years)	Fracture	Implants diameter/length	Duration of surgery (minutes)	Delay of bone union	Delay of weight bearing	Delay sport return	Range of motion at 3 months	Complication	Follow-up
Girl	13	bimalleolar, ankle dislocation	2 screws 3.5/45 mm 3.5/45 mm	57	6 weeks	6 weeks	3 months	comparable to opposite side	no	1 year
Boy	14	proximal first metatarsal bone Salter III	1 screw 3.5/30 mm	54	6 weeks	6 weeks	3 months	comparable to opposite side	no	1 year
Boy	5	olecranon longitudinal	2 screws 3.5/20 mm 3.5/20 mm	87	4 weeks	N/A	3 months	comparable to opposite side	no	9 months
Girl	14	distal tibia Salter III (Tillaux')	1 screw 3.5/40 mm	54	6 weeks	6 weeks	3 months	comparable to opposite side	no	1 year
Girl	10	medial epicondyle	1 screw 3.5/40 mm	47	4 weeks	played piano at 4 weeks	3 months	comparable to opposite side	no	3 years
Girl	12	medial malleolus	1 screw 3.5/20 mm	35	4 weeks	4 weeks	3 months	comparable to opposite side	no	6 months
Boy	10	elbow dislocation lateral condyle fracture	2 screws 3.5/24 mm 3.5/40 mm	47	6 weeks	N/A	2 months	comparable to opposite side	no	6 months

DISCUSSION

Different polymers of lactic acid (PLA) and glycolic acid (PGA) have been proposed for orthopedic surgery both in adults and children [2, 3]. PLA implants are known as responsible of local reactions during absorption and rapid degradation which may cause instability before bone union. On the other hand, poly-(L)-lactic acid (PLLA) implants have a slow resorption and may lead to bone cavity filled with either fibrous tissue or fluid [4]. They may also cause local reaction as foreign-body reactions. As for others, the PLLA/PGA interference screw completely degraded, and no remnant was present 3 years after implantation for a bone-patellar tendon-bone graft ACL reconstruction [1].

In reconstruction of nerves, implantation of poly (DL-lactic acid) PDLA film did not alter liver or renal functions. Pathologic examinations showed that implantation of PDLA film did not cause pathologic changes to the rat liver, kidney, pancreas, or spleen. Taken together, these results suggest that PDLA films have excellent biocompatibility and no obvious toxicity *in vivo*, and may be used to prevent nerve adhesion, thereby promoting nerve regeneration [2].

Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) has been developed as another component. This new resorbable implant slowly degrades while it reacts with water in the human body. It adds advantages of a mid-term resorption, with a good stiffness enough to obtain bone union, and without any type of inflammatory reaction [5, 6]. The degraded components are exhaled and excreted, the total elimination occurs within approximately 2 to 3 years. Since these implants do not include any metal, there is neither X-ray, ultrasound nor MRI disturbances [6, 7, 8].

In clinical practice, the advantages to avoid removal of implants have been widely emphasized [9, 10]. We had a previous experience with resorbable screws, 2.8 mm diameter made of poly-L-lactide- poly-D-lactide acid and trimethylene carbonate. Among 24 patients, we observed some complication like a loose screw head, joint stiffness and joint effusion [11].

Our short series demonstrate that resorbable screw osteosynthesis is justified in paediatric traumatology as this approach does not modify either the surgical technique or the follow-up care. The follow-up is comparable with classic metallic implants. We did not observe any abnormal mobility during the resorption period between the head and the body of the screw.

In a retrospective study, Kassai et al. [12] compared the fixation of the medial humeral epicondyle fractures with either a biodegradable poly L-lactide-co-glycolic acid (PLGA) or a traditional metallic implant. They observe normal delay for bone union, comparable results between both groups, and no specific complications with resorbable implants.

Varga et al. [13] published a comparative study of the treatment of 94 distal fractures of the radius, associated or not with ulna fractures. One group treated with one or two stainless steel Kirschner wires which were buried under the skin (n = 40), a second group with K-wire left outside (n = 24) and the third group with an original technique of distal radial elastic nailing with bioresorbable

PLGA pins (n = 30). There was no difference between the complication rates of both K-wires groups, while the complication rate of the bioresorbable group was significantly lower.

In 2013, Sinikumpu et al. [14] from Finland published a preliminary technical report of a mini-invasive technique for pediatric diaphyseal forearm fractures with bioabsorbable elastic stable intramedullary nailing. They developed a two-stage surgical technique in children between 5 and 15 years old. The first stage was identical to the Nancy method [15, 16, 17]: mini-invasive approach, reduction of the fractures, introduction of metallic implants into the medullary canal of both bones through a metaphyseal small hole, and fixation of the radius and ulna. The second part of the technique was a careful removal of each metallic implant, each of them being immediately replaced by an absorbable rod (made of poly lactide-co-glycolide (PLCG) developed by the Bioretec company, first in the radius and second in the ulna, or reverse.

Recently, an international Europe-based, multicenter, prospective, single-arm, open-label study has evaluated the elastic stable intramedullary nailing of forearm fractures in children between age 3 and 13 with a resorbable Activa IM-Nail™. Seventy-six patients with a mean age at inclusion of 8.9 ± 2.4 years have been operated on. The mean time of operation was 58.9 ± 22.9 minutes. Except one case of postoperative fall, no case of recurrent fractures was observed at a mean follow-up of 8.9 ± 5.1 months. The authors draw a conclusion of the safety and effectiveness of the resorbable Activa IM-Nails™ in the treatment of forearm fractures [18].

Hedelin et al. [19, 20] reported a series of 32 pelvic osteotomies: Salter osteotomy (n = 21) and triple osteotomy (n = 11), fixed with a 4.5 mm (55-70 mm) PLGA polymer screw Activa®. They demonstrated the good stability of pelvic osteotomies after fixation with PLGA screws. In all hips studied, the overall correction was maintained, and there were no complications related to the resorption of the screws. On the MRI performed 2 years after the surgery, there were no significant local reactions. In another paper, the same author reports a series of 21 cases of Salter osteotomy fixed with resorbable screws. Neither perioperative surgical complications nor local reactions occurred [19].

In 2018, Grün presented an excellent paper which describes all resorbable implants used in paediatrics, resorbable, ceramic and metallic, with a specific focus on the magnesium-based (Mg-based) implants [21]. Biodegradable Mg is more tensile, stable, and load bearing, compared to polymers and ceramics. Magnesium also shows favorable biomechanical properties able to support bone fracture healing.

Holweg et al. [22] reported a successful series of 20 fractures of the ankle joint, bi- and trimalleolar fixed with bioabsorbable Mg-based screws. These implants were composed of pure Mg alloyed with calcium and zinc. Blood analysis revealed that Mg and Ca were within a physiologically normal range. No loosening or breakage of screws was observed. Holweg et al. [23, 24] also

demonstrated that specific balance between zinc and calcium improved mechanical strength and a reduced *in vitro* degradation rate. In *in vivo* experiments with screws, all osteotomies completely consolidated after a maximum of 12 weeks. But screws were resorbed at a mean of 2.5 years after medial malleolus fracture

fixation [25]. Marek et al. demonstrated no influence of Mg-Zn-Ca screws on physis and longitudinal bone growth throughout their degradation [26, 27]. Wiktor et al. stated only good and excellent outcomes for humeral capitellum fractures in 6 immature patients aged 10.6-15.3 treated with internal fixation with bioabsorbable nails [28].

CONCLUSION

As the major problem of metallic implants, stainless-steel or titanium, is to remove them or not, the use of resorbable implants, either co-polymers or magnesium-based, solves the problem: removal of implants is not anymore necessary. Year after year, new components are available on the market. These components are becoming safer as they

show good solidity allowing bone union of fractures and osteotomies. The implants decompose and are eliminated from the body. Main indications for resorbable implants in paediatrics remain fractures and osteotomies fixed with screws. The development of plates and intramedullary nails will enlarge the indications.

Conflict of interest Authors declare no conflict of interest.

Funding This research received no external funding.

Ethical approval The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Local Ethics Committee of the CHRU of Nancy.

Informed consent All patients or their legal representatives provided informed consent.

REFERENCES

- Barber FA, Dockery WD. Long-term absorption of poly-L-lactic Acid interference screws. *Arthroscopy*. 2006;22(8):820-826. doi: 10.1016/j.arthro.2006.04.096
- Li RY, Liu ZG, Liu HQ, et al. Evaluation of biocompatibility and toxicity of biodegradable poly (DL-lactic acid) films. *Am J Transl Res*. 2015;7(8):1357-1370.
- Popkov A, Kononovich N, Dubinenko G, et al. Long Bone Defect Filling with Bioactive Degradable 3D-Implant: Experimental Study. *Biomimetics* (Basel). 2023;8(2):138. doi: 10.3390/biomimetics8020138
- Popkov AV, Stogov MV, Gorbach EN, et al. Hydrolysis of Bone-Replacing Materials Based on Polylactic Acid and Containing Hydroxyapatite in an In Vitro Experiment. *Bull Exp Biol Med*. 2022;174(1):99-103. doi: 10.1007/s10517-022-05656-3
- Hedelin H, Larnert P, Antonsson P, et al. Stability in Pelvic Triple Osteotomies in Children Using Resorbable PLGA Screws for Fixation. *J Pediatr Orthop*. 2021;41(9):e787-e792. doi: 10.1097/BPO.0000000000001873
- Hedelin H, Hebelka H, Brisby H, Laine T. MRI evaluation of resorbable poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) screws used in pelvic osteotomies in children-a retrospective case series. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):329. doi: 10.1186/s13018-020-01858-5
- Waelti SL, Wildermuth S, Willems EP, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Features of Magnesium-Based Alloy Screw Resorption in Pediatric Fractures. *J Clin Med*. 2023;12(8):3016. doi: 10.3390/jcm12083016
- Waelti SL, Fandak J, Markart S, et al. Prospective evaluation of ultrasound features of magnesium-based bioabsorbable screw resorption in pediatric fractures. *Eur Radiol*. 2023. doi: 10.1007/s00330-023-10091-7
- Heye P, Matissek C, Seidl C, et al. Making Hardware Removal Unnecessary by Using Resorbable Implants for Osteosynthesis in Children. *Children* (Basel). 2022;9(4):471. doi: 10.3390/children9040471
- Gigante A, Setaro N, Rotini M, et al. Intercondylar eminence fracture treated by resorbable magnesium screws osteosynthesis: A case series. *Injury*. 2018;49 Suppl 3:S48-S53. doi: 10.1016/j.injury.2018.09.055
- Poiricuite JM, Popkov D, Huber H, et al. Resorbable osteosynthetic devices in pediatric traumatology: a prospective series of 24 cases. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015;25(6):997-1004. doi: 10.1007/s00590-015-1656-8
- Kassai T, Varga M, Józsa G. Pediatric medial humeral epicondyle fracture in children: Are biodegradable pins with tension band absorbable sutures efficient? *Medicine* (Baltimore). 2022;101(30):e29817. doi: 10.1097/MD.00000000000029817
- Varga M, Józsa G, Hanna D, et al. Bioresorbable implants vs. Kirschner-wires in the treatment of severely displaced distal paediatric radius and forearm fractures - a retrospective multicentre study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):362. doi: 10.1186/s12891-022-05305-w
- Sinikumpu JJ, Keränen J, Haltia AM, et al. A new mini-invasive technique in treating pediatric diaphyseal forearm fractures by bioabsorbable elastic stable intramedullary nailing: a preliminary technical report. *Scand J Surg*. 2013;102(4):258-264. doi: 10.1177/1457496913490459
- Lascombes P, Huber H, Fay R, et al. Flexible intramedullary nailing in children: nail to medullary canal diameters optimal ratio. *J Pediatr Orthop*. 2013;33(4):403-8. doi: 10.1097/BPO.0b013e318285c54d
- Korobeinikov AA, Popkov DA. Intramedullary elastic stable osteosynthesis in treatment of forearm bone shaft fractures in children. *Genij ortopedii*. 2013;(1):14-18. (In Russ.)
- Lascombes P, Journeau P, Popkov DA. Use of flexible nails in children diaphyseal fractures. Five questions and answers. *Genij Ortopedii*. 2021;27(4):413-417. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-4-413-417
- Roeder C, Alves C, Balslev-Clausen A, et al. Pilot Study and Preliminary Results of Biodegradable Intramedullary Nailing of Forearm Fractures in Children. *Children* (Basel). 2022;9(5):754. doi: 10.3390/children9050754
- Hedelin H, Larnert P, Hebelka H, et al. Innominate Salter osteotomy using resorbable screws: a retrospective case series and presentation of a new concept for fixation. *J Child Orthop*. 2019;13(3):310-317. doi: 10.1502/1863-2548.13.180195
- Hedelin H, Brynskog E, Larnert P, et al. Postoperative stability following a triple pelvic osteotomy is affected by implant configuration: a finite element analysis. *J Orthop Surg Res*. 2022;17(1):275. doi: 10.1186/s13018-022-03169-3
- Grün NG, Holweg PL, Donohue N, et al. Resorbable implants in pediatric fracture treatment. *Innov Surg Sci*. 2018;3(2):119-125. doi: 10.1515/iss-2018-0006
- Holweg P, Herber V, Ornig M, et al. A lean bioabsorbable magnesium-zinc-calcium alloy ZX00 used for operative treatment of medial malleolus fractures: early clinical results of a prospective non-randomized first in man study. *Bone Joint Res*. 2020;9(8):477-483. doi: 10.1302/2046-3758.98.BJR-2020-0017.R2
- Holweg P, Berger L, Cihova M, et al. A lean magnesium-zinc-calcium alloy ZX00 used for bone fracture stabilization in a large growing-animal model. *Acta Biomater*. 2020;113:646-659. doi: 10.1016/j.actbio.2020.06.013
- Holweg P, Labmayr V, Schwarze U, et al. Osteotomy after medial malleolus fracture fixed with magnesium screws ZX00 - A case report. *Trauma Case Rep*. 2022;42:100706. doi: 10.1016/j.tcr.2022.100706

25. Labmayr V, Suljevic O, Sommer NG, et al. Mg-Zn-Ca Alloy (ZX00) Screws Are Resorbed at a Mean of 2.5 Years After Medial Malleolar Fracture Fixation: Follow-up of a First-in-humans Application and Insights From a Sheep Model. *Clin Orthop Relat Res*. 2023. doi: 10.1097/CORR.0000000000002799
26. Marek R, Ćwieka H, Donohue N, et al. Degradation behavior and osseointegration of Mg-Zn-Ca screws in different bone regions of growing sheep: a pilot study. *Regen Biomater*. 2022;10:rbac077. doi: 10.1093/rb/rbac077
27. Marek R, Eichler J, Schwarze UY, et al. Long-term in vivo degradation of Mg-Zn-Ca elastic stable intramedullary nails and their influence on the physis of juvenile sheep. *Biomater Adv*. 2023;150:213417. doi: 10.1016/j.bioadv.2023.213417
28. Wiktor Ł, Tomaszewski R. Humeral Capitellum Fractures in Adolescents: A Study of 6 Cases Treated by Open Reduction and Internal Fixation with Bioabsorbable Nails. *Adv Orthop*. 2022;2022:4012125. doi: 10.1155/2022/4012125

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

Information about authors:

1. Pierre Lascombes – MD, PhD, Honorary Professor of Orthopaedics & Anatomy, Past Professor, pierrelascombes@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3348-5385>;
2. Pierre Journeau – MD, PhD, Professor, p.journeau@chru-nancy.fr, <https://orcid.org/0000-0003-7847-3524>;
3. Dmitry A. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the French Academy of Medical Sciences, Head of the Clinic, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>.

Информация об авторах:

1. Пьер Ласкомб – доктор медицинских наук, почетный профессор ортопедии и анатомии, бывший профессор, pierrelascombes@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3348-5385>;
2. Пьер Журно – доктор медицинских наук, профессор, p.journeau@chru-nancy.fr, <https://orcid.org/0000-0003-7847-3524>;
3. Дмитрий Арнольдович Попков – доктор медицинских наук, травматолог-ортопед, руководитель клиники, профессор Российской академии наук, член-корр. Французской академии медицинских наук, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>.

Contribution of the authors:

Lascombes P. – conceptualization, methodology, writing – original draft preparation, writing – review and editing.

Journeau P. – methodology, validation, data curation, visualization.

Popkov D.A. – validation, writing – review and editing.

Вклад авторов:

Ласкомб П. – концептуализация, методология, написание – подготовка оригинального проекта, написание – обзор и редактирование.

Журно П. – методология, валидация, обработка данных, визуализация.

Попков Д.А. – проверка, написание – просмотр и редактирование.

Гений ортопедии. 2023;29(6):635-639.*Genij Ortopedii.* 2023;29(6):635-639.

Научная статья

УДК 616.718.5-001.5-089.227.84

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-635-639>**Комбинированный остеосинтез при лечении диафизарных переломов большеберцовой кости****Константин Алексеевич Клышников, Наталья Владимировна Сазонова, Арнольд Васильевич Попков**✉

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Арнольд Васильевич Попков, aropkov.46@mail.ru

Аннотация

Введение. Использование биоактивных имплантатов (эластичных титановых стержней и деградируемых внутрикостных имплантатов) представляет собой перспективный подход к решению проблем регенерации костной ткани, сокращающий сроки лечения. **Цель.** Оценить эффективность сочетания чрескостного остеосинтеза с интрамедуллярным армированием эластичными титановыми стержнями, покрытыми гидроксиапатитом (НА-стержнями), при лечении переломов длинных трубчатых костей. **Материалы и методы.** Проанализированы истории болезни 40 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с закрытыми диафизарными переломами большеберцовой кости типа A1-A3 (по классификации АО/ASIF), прооперированных методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову в сочетании с интрамедуллярными эластичными спицами, покрытыми гидроксиапатитом. **Результаты.** В среднем, демонтаж аппарата Илизарова проводили через $45,3 \pm 14,7$ дня после операции. Рентгенологические признаки консолидации перелома (наличие незрелой костной мозоли, периостальных и эндостальных наслоений, перекрывающих линию перелома) были видны на 3-4-й неделе. **Обсуждение.** Сочетание аппарата наружной фиксации и интрамедуллярных эластичных спиц с НА-покрытием позволяет преодолеть недостатки как внешних, так и внутренних устройств. Наружный остеосинтез обеспечивает все преимущества метода Илизарова: сохранение кровообращения, отсутствие повреждения мягких тканей, функция сустава и нагрузка в ранние сроки. Эластичные интрамедуллярные спицы не повреждают *a. nutricia* и механически стимулируют эндостальное и периостальное костеобразование. **Заключение.** Преимущества комбинированного остеосинтеза заключаются в сокращении времени фиксации в аппарате Илизарова, уменьшении количества спиц и стержней-шурупов в аппарате наружной фиксации, стимуляции образования костной мозоли и предупреждении вторичных смещений костных фрагментов. **Ключевые слова:** Илизаров, интрамедуллярные эластичные спицы, гидроксиапатит

Для цитирования: Клышников К.А., Сазонова Н.В., Попков А.В. Комбинированный остеосинтез при лечении диафизарных переломов большеберцовой кости. *Гений ортопедии.* 2023;29(6):635-639. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-635-639. EDN: QUVIYQ.

Original article

Combined osteosynthesis for tibial shaft fracture treatment**Konstantin A. Klyshnikov, Natalia V. Sazonova, Arnold V. Popkov**✉

Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Arnold V. Popkov, aropkov.46@mail.ru

Abstract

Introduction Widespread use of intramedullary and extramedullary implants, as well as external fixation devices, has demonstrated that current surgical methods are not always successful. **The study aimed** to assess the efficiency of a combination of transosseous osteosynthesis with intramedullary reinforcement using elastic titanium hydroxyapatite-coated rods (HA-rods) in long bone fracture treatment. **Material and methods** Medical records of 40 patients aged from 18 to 55 years with closed diaphyseal tibia fractures of A1-A3 type (AO/ASIF) treated with the Ilizarov transosseous osteosynthesis method combined with intramedullary elastic HA-coated wires were analysed. **Result** Ilizarov fixator removal was performed on average 45.3 ± 14.7 days after surgery. Radiological signs of bone union (immature callus, patterns of periosteal and endosteal stratifications overlapping the fracture line) were visible by week 3 to 4. **Discussion** Combination of the external fixator and intramedullary elastic HA-coated wires overcomes shortcomings of both external and internal means of fixation. External osteosynthesis provides advantages of the Ilizarov method: preservation of blood supply, absence of soft tissue injury, joint function and early weightbearing. Elastic intramedullary wires do not injure *a. nutricia* and mechanically stimulate endosteal and periosteal bone formation. **Conclusion** The advantages of combined osteosynthesis provide reduction of Ilizarov apparatus fixation time, reduction in the number of wires and half-pins in the frame assembly, stimulation of bone callus formation and prevention of secondary bone fragment displacement.

Keywords: Ilizarov, flexible intramedullary nailing, hydroxyapatite

For citation: Klyshnikov K.A., Sazonova N.V., Popkov A.V. Combined osteosynthesis for tibial shaft fracture treatment. *Genij Ortopedii.* 2023;29(6):635-639. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-635-639

ВВЕДЕНИЕ

Проблема оказания неотложной помощи пациентам с повреждениями опорно-двигательной системы с каждым годом приобретает всё большее значение в связи с ростом количества пострадавших и последующей инвалидностью, особенно у лиц трудоспособного возраста [1-4].

Широко распространённое использование внутрикостных и на костных имплантатов, а также аппаратов наружной фиксации показало, что далеко не

всегда современные хирургические методы являются успешными. Несостоятельность лечения связана с ятрогенной травматичностью оперативного вмешательства, значительной продолжительностью наружной фиксации, замедленной костной консолидацией, нарушениями комфорта при использовании аппаратов наружной фиксации [5, 6].

Следует признать, что использование биоактивных имплантатов (эластичных титановых стерж-

ней и деградируемых внутрикостных имплантатов) представляет собой перспективный подход к решению проблем регенерации костной ткани, связанных с сокращением сроков лечения переломов длинных трубчатых костей [7-9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование проводилось в Национальном медицинском исследовательском центре травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова (Курган, Россия). Были проанализированы истории болезни 40 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с закрытыми диафизарными переломами большеберцовой кости типа A1-A3 (по классификации АО/ASIF).

Критериями для включения в исследование являлись взрослые лица трудоспособного возраста, прооперированные комбинированным методом остеосинтеза аппаратом Илизарова. Мы исключили из исследования пациентов других возрастных групп, а также пациентов с открытыми или осложнёнными переломами.

После получения одобрения экспертного совета учреждения были собраны данные о клинических и рентгенологических особенностях переломов, послеоперационном периоде, заживлении костей и функциональном восстановлении. Также оценивали частоту, тяжесть осложнений и исходы.

Особенности оперативного вмешательства. перацию проводили под эпидуральной анестезией во всех случаях. Стандартное скелетное вытяжение позволяло ликвидировать смещения костных отломков. Фиксацию интрамедуллярными спицами выполняли одновременно при наложении аппарата, используя две изогнутые спицы. В метафизе большеберцовой кости (проксимальном или дистальном – ближайшем к перелому) формировали наклонные отверстия, сообщающиеся с костномозговым каналом, с помощью сверла диа-

Цель – оценка эффективности сочетания чрескостного остеосинтеза с интрамедуллярным армированием эластичными титановыми стержнями, покрытыми гидроксиапатитом (НА-стержнями), при лечении переломов длинных трубчатых костей.

метром 3-4 мм [10]. Изогнутые спицы с биоактивным покрытием (гидроксиапатитом-НА) легко вводились через отверстия в костномозговой канал под контролем эктронно-оптического преобразователя (ЭОП). Мы использовали спицы диаметром 1,8 мм из титанового сплава с покрытием из гидроксиапатита (ортопедиа-трические спицы, модифицированные Metis Ltd, Томск, Россия). Биоактивное покрытие толщиной 20-40 мкм и пористостью 2-8 % были получены методом анодного оксидирования в дуговом режиме [11]. Такой тип покрытия представляет собой ультрапористую систему, состоящую из макро- и микропор диаметром от 50-100 нм до 1-2 мкм.

После фиксации интрамедуллярными спицами проводили монтаж аппарата Илизарова (Экспериментальный завод НМИЦ ТО им. академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия) по технологии чрескостного остеосинтеза. Следует подчеркнуть, что интрамедуллярные спицы не мешали проведению спиц или стержней-шрупов аппарата наружной фиксации (АНФ).

Рентгенографию в двух стандартных проекциях проводили перед операцией, в день проведения операции и далее через каждые 2-3 недели до костной консолидации. Оценивали также и рентгенограммы после снятия аппарата.

Статистический анализ проводили, используя программное обеспечение AtteStat 12.0.5. Для описания непрерывных переменных использовали средние значения и стандартные отклонения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены сорок пациентов (9 женщин, 31 мужчина), средний возраст которых составлял 29,6 года (в пределах 18-55 лет). Тридцати трём пациентам (82,5 %) провели антеградное интрамедуллярное армирование, а семи пациентам (7,5 %) провели анте-ретроградное армирование (рис. 1). В семнадцати случаях (42,5 %) изогнутые интрамедуллярные спицы обеспечили возможность полной репозиции перелома, поэтому не было необходимости проводить дополнительные спицы с упорной площадкой в область костных концов в зоне перелома на уровне промежуточных колец наружного фиксатора. С первых дней после операции все пациенты самостоятельно ходили, опираясь на костыли, сначала с частичной нагрузкой на повреждённую ногу, затем – с полной. Послеоперационный отёк повреждённой конечности проходил через 2-3 недели. Послеоперационный болевой синдром, связанный с переломом, был умеренным и сохранялся до конца второй недели. Он купировался нестероидными противовоспалительными препаратами.

Через 14 суток после операции контуры концов отломков были размытыми. Эндостальная костная мозоль была видимой и хорошо выраженной в участ-

ках костномозгового канала рядом с линией перелома и на протяжении всей длины интрамедуллярного имплантата. Периостальные наслоения были отчётливо видны и определялись на обеих проекциях рентгенограмм костных фрагментов. Толщина их составляла $2,8 \pm 0,2$ мм, длина – $14,7 \pm 1,3$ мм. В 24 случаях периостальная костная мозоль не прерывалась и перекрывала линию перелома, соединяя проксимальные и дистальные концы через 2 недели после операции.

Через четыре недели на рентгенограммах просматривались признаки костного сращения: размытое изображение концов переломов, едва различимая линия перелома, высокий уровень оптической плотности непрерывной периостальной кости на переднезадних и боковых проекциях. В этот период 32 пациента начали ходить с 50 % или даже полной нагрузкой на повреждённую ногу без вспомогательных средств опоры.

Двумя неделями позже костное сращение отмечалось во всех случаях: едва определяемая линия перелома, большое, плотное и компактное изображение периостальной костной мозоли. Ходьба с нагрузкой не ассоциировалась с болью. Во всех случаях отмечалось удовлетворительное восстановление объёма

движений в голеностопном суставе. Таким образом, обосновывалось решение о демонтаже аппарата, и эту процедуру проводили в период 32-62 дней (в среднем, $45,3 \pm 14,7$ дня) после операции всем пациентам без иммобилизации в гипсовой повязке. Через месяц после снятия аппарата на рентгенограммах просматривалось ремоделирование костной мозоли с проходимостью костномозгового канала, анатомически правильным положением сегмента. Случаев миграции интрамедуллярных спиц не было. Их удаляли без затруднений через 4-7 месяцев после демонтажа аппарата во всех случаях.

Что касается осложнений, то наблюдаемое воспаление мягких тканей вокруг спиц аппарата Илизарова – в 9 случаях (22,5 %) успешно лечили локально антисептиками в 7 случаях, а применение антибиотиков и удаление спиц потребовалось двум пациентам. Дооперационный объём движений в коленном или голеностопном суставе восстановился у всех пациен-

тов до последнего контрольного осмотра. В этой серии наблюдений у наших пациентов не было неврологических или сосудистых осложнений.

Клинический пример. Пациент 47 лет поступил с закрытым винтообразным переломом дистальной трети диафиза правой большеберцовой кости (рис. 1, а). Операция: остеосинтез костей голени аппаратом Илизарова и интрамедуллярное армирование большеберцовой кости эластичными спицами с НА-покрытием (рис. 1, б). Рентгенологические признаки костного сращения были отчетливо видны на 30-й день (рис. 1, в). В связи с этим аппарат был снят без какой-либо последующей иммобилизации (рис. 1, г). Пациенту была разрешена полная нагрузка через 2 недели после демонтажа аппарата. При контроле (через 3 месяца и 1 год после снятия аппарата) определялось ремоделирование костной мозоли и нормальные рентгенологические параметры большеберцовой кости (рис. 1, д, е).

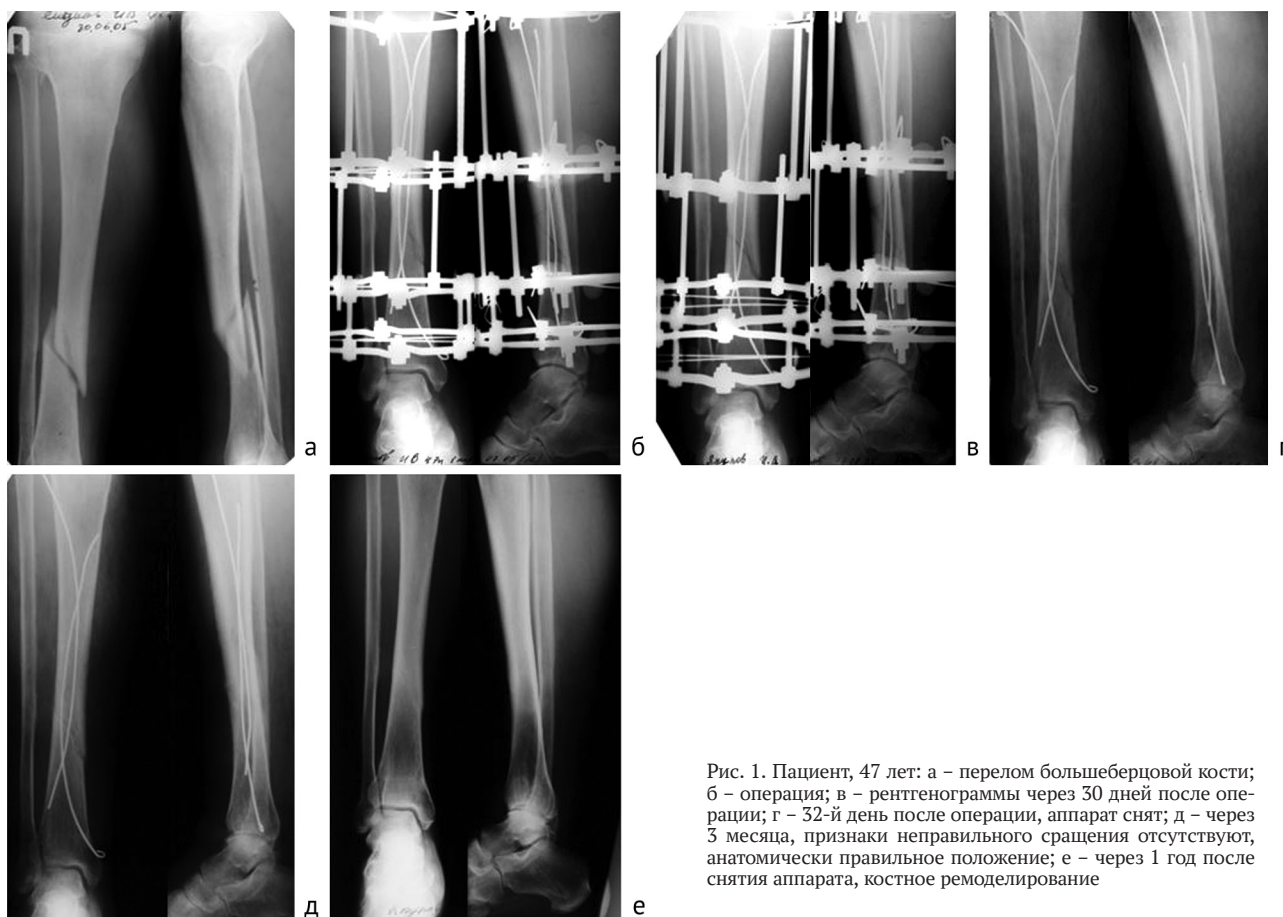


Рис. 1. Пациент, 47 лет: а – перелом большеберцовой кости; б – операция; в – рентгенограммы через 30 дней после операции; г – 32-й день после операции, аппарат снят; д – через 3 месяца, признаки неправильного сращения отсутствуют, анатомически правильное положение; е – через 1 год после снятия аппарата, костное ремоделирование

ОБСУЖДЕНИЕ

Диафизарные переломы большеберцовой кости являются самыми распространёнными переломами длинных трубчатых костей и происходят у 4 процентов взрослого населения, составляя от 11,3 до 41,2 % всех переломов костей скелета [12, 13]. Несмотря на улучшение технологии хирургических методов лечения требуется, при переломах большеберцовой кости могут встречаться случаи замедленного костного сращения и неудовлетворительных результатов. Конечно,

результаты лечения зависят как от характера перелома, так и от метода лечения [14-17].

При накостном остеосинтезе обычно требуется большой по протяжённости оперативный доступ, что приводит к увеличению кровопотери и дополнительной травматизации окружающих перелом мягких тканей, а, следовательно, к ухудшению кровоснабжения зоны перелома [14-16]. Основным недостатком интрамедуллярного остеосинтеза является значительное

нарушение внутрикостного кровообращения, разрушение костного мозга и эндоста. Это потенциально снижает репаративную регенерацию кости [16, 17].

Метод наружной фиксации по Илизарову, в его классическом виде, довольно широко используется для хирургического лечения переломов большеберцовой кости. Но его применение осложняется большой продолжительностью (3–9 месяцев) фиксации аппаратом и, в связи с этим, высокой частотой случаев инфекций в области спиц. Это некомфортно для пациентов [18–20].

Сочетание аппарата наружной фиксации и интрамедуллярных эластичных спиц с НА-покрытием позволяет преодолеть недостатки как внешних, так и внутренних устройств. Наружный остеосинтез обеспечивает все преимущества метода Илизарова: сохранение кровообращения, отсутствие повреждения мягких тканей, функция сустава и нагрузка в ранние сроки [19–21]. Эластичные интрамедуллярные спицы не повреждают *a. nutricia* и механически стимулируют эндостальное и периостальное костеобразование [22]. Мы предполагаем, что НА-покрытие обеспечивает биологическую поддержку костного сращения [23]. Морфологические экспериментальные исследования, проведенные

в НМИЦ травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова, продемонстрировали формирование дополнительных структур костной ткани, окружающих интрамедуллярные спицы по всей их длине, что сохраняется до конца эксперимента и обеспечивает полную стабильность костных фрагментов [24]. Тонкие эластичные спицы не мешают губчатой костной ткани в костномозговом канале. Пучки остеоидных коллагеновых волокон прочно прикреплены к шероховатой наноструктурированной поверхности покрытия спиц и соединяются с эндостальной поверхностью кости, улучшая стабильность костных фрагментов. Такое покрытие из наноструктурированного высокопористого слоя гидроксиапатита обеспечивает высокую биосовместимость и остеоинтеграцию имплантатов в окружающую кость, предотвращая развитие фиброзной соединительной ткани [25, 26]. В нашей небольшой серии продемонстрировано, что такое сочетание стабильности фиксации костных отломков и биологической стимуляции костной регенерации обеспечивает удовлетворительные результаты при переломах большеберцовой кости с сокращением времени наружной фиксации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования выявили эффективность наружной фиксации с применением эластичных интрамедуллярных спиц с НА-покрытием. Можно предположить, что комбинированный метод обеспечивает благоприят-

ные механические и биологические условия для костного сращения. Это позволяет рекомендовать его для лечения переломов диафиза большеберцовой кости, при которых, как считается, нарушена костная регенерация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Milstrey A, Baumbach SF, Pfeleiderer A, et al. Trends of incidence and treatment strategies for operatively treated distal fibula fractures from 2005 to 2019: a nationwide register analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022;142(12):3771–3777. doi: 10.1007/s00402-021-04232-0
2. Ylitalo AAJ, Dahl KA, Reito A, Ekman E. Changes in operative treatment of tibia fractures in Finland between 2000 and 2018: A nationwide study. *Scand J Surg.* 2022;111(3):65–71. doi: 10.1177/1457496922111612
3. Alhadhoud MA, Alsiri NF. The epidemiology of traumatic musculoskeletal injuries in Kuwait: Prevalence and associated risk factors. *J Taibah Univ Med Sci.* 2022;17(4):685–693. doi: 10.1016/j.jtumed.2022.01.006
4. Миromanov A.M., Гусев К.А., Усков С.А. и др. Современные подходы к диагностике нарушений консолидации при переломах. *Гений ортопедии.* 2017;23(1):12–15. doi: 10.18019/1028-4427-2017-23-1-12-15
5. Jayaraju U, Rammohan R, Awad F, et al. Tibial Intramedullary Nailing by Suprapatellar Approach: Is It Quicker and Safer? *Cureus.* 2022;14(10):e29915. doi: 10.7759/cureus.29915
6. Bhanushali A, Kooroor JG, Stretton B, et al. Outcomes of early versus delayed weight-bearing with intramedullary nailing of tibial shaft fractures: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022;48(5):3521–3527. doi: 10.1007/s00068-022-01919-w
7. Shikunami Y, Matsusue Y, Nakamura T. The complete process of bioresorption and bone replacement using devices made of forged composites of raw hydroxyapatite particles/poly l-lactide (F-u-HA/PLLA). *Biomaterials.* 2005;26(27):5542–5551. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.016
8. Костив Р.Э., Матвеева Н, Калинин С.Г. Биоактивные покрытия на металлических сплавах и стимуляция восстановления костей после перелома. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;(2):31–36. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-31-36
9. Popkov AV, Popkov DA, Kononovich NA, et al. Biological activity of the implant for internal fixation. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018;12(12):2248–2255. doi: 10.1002/term.2756
10. Lascombes P, Haumont T, Journeau P. Use and abuse of flexible intramedullary nailing in children and adolescents. *J Pediatr Orthop.* 2006;26(6):827–834. doi: 10.1097/01.bpo.0000235397.64783.d6
11. Bolbasov EN, Popkov AV, Popkov DA, et al. Osteoinductive composite coatings for flexible intramedullary nails. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;75:207–220. doi: 10.1016/j.msec.2017.02.073
12. Cao L, Han SM, Wu HZ, et al. Lower Tibial Shaft Spiral Fracture Concurrent with Distal Tibial Triplane Fracture. *Curr Med Imaging.* 2022;18(3):322–326. doi: 10.2174/1573405617666210716170213
13. Hemmann P, Friederich M, Körner D, et al. Changing epidemiology of lower extremity fractures in adults over a 15-year period - a National Hospital Discharge Registry study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):456. doi: 10.1186/s12891-021-04291-9
14. Patel I, Young J, Washington A, Vaidya R. Malunion of the Tibia: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(3):389. doi: 10.3390/medicina58030389
15. Ding P, Chen Q, Zhang C, Yao C. Revision with Locking Compression Plate by Compression Technique for Diaphyseal Nonunions of the Femur and the Tibia: A Retrospective Study of 54 Cases. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9905067. doi: 10.1155/2021/9905067
16. Radaiideh A, Alrawashdeh MA, Al Khateeb AH, et al. Outcomes of Treating Tibial Shaft Fractures Using Intramedullary Nailing (IMN) versus Minimally Invasive Percutaneous Plate Osteosynthesis (MIPPO). *Med Arch.* 2022;76(1):55–61. doi: 10.5455/medarch.2022.76.55-61
17. Upfill-Brown A, Hwang R, Clarkson S, et al. Rates and timing of short-term complications following operative treatment of tibial shaft fractures. *OTA Int.* 2021;4(4):e158. doi: 10.1097/OI9.0000000000000158

18. Пичхадзе И.М., Кузьменков К.А., Жадин А.В. и др. Лечение переломов длинных костей конечностей методом чрескостного остеосинтеза на основе биомеханической концепции. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*, 2006;(4):12-17.
19. May JD, Paavana T, McGregor-Riley J, Royston S. Closed Tibial shaft fractures treated with the Ilizarov method: A ten year case series. *Injury*. 2017;48(7):1613-1615. doi: 10.1016/j.injury.2017.05.019
20. Cibura C, Ull C, Rosteius T, Lotzien S, et al. The Use of the Ilizarov Fixator for the Treatment of Open and Closed Tibial Shaft and Distal Tibial Fractures in Patients with Complex Cases. *Z Orthop Unfall*. 2022. English. doi: 10.1055/a-1910-3606
21. Makhdoom AU, Shaikh BJ, Baloch RA, et al. Management Of Segmental Fracture Of Tibia Treated By Ilizarov External Fixation. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020;32(3):291-294.
22. Popkov DA, Popkov AV, Kononovich NA, et al. Experimental study of progressive tibial lengthening in dogs using the Ilizarov technique. Comparison with and without associated intramedullary K-wires. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014;100(7):809-14. doi: 10.1016/j.otsr.2014.06.021
23. Popkov AV, Gorbach EN, Kononovich NA, et al. Bioactivity and osteointegration of hydroxyapatite-coated stainless steel and titanium wires used for intramedullary osteosynthesis. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2017;12(2):107-113. doi: 10.1007/s11751-017-0282-x
24. Ирьянов ЮМ, Кирьянов Н.А., Попков А.В. Заживление перелома в условиях интрамедуллярного введения спиц с покрытием из гидроксипатита. *Вестник РАМН*. 2014;(7-8):127-132.
25. Fini M, Cigada A, Rondelli G, et al. In vitro and in vivo behaviour of Ca- and P-enriched anodized titanium. *Biomaterials*. 1999;20(17):1587-1594. doi: 10.1016/s0142-9612(99)00060-5
26. Попков А.В., Попков Д.А., Кононович Н.А. и др. *Остеоинтеграция биоактивных имплантатов при лечении переломов длинных трубчатых костей: учебное пособие*. Томск: Изд-во Томского политехнического университета; 2017:304 с.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Информация об авторах:

1. Константин Алексеевич Клышников – аспирант, klyshnikov.kostyan@mail.ru;
2. Наталья Владимировна Сазонова – доктор медицинских наук, заведующая отделением, врач травматолог-ортопед, nv.sazonova@yandex.ru.
3. Арнольд Васильевич Попков – доктор медицинских наук, профессор, врач травматолог-ортопед, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>;

Information about authors:

1. Konstantin A. Klyshnikov – postgraduate student, klyshnikov.kostyan@mail.ru;
2. Natalia V. Sazonova – Doctor of Medical Sciences, Head of Department, traumatologist-orthopedist, nv.sazonova@yandex.ru.;
3. Arnold V. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor, traumatologist-orthopedist, Chief Researcher, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>

Вклад авторов

Клышников К.А. – ретроспективный анализ клинического материала, оценка результатов лечения
Сазонова Н.В. – оценка травматизма в РФ, уровень инвалидизации при переломах костей голени.
Попков А.В. – разработка технологии комбинированного остеосинтеза, оперативное лечение больных.

Contribution of the authors:

Klyshnikov K.A. – retrospective analysis of clinical material, assessment of treatment results.
Sazonova N.V. – assessment of traumatism in the Russian Federation, level of disability due to fractures of the tibia.
Popkov A.V. – development of technology for combined osteosynthesis, surgical treatment of patients.

Genij Ortopedii. 2023;29(6):640-644.
Гений ортопедии. 2023;29(6):640-644.



Original article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-640-644>

Preliminary experience with bioabsorbable intramedullary nails for paediatric forearm fractures: results of a mini-series

Gergő Jozsa^{1✉}, Tamas Kassai², Marcell Varga²

¹ University of Pécs, Pécs, Hungary

² Manninger Jenő National Trauma Center, Budapest, Hungary

Corresponding author: Gergő Józsa, dr.jozsa.gergo@gmail.com

Abstract

Introduction Forearm fractures are common injuries in childhood. Completely displaced and unstable fractures require surgical intervention. Elastic Stable Intramedullary Nailing (ESIN) is widely used in treating these fractures. Although stainless steel and titanium implants are the most widely used, resorbable nails are becoming an option. **Aim** To present our initial experience in treating forearm fractures in children with Resorbable Stable Intramedullary Nailing (ReSIN). **Methods** The authors present several cases treated with ReSIN, their summary and describe the technical steps. **Results** The series included 4 patients operated on with ReSIN. Bone union with anatomic and functional recovery was stated in all cases within the period of 5-7 months after surgery. **Discussion** More and more paediatric fractures can be treated with absorbable implants and result in good outcomes. It can be said that the new methods enabled similar stable fixation as with metal implants, which is considered the gold standard. A distinct advantage over metal implants is that there is no need to remove the implant, thus avoiding a second operation and reducing the risk of surgical complications. Another positive thing is that absorbable implants can be sunk the level of the cortical layer of the bone, they can easily be dropped under the skin. The only drawback of the method is the price of the implants. **Conclusion** The management of paediatric diaphyseal forearm fractures with bioabsorbable intramedullary nails is a promising emerging alternative to the gold standard ESIN technique.

Keywords: paediatric, forearm, fracture, bioabsorbable, resorbable, implant, PLGA

For citation: Jozsa G., Kassai T., Varga M. Preliminary experience with bioabsorbable intramedullary nails for paediatric forearm fractures: results of mini-series. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):640-644. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-640-644

Научная статья

УДК 616.717.5/6-001.5-089.227.84-053.2

Предварительные результаты применения резорбируемых эластичных интрамедуллярных стержней при переломе костей предплечья у детей: мини-серия

Gergő Jozsa^{1✉}, Tamas Kassai², Marcell Varga²

¹ University of Pécs, Pécs, Hungary

² Manninger Jenő National Trauma Center, Budapest, Hungary

Автор, ответственный за переписку: Gergő Józsa, dr.jozsa.gergo@gmail.com

Аннотация

Введение. Переломы костей предплечья представляют частую патологию у детей. Переломы со смещением, нестабильные переломы требуют хирургического вмешательства. Эластичное интрамедуллярное армирование титановыми или стальными стержнями является наиболее распространенным методом оперативного лечения. Хотя наиболее широко используются имплантаты из нержавеющей стали и титана, все чаще можно встретить резорбируемые стержни. **Цель.** Представить предварительные данные применения резорбируемого эластичного остеосинтеза в лечении диафизарных переломов предплечья. **Материалы и методы.** Серия включила 4 пациента, прооперированных с использованием резорбируемых имплантов по поводу переломов костей предплечья. **Результаты.** Изучены ближайшие и среднесрочные результаты применения резорбируемого армирования лучевой и локтевой костей. Костное сращение без вторичных смещений, анатомическое и функциональное восстановление были констатированы через 5-7 месяцев после операции в каждом случае. **Обсуждение.** В мире все больше детей оперируют с применением резорбируемых имплантов. Можно утверждать, что новый материал для остеосинтеза обеспечивает надежную стабильность и аналогичные результаты как при применении металлических стержней. Очевидным преимуществом резорбируемых имплантов является отсутствие необходимости их удаления. Также исключена раздрация мягких тканей выступающим концом стержня, так как по технологии он срезается на уровне кости. Недостатком остается высокая стоимость интрамедуллярных резорбируемых имплантов. **Заключение.** Хирургическое лечение переломов костей предплечья с использованием резорбируемых имплантов является обоснованной альтернативой металлическим интрамедуллярным стержням.

Ключевые слова: переломы предплечья у детей, резорбируемые интрамедуллярные импланты, полилактат

Для цитирования: Jozsa G., Kassai T., Varga M. Предварительные результаты применения резорбируемых эластичных интрамедуллярных стержней при переломе костей предплечья у детей: мини-серия. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):640-644. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-640-644. EDN: WUECQL.

INTRODUCTION

The current gold standard method in the treatment of paediatric diaphyseal forearm fractures requiring operative treatment is the elastic stable intramedullary nailing (ESIN). Such fractures include displaced and or unstable fractures, where conservative treatment with a cast would be insufficient to achieve satisfactory results after bone healing. The ESIN or flexible intramedullary nailing (FIN) is minimally invasive, in contrast to an open approach using plate and screw

fixation, and leads to less soft tissue damage upon later implant removal. Standard nails are titanium elastic nails (ESIN) which are generally removed in a second surgery after sufficient bone healing has occurred [1-9].

However, in recent years bioabsorbable intramedullary nails have been developed for and used to manage paediatric diaphyseal forearm fractures. Using a bioabsorbable material presents multiple benefits, such as eliminating the need for a second surgery to remove the nail, thereby

reducing soft tissue damage. Moreover, it decreases anaesthesia-related risk, exposure to radiation, and potential irritation which is usually caused by a protruding titanium elastic nail tip [10-12].

The Activa IM-Nail™ developed by Bioretec Ltd. has shown promising results in Finnish pediatric forearm diaphyseal fracture treatment clinical studies. This implant material is a PLGA (poly-L-lactide-co-glycolide) polymer with a radiopaque tricalcium phosphate (β -TCP) tip. The Pécs University Hospital Department of Paediatrics and Department of Pediatric Traumatology, Péterfy Hospital, Manninger Jenő National Trauma Center have been involved in an ongoing prospective multicentre clinical study analysing the treatment of paediatric diaphyseal forearm fractures with the Activa IM-Nail™ since 2021 [13].

The authors will explore the advantages of using bioabsorbable intramedullary nails in treating paediatric diaphyseal forearm fractures.

Epidemiology and Aetiology of Forearm Fractures

Fractures are prevalent in the paediatric population, accounting for approximately 25 % of all childhood injuries [1]. Radial and ulnar fractures have the highest incidence, making up 36 % of all childhood fractures [2, 3]. The mechanism of injury is mainly accidental trauma resulting from sports or leisure activities. A 1996 Welsh study found that 36.1 % of subjects sustained fractures while participating in sports or leisure activities [2]. Team ball and wheel sports such as cycling, rollerskating, and skateboarding were the most common, making up 42.4 % and 34.9 %, respectively. That study found distal radius fractures to have the highest incidence and soccer and rollerskating to be the most common sports and leisure activities causing the injury [3, 14-17]. The study also observed that of the fractures that occurred in schools, 45 % happened on the playground. Of these, three-quarters occurred while the child was running, and half resulted from falling on a hard surface [2, 5-7].

The mechanism of distal radial fractures is typically a fall on an outstretched arm (FOOSH). Forearm shaft fractures often occur this way or due to a direct blow to the forearm. Studies show that protective equipment such as wrist guards can effectively prevent distal radius fractures during activities such as rollerskating. These guards prevent the hyperextension motion, which can occur in a FOOSH, absorb shock, and facilitate sliding of the guard along a surface to divert the direction of the kinetic force [14-16].

Diagnosis and Classification of Paediatric Forearm Fractures

The gold standard approach to diagnosing a forearm fracture is X-ray imaging. Patient's history and physical examination consistent with the clinical picture of a fracture

can be sufficient for diagnosis. However, X-ray imaging will confirm the diagnosis and provide information influencing the treatment plan. Both anterior-posterior and lateral view images should be ordered. Orthogonal films enable the clinician to examine for pathologies that may not be visible at certain angles. The clinician should also consider imaging the elbow or wrist joint to check for Monteggia or Galeazzi injuries.

Treating a multi-fragmentary fracture includes careful analysis of X-ray images in preoperative planning. In the case of highly complex fractures, CT may be indicated to provide a more detailed image of the fracture morphology and soft tissue involvement. The clinical approach to the diagnosis of fractures in children, however, differs slightly from that in adult patients.

If a clinician were to be confident in their professional opinion that a paediatric forearm fracture was, for example, a minimally or non-angulated radial greenstick fracture, an X-ray could be omitted and opted for conservative therapy. Furthermore, examining fracture crepitation and excessive palpation should be avoided to minimise the child's pain and negative psychological response.

Paediatric diaphyseal forearm fractures are classified by the AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) Paediatric Comprehensive Classification of Long-Bone Fractures. They are classified according to the fracture morphology, complexity, and involvement of one or both forearm bones. The classification code comprises two main parts describing the fracture location and morphology. Paired forearm bones are collectively defined as '2'. Fracture locations are further labelled as proximal '1', diaphyseal '2', or distal '3'. A lowercase letter specifies which bone is broken in fractures affecting only one bone belonging to a set of paired bones. For example, the code for an isolated radius fracture would include an 'r'. The fractured subsegment, i.e. epiphysis, metaphysis, and diaphysis, is labelled 'E', 'M', or 'D', respectively. The second part of the code describes the fracture morphology. Fracture pattern and severity are described with numbers.

Finally, a degree of displacement can be described with roman numerals. A simple transverse nondisplaced fracture of the radial diaphysis, when no ulnar fracture is present, is therefore described with the code 22r-D/4.1. A both-bone forearm fracture, e.g. a simple transverse nondisplaced fracture of the radial and ulnar diaphysis, is described with the code 22-D/4.1. This classification system helps to describe fractures clearly and concisely and is used internationally [4].

Aim To present our initial experience in treating forearm fractures in children with Resorbable Stable Intramedullary Nailing (ReSIN).

METHODS

Bioabsorbable Intramedullary Nailing Technique

Bioabsorbable intramedullary nails such as the Activa IM-Nail™ from Bioretec Ltd. are introduced similarly to the aforementioned traditional ESIN technique, with some differences due to the different material of the nail. Intraoperative imaging with C-arm fluoroscopy is also used in bioabsorbable intramedullary nail insertion. However,

only the radiopaque tricalcium phosphate (β -TCP) tip is visible on the film, not the entire nail as with TENs. The PLGA material is radiolucent. Also, unlike the ESIN procedure, the medullary canal should be prepared with an implant-specific dilator tool when using a bioabsorbable intramedullary nail. This is done to decrease the risk of implant breakage upon insertion against resistance.

The dilator tool prepares a space for the implant within the canal. Furthermore, surgeons often bend titanium elastic nails prior to insertion to create a curvature of the nail. It should not be performed with the Activa IM-Nail™, as the current PLGA material is too brittle and could be damaged if bent with force [8-10].

Perhaps of most clinical significance and in contrast to traditional treatment with ESINs, postoperative immobilisation with a cast is recommended for bioabsorbable intramedullary nails such as the Activa

IM-Nail™. Cast options include a long arm cast for two weeks followed by a short arm cast for two to four weeks or a long semicircular arm cast with volar support for 4-6 weeks. Unfortunately, cast immobilisation typically leads to joint stiffness and decreased range of motion after cast removal. This is a primary cause of hesitation for surgeons considering the bioabsorbable intramedullary nailing method when comparatively, the standard TEN technique does not require plaster casting and therefore avoids such complications entirely [10-13].

RESULTS

Case 1 An eight-year-old female patient with a displaced both-bone diaphyseal forearm fracture was treated using the Activa IM-Nail™. Preoperatively the fracture underwent closed reduction. The patient experienced no surgical or postoperative complications. A long arm cast was applied for three weeks, followed by a short arm cast for the subsequent two weeks. The clinical outcome was highly satisfactory; the patient did not experience functional impairment or decreased range of motion. X-rays taken pre-, intra-, and postoperatively illustrate the success of the treatment (Fig. 1). Unlike children treated with titanium elastic nails, this patient does not require a second surgery for hardware removal. The outcome of this patient is representative of the vast majority of the preliminary outcomes recorded in this study.



Fig. 1. Case 1. From left to right: preoperative, same-day postoperative control, six months postoperative control X-rays

Case 2 The 11-year-old girl fell while playing; her right forearm was injured and deformed, and she reported pain when moving the wrist and elbow joints. During her physical examination, we noticed a deformity of the left forearm and a dorsal deviation proximal to the middle third. However, sensation, circulation and movement were preserved in the fingers. The X-ray confirmed the right radius and ulna's incomplete (subperiosteal) fracture with axis deviation (Fig. 2, a). The patient was admitted to the pediatric surgery department for surgical treatment.

Closed reduction was performed under general anaesthesia, after which the fracture of the radius and ulna were stabilised with absorbable 3.2 mm diameter medullary nails. After the operation, an additional long arm cast was applied. The postoperative control X-ray showed the fracture in a good position; the tricalcium-phosphate marking is visible in the metaphysis of the proximal radius and distal ulna (Fig. 2, b).



Fig. 2. Case 2: a – preoperative subperiosteal right forearm fracture; b – IM nails stabilise forearm postoperatively

Case 3 An 8-year-old boy was playing in the yard, running, and then fell on his left forearm. According to him, he heard a crack. During his physical examination, the child reported tolerable pain under the effect of the Fentanyl given in the ambulance, and there were no neurovascular abnormalities in the fingers. However, significant swelling and deformity were observed in the middle third of the right forearm. The X-ray confirmed a middle-third forearm fracture with displacement (Fig. 3, a).

Closed reduction was performed under general anaesthesia; the ulna reposition was done with a wire inserted percutaneously into the fracture gap. Stabilisation of the forearm bones was done with absorbable IM nails. A long arm cast immobilised the left upper limb for four weeks. The postoperative control radiogram showed the fracture in a good position (Fig. 3, b).



Fig. 3. Case 3: a – preoperative X-rays; b – postoperative control X-rays

Case 4 A 7-year-old girl fell while riding a horse; her right forearm was injured and deformed, and she complained of severe pain. X-rays confirmed the patient had a both-bone diaphyseal forearm fracture (Fig. 4, a) of the right arm. The fractures were reduced, and both bones were fixed with Activa IM-Nail™. Postoperative imaging showed good alignment (Fig. 4, b).



Fig. 4. Case 4: a – preoperative radiograms; b – postoperative excellent alignment

DISCUSSION

More and more paediatric fractures can be treated with absorbable implants and result in good outcomes. The authors described the most frequently occurring types of forearm fractures, in which the same results can be achieved with absorbable implants as with metal and titanium implants, which are currently considered the gold standard. Based on the clinical results so far (short- and medium-term follow-up of the patients), it can be said that the new methods enabled similarly stable fixation as the fixation with metal implants, which is considered the gold standard. A distinct

advantage over the procedures with metal implants is that there is no need to remove the implant, thus avoiding a second operation and reducing the risk of surgical complications [10, 11, 12, 13, 18]. It is also a positive thing that absorbable implants can be sunk the level of the cortical layer of the bone, they can easily be dropped under the skin, so they do not cause soft tissue irritation. The health care system is also not burdened by the second operation (metal removal) and the associated hospital care costs [19, 20]. The only drawback of the method is the price of the implants.

CONCLUSION

The management of paediatric diaphyseal forearm fractures with bioabsorbable intramedullary nails is a promising emerging alternative to the gold standard ESIN technique. Research suggests that patient outcomes

are comparable to those treated with traditional ESIN. However, large-scale and long-term studies are still needed, as well as further research into bioabsorbable polymers and other potential alternative biomaterials.

Conflict of interest Authors declare no conflict of interest.

Ethical statement Clinical application of the technique was accepted and permitted in 2010 by our medical review board, the Hungarian Pediatric Trauma Committee, and the Hungarian Pediatric Surgery Committee.

The work was performed in Pécs and Budapest. Surgical Division, Department of Paediatrics, Medical School, University of Pécs, 7 József Attila Street, Pécs, H7623, Hungary and Department of Paediatric Traumatology, Péterfy Hospital, Manninger Jenő National Trauma Center, 1081, 17 Fiumei Street, Budapest, Hungary.

Funding This research received no specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosure The authors report no conflict of interest.

REFERENCES

1. Kosuge D, Barry M. Changing trends in the management of children's fractures. *Bone Joint J.* 2015;97-B(4):442-448. doi: 10.1302/0301-620X.97.B4.34723
2. Lyons RA, Delahunty AM, Kraus D, et al. Children's fractures: a population based study. *Inj Prev.* 1999;5(2):129-132. doi: 10.1136/ip.5.2.129
3. Schieber RA, Branche-Dorsey CM, Ryan GW, et al. Risk factors for injuries from in-line skating and the effectiveness of safety gear. *N Engl J Med.* 1996;335(22):1630-1635. doi: 10.1056/NEJM199611283352202
4. Audigé L, Slongo T, Lutz N, et al. The AO Pediatric Comprehensive Classification of Long Bone Fractures (PCCF). *Acta Orthop.* 2017;88(2):133-139. doi: 10.1080/17453674.2016.1258534
5. Alzen G, Benz-Bohm G. Radiation protection in pediatric radiology. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(24):407-414. doi: 10.3238/arztebl.2011.0407

6. Noonan KJ, Price CT. Forearm and distal radius fractures in children. *J Am Acad Orthop Surg.* 1998;6(3):146-156. doi: 10.5435/00124635-199805000-00002
7. Caruso G, Caldari E, Sturla FD, et al. Management of pediatric forearm fractures: what is the best therapeutic choice? A narrative review of the literature. *Musculoskelet Surg.* 2021;105(3):225-234. doi: 10.1007/s12306-020-00684-6
8. Navarro M, Michiardi A, Castaño O, Planell JA. Biomaterials in orthopaedics. *J R Soc Interface.* 2008;5(27):1137-58. doi: 10.1098/rsif.2008.0151
9. Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F. Polylactic acid for surgical implants. *Arch Surg.* 1966;93(5):839-843. doi: 10.1001/archsurg.1966.01330050143023
10. Heye P, Matissek C, Seidl C, et al. Making Hardware Removal Unnecessary by Using Resorbable Implants for Osteosynthesis in Children. *Children (Basel).* 2022;9(4):471. doi: 10.3390/children9040471
11. Perhoma P, Pokka T, Korhonen L, et al. Randomized Controlled Trial of the Clinical Recovery and Biodegradation of Polylactide-co-glycolide Implants Used in the Intramedullary Nailing of Children's Forearm Shaft Fractures with at Least Four Years of Follow-Up. *J Clin Med.* 2021;10(5):995. doi: 10.3390/jcm10050995
12. Sinikumpu JJ, Keränen J, Haltia AM, et al. A new mini-invasive technique in treating pediatric diaphyseal forearm fractures by bioabsorbable elastic stable intramedullary nailing: a preliminary technical report. *Scand J Surg.* 2013;102(4):258-264. doi: 10.1177/1457496913490459
13. Roeder C, Alves C, Balslev-Clausen A, et al. Pilot Study and Preliminary Results of Biodegradable Intramedullary Nailing of Forearm Fractures in Children. *Children (Basel).* 2022;9(5):754. doi: 10.3390/children9050754
14. Ryan LM, Teach SJ, Searcy K, et al. Epidemiology of pediatric forearm fractures in Washington, DC. *J Trauma.* 2010;69(4 Suppl):S200-S205. doi: 10.1097/TA.0b013e3181f1e837
15. Grabala P. Epidemiology of forearm fractures in the population of children and adolescents: Current data from the typical polish city. *Orthop Muscular Syst.* 2015;5(203). doi: 10.4172/2161-0533.1000203
16. Landin LA. Fracture patterns in children. Analysis of 8,682 fractures with special reference to incidence, etiology and secular changes in a Swedish urban population 1950-1979. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1983;202:1-109.
17. Hassan FO. Hand dominance and gender in forearm fractures in children. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2008;3(3):101-103. doi: 10.1007/s11751-008-0048-6
18. On SW, Cho SW, Byun SH, Yang BE. Bioabsorbable Osteofixation Materials for Maxillofacial Bone Surgery: A Review on Polymers and Magnesium-Based Materials. *Biomedicines.* 2020;8(9):300. doi: 10.3390/biomedicines8090300
19. Juutilainen T, Pätäälä H, Ruuskanen M, Rokkanen P. Comparison of costs in ankle fractures treated with absorbable or metallic fixation devices. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1997;116(4):204-8. doi: 10.1007/BF00393710
20. Böstman O. Economic considerations on avoiding implant removals after fracture fixation by using absorbable devices. *Scand J Soc Med.* 1994;22(1):41-5. doi: 10.1177/140349489402200107

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

Information about authors:

1. Gergo Jozsa – MD, PhD, Head of the Department, dr.jozsa.gergo@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3348-5385>;
2. Tamas Kassai – MD, Medical Doctor, kassai.tamas@obsi.hu;
3. Marcell Varga – MD, PhD, Medical doctor, drvmarcell@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1293-9918>.

Contribution of the authors:

Jozsa G. – conceptualization, methodology, validation, data curation, writing–original draft preparation, writing–original draft preparation.

Kassai T. – methodology, visualization.

Varga M. – validation, writing–review and editing.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Genij Ortopedii. 2023;29(6):645-649.
Гений ортопедии. 2023;29(6):645-649.



Original article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-645-649>

Tibial lengthening over a bioactive degradable intramedullary implant: a case report

A.V. Popkov[✉], E.S. Gorbach, U.F. Mamedov, R.V. Stepanov

Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Arnold V. Popkov, apopkov.46@mail.ru

Abstract

Introduction Long duration of distraction osteosynthesis remains an unsolved problem. One of the promising ways to stimulate reparative regeneration of bone tissue is the technology of combined osteosynthesis with intramedullary elastic reinforcement with titanium wires coated with hydroxyapatite. A significant drawback of this combined distraction osteosynthesis is the planned removal of intramedullary wires several months after disassembling the Ilizarov apparatus. **The purpose of this work** is to demonstrate the possibility of stimulating reparative regeneration and reducing the duration of distraction osteosynthesis using an intramedullary degradable implant with bioactive filling. **Methods** We present the first in clinical practice case of surgical leg lengthening in a female 10-year-old patient using the Ilizarov apparatus an intramedullary degradable implant made of polycaprolactone (PCL) saturated with hydroxyapatite to stimulate reparative regeneration in the tibia. Monthly radiographic monitoring of the process of reparative regeneration of bone tissue was supplemented by computed tomography after disassembling the Ilizarov apparatus. **Results** The process of lengthening the tibia was accompanied by pronounced formation of a bone "sleeve" around the implant, which was directly connected to the endosteum of the tibia. The density of bone substance in the medullary canal reached 496.6 HU. The cortical layer of the tibia in the elongation zone increased to 4 mm, and its density was equal to 1288.8 HU. **Discussion** Leg lengthening of 4 cm was achieved along with simultaneous correction of valgus recurvatum bone deformity at IO = 15 days/cm, that is two times shorter than the generally accepted excellent IO in distraction osteosynthesis according to Ilizarov. **Conclusions** Biodegradable polycaprolactone implants saturated with hydroxyapatite might be not inferior to titanium wires coated with hydroxyapatite in regard to the degree of osteoinduction and do not require repeated surgical intervention to remove them.

Keywords: distraction osteosynthesis, Ilizarovs apparatus, biodegradable implant, hydroxyapatite

For citation: Popkov A.V., Gorbach E.S., Mamedov U.F., Stepanov R.V. Tibial lengthening over a bioactive degradable intramedullary implant: a case report. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):645-649. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-645-649

Научная статья

УДК 616.718.5/6-089.227.844

Удлинение голени с использованием интрамедуллярного деградируемого имплантата: клинический случай

А.В. Попков[✉], Е.С. Горбач, У.Ф. Мамедов, Р.В. Степанов

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Арнольд Владимирович Попков, apopkov.46@mail.ru

Аннотация

Введение. Продолжительность дистракционного остеосинтеза остается нерешенной проблемой. Одним из перспективных способов стимулирования репаративной регенерации костной ткани является технология комбинированного остеосинтеза с интрамедуллярным эластичным армированием спицами из титана, покрытыми гидроксиапатитом. Существенным недостатком такого комбинированного дистракционного остеосинтеза является плановое удаление интрамедуллярных спиц через несколько месяцев после демонтажа аппарата Илизарова. **Цель.** Продemonstrировать возможность стимуляции репаративной регенерации и сокращения срока дистракционного остеосинтеза за счет интрамедуллярного использования деградируемого имплантата с биоактивным наполнением. **Материалы и методы.** Впервые в клинической практике представлен случай оперативного удлинения голени аппаратом Илизарова у пациентки 10 лет, когда для стимуляции репаративной регенерации большеберцовой кости использовали интрамедуллярный деградируемый имплантат из поликапролактона (PCL), насыщенного гидроксиапатитом. Ежемесячный рентгенографический контроль процесса репаративной регенерации костной ткани дополнен компьютерной томографией после демонтажа аппарата Илизарова. **Результаты.** Процесс удлинения голени сопровождался выраженным формированием костной «муфты» вокруг имплантата, которая непосредственно была связана с эндостом большеберцовой кости. Плотность костного вещества в костномозговом канале достигала 496,6 HU. Кортикальный слой большеберцовой кости в зоне удлинения увеличился до 4 мм, а по плотности был равен 1288,8 HU. **Обсуждение.** Результат удлинения голени в 4 см был достигнут с одновременным исправлением вальгусно-рекурвационной деформации кости при ИО = 15 дн./см, что в два раза короче, чем общепринятый отличный результат дистракционного остеосинтеза по Илизарову. **Заключение.** Биodeградируемые импланты из поликапролактона, насыщенного гидроксиапатитом, не уступают титановым спицам, покрытым гидроксиапатитом, по степени остеиндукции и не требуют повторного хирургического вмешательства для их удаления.

Ключевые слова: дистракционный остеосинтез, аппарат Илизарова, биodeградируемый имплантат, гидроксиапатит

Для цитирования: Попков А.В., Горбач Е.С., Мамедов У.Ф., Степанов Р.В. Удлинение голени с использованием интрамедуллярного деградируемого имплантата: клинический случай. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):645-649. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-645-649. EDN: YQMVTPT

INTRODUCTION

Distraction osteosynthesis, developed by G.A. Ilizarov, is a unique method of bone tissue bioengineering due to its ability to generate *in vivo* a vascularized bone tissue that features micro- and macrostructure of the native bone [1]. Moreover, the surrounding soft tissues are simultaneously exposed to regeneration and lengthening under the influence

of tension stress [2]. The evolution of the distraction osteosynthesis resulted in the development of numerous technologies for lower and upper limb length discrepancy, bone defects and deformities [3-5]. Many orthopaedic surgeons, giving their due to the advantages of the Ilizarov method, point to significant duration of the external frame

wearing that remains an unresolved problem [6-9]. The index of external fixation (IEF) varies from 0.7 to 5.9 months/cm and depends on the age, etiology, affected bone segment and amount of lengthening. We believe that such a long time of external fixation really increases the likelihood of pin-site infection. The research aimed to stimulate osteogenesis started at the Ilizarov Centre by the end of the XX and the beginning of the XXI century [2, 10, 11]. The technology of combined osteosynthesis with intramedullary elastic reinforcement with titanium nails coated with hydroxyapatite appeared to be one of the simple but very promising ways of stimulating reparative bone tissue regeneration [12]. According to experimental

studies conducted at our institution, it does not contradict the principles of the Ilizarov method and does not interfere with intramedullary blood supply [13]. The average IEF of the femur using this technology in children was 20.3 ± 1.36 days/cm [10]. The only but a significant drawback of such combined distraction osteosynthesis is obligatory removal of intramedullary nails a few months after Ilizarov frame removal.

Our case report demonstrates a possibility to lengthen tibia over a biodegradable intramedullary nail that is filled with hydroxyapatite in order to stimulate bone union and avoid nail removal as the previous treatment protocol required [10, 12].

MATERIALS AND METHODS

We present a case of 4-cm tibial lengthening in 10-y.o. girl with congenital lower limb length discrepancy due to left tibia. Length discrepancy was complicated by 10° valgus recurvatum deformity with the deformity apex located at the junction of the proximal and middle third of the tibial shaft (Fig. 1, a).

At our institution, the parents of the child were proposed the method of Ilizarov limb lengthening over an intramedullary degradable polycaprolactone (PCL) implant saturated with hydroxyapatite (HA) for treatment (Fig. 1, b).

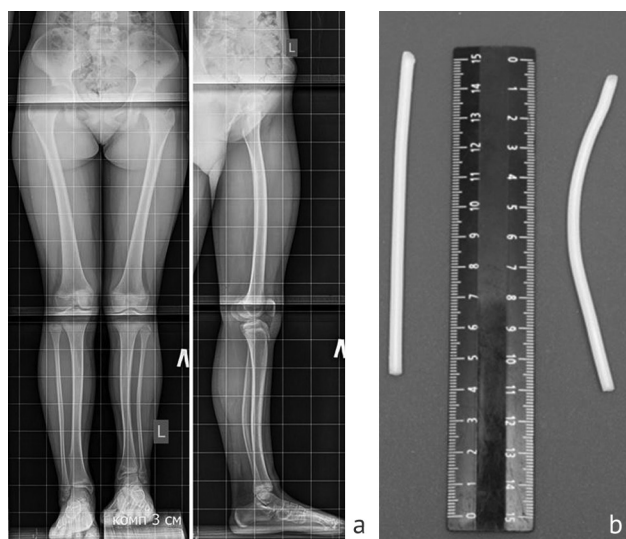


Fig. 1. Preoperative period: a – standing radiographs of lower limb; b – biodegradable implants

The implant materials were ϵ -polycaprolactone (Sigma-Aldrich, United States; Mn 80000) and hydroxyapatite (Fluidinova, Portugal; $10 \pm 5 \mu\text{m}$). PCL was dissolved in high purity acetone with a concentration of 15 wt %. Hydroxyapatite was pre-ground in a ball mill in a ceramic chamber with ceramic grinding media with added acetone in a mass ratio of 1.5:1 at a rotation speed of 72 rpm for 12 hours. The PCL solution was added and mixed with HA in the ball mill. The mixture was poured in a thin layer into a preheated fluoroplastic mold. After drying, the composite was crushed in a low-speed polymer crusher (Shini SG-1621N, Taiwan). Filabot EX2 single screw extruder (Filabot, USA) was used to obtain 4-mm wide filaments. Additionally, HA-particles were applied to the implant surface by dipping into a suspension

of HA-powder in a solvent of known concentration, and then dried to remove the residual solvent. The implants have the following mechanical properties: ultimate tensile strength 18.3 ± 2.4 MPa (by stretching) and 32.0 ± 3.4 MPa (by pulling) and elastic modulus 425.7 ± 21.9 MPa (by stretching) and 213.9 ± 8.8 MPa (by pulling). For comparison, the titanium alloy nails demonstrate ultimate tensile strength 950 MPa (by stretching) and 1080 MPa (by pulling) and elastic modulus 113.8 MPa (by stretching) and 110 MPa (by pulling) [14]. The implant applied for treatment was 100 mm long and 4 mm wide.

The parents signed an informed consent on the treatment protocol of Ilizarov tibial lengthening and insertion of a PCL/HA intramedullary implant. Institutional ethics board approval for the study was obtained.

Surgery

The first stage of the operation was PCL/HA nail insertion into the medullary canal.

An oblique hole in proximal tibial metaphysis towards the medullary canal was formed using a 5-mm awl through 3 cm soft-tissue approach. Use of awl provided “reaming” for the implant in metaphyseal and proximal and middle diaphysis. The slightly bent implant was inserted manually through this hole, external part of implant cut and then the soft tissues were sutured tightly.

The Ilizarov frame assembly comprised three rings connected with rods and hinges. The positioning of hinges depended on deformity apex and CORA. Partial corticotomy was performed with a conventional chisel and completed with osteoclasis. Upon radiographic control, the frame systems were stabilized. It is important to emphasize that the implant in the medullary canal does not interfere with the insertion of wires but requires strict implementation of the corticotomy technique. There is a risk to cut PCL/HA implant if standard osteotomy would be used.

Post-operative period

Each patient was evaluated every 10-14 days during distraction and deformity correction phase and then monthly during the consolidation phase. Regular radiography (Shimadzu Sonialvision 4, Japan) for immediate and every two-weeks bone regeneration control was supplemented by CT (Toshiba Aquilion 64, Japan) upon Ilizarov frame removal.

Elongation phase was initiated on the 7th postoperative day at the rate of 1 mm/day divided into 4 times. Planned amount of lengthening was achieved in 42 days (Fig. 2, a).

The fixation phase lasted 23 days. In three weeks of fixation phase the radiology revealed continuity of cortices in the lengthening zone and disappearance of the central fibrous zone of the bone regenerate. It enables frame removal (Fig. 2, b). After frame removal the patient was recommended to walk with progressive weight-bearing on the operated leg. Two months after the external fixator removal, the patient walked with full weight bearing, without additional means of support. The recovery of ROM in adjacent joints was noticed.



Fig. 2. Radiographs of the left tibia: a – by the end of the distraction period; b – radiographs at frame removal

Detailed description of radiographs and computed tomograms. From the first days of distraction the transverse corticotomy of the tibia at the apex of the deformity provided the separation of bone fragments in the absence of direct contact between them. However, the image of regenerated bone tissue got visible since 14th day after the onset

of elongation. It could be described as heterogeneous, with separate “islands” of compactions. After one month, the bone regenerate image filled the entire diastasis between the bone fragments. Until the end of the distraction phase the continuity of longitudinally oriented trabeculae maintained. Optical density of the regenerated bone exceeded both optical density of the paraosseous tissues and the density of endosteal callus. Another feature was periosteal and endosteal reaction. Its first signs appeared two weeks after the beginning of lengthening. Throughout the distraction phase, on the image of newly formed bone there was no central zone so called “fibrous, non-mineralized zone of the distraction regenerate”, which is typical in conventional Ilizarov lengthenings. Intramedullary osteogenesis was observed, particularly along the trajectory of the PCL/HA nail.

The radiological signs of bone union were observed in three weeks of fixation phase, it corresponded to continuity of cortices in the lengthening gap and disappearance of the central fibrous zone of the bone regenerate. The frame was removed at this stage. Thus, EFI was 18 days per cm.

Two months after the frame removal, radiographs showed remodeling of callus, increase in the density of newly formed bone (Fig. 3, a, b). There was no deformity neither fractures. Alignment remained normal.

Computed tomography (Fig. 3, c, d, e) performed after the removal of the Ilizarov fixator confirmed a three continuous cortices at lengthening site (their density was 1288.8 ± 141.2 HU), and mineralized central zone of the distraction regenerated bone. The cortical plate along the anterior surface of the leg was presented in the form of separate fragments.

Longitudinally oriented merging trabeculae in the structure of the endosteal part of the regenerated bone formed a bone “sleeve” (Fig. 3, c, d, e) around the implant with the density of 496.6 ± 20.9 HU. No destruction areas neither cysts in the tibia were revealed.

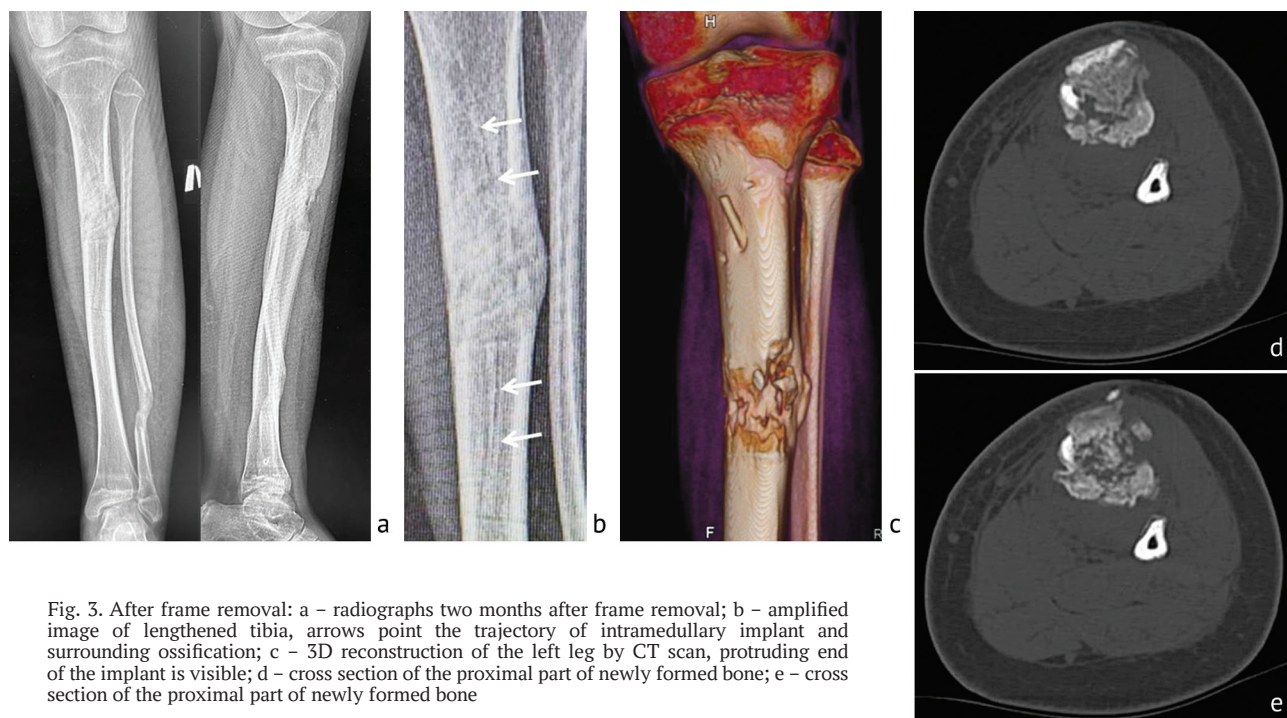


Fig. 3. After frame removal: a – radiographs two months after frame removal; b – amplified image of lengthened tibia, arrows point the trajectory of intramedullary implant and surrounding ossification; c – 3D reconstruction of the left leg by CT scan, protruding end of the implant is visible; d – cross section of the proximal part of newly formed bone; e – cross section of the proximal part of newly formed bone

Computed tomography (Fig. 3 c, d, e) performed after the removal of the Ilizarov fixator confirmed a three continuous cortices at lengthening site (their density was 1288.8 ± 141.2 HU), and mineralized central zone of the distraction regenerated bone. The cortical plate along the anterior surface of the leg was presented in the form of separate fragments.

Longitudinally oriented merging trabeculae in the structure of the endosteal part of the regenerated bone formed a bone "sleeve" (Fig. 3 c, d, e) around the implant

with the density of 496.6 ± 20.9 HU. No destruction areas neither cysts in the tibia were revealed.

Thus, the consecutive radiographs demonstrated that lengthening with external frame and intramedullary implant made of hydroxyapatite-saturated polycaprolactone provided optimal conditions for bone regeneration. The increased activity of osteogenesis was manifested in the formation of the distraction regenerated bone without evident central fibrous non-mineralized zone, associated with developed periosteal reaction.

DISCUSSION

The use of biodegradable implants providing advantage of non-removal after is a promising approach [15-17]. Due to osteoinductive filling they induce bone formation around it and provide osteointegration stimulating osteogenic activity in the bone marrow canal ensuring stability of bone fragments until union throughout the time of implant resorption [18]. The features of implants made of polymers of lactic and glycolic acids for self-locking and auto-compression related to changing in structure under hydrolysis reaction is discussed [19]. There are no studies about possibility to apply intramedullary biodegradable nails for limb lengthening where applied force is traction one and request for bone metabolism is higher than for fracture union. The case presented in the article demonstrates the first experience in this combined technology.

Polycaprolactone (PCL) is a biodegradable thermoplastic used in a variety of medical applications, including bioprinting of hard tissues such as bones and cartilages. It is a polymer that provides improved control of the mechanical properties of ready-made 3D structures. In surgery the 3D implants made of polycaprolactone are used to fill in defects of skull bones and as elastic matrices to fill damaged cartilage tissue [20, 21]. In traumatology, pins and screws made of bioresorbable material are indicated

for avulsion [22]. But all available absorbable implants are not bioactive without osteoinductive properties.

The principal difference of the nail that we used in the presented case is hydroxyapatite particles both on the implant surface and as a filling. It is well-known that hydroxyapatite possesses osteoinductive activity [18, 20, 21]. This feature could be favorable for bone lengthening especially in conditions of compromised bone regeneration [23].

This technology demonstrated by this case as excellent bone regeneration. The specific radiological signs were pronounced periosteal reaction both on adjacent bone fragments and at the level of diastasis and bone regenerate without apparent central fibrous zone, so-called "growth zone". This active bone formation resulted in reduced time of external fixation with index of 18 days per cm.

We have a hypothesis, the result can be explained that bone tissue trabeculae are formed not only under the influence of longitudinal tension forces, but also due to surrounding nail osteoformation related to osteoinductive properties of hydroxyapatite. The elastic PCL/HA intramedullary nail elicits a controlled action and reaction to the host tissue environment with a controlled resorption to be replaced by stimulated regenerating bone tissue.

CONCLUSIONS

This case demonstrates effectiveness of bioactive degradable intramedullary nail in combination with external fixation for tibial lengthening. Intramedullary implant ensures mechanical stability

and biological stimulation for bone regenerate and union. Resorbility and biocompatibility of the nail provide advantage to avoid a procedure to avoid implant in follow-up.

Conflict of interest Authors declare no conflict of interest.

Funding source This paper has no funding source.

REFERENCES

- Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(238):249-281.
- Morcos MW, Al-Jallad H, Hamdy R. Comprehensive Review of Adipose Stem Cells and Their Implication in Distraction Osteogenesis and Bone Regeneration. *Biomed Res Int.* 2015;2015:842975. doi: 10.1155/2015/842975
- Hosny GA. Limb lengthening history, evolution, complications and current concepts. *J Orthop Traumatol.* 2020;21(1):3. doi: 10.1186/s10195-019-0541-3
- Fenton C, Henderson D, Samchukov M, et al. Comparative Stiffness Characteristics of Ilizarov- and Hexapod-type External Frame Constructs. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2021;16(3):138-143. doi: 10.5005/jp-journals-10080-1539
- Black SR, Kwon MS, Cherkashin AM, et al. Lengthening in Congenital Femoral Deficiency: A Comparison of Circular External Fixation and a Motorized Intramedullary Nail. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(17):1432-40. doi: 10.2106/JBJS.N.00932
- Sun XT, Easwar TR, Manesh S, et al. Complications and outcome of tibial lengthening using the Ilizarov method with or without a supplementary intramedullary nail: a case-matched comparative study. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(6):782-787. doi: 10.1302/0301-620X.93B6.25521
- Koczewski P, Shadi M. Factors influencing bone regenerate healing in distraction osteogenesis. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2013;15(6):591-599. doi: 10.5604/15093492.1091515
- Pejin Z. Femoral lengthening in children and adolescents. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(1S):S143-S149. doi: 10.1016/j.otsr.2016.05.020
- Hasler CC, Krieg AH. Current concepts of leg lengthening. *J Child Orthop.* 2012;6(2):89-104. doi: 10.1007/s11832-012-0391-5
- Popkov D, Lascombes P, Journeau P, Popkov A. Current approaches to flexible intramedullary nailing for bone lengthening in children. *J Child Orthop.* 2016;10(6):499-509. doi: 10.1007/s11832-016-0781-1

11. Shevtsov VI, Erofeev SA, Gorbach EN, Yemanov AA. Osteogenesis features for leg lengthening using automatic distractors with the rate by 3 mm for 180 times (experimental study). *Genij Ortopedii*. 2006;(1):10-16. (In Russ.)
12. Popkov A, Foster P, Gubin A, et al. The use of flexible intramedullary nails in limb lengthening. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14(9):741-753. doi: 10.1080/17434440.2017.1367284
13. Popkov DA, Popkov AV, Kononovich NA, et al. Experimental study of progressive tibial lengthening in dogs using the Ilizarov technique. Comparison with and without associated intramedullary K-wires. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014;100(7):809-814. doi: 10.1016/j.otsr.2014.06.021
14. *Standard Specification for Titanium and Titanium Alloy Bars and Billets* [Electronic resource]. doi: 10.1520/B0348_B0348M-21. Available at: https://www.astm.org/b0348_b0348m-21.html. Accessed Sept 28, 2023.
15. Rokkanen PU, Böstman O, Hirvensalo E, et al. Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology. *Biomaterials*. 2000;21(24):2607-13. doi: 10.1016/s0142-9612(00)00128-129
16. Gaiarsa GP, Dos Reis PR, Mattar R Jr, et al. Comparative study between osteosynthesis in conventional and bioabsorbable implants in ankle fractures. *Acta Ortop Bras*. 2015;23(5):263-267. doi: 10.1590/1413-785220152305121124
17. Kuru T, Mutlu I, Bilge A, et al. Biomechanical Comparison of Headless Compression Screws, Kirschner Wires and Bioabsorbable Pins in Distal Oblique Metatarsal Osteotomy for Correction of Hallux Valgus. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2022;1-21. doi: 10.7547/21-204
18. Popkov AV, Kulbakin DE, Popkov DA, et al. Solution blow spinning of PLLA/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomed Mater*. 2021;16(5). doi: 10.1088/1748-605X/ac11ca
19. Su Y, Nan G. Treatment of medial humeral epicondyle fractures in children using absorbable self-reinforced polylactide pins. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(17):e19861. doi: 10.1097/MD.00000000000019861
20. Bahraminasab M, Doostmohammadi N, Talebi A, et al. 3D printed polylactic acid/gelatin-nano-hydroxyapatite/platelet-rich plasma scaffold for critical-sized skull defect regeneration. *Biomed Eng Online*. 2022;21(1):86. doi: 10.1186/s12938-022-01056-w
21. Ghayor C, Bhattacharya I, Guerrero J, et al. 3D-Printed HA-Based Scaffolds for Bone Regeneration: Microporosity, Osteoconduction and Osteoclastic Resorption. *Materials (Basel)*. 2022;15(4):1433. doi: 10.3390/ma15041433
22. Sanders J, Goldstein RY. Open Reduction and Pin Fixation of Pediatric Lateral Humeral Condylar Fractures. *JBJS Essent Surg Tech*. 2020;10(4):e19.00066. doi: 10.2106/JBJS.ST.19.00066
23. Popkov A, Aranovich A, Antonov A, et al. Lower limb lengthening and deformity correction in polyostotic fibrous dysplasia using external fixation and flexible intramedullary nailing. *J Orthop*. 2020;21:192-198. doi: 10.1016/j.jor.2020.03.014

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

Information about authors:

1. Arnold V. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>;
2. Evgenii S. Gorbach – postgraduate student, gorbach.evg@mail.ru;
3. Ulvi F. Mamedov – postgraduate student, ulvi.mamedof@gmail.com;
4. Roman V. Stepanov – radiotherapist, stepanovrv@list.ru.

Информация об авторах:

1. Арнольд Васильевич Попков – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>;
2. Евгений Сергеевич Горбач – аспирант, gorbach.evg@mail.ru;
3. Улви Фаиг оглы Мамедов – аспирант, ulvi.mamedof@gmail.com;
4. Роман Викторович Степанов – врач-радиотерапевт, Stepanovrv@list.ru.

Contribution of the authors:

Popkov A.V. – Conceptualization, Writing - Review & Editin.
 Gorbach E.S. – Methodology.
 Mamedov U.F. – Visualization.
 Stepanov R.V. – Formal analysis, Investigation.

Вклад авторов:

Попков А.В. – концептуализация, написание – обзор и редактирование.
 Горбач Е.С. – методика.
 Мамедов У.Ф. – визуализация.
 Степанов Р.В. – формальный анализ, исследование.



Original article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-650-655>**Aneurysmal bone cyst of the medial cuneiform bone:
a case report of a new surgical approach and literature review**Sergey S. Leonchuk^{1✉}, Tiwari Punit²¹ Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation² Maharishi Markandeshwar University of Health Sciences and Medical College, Kumarhatti, Solan, Himachal Pradesh, India**Corresponding author:** Sergey S. Leonchuk, leon4yk@mail.ru**Abstract**

Introduction An aneurysmal bone cyst (ABC) is a rare, non-neoplastic, destructive, hemorrhagic, and expansile lesion accounting for 1 % of all bone tumors. ABC of the foot is very rare. Patients with foot ABC usually complain of pain and swelling of the affected area. Radiographs and MRI may be helpful in the diagnosis of ABC. No single surgical procedure has gained wide acceptance in the treatment of foot ABC. **Purpose** To show new effective surgical approach in the treatment of patient with ABC of the medial cuneiform bone. **Material and methods** We present the case of a 47-year-old woman with a 10-months history of pain and swelling in her right foot. Postoperative histopathological evaluation of resected tissues confirmed the diagnosis of ABC. An en bloc resection (total extraction of the remnant of the medial cuneiform bone) was performed and the defect was replaced with a fibular bone graft from the right leg. Allograft (Bio-Ost®) was placed along the autograft. Tibialis anterior tendon was attached to the fibular bone graft. We performed fixation of the foot and ankle using the Ilizarov original apparatus for prevention of bone graft instability and opportunity for early weight-bearing on the operated foot. **Results** The postoperative period was uncomplicated with complete healing of the bone defect without recurrence after 12 months of observation. AOFAS score increased significantly from 34 points preoperatively to 92 at 1-year follow-up. **Discussion** The optimal treatment of this lesion is still under discussion. Different treatment modalities have been described in the literature: wide resection, curettage with or without adjuvants, arterial embolization, intralesional sclerotherapy. Biological reconstruction using bone graft seems to be the best option, but fractures and nonunion are common complications of bone grafting. **Conclusion** The combination of Ilizarov external fixation and bone grafting provided favorable conditions for the healing of foot bone defect due to ABC without complications, allowed mobility and early weight-bearing of the patient. Recurrence was not detected radiologically. Harvesting of the fibular bone graft did not affect the position of the foot and its movements. Our surgical approach should be considered as a treatment option in similar cases.

Keywords: Aneurysmal bone cyst, Foot, Ilizarov, bone graft; external fixation, allograft, medial cuneiform bone**For citation:** Leonchuk S.S., Punit T. Aneurysmal bone cyst of the medial cuneiform bone: a case report of a new surgical approach and literature review. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):650-655. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-650-655**Научная статья**

УДК 617.586-006.03-089.227.844(048.8)

**Аневризмальная киста медиальной клиновидной кости:
клинический случай нового хирургического подхода и обзор литературы**Сергей Сергеевич Леончук^{1✉}, Tiwari Punit²¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия² Maharishi Markandeshwar University of Health Sciences and Medical College, Kumarhatti, Solan, Himachal Pradesh, India**Автор, ответственный за переписку:** Сергей Сергеевич Леончук, leon4yk@mail.ru**Аннотация**

Введение. Аневризмальная костная киста (АКК) – редкое не неопластическое, деструктивное, геморрагическое и экспансивное поражение, составляющее 1 % от всех опухолей костей. АКК стопы встречается очень редко. Пациенты с АКК стопы обычно жалуются на боль и отек пораженной области. В диагностике АКК могут помочь рентгенография и МРТ. Ни одно хирургическое вмешательство не получило широкого признания при лечении АКК стопы. **Цель.** Представить новый эффективный хирургический подход в лечении пациента с АКК медиальной клиновидной кости. **Материалы и методы.** Мы представляем случай 47-летней женщины с 10-месячной историей боли и отека в правой стопе. Послеоперационная гистопатологическая оценка резецированных тканей подтвердила диагноз АКК. Была выполнена блоковая резекция (полное удаление остатка медиальной клиновидной кости), дефект был замещен трансплантатом из малоберцовой кости правой голени. Аллотрансплантат ("Bio-Ost"®) укладывался вдоль аутооттрансплантата. Сухожилие передней большеберцовой мышцы прикрепляли к трансплантату малоберцовой кости. Для профилактики нестабильности костного трансплантата и возможности ранней нагрузки на оперированную стопу выполняли фиксацию стопы и голеностопного сустава с помощью оригинального аппарата Илизарова. **Результаты.** Послеоперационный период протекал без осложнений с полным заживлением костного дефекта без рецидива через 12 месяцев наблюдения. Оценка по шкале AOFAS значительно увеличилась с 34 баллов до операции до 92 баллов на контрольном осмотре через 1 год. **Обсуждение.** В литературе описаны различные методы лечения: широкая резекция, кюретаж с адьювантами или без них, эмболизация артерий, склеротерапия образования. Биологическая реконструкция с использованием костного трансплантата представляется наилучшим вариантом, однако переломы и несращение являются частыми осложнениями костной пластики. **Заключение.** Применение комбинации внешней фиксации по Илизарову и костной пластики позволило создать благоприятные условия для заживления костного дефекта стопы при АКК без осложнений, сохранить пациенту подвижность и раннюю осевую нагрузку. Рецидив рентгенологически не определялся. Забор костного трансплантата из малоберцовой кости не повлиял на положение и подвижность пролеченной стопы. Наш хирургический подход следует рассматривать как вариант лечения в аналогичных случаях. **Ключевые слова:** аневризмальная костная киста, стопа, Илизаров, костный трансплантат, внешняя фиксация, аллотрансплантат, медиальная клиновидная кость

Для цитирования: Леончук С.С., Punit T. Аневризмальная киста медиальной клиновидной кости: клинический случай нового хирургического подхода и обзор литературы. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):650-655. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-650-655. EDN: UFIEDR.**INTRODUCTION**

An aneurysmal bone cyst (ABC) is a rare, non-neoplastic, destructive, hemorrhagic, and expansile lesion accounting for 1 % of all bone tumors [1]. The etiology of this pathology is unknown, although it is

now commonly accepted that benign bone cysts are caused by trauma or local circulatory disturbance, which results in an increase in venous pressure and the development of enlarged and dilated vascular components within

the affected bone [2, 3]. Overall, ABC is diagnosed more commonly in the second decade of life and is more common in females than in males [4].

Midfoot ABC is very rare. Patients with foot ABC usually complain of pain and swelling in the affected area. Radiograph and magnetic resonance imaging (MRI) may be helpful in the diagnosis of ABC. A radiograph of the patient's foot demonstrates a lytic lesion in the medial cuneiform and MRI shows cystic formations with typical fluid-fluid levels due to blood sedimentation. A histopathological examination is needed to evaluate the ABC.

The differential diagnosis associated with ABC includes giant cell tumor, giant cell reparative granuloma, Brown tumor arising from hyperparathyroidism, chondroblastoma, or telangiectatic osteosarcoma [1, 3, 5, 6].

Several classifications of ABC have been proposed based on natural history, activity, and morphological features [7-10]. There is a very useful classification of ABC

according to Capanna et al [7], which is based primarily on the extent and size of the cyst and its proximity to the cortex and soft tissues, described five morphological subgroups (types) and three distinct stages.

No single surgical procedure has gained wide acceptance in the treatment of foot ABC. The predominant therapy for ABCs is an intralesional resection performing curettage with the use of adjuvants [11]. A wide resection, especially in the foot, is not easy to achieve and can cause complications depending on the dimension of the operation and the localization [11]. Medial cuneiform bone is an important cornerstone for medial arch continuity, structural integrity, and pathological fracture risks are the conditions that should be considered in the treatment of foot ABC [12].

Purpose: to show a new effective surgical approach to the treatment of patient with ABC of the medial cuneiform bone.

MATERIALS AND METHODS

We present a clinical case of aneurysmal bone cyst of the medial cuneiform bone in an adult woman with a 10-month history of pain and swelling of her right foot and the long-term result of using Ilizarov external fixation and bone grafting.

A female patient, 47 years old, was admitted to the Ilizarov Center with complaints of pain and swelling in her right foot (Fig. 1, a). The patient had a 10-month history of complaints and was treated conservatively without any relief. Pain and swelling in right foot were increasing in the last 3 months. The patient lived in the countryside and had no history of significant personal, ethnic, demographic, or life incidents. There was no history of trauma. No allergies were reported. Blood analysis and urine analysis were normal. Electrocardiogram, chest X-ray, and arterial blood gas were also normal. Functional condition according to the American Orthopedic Foot and Ankle Society (AOFAS) was 34 points preoperatively with a full range of ankle joint motion.

Radiographs and CT showed a lytic lesion in the medial cuneiform with subtotal bone defect (Fig. 1, b). MRI revealed a well-defined lesion with multiple thin septations and typical fluid-fluid levels due to blood sedimentation (Fig. 2).

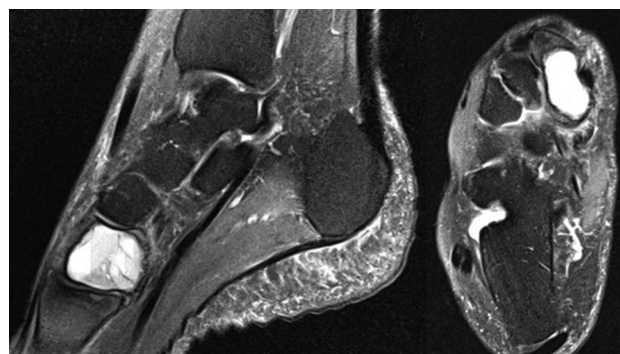


Fig. 2. MRI scans of the right foot showing a multiloculated expansile lytic lesion with multiple thin septations and typical fluid-fluid levels due to blood sedimentation

According to Capanna et al. classification, the ABC was type I (centrally located lesions that are well contained with no outline or slightly expanded) in the active stage.

Intraoperative biopsy aspirate was haemorrhagic; postoperative histopathological evaluation of resected tissues confirmed the diagnosis of ABC (Fig. 3).

Firstly, we applied the Ilizarov original frame on the right leg and foot with universal hinges (Fig. 4). At the level of the middle third of the lower leg, one wire and one half-pin were drilled, and in the lower third three wires were inserted (one was an olive wire through both bones); three wires were passed through the forefoot. We applied two full rings in the tibia and two half-rings in the forefoot.

In the 2nd step, we produced a medial longitudinal incision in the midfoot area. We cut the tibialis anterior tendon at its insertion and tagged its end with sutures. En bloc resection of the lesion (extraction of the remnant of medial cuneiform bone) was performed (Fig. 5, a, b, c). A fibular bone graft was harvested from the lower third of the right leg and the graft, about 4 cm long, was placed while preserving the medial arch of the foot (Fig. 5 d). The fibular bone graft was slightly tapered on both ends with about 3 mm bevelled edges and shaped so as to lock and fill in the defect between the first metatarsal and navicular bones. A prepared allograft (Bio-Ost®) was placed along the autograft (Fig. 5, e). The hole was drilled through the fibular bone graft and the tibialis anterior tendon was attached to it (Fig. 5, f).



Fig. 1. Before surgery: a – photo; b – X-ray pictures in anterior-posterior (AP) and lateral views (demonstrating an osteolytic lesion of the medial cuneiform)

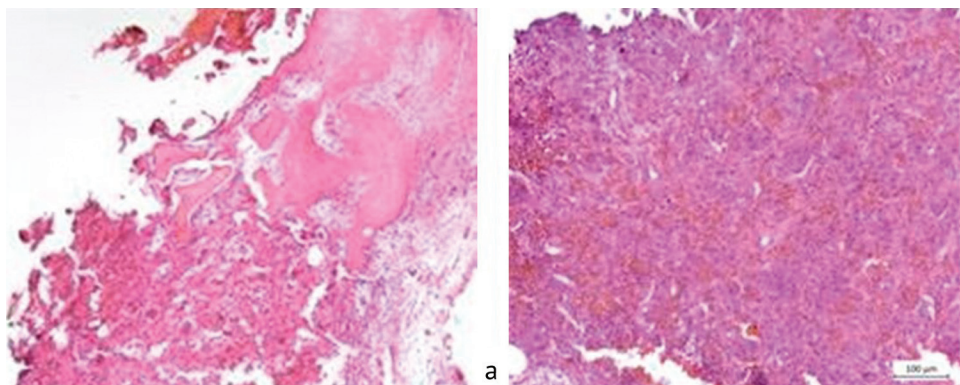


Fig. 3. HE-stained sections of resected tissues (histopathological evaluation): a – lamellae surrounded with congestion of small blood vessels, and blood-filled cystic spaces separated by fibrous septae ($\times 40$); b – multiply of osteoblast proliferation, fibrous connective tissue and multinucleated giant cell proliferation ($\times 100$). HE – hematoxylin-eosin



Fig. 4. Photo of the right leg and foot after partial Ilizarov frame assembly and medial longitudinal incision in the midfoot

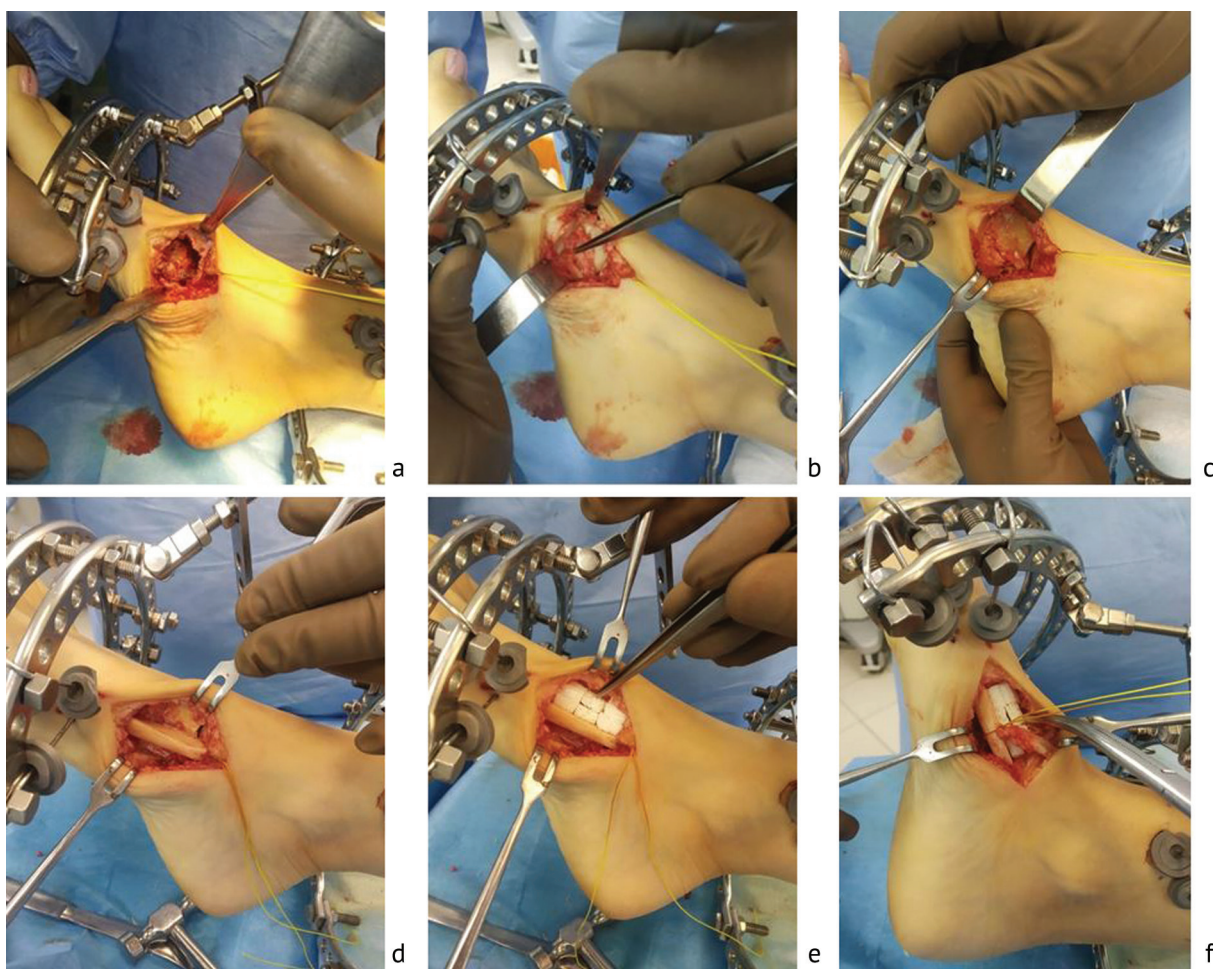


Fig. 5. Photos during the operation steps: a – view of the lytic bone process; b – zone of the defect after resection of the lesion; c – the size of the defect after resection of articular surfaces of 1st metatarsal, central cuneiform, and navicular bones; d – fibular bone graft shaped to fill the defect between the first metatarsal, central cuneiform, and navicular bones; e – placement of the allograft (Bio-Ost®) along the autograft; f – attaching the tibialis anterior tendon to the fibular bone graft

In the next step, we added two olive wires through the hindfoot (calcaneus) and one olive wire through the navicular bone (Fig. 6). The final Ilizarov frame consisted of two full rings in the leg, two half-rings in the forefoot and one half-ring in the hindfoot. Basic circular supports on the leg, forefoot, and hindfoot were connected by rods with hinges.

During the treatment, the patient was attended daily by a physiotherapist in our department. The patient

started walking gradually increasing weight-bearing on the right foot on the third day after surgery with or without crutches. Dressings after surgery were changed daily for 3 days, and then weekly. The patient was discharged for outpatient treatment after 8 days. The postoperative period was uncomplicated. The period of fixation of the right foot and ankle with the Ilizarov apparatus on was 56 days.

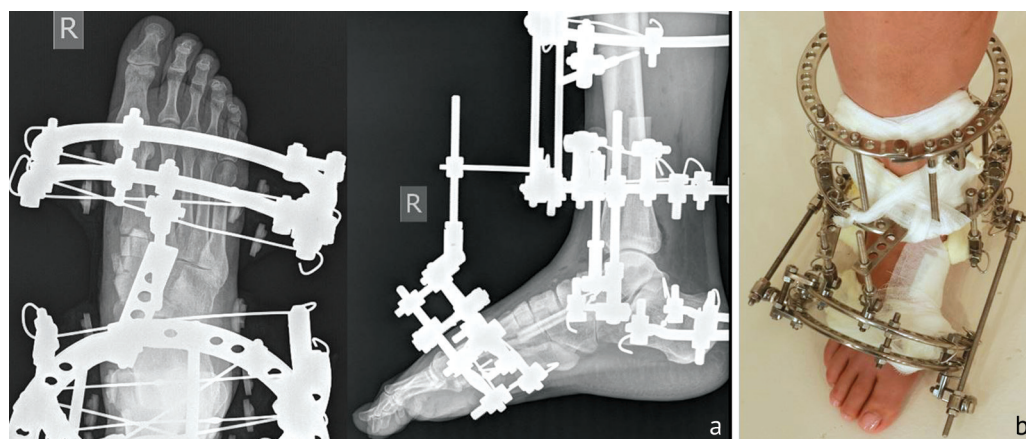


Fig. 6. Treatment:
a – X-rays in AP
and lateral views;
b – photo of the
right foot after
the operation

RESULTS

Our treatment approach enabled to create favorable conditions for the healing of the defect zone without complications (Fig. 7, 8). One year after the surgery, the patient was satisfied with the result of treatment that provided free painless weight-bearing (Fig. 9). Recurrence was not detected radiologically.

AOFAF score increased significantly from 34 points preoperatively to 92 postoperatively. The ankle range of motion recovered. The muscle strength of the tibialis anterior muscle was assessed as 5 points. Harvesting of the fibular bone graft did not affect the foot position and movements.



Fig. 7. X-ray pictures of the patient's foot after Ilizarov frame removal (56 days after surgery)



Fig. 8. X-ray pictures of the patient's foot in AP and lateral views 90 days after surgery



Fig. 9. A year after surgery: a – photos; b – X-ray picture in AP view

DISCUSSION

ABC is a lytic and benign but locally aggressive pseudotumor lesion. This pathology is found in long bones (tibia, femur, pelvis, or humerus) [3].

In the general population, the ABC is more frequent in children and young individuals, is diagnosed more commonly in the second decade of life, and has a male-to-female ratio of 1:1.16 [4]. ABC of the cuneiform foot bones is extremely rare [12]. CT and MRI scans may be helpful in the diagnosis of this lesion.

The optimal treatment of this lesion is still under discussion [11]. Different treatment modalities have been described in the literature: wide resection, intralesional resection such as curettage with or without adjuvants, arterial embolization, intralesional sclerotherapy using polidocanol or the systemic application of denosumab [14].

Due to the rarity of ABC of the foot, only case reports on the surgical treatment were published [1, 5, 6, 12, 15–17]. One study describes a case series treated by percutaneous instillation of polidocanol or intralesional curettage [11].

Once the cyst is removed, the cavity can be packed with either bone-graft, bone cement or other alternatives [16]. At present, biological reconstruction using bone graft seems to be the best option [16].

The adjuvant treatments such as argon beam coagulation, phenol, cryosurgery, and cement have complications such as postoperative fracture, skin necrosis/wound infection, and delayed bone healing [12]. In addition, treatment alternatives such as adjuvant radiotherapy, arterial embolization, and sclerotherapy do not contribute to the structural integrity of the bone and there could be recurrence too [12, 15, 18]. Inadvertent arterial embolization can have devastating effects, and its indications should be scrutinized accordingly [18].

The most preferred treatment option for most ABCs of the foot is curettage with bone grafting. But in our opinion, wide excision (en-block resection) of the lesion like in our ABC case might be preferable with the least chance of recurrence.

The medial cuneiform is an important cornerstone for medial arch continuity and structural integrity, and the risk of a pathological fracture should be considered in the treatment of ABC [12]. Restoring the structure and functions of the midfoot following resection is a challenging task because of its complex anatomy; the tibialis anterior tendon needs to be reattached to avoid functional disability [5]. Fractures and nonunion are common complications of bone grafting [16]. The application of fibular grafts in the reconstruction of bone defects caused by trauma, osteomyelitis, or tumor resection is an effective treatment option [19]. The use of the Ilizarov apparatus showed its effectiveness in the challenges of foot surgery [20, 21]. Due to these reasons, we decided to use

a combination technique of Ilizarov external fixation and bone grafting providing an opportunity to start early weight-bearing instead of screw or plate fixation.

Kumar et al used K-wires to secure the graft in position after the excision of an ABC lesion of the medial cuneiform [5]. Bingol et al described compression screw fixation in the case of medial cuneiform ABC [12]. In our case, we used the Ilizarov original frame. This technique has not been published earlier in literature.

High recurrence rate was reported for ABC [3, 11], the incidence might be 10 percent and higher [11, 22, 23]. Deventer et al showed a local recurrence in 60 % of the curettage subgroup of patients and the disease after sequential instillations of polidocanol in the instillation subgroup persisted in 40 % [11]. It is important to note that no patient, out of the total five treated with polidocanol, could be managed with a single injection alone. The authors concluded that the less invasive character of the instillation justifies it as primary attempt of therapy.

Chowdhry described a local recurrence rate of 21 % after intralesional curettage in 14 patients with foot ABC [22].

Mankin et al in their review of 150 ABC cases treated with curettage and packing with bone grafting or polymethylmethacrylate, found a recurrence rate of 22 % [23].

Garg et al [24] and Dormans et al [25] described a reduction of local recurrence by the use of a high speed burr, phenol, and intralesional curettage of primary ABC in children and adolescents.

Complications associated with transosseous osteosynthesis and external fixation in foot and ankle surgery were reported by many authors [26, 27]. No complications related to vessels and nerves, and wire/pin-site infection were observed during and after our treatment, using Ilizarov external fixation.

Harvesting of the fibular bone graft might result in complications, including painful neuromas, vascular injury, long-lasting ankle pain, nerve injury, and ankle instability [19]. In our clinical case, harvesting of the fibular bone graft did not affect position and movements of the treated foot, did not cause pain and neurological problems.

The procedure of tibialis anterior tendon transfer can have complications such as re-rupture, loss of strength, instability by walking, gait disturbance with forefoot drop, and weak dorsiflexion of the ankle [12]. In our ABC case of an adult patient, we applied the Ilizarov original apparatus to create favorable conditions for healing the foot bone defect and reattached the tibialis anterior tendon with stable fixation and the possibility of early weight-bearing. The patient maintained a full range of motion in the ankle joint without pain and excellent muscle strength of the tibialis anterior at the final follow-up.

CONCLUSION

The combination of Ilizarov external fixation and bone grafting provided favorable conditions for the healing of foot bone defect due to ABC without any complications,

patient's mobility and early weight-bearing. Our approach in the management of foot ABC should be considered as a treatment option in similar cases.

Conflict of interest All authors declare no conflict of interest.

Funding The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Ethics approval The study was performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (revised in October 2013) and was approved by the ethics committee of the Ilizarov Center.

Informed consent The patient has provided informed consent for the case report to be published.

REFERENCES

- Shang J, Guo R, Zhan P, et al. Aneurysmal bone cyst of the metatarsal: A case report. *Oncol Lett.* 2016;12(4):2769-2771. doi: 10.3892/ol.2016.5007
- Biesecker JL, Marcove RC, Huvos AG, Miké V. Aneurysmal bone cysts. A clinicopathologic study of 66 cases. *Cancer.* 1970;26(3):615-625. doi: 10.1002/1097-0142(197009)26:3<615::aid-cnrcr2820260319>3.0.co;2-i
- Restrepo R, Zahrah D, Pelaez L, et al. Update on aneurysmal bone cyst: pathophysiology, histology, imaging and treatment. *Pediatr Radiol.* 2022;52(9):1601-1614. doi: 10.1007/s00247-022-05396-6
- Leithner A, Windhager R, Lang S, et al. Aneurysmal bone cyst. A population based epidemiologic study and literature review. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(363):176-179.
- Kumar VS, Jalan D, Khan SA, Mridha AR. Aneurysmal bone cyst of medial cuneiform and a novel surgical technique for mid-foot reconstruction. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2013201709. doi: 10.1136/bcr-2013-201709
- Iltar S, Alemdaroglu KB, Karalezli N, et al. A case of an aneurysmal bone cyst of a metatarsal: review of the differential diagnosis and treatment options. *J Foot Ankle Surg.* 2009;48(1):74-79. doi: 10.1053/j.jfas.2008.10.001
- Capanna R, Bettelli G, Biagini R, et al. Aneurysmal cysts of long bones. *Ital J Orthop Traumatol.* 1985;11(4):409-417.
- Campanacci M, Capanna R, Picci P. Unicameral and aneurysmal bone cysts. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(204):25-36.
- Dabska M, Buraczewski J. Aneurysmal bone cyst. Pathology, clinical course and radiologic appearances. *Cancer.* 1969;23(2):371-89. doi: 10.1002/1097-0142(196902)23:2<371::aid-cnrcr2820230213>3.0.co;2-2
- Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(204):9-24.
- Deventer N, Toporowski G, Gosheger G, et al. Aneurysmal bone cyst of the foot: A series of 10 cases. *Foot Ankle Surg.* 2022;28(2):276-280. doi: 10.1016/j.fas.2021.03.002
- Bingol O, Ozdemir G, Yasar NE, Devci A. Aneurysmal Bone Cyst of the Medial Cuneiform: A Case Report. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2021;111(1):Article_12. doi: 10.7547/20-011
- Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, et al. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int.* 1994;15(7):349-353. doi: 10.1177/10711007940150070
- Tsagozis P, Brosjö O. Current Strategies for the Treatment of Aneurysmal Bone Cysts. *Orthop Rev (Pavia).* 2015;7(4):6182. doi: 10.4081/or.2015.6182
- Günay B, Ustabasıoğlu FE, Çiftçiler M, et al. Local Recurrence of Metatarsal Aneurysmal Bone Cyst after Percutaneous Sclerotherapy. *Balkan Med J.* 2022;39(6):448-449. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-9-104
- Lui TH. Endoscopically and Fluoroscopically Assisted Curettage and Bone Grafting of the Navicular Bone Cyst. *Arthrosc Tech.* 2016;5(6):e1221-e1227. doi: 10.1016/j.eats.2016.07.016
- Tripathy S, Varghese P, Panigrahi S, Karanived Puthiyapura L. Medial malleolar osteotomy for intralesional curettage and bone grafting of primary aneurysmal bone cyst of the talus. *BMJ Case Rep.* 2021;14(5):e242452. doi: 10.1136/bcr-2021-242452
- Park HY, Yang SK, Sheppard WL, et al. Current management of aneurysmal bone cysts. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2016;9(4):435-444. doi: 10.1007/s12178-016-9371-6
- Liu S, Tao S, Tan J, et al. Long-term follow-up of fibular graft for the reconstruction of bone defects. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(40):e12605. doi: 10.1097/MD.00000000000012605
- Leonchuk SS, Neretin AS, Blanchard AJ. Cleft foot: A case report and review of literature. *World J Orthop.* 2020;11(2):129-136. doi: 10.5312/wjo.v11.i2.129
- Lascombes P, Popkov DA, Leonchuk SS. Reconstructive surgery in recurrent deformity (clubfoot relapse). *Genij Ortopedii,* 2021;27(4):435-440. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-4-435-440
- Chowdhry M, Chandrasekar CR, Mohammed R, Grimer RJ. Curettage of aneurysmal bone cysts of the feet. *Foot Ankle Int.* 2010;31(2):131-135. doi: 10.3113/FAI.2010.0131
- Mankin HJ, Hornicek FJ, Ortiz-Cruz E, ET AL. Aneurysmal bone cyst: a review of 150 patients. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6756-6762. doi: 10.1200/JCO.2005.15.255
- Garg S, Mehta S, Dormans JP. Modern surgical treatment of primary aneurysmal bone cyst of the spine in children and adolescents. *J Pediatr Orthop.* 2005;25(3):387-392. doi: 10.1097/01.bpo.0000152910.16045.ee
- Dormans JP, Hanna BG, Johnston DR, Khurana JS. Surgical treatment and recurrence rate of aneurysmal bone cysts in children. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(421):205-211. doi: 10.1097/01.blo.0000126336.46604.e1
- Dayton P, Feilmeier M, Thompson M, ET AL. Comparison of Complications for Internal and External Fixation for Charcot Reconstruction: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg.* 2015;54(6):1072-5. doi: 10.1053/j.jfas.2015.06.003
- Dabash S, Potter E, Catlett G, McGarvey W. Taylor Spatial Frame in Treatment of Equinus Deformity. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2020;15(1):28-33. doi: 10.5005/jp-journals-10080-1452

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

Information about the authors:

- Sergey S. Leonchuk – MD, PhD, Head of Department, leon4yk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0883-9663>;
- Tiwari Punit – MS (Orthopaedics), Associate Professor, punit_tiwari28@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-4174-8344>.

Информация об авторах:

- Сергей Сергеевич Леончук – кандидат медицинских наук, заведующий отделением, leon4yk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0883-9663>;
- Tiwari Punit – магистр ортопедии, доцент, punit_tiwari28@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-4174-8344>.

Contribution of the authors:

Leonchuk S.S. – preparation, creation and/or presentation of the published work, specifically writing the initial draft (including substantive translation); preparation, creation and/or presentation of the published work, specifically visualization/ data presentation.

Punit T. – preparation, creation and/or presentation of the published work by those from the original research group, specifically critical review, commentary or revision – including pre-or postpublication stages.

Вклад авторов:

Леончук С.С. – подготовка и написание первоначального проекта (черновика) работы; подготовка, создание и представление работы к публикации, в частности, визуализация/презентация данных.

Punit T. – внесение корректировки в первоначальный вариант, подготовка работы к публикации.



Review article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-656-661>

Mechanical stimulation of distraction regenerate. Mini-review of current concepts

Alexander Cherkashin

Texas Scottish Rite Hospital for Children, Dallas, Texas, United States of America, alex.cherkashin@tsrh.org,
<https://orcid.org/0000-0002-0422-9158>

Abstract

Introduction One of the key limitations of distraction osteogenesis (DO) is the absence or delayed formation of a callus in the distraction gap, which can ultimately prolong the duration of treatment. **Purpose** Multiple modalities of distraction regenerate (DR) stimulation are reviewed, with a focus on modulation of the mechanical environment required for DR formation and maturation. **Methods** Preparing the review, the scientific platforms such as PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI were used for information searching. Search words or word combinations were mechanical bone union stimulation; axial dynamization, distraction regenerate. **Results** Recent advances in mechanobiology prove the effectiveness of axial loading and mechanical stimulation during fracture healing. Further investigation is still required to develop the proper protocols and applications for invasive and non-invasive stimulation of the DR. Understanding the role of dynamization as a mechanical stimulation method is impossible without a consensus on the use of the terms and protocols involved. **Discussion** We propose to define Axial Dynamization as the ability to provide axial load at the bone regeneration site with minimal translation and bending strain. Axial Dynamization works and is most likely achieved through multiple mechanisms: direct stimulation of the tissues by axial cyclic strain and elimination of translation forces at the DR site by reducing the effects of the cantilever bending of the pins. **Conclusion** Axial Dynamization, along with other non-invasive methods of mechanical DR stimulation, should become a default component of limb-lengthening protocols.

Keywords: bone regeneration, mechanical stimulation, axial dynamization

For citation: Cherkashin A. Mechanical stimulation of distraction regenerate. Mini review of current concepts. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):656-661. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-656-661

Обзорная статья

УДК 616.71-003.93:615.81(048.8)

Механические способы стимуляции дистракционного регенерата: мини-обзор современных концепций

Александр Черкашин

Texas Scottish Rite Hospital for Children, Dallas, Texas, United States of America, alex.cherkashin@tsrh.org,
<https://orcid.org/0000-0002-0422-9158>

Аннотация

Введение. Серьезным ограничением применения дистракционного остеогенеза является риск отсутствия или задержки формирования дистракционного регенерата, что ведет к значительному увеличению сроков лечения аппаратом внешней фиксации. **Цель.** Рассмотреть различные способы стимуляции дистракционного регенерата (ДР) с акцентом на модуляцию механической среды, необходимой для формирования и созревания ДР. **Материалы и методы.** При подготовке обзора для поиска информации использованы научные платформы PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI. Поисковыми словами и словосочетаниями были: mechanical bone union stimulation, axial dynamization, distraction regenerate. **Результаты.** Последние достижения в области механобиологии доказывают эффективность осевой нагрузки и механической стимуляции образования костной мозоли при сращении переломов. Дальнейшие исследования требуют разработки надлежащих протоколов и способов применения инвазивной и неинвазивной стимуляции ДР. Понимание роли динамизации как метода механической стимуляции невозможно без консенсуса по использованию терминов и протоколов. **Обсуждение.** Мы предлагаем определять осевую динамизацию как возможность обеспечения осевой нагрузки на костный регенерат с минимальным смещением по ширине или изгибающими усилиями. Осевая динамизация может осуществляться через непосредственную стимуляцию регенерата осевыми циклическими нагрузками и исключением изгибающих и смещающих усилий. **Заключение.** Осевая динамизация наряду с другими неинвазивными методами механической стимуляции дистракционного регенерата должна стать стандартным компонентом протоколов удлинения конечностей.

Ключевые слова: костная регенерация, механическая стимуляция, осевая динамизация

Для цитирования: Черкашин А. Механические способы стимуляции дистракционного регенерата: мини-обзор современных концепций. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):656-661. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-656-661. EDN: MOXATQ.

INTRODUCTION

Introduced by G.A. Ilizarov, the principles of distraction osteogenesis (DO) are now used to lengthen and reconstruct limbs to help treat multiple orthopedic conditions, both congenital and acquired [1-3]. However, several challenges remain during its clinical application, including long treatment duration. Extended time in an external fixator exponentially increases the risk of complications [3-8]. Due to long treatment time spent in a frame, "patients may have non-surgical problems, such as social, domestic, educational, and psychological problems, as well as problems that may be cared for by the nursing and physiotherapy staff" [9]. Treatment is often long because the distraction regenerate

(DR) must mature enough to withstand weight-bearing. The process is often further prolonged due to delayed consolidation and/or the development of pathologic distraction regenerate [10, 11].

In an effort to decrease fixation time, multiple research efforts are currently focused on stimulating DR maturation utilizing different methods. Proposed solutions include biological stimulation of the regenerate, pharmacological stimulation, physical stimulation, and any combination of the above (Table 1). All these solutions can be performed using invasive (through various surgical interventions) and non-invasive approaches.

Table 1

Various modalities to stimulate distraction regenerate

Distraction Regenerate Stimulation		
Physical	Biological	Pharmacological
Mechanical [see below]	Grafts [12-14]	Vitamins [15-17]
Ultrasound [18-21]	Bone marrow and PRP [22, 23]	Biometals [24, 25]
Hyperbaric oxygen therapy [26, 27]	BMPs [28, 29]	Supplements [30, 31]
Electromagnetic [21, 32, 33]	Growth factors [34, 35]	Bisphosphonates [36-38]
Laser therapy [39, 40]	Cell therapy [41-43]	

Mechanical stimulation is the foundation of the entire DO process. During the distraction phase of limb lengthening, tension stress affects all tissues inside and surrounding the distraction gap [44]. The mechanobiological phenomena of DR formation during the DO process essentially prolong the body's evolutionary-developed mechanism of fracture healing, where tension stress stimulates connective tissue proliferation, cell differentiation, and angiogenesis. Both angiogenesis and a proper mechanical environment are necessary for successful bone regeneration during DO [45, 46]. As the distraction forces are seized, bone resorption and remodeling take place to convert DR into a mature bone structure that is capable of bearing a physical load [47]. Known as the consolidation stage,

this is the longest phase in the DO process, where different mechanical DR stimulation techniques are typically applied.

All known mechanical stimuli can be divided into invasive (surgical) and non-invasive techniques (Fig. 1).

Historically, mechanical stimulation techniques were applied following an abnormal formation of DR in an effort to fight the so-called delayed consolidation. However, there has recently been a shift towards a prophylactic application of mechanical stimulation to accelerate the consolidation and avoid delayed consolidation all together.

The goal of this work is to review the current methods of reducing treatment time during limb-lengthening procedures, with a particular interest on the use of mechanical stimulation to promote maturation of the distraction regenerate.

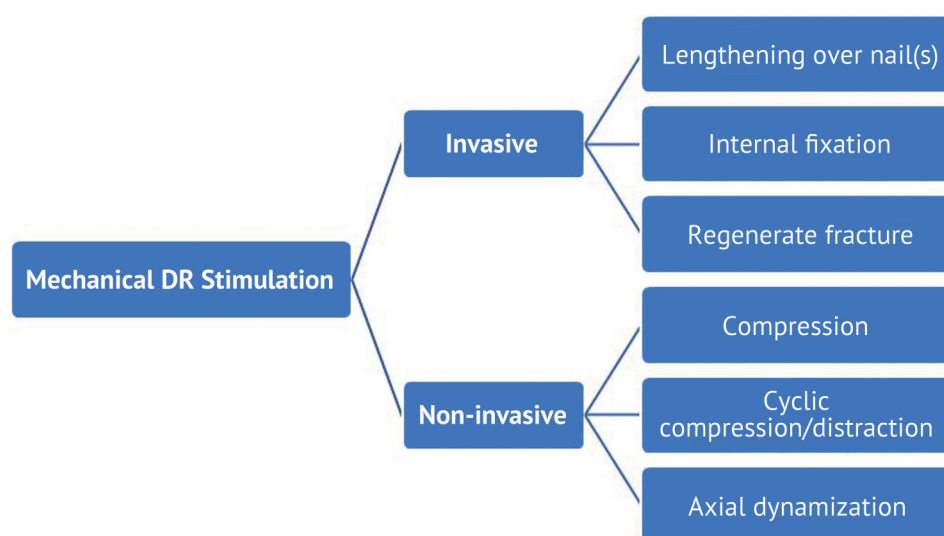


Fig. 1 Various techniques of mechanical stimulation of the distraction regenerate

MATERIAL AND METHODS

We summarize recently (no more than 30 years) published studies about definition, classification, indications and clinical application of methods for mechanical stimulation of bone healing in lengthening procedures. To prepare the review, we searched for information sources at the scientific platforms such

as Web of Science, PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI, as well as other published products (Elsevier, Springer) using search words or word constructions: bone lengthening, Ilizarov method, mechanical stimulation of bone healing, dynamization, external frame, clinical translation.

RESULTS AND DISCUSSION

Invasive (surgical) mechanical stimulation

Most surgical methods that involve a change to the mechanical environment are performed at the end of the consolidation stage as a response to delayed

consolidation problems. These techniques include plating or intramedullary fixation after lengthening [4]. In most cases, these techniques are considered desperate measures to avoid a regenerate fracture after frame

removal. Another desperate technique involving surgical stimulation of the pathologic distraction regenerate relies on performing a fracture through the DR site. The fracture helps re-stimulate fracture healing mechanisms, initiate additional angiogenesis, and re-introduce growth and biological stimuli supplied to the pathologic regenerate. A new development, introduced by Popkov et al. [48], uses a prophylactic placement of intramedullary devices during the initial surgery. This provides extra stability during distraction, as well as creates an environment to recruit additional biological factors for DR maturation. They also illustrated that the use of HA-coated implants increases the effect of DR stimulation [49].

Non-invasive mechanical modulation

Non-invasive mechanical stimulation can be performed in various ways: weight-bearing [46, 50], cyclic compression/distraction (accordion technique) [51-53], destabilization of the frame by releasing nuts on threaded rods, destabilization of the frame by removing fixation elements (wires and pins), and replacing threaded rods with dynamization devices.

Weight-bearing

Since the very first application of the Ilizarov circular fixator, lower limb lengthening has required at least partial weight-bearing as part of the process. Ilizarov listed weight-bearing as a categorically required part of leg lengthening [2]. There are multiple papers emphasizing the positive effect of lower extremity loading during DO treatment for DR maturation and remodeling. It is also the least costly method to mechanically stimulate the regenerate. The only consideration must be patient education and compliance, as a majority of non-invasive DR stimulation techniques rely on patient weight-bearing to be effective [50, 54].

Compression

Compression of the DR is often another desperate measure to solve poor regeneration. It is usually performed during the lengthening stage, when the distraction interzone does not progressively display signs of mineralization on X-rays, or at the consolidation stage, when there are no signs of improvement at the lengthening site [55, 56]. There are two important points to consider. First, patient preparation and education are necessary as the planned amount of lengthening may not be achieved. Second, the shape of the pathologic regenerate must be considered when a fully mineralized cortex on one side of the bone is present [57, 58]. This is commonly known as a regenerate cyst. The cyst prevents any ability to compress the DR and can ultimately cause the development of a deformity, either during compression or later following frame removal. Similar problems can arise from the premature mineralization of the fibula in cases of tibial lengthening. This occurs when the tibial regenerate lags behind, resulting in the fibula acting as a strut that shields the tibia from necessary axial loading. In these cases, early surgical intervention may salvage the lengthening by breaking through the thin mineralized band of regenerate or the prematurely consolidating fibula along with the use of various grafting techniques. An acute compression performed at the end of distraction phase with compression tension of 5.6 N/cm² is considered as optimal for bone healing stimulation [59].

Cyclic compression/distraction

Ilizarov was the first to suggest the use of alternating cycles of distraction and compression to improve the quality of bone formation in the distraction gap [2]. Under the optimal frame stability, patient's weight-bearing creates alternating distraction/compression (ADC) forces at the lengthening site as part of the DO process. Therefore, it is logical that the ADC forces created on a fixation device might further improve regeneration. This practice was later named as an accordion maneuver [53] and widely reported as a treatment for poor regenerate [51, 60-63]. Liu et al. [52] performed impressive animal studies to uncover the underlying mechanisms of ADC. The studies showed an improvement of bone formation during DO, suggesting that better outcomes may be achieved by moderately increasing the amplitude and slowing down the rate of the ADC technique [52].

Axial Dynamization

For many years, rigid fixation with internal or external devices was the paradigm of fracture treatment. However, recent advances in our understanding of bone healing and mechanotransduction suggest that systematically altering the construct's stiffness throughout different phases of healing improves regeneration [64-66]. Dynamization has recently become a buzz word in multiple DO publications; however, there are some problems regarding terminology and definitions. Multiple terms that describe DR dynamization are ill-defined and ambiguous at the present. Starting with dynamization itself – multiple publications currently describe different techniques of bone healing stimulation under the same term.

The term dynamization is described as “the transfer of a progressive load to the fracture site at a given point in the healing cycle” [67]. Nowadays, dynamization encompasses many different methods of altering the fixation of fractures as the bone heals [68], such as decreasing the external fixator's stiffness during the healing process by removing stabilizing elements [69]. A new concept of “reverse dynamization” was also recently introduced by Glatt et al., where frame destabilization is performed during the early stages of fracture healing (during the first week after the initial fixation) to produce a larger volume of newly formed callus. The frame instability is reversed to a more rigid fixation after 3-4 weeks to, in theory, encourage blood vessel growth within the callus. Reverse dynamization somewhat contradicts the original Ilizarov idea that frame stability plays an important role in bone healing [1, 2]. In contrast to the intramembranous ossification described by Ilizarov, reverse dynamization generates a large volume of bone callus, possibly through endochondral and transchondral types of ossification.

Many other vague terms are often used in conjunction with dynamization to describe the mechanical stimulation of the distraction regenerate, including but not limited to stable fixation, rigid fixation, and micromotion. First, the term micromotion should be avoided in scientific literature. The physiologic load of an external fixator typical configuration can lead to an axial displacement of bone fragments away beyond 3 mm [70]. This amount of fragment displacement cannot be described as micro [71]. Secondly, we propose that rigid fixation be

reserved to describe stabilization without any meaningful load on the bone healing site, essentially inhibiting the mechanobiological processes necessary for optimal bone regeneration as fixation is too rigid. In contrast, stable fixation of bone fragments minimizes the amount of shear and bending strains at the fracture or lengthening site, while still allowing for some axial loading to promote bone regeneration.

Dynamization should only describe and be used interchangeably with Axial Dynamization. We propose to define Axial Dynamization as the ability to provide axial load at the bone regeneration site with minimal translation and bending strain. Shear and bending strains are both undesirable forces, whereas axial loading and unloading promote regeneration [2]. However, it remains doubtful that most modern external fixator assemblies will be able to entirely eliminate all instances of bending strain [70]. The original fixator developed by Ilizarov incorporates built-in Axial Dynamization with the use of thin wires only, which act as a fixed beam bending when under a load. As a result, the frame provides some axial displacement of bone fragments during weight-bearing [72]. Extended use of half-pins in modern external fixators has increased frame rigidity and replaced fixed beam bending with cantilever bending, which ultimately creates undesirable bending and translation forces.

There are many other methods of altering fixation stability that should not be considered dynamization, including removing stabilizing elements of the fixation device, destabilizing connecting elements of the fixator, or removing some of the external fixation pins and wires. These methods would be better named as partial fixation removal or fixator destabilization.

When applying dynamization, simply untightening the nuts of the fixator connecting rods, will not provide the proper conditions to eliminate shear and bending strains. Instead, the best way to dynamize is with spring-loaded devices or elastic washers to provide axial loading

with a dampening effect. An example of such dynamization would involve mounting the original De Bastiani dynamization washer [67] or a spring-loaded device between the external fixator rings [70]. Use of such spring-loaded dynamization devices not only stimulates bone healing but also improves patient comfort, allowing better weight-bearing and indirectly improving the healing process [70].

Axial Dynamization works [73, 74] and is most likely achieved through multiple mechanisms: direct stimulation of tissues by axial cyclic strain and elimination of translation forces at the DR site by reducing the effects of the cantilever bending of the pins. However, it remains unclear when dynamization should be applied during limb lengthening. Frames are traditionally dynamized at the end of the consolidation period before the external fixator is removed. Nonetheless, we have started dynamizing frames earlier, at around 3–4 weeks after lengthening is complete. There is also an argument to initiate dynamization during the distraction period to mimic the effects of all-wire frames, which include properties of built-in dynamization as previously stated. Introducing dynamization during the early distraction period would likely result in a mechanical environment similar to the traditional all-wire fixator developed by Ilizarov and ultimately help develop better DR. However, it must be noted that dynamization also depends upon the patient putting weight on the treated extremity, which could be a challenge during the early stages of limb lengthening. Whereas late dynamization performed during the consolidation period would actually improve patient comfort by reducing the cantilever bending of the fixator pins and providing a dampening effect. This would allow for more weight-bearing and physiologic walking that will help stimulate DR maturation.

Advancements in automated distraction will possibly allow for a more frequent rhythm of distraction, plus the ability to use passive Axial Dynamization techniques alongside frequent patient-independent cycles of compression/distraction.

CONCLUSION

Mechanical stimulation is the most accessible and usually most affordable way to speed-up the mineralization of the distraction regenerate. Multiple publications prove the effectiveness of mechanical modulation techniques involved in DO for improving the conditions of bone healing. Non-invasive techniques of DR mechanical stimulation should become a default component of the limb-lengthening procedure, rather than reserved to rescue pathologic regeneration and delayed consolidation. Axial

Dynamization using spring-loaded or elastic devices proves effective in achieving cyclic axial loading, while minimizing shear and bending forces on the regenerate. There is a need for a consensus on the definitions and protocols that surround Axial Dynamization. Therefore, additional research is needed to develop the protocols and process of Axial Dynamization, which will most likely involve incorporating a combination of early and late dynamization techniques into the treatment of limb lengthening.

REFERENCES

1. Ilizarov GA. The principles of the Ilizarov method. *Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst.* 1988;48(1):1-11.
2. Ilizarov GA. Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;(250):8-26.
3. Birch JG, Samchukov ML. Use of the Ilizarov method to correct lower limb deformities in children and adolescents. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004;12(3):144-154. doi: 10.5435/00124635-200405000-00002
4. Sheridan GA, Fragomen AT, Rozbruch SR. Integrated Limb Lengthening Is Superior to Classical Limb Lengthening: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2020;4(6):e20.00054. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00054
5. Cherkashin AM, Samchukov ML, Birch JG, Da Cunha AL. Evaluation of complications of treatment of severe Blount's disease by circular external fixation using a novel classification scheme. *J Pediatr Orthop B.* 2015;24(2):123-130. doi: 10.1097/BPB.0000000000000138
6. Black SR, Kwon MS, Cherkashin AM, et al.. Lengthening in Congenital Femoral Deficiency: A Comparison of Circular External Fixation and a Motorized Intramedullary Nail. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(17):1432-1440. doi: 10.2106/JBJS.N.00932
7. Blum AL, BongioVanni JC, Morgan SJ, et al. Complications associated with distraction osteogenesis for infected nonunion of the femoral shaft in the presence of a bone defect: a retrospective series. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(4):565-570. doi: 10.1302/0301-620X.92B4.23475

8. Biz C, Crimi A, Fantoni I, et al. Functional outcome and complications after treatment of comminuted tibial fractures or deformities using Ilizarov bone transport: a single-center study at 15- to 30-year follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(11):1825-1833. doi: 10.1007/s00402-020-03562-9
9. Saleh M., Scott BW. The Complications of Leg Lengthening. In: De Bastiani, G., Apley, A.G., Goldberg, A. (eds) *Orthofix External Fixation in Trauma and Orthopaedics*. Springer, London; 2000:496-510. doi: 10.1007/978-1-4471-0691-3_47
10. Li R, Saleh M, Yang L, Coulton L. Radiographic classification of osteogenesis during bone distraction. *J Orthop Res.* 2006;24(3):339-347. doi: 10.1002/jor.20026
11. Sabharwal S. Enhancement of bone formation during distraction osteogenesis: pediatric applications. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011;19(2):101-111. doi: 10.5435/00124635-201102000-00005
12. Sangkaew C. Distraction osteogenesis for the treatment of post traumatic complications using a conventional external fixator. A novel technique. *Injury.* 2005;36(1):185-193. doi: 10.1016/j.injury.2004.04.012
13. Borzunov DY, Kolchin SN, Malkova TA. Role of the Ilizarov non-free bone plasty in the management of long bone defects and nonunion: Problems solved and unsolved. *World J Orthop.* 2020;11(6):304-318. doi: 10.5312/wjo.v11.i6.304
14. Hvid I, Horn J, Huhnstock S, Steen H. The biology of bone lengthening. *J Child Orthop.* 2016;10(6):487-492. doi: 10.1007/s11832-016-0780-2
15. Akçay H, Kuru K, Tatar B, Şimşek F. Vitamin E Promotes Bone Formation in a Distraction Osteogenesis Model. *J Craniofac Surg.* 2019;30(8):2315-2318. doi: 10.1097/SCS.00000000000005685
16. Kurklu M, Yildiz C, Kose O, et al. Effect of alpha-tocopherol on bone formation during distraction osteogenesis: a rabbit model. *J Orthop Traumatol.* 2011;12(3):153-8. doi: 10.1007/s10195-011-0145-z
17. Sax OC, Nequesha M, Rivera JC, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Adult Limb Lengthening and Deformity Correction Patients. *J Limb Lengthen Reconstr.* 2021;7(2):110-113. doi: 10.4103/jllr.jllr_4_21
18. Gebauer D, Correll J. Pulsed low-intensity ultrasound: a new salvage procedure for delayed unions and nonunions after leg lengthening in children. *J Pediatr Orthop.* 2005;25(6):750-754. doi: 10.1097/01.bpo.0000173245.12184.7e
19. Song MH, Kim TJ, Kang SH, Song HR. Low-intensity pulsed ultrasound enhances callus consolidation in distraction osteogenesis of the tibia by the technique of lengthening over the nail procedure. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):108. doi: 10.1186/s12891-019-2490-7
20. Harrison A, Alt V. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for stimulation of bone healing - A narrative review. *Injury.* 2021;52 Suppl 2:S91-S96. doi: 10.1016/j.injury.2021.05.002
21. Jauregui JJ, Ventimiglia AV, Grieco PW, et al. Regenerate bone stimulation following limb lengthening: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):407. doi: 10.1186/s12891-016-1259-5
22. Lee DH, Ryu KJ, Kim JW, et al. Bone marrow aspirate concentrate and platelet-rich plasma enhanced bone healing in distraction osteogenesis of the tibia. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(12):3789-9377. doi: 10.1007/s11999-014-3548-3
23. Karakayalı M, Alpay Y, Sarısözen B. Effect of platelet-rich plasma on bone regenerate consolidation in distraction osteogenesis: An experimental study in rabbits. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2022;56(1):8-13. doi: 10.5152/j.aott.2022.20443
24. Li Y, Pan Q, Xu J, et al. Overview of methods for enhancing bone regeneration in distraction osteogenesis: Potential roles of biomaterials. *J Orthop Translat.* 2021;27:110-118. doi: 10.1016/j.jot.2020.11.008
25. Glenske K, Donkiewicz P, Köwitsch A, et al. Applications of Metals for Bone Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):826. doi: 10.3390/ijms19030826
26. Eralp L, Ozkan K, Kocaoglu M, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on distraction osteogenesis. *Adv Ther.* 2007;24(2):326-32. doi: 10.1007/BF02849901
27. Wang IC, Wen-Neng Ueng S, Yuan LJ, et al. Early administration of hyperbaric oxygen therapy in distraction osteogenesis—a quantitative study in New Zealand rabbits. *J Trauma.* 2005;58(6):1230-1235. doi: 10.1097/01.ta.0000169872.38849.b0
28. Sailhan F, Gleyzolle B, Parot R, et al. Rh-BMP-2 in distraction osteogenesis: dose effect and premature consolidation. *Injury.* 2010;41(7):680-6. doi: 10.1016/j.injury.2009.10.010
29. Mizumoto Y, Moseley T, Drews M, et al. Acceleration of regenerate ossification during distraction osteogenesis with recombinant human bone morphogenetic protein-7. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A Suppl 3:124-30. doi: 10.2106/00004623-200300003-00019
30. Wei H, Zili L, Yuanli C, et al. Effect of icariin on bone formation during distraction osteogenesis in the rabbit mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(4):413-8. doi: 10.1016/j.ijom.2010.10.015
31. Bereket C, Özan F, Şener İ, et al. Propolis accelerates the consolidation phase in distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg.* 2014;25(5):1912-1916. doi: 10.1097/SCS.0000000000000946
32. Taylor KF, Inoue N, Rafiee B, et al. Effect of pulsed electromagnetic fields on maturation of regenerate bone in a rabbit limb lengthening model. *J Orthop Res.* 2006;24(1):2-10. doi: 10.1002/jor.20014
33. Yong Y, Ming ZD, Feng L, et al. Electromagnetic fields promote osteogenesis of rat mesenchymal stem cells through the PKA and ERK1/2 pathways. *J Tissue Eng Regen Med.* 2016;10(10):E537-E545. doi: 10.1002/term.1864
34. Makhdom AM, Hamdy RC. The role of growth factors on acceleration of bone regeneration during distraction osteogenesis. *Tissue Eng Part B Rev.* 2013;19(5):442-53. doi: 10.1089/ten.TEB.2012.0717
35. Raschke MJ, Bail H, Windhagen HJ, et al. Recombinant growth hormone accelerates bone regenerate consolidation in distraction osteogenesis. *Bone.* 1999;24(2):81-88. doi: 10.1016/s8756-3282(98)00158-6
36. Kiely P, Ward K, Bellemore C M, et al. Bisphosphonate rescue in distraction osteogenesis: a case series. *J Pediatr Orthop.* 2007;27(4):467-71. doi: 10.1097/01.bpb.0000271326.41363.d1
37. Saghie S, Khoury NJ, Tawil A, et al. The impact of zoledronic acid on regenerate and native bone after consolidation and removal of the external fixator: an animal model study. *Bone.* 2010;46(2):363-8. doi: 10.1016/j.bone.2009.10.010
38. Alp YE, Taskaldiran A, Onder ME, et al. Effects of Local Low-Dose Alendronate Injections Into the Distraction Gap on New Bone Formation and Distraction Rate on Distraction Osteogenesis. *J Craniofac Surg.* 2017;28(8):2174-2178. doi: 10.1097/SCS.00000000000002615
39. Hübner R, Blando E, Gaião L, et al. Effects of low-level laser therapy on bone formed after distraction osteogenesis. *Lasers Med Sci.* 2010;25(2):213-9. doi: 10.1007/s10103-009-0691-2
40. Gurler G, Gursoy B. Investigation of effects of low level laser therapy in distraction osteogenesis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2018;119(6):469-476. doi: 10.1016/j.jormas.2018.05.006
41. Xu J, Wang B, Sun Y, et al. Human fetal mesenchymal stem cell secretome enhances bone consolidation in distraction osteogenesis. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):134. doi: 10.1186/s13287-016-0392-2
42. Yang Y, Pan Q, Zou K, et al. Administration of allogeneic mesenchymal stem cells in lengthening phase accelerates early bone consolidation in rat distraction osteogenesis model. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):129. doi: 10.1186/s13287-020-01635-5
43. Kitoh H, Kawasumi M, Kaneko H, Ishiguro N. Differential effects of culture-expanded bone marrow cells on the regeneration of bone between the femoral and the tibial lengthenings. *J Pediatr Orthop.* 2009;29(6):643-649. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181b2afb2
44. Liang W, Ding P, Qian J, et al. Polarized M2 macrophages induced by mechanical stretching modulate bone regeneration of the craniofacial suture for midfacial hypoplasia treatment. *Cell Tissue Res.* 2021;386(3):585-603. doi: 10.1007/s00441-021-03533-5
45. Fang TD, Salim A, Xia W, et al. Angiogenesis is required for successful bone induction during distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res.* 2005;20(7):1114-1124. doi: 10.1359/JBMR.050301
46. Moore DC, Leblanc CW, Müller R, et al. Physiologic weight-bearing increases new vessel formation during distraction osteogenesis: a microtomographic imaging study. *J Orthop Res.* 2003;21(3):489-96. doi: 10.1016/S0736-0266(02)00234-6

47. Sinnesael M, Claessens F, Boonen S, Vanderschueren D. Novel insights in the regulation and mechanism of androgen action on bone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(3):240-244. doi: 10.1097/MED.0b013e32835f7d04
48. Popkov A, Foster P, Gubin A, et al. The use of flexible intramedullary nails in limb lengthening. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14(9):741-753. doi: 10.1080/17434440.2017.1367284
49. Popkov A, Pietrzak S, Antonov A, et al. Limb Lengthening for Congenital Deficiencies Using External Fixation Combined With Flexible Intramedullary Nailing: A Multicenter Study. *J Pediatr Orthop*. 2021;41(6):e439-e447. doi: 10.1097/BPO.0000000000001816
50. Radomisli TE, Moore DC, Barrach HJ, et al. Weight-bearing alters the expression of collagen types I and II, BMP 2/4 and osteocalcin in the early stages of distraction osteogenesis. *J Orthop Res*. 2001;19(6):1049-1456. doi: 10.1016/S0736-0266(01)00044-4
51. Makhdom AM, Cartaleanu AS, Rendon JS, et al. The Accordion Maneuver: A Noninvasive Strategy for Absent or Delayed Callus Formation in Cases of Limb Lengthening. *Adv Orthop*. 2015;2015:912790. doi: 10.1155/2015/912790
52. Liu Y, Cai F, Liu K, et al. Cyclic Distraction-Compression Dynamization Technique Enhances the Bone Formation During Distraction Osteogenesis. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;9:810723. doi: 10.3389/fbioe.2021.810723
53. Makhdom AM, Cartaleanu AS, Rendon JS, et al. The Accordion Maneuver: A Noninvasive Strategy for Absent or Delayed Callus Formation in Cases of Limb Lengthening. *Adv Orthop*. 2015;2015:912790. doi: 10.1155/2015/912790
54. Waanders NA, Richards M, Steen H, et al. Evaluation of the mechanical environment during distraction osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;(349):225-34. doi: 10.1097/00003086-199804000-00028
55. Mori S, Akagi M, Kikuyama A, et al. Axial shortening during distraction osteogenesis leads to enhanced bone formation in a rabbit model through the HIF-1alpha/vascular endothelial growth factor system. *J Orthop Res*. 2006;24(4):653-63. doi: 10.1002/jor.20076
56. Kim UK, Chung IK, Lee KH, et al. Bone regeneration in mandibular distraction osteogenesis combined with compression stimulation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(10):1498-505. doi: 10.1016/j.joms.2006.03.028
57. Li R, Saleh M, Yang L, Coulton L. Radiographic classification of osteogenesis during bone distraction. *J Orthop Res*. 2006;24(3):339-347. doi: 10.1002/jor.20026
58. Donnan LT, Saleh M, Rigby AS, McAndrew A. Radiographic assessment of bone formation in tibia during distraction osteogenesis. *J Pediatr Orthop*. 2002;22(5):645-651.
59. Shevtsov V, Popkov A, Popkov D, Prévot J. Réduction de la durée du traitement dans les allongements osseux progressifs. Technique et avantage [Reduction of the period of treatment for leg lengthening. Technique and advantages]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2001;87(3):248-256. (In French)
60. Eldridge JC, Bell DF. Problems with substantial limb lengthening. *Orthop Clin North Am*. 1991;22(4):625-631.
61. Simpson AH, Kenwright J. Fracture after distraction osteogenesis. *J Bone Joint Surg Br*. 2000;82(5):659-665. doi: 10.1302/0301-620x.82b5.9945
62. Krishnan A, Pamecha C, Patwa JJ. Modified Ilizarov technique for infected nonunion of the femur: the principle of distraction-compression osteogenesis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2006;14(3):265-272. doi: 10.1177/230949900601400307
63. Mofid MM, Inoue N, Atabay A, et al. Callus stimulation in distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109(5):1621-1629. doi: 10.1097/00006534-200204150-00020
64. Schmidt EC, Judkins LM, Manogharan G, et al. Current concepts in fracture healing: temporal dynamization and applications for additive manufacturing. *OTA Int*. 2022 M;5(1 Suppl):e164. doi: 10.1097/OI9.0000000000000164
65. Cardozo CP. Mechanotransduction: Overview. In: Zaidi M, ed. *Encyclopedia of Bone Biology*. Academic Press; 2020:217.
66. Isaksson H, Comas O, van Donkelaar CC, et al. Bone regeneration during distraction osteogenesis: mechano-regulation by shear strain and fluid velocity. *J Biomech*. 2007;40(9):2002-2011. doi: 10.1016/j.jbiomech.2006.09.028
67. Pouliquen JC, Glorion C, Ceolin JL, et al. Allongement métaphysaire supérieur du tibia. 57 cas effectués par la méthode du callotaxis chez l'enfant et l'adolescent [Upper metaphyseal lengthening of the tibia. Report of 57 cases in children and adolescents]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1994;80(6):532-541. (In French)
68. Claes L. Dynamisierung der Osteosynthese : Zeitpunkt und Methoden [Dynamization of fracture fixation : Timing and methods]. *Unfallchirurg*. 2018;121(1):3-9. (In German) doi: 10.1007/s00113-017-0455-6
69. Alzahrani MM, Anam E, AlQahtani SM, et al. Strategies of enhancing bone regenerate formation in distraction osteogenesis. *Connect Tissue Res*. 2018;59(1):1-11. doi: 10.1080/03008207.2017.1288725
70. Honcharuk EM, Cherkashin AM, Pierce WA, et al. Effect of axial dynamization in circular external fixation on bone segment vertical and lateral displacements. *J Limb Lengthening Reconstr*. 2021;7(1):37-44.
71. Fenton C, Henderson D, Samchukov M, et al. Comparative Stiffness Characteristics of Ilizarov- and Hexapod-type External Frame Constructs. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2021;16(3):138-143. doi: 10.5005/jp-journals-10080-1539
72. Yang L, Nayagam S, Saleh M. Stiffness characteristics and inter-fragmentary displacements with different hybrid external fixators. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2003;18(2):166-172. doi: 10.1016/s0268-0033(02)00175-4
73. Claes L, Meyers N, Schülke J, et al. The mode of interfragmentary movement affects bone formation and revascularization after callus distraction. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202702. doi: 10.1371/journal.pone.0202702
74. Claes LE, Wilke HJ, Augat P, et al. Effect of dynamization on gap healing of diaphyseal fractures under external fixation. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 1995;10(5):227-234. doi: 10.1016/0268-0033(95)99799-8

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

Information about the author:

Alexander Cherkashin – MD, PhD, Co-Director Center for Excellence in Limb Lengthening and Reconstruction, alex.cherkashin@tsrh.org, <https://orcid.org/0000-0002-0422-9158>.



Review article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-662-668>

Biocompatible implants in orthopedics: bone tissue engineering

Arnold V. Popkov¹, Dmitry A. Popkov^{1,2}

¹ Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

² University of Kragujevac, Faculty of Medicine, Kragujevac, Serbia

Corresponding author: Dmitry A. Popkov, dpopkov@mail.ru

Abstract

Introduction Technological advances in bone tissue engineering have improved orthopaedic implants and surgical techniques for bone reconstruction. This approach allows overcoming inconvenience of the paucity of autologous materials available and donor site morbidity. **Aim** To demonstrate advances of the past 30 years in the development of bioimplants providing alternatives to bone grafting in reconstructive orthopaedics. **Methods** Preparing the review, the scientific platforms such as PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI were used for information searching. Search words or word combinations were bioactive osteoinductive implants, bone grafting, bone reconstruction, hydroxyapatite, bone scaffolds. **Results** The main trends in tissue engineering in the field of orthopaedics are represented by construction of three-dimensional structure implants guiding cell migration, proliferation and differentiation as well as mechanical support. Association with bone morphogenetic proteins, growth factors enables proliferation and differentiation of cell types of the targeted bone tissue. A promising advancement should be biodegradability with a controllable degradation rate to complement cell/tissue in-growth and maturation in limb reconstruction. **Discussion** This review presents and discusses the experimental and clinical application of biotolerant, bioinert and bioactive materials for reconstructive bone surgery. Future generations of biomaterials are designed to be osteoconductive and osteoinductive. **Conclusion** Properties of polycaprolactone (PCL) filled with hydroxyapatite (from 10 to 50 wt %) make this hybrid material with controllable absorption a promising strategy for reconstructive surgery in comparison to other materials.

Keywords: bone tissue engineering, reconstructive orthopedics, clinical translation

For citation: Popkov A.V., Popkov D.A. Biocompatible implants in orthopedics: bone tissue engineering. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):662-668. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-662-668

Обзорная статья

УДК 606.617.3:616.71-089.844-77

Биосовместимые имплантаты в ортопедии: инженерия костной ткани

Арнольд Васильевич Попков¹, Дмитрий Арнольдович Попков^{1,2}

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

² Крагуевацкий университет, медицинский факультет, Крагуевац, Сербия

Автор, ответственный за переписку: Дмитрий Арнольдович Попков, dpopkov@mail.ru

Аннотация

Введение. Технологический прогресс в течение последних 30 лет способствовал исследованиям и прогрессу в области имплантов для реконструктивной ортопедии. Это направление позволило практически полностью отказаться от применения аутоимплантов из-за недостатков их использования. **Цель.** Продемонстрировать достижения последних 30 лет в разработке биоимплантатов, являющихся альтернативой костной пластике в реконструктивной ортопедии. **Материалы и методы.** При подготовке обзора для поиска информации использовались научные платформы PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI. Поисковыми словами и словосочетаниями были: биоактивные остеиндуктивные импланты, костные трансплантаты, костная реконструкция, гидроксиапатит, костные скаффолды, bioactive osteoinductive implants, bone grafting, bone reconstruction, hydroxyapatite, bone scaffolds. **Результаты.** Основные направления тканевой инженерии в области ортопедии представлены 3D-имплантатами, обеспечивающими детерминированную клеточную миграцию, пролиферацию и дифференцировку и сохраняющие на протяжении требуемого времени достаточную механическую прочность своей структуры. Сочетание биodeградируемых имплантов с импрегнацией их костным морфогенетическим белком стимулирует регенерацию реконструируемой кости. Программируемая и контролируемая резорбция имплантов в сочетании с замещением их новой костной тканью является основным вектором развития инженеринга костной ткани. **Обсуждение.** Данный обзор включил в себя представление и критическое обсуждение экспериментального и клинического применения биотолерантных, биоинертных и биоактивных материалов, разрабатываемых и применяемых в настоящее время для реконструктивной ортопедии. Существует консенсусное мнение, что биоматериалы будущего, применяемые в ортопедии, должны обладать остеиндуктивными и остеокондуктивными свойствами. **Заключение.** Свойства поликапролактона, импрегнированного гидроксиапатитом (от 10 до 50 wt %) в сочетании с контролируемой и прогнозируемой абсорбцией, делают этот гибридный материал наиболее перспективным для изготовления имплантов в сравнении с иными композитными материалами.

Ключевые слова: инженеринг костной ткани, реконструктивная ортопедия, трансляционная медицина

Для цитирования: Попков А.В., Попков Д.А. Биосовместимые имплантаты в ортопедии: инженерия костной ткани. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):662-668. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-662-668. EDN: JIAIND.

INTRODUCTION

Methods for surgical treatment of fractures and bone diseases with the use of osteosynthesis technologies have spread globally over the past century. A great number of internal (intraosseous and extraosseous) and external (wire- and half-pin-based) fixators have been proposed to ensure the most reliable osteosynthesis of a broken bone and to provide favorable conditions for reparative bone tissue regeneration: accurate reduction

of bone fragments, their stable fixation, sparing attitude to osteogenic tissues, optimal rate of elongation, good blood supply to the involved limb, and early functioning in the postoperative period [1, 2]. Most orthopedic surgeons believe that the Ilizarov method is one of the best methods to provide the above-mentioned conditions. Nevertheless, clinical practice shows that the duration of osteosynthesis with the Ilizarov frame lasts at least four months for closed

long bone fractures. In conventional limb lengthening, the excellent external fixation index is about 30 days/cm, the good one is 45 days/cm, the fair one is 60 days/cm [3-9]. In 2004, Eralp et al. reported an index of 1.65 months/cm for lengthening of the tibia with the Ilizarov fixator [10]. It is obvious that long-lasting treatment cannot satisfy either the patient and his relatives or the health care institutions. Therefore, there is a necessity to reduce the period of external frame wearing and to stimulate osteogenesis, both with conservative and invasive methods [11, 12].

Autologous bone grafting and various bioactive products from the decalcified bone, biocomposite matrices, recombinant bone morphogenetic proteins,

and biomaterials from ceramics were offered for this purpose. Alongside, experimental studies on cell technologies have intensified [11, 13]. Bioengineering in orthopedics aims at creating biomaterials that are suitable to replace the damaged ones such as skin, muscle tissue, blood vessels, nerve fibers, and bone tissue. Biomaterials are the materials designed to serve as interfaces with biological systems in order to augment or replace host tissue, organ, or body function [14].

This publication aimed to reveal the trends in experimental development and clinical application of advanced bioactive implants in limb reconstruction dedicated to replace bone grafts.

MATERIALS AND METHODS

We summarized the recently published studies on definition, classification, production, indications and clinical application outcomes for implants with osteoinductive and osteoconductive properties used in limb reconstruction. To prepare the review, we searched for information sources

at the scientific platforms such as PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI, as well as other published products (Elsevier, Springer) using search words or word constructions: bone tissue engineering, reconstructive orthopaedics, clinical translation, scaffolds, hydroxyapatite.

RESULTS AND DISCUSSION

This area of materials science in orthopedics is also called bioceramics. The name emphasizes the leading role of the ceramic component in implants for joint replacement, filling materials for dentistry, implants for maxillofacial surgery, and medical cosmetic products [15, 16]. Biomaterials must possess certain chemical properties (absence of undesirable chemical reactions with tissues and interstitial fluids, resistance to corrosion), mechanical characteristics (strength, resistance to breakdown, long-lasting mechanical support), biological properties (absence of reactions from the immune system, consolidation with bone tissue, stimulation of osteogenesis).

Biomaterials used as implants that replace a bone part or as temporary fixators for fractures are also classified by their biological activity on bone tissue regeneration:

- Biotolerant materials (stainless steel and cobalt-chromium alloys); a layer of fibrous tissue develops between the surface of those implants and the host bone; reparative regeneration of the injured bone occurs within conventional time and at some distance from the implant (distant osteogenesis);

- Bioinert materials (titanium and aluminum oxides) do not cause the formation of fibrous layer on the implant surface; reparative osteogenesis proceeds in direct contact with the implant surface (contact osteogenesis), but bone union occurs within usual terms;

- Bioactive materials (calcium phosphate ceramics and silicon-based bioglasses) are characterized by the formation of a chemical bond with the bone (bonding osteogenesis), enhance bone formation starting from the implant surface and induce the formation of a continuous bond from the tissue to its surface.

Metal implants occupy a large place in traumatology. Alloy steel is most frequently used to restore the integrity of a fractured bone (screws, locking intramedullary nails or bone plates). Internal fixation implants are made from materials that must primarily meet the objectives of providing reliable fixation of the fracture

for functional treatment within a certain period, sometimes for 12-18 months. This is a rather long period of time. Therefore, materials must be chosen to resist fatiguing failure after fixation on the surface of bone fragments in order to maintain them in an anatomical position under loading until biological bone union.

All metals can be classified according to the effect on reparative osteogenesis into biotolerant materials (stainless steel and cobalt-chromium alloys) or bio-inert materials (titanium and aluminum oxides). There are no bioactive metals that would stimulate reparative osteogenesis. Chromium-nickel and chromium-nickel-molybdenum corrosion-resistant steels, alloys of cobalt, tantalum, titanium, and pure metals such as nickel, silver, and titanium are the most frequently used materials for production of surgical implants applied in current medicine. Thus, in dentistry, dental implants are made from titanium and its alloys, since titanium is a biocompatible and corrosion-resistant material. In fact, all metals corrode under the influence of human body fluids. And without exception, all metal implants get protected from corrosion by a passive layer consisting of insoluble products of their oxidation. Corrosion increases by about 100 times if the passive protective layer of a metal implant, which consists of insoluble products of their oxidation, is damaged eventually by friction [17]. Under these conditions, the implant will not be able to provide stable fixation for a long time period required for bone fracture union.

Undoubtedly, titanium is one of the most promising materials for the manufacture of surgical implants widely used in traumatology. Numerous experiments and clinical practice have confirmed that titanium and its alloys is the most optimal metal for implantation [18].

Typical bioactive materials include bioglasses. The most common composition is 24.5 % Na₂O, 24.5 % CaO, 45.0 % SiO₂, 6 % P₂O₅. By varying the composition, one can change their bioactivity and resorbability. Other materials are based on hydroxyapatite (HA), Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ (dense and porous ceramics) [15, 19].

Hydroxyapatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, is one of the few known bioactive materials. It enables bone ingrowth and osseointegration of an orthopedic, dental, and maxillofacial implant due to its high biocompatibility. In recent years, a special term has appeared in the literature, biocompatible nanoceramics (where HA grains vary in size from one to several hundreds of nanometers), or nanostructured bioceramics, which defines a nanostructured ceramic material used in medicine to regenerate lost bone tissue [20].

The phenomenon of bioactivity is determined mainly by chemical factors, such as the crystalline phase and the molecular structure of the material, and by physical factors such as roughness and porosity of the material surface. Back in 1973, Hulbert et al. [21] proposed a new concept of the so-called biological fixation of skeletal implants by active bone growth (osteoconduction) on their surface. The materials were oxide ceramic and carbon compounds, as well as metals coated with stable oxide layers. Later, the concept of bioactivity of materials was defined as their ability to interact with the surrounding host bone tissue and to form a chemical bond with it [15, 22-24]. The ion-exchange reaction between the bioactive implant and the surrounding body fluids leads to the formation of a layer of carbonate apatite on it, which is chemically and crystallographically equivalent to the mineral composition of the bone. This ability of the implant to initiate the formation of calcium phosphate under *in vitro* conditions is interpreted as the first sign of possible bioactivity *in vivo*.

Multiple complex and interrelated processes take place on the surface of a bioactive implant. First, ions and proteins are adsorbed there, forming a biofilm on the surface of the implant. This process strongly depends on the physical and chemical characteristics of the surface topography (roughness, porosity, morphology), chemical composition, energy and charge. As a result, both the amount and functionality of adsorbed proteins are largely controlled by the surface of the biomaterial. The adsorbed biofilm promotes the adhesion of cells facilitated by specific transmembrane receptors, integrins [16, 25]. The surface of the material, its biocompatibility determines the degree of adhesion of osteogenic and mesenchymal stem cells on their surface [26-28]. The degree of adhesion and disposition of these cells determine their ability to proliferate and differentiate into osteoblasts upon contact with the implant. The latter is crucial in the development of a mechanically strong interface of complete fusion between the implant surface and bone tissue without a layer of fibrous tissue [29-33].

The traumatology science currently develops two fundamentally different approaches to address injuries and bone loss: 1) simple replacement of a damaged area of the bone with a massive implant, with or without bioengineered structure, that replaces the bone and adjacent joints, or 2) creating conditions for regeneration of the bone in the injured area with an osteoinductive (absorbable or non-absorbable) implant. An analysis of literature reveals that both directions are increasingly associated with bioceramics, the use of which in medicine

has been expanding as the developments in the field of chemistry progress and technologies for production of materials with the properties that are close to bone tissue improve [34-36].

Among the synthetic materials that can be used for implantation, calcium phosphate-based ceramics are the most promising. Hydroxyapatite is not only biocompatible, but also the most bioactive. However, the main shortcoming of ceramics is its fragility. Therefore, bioinert metals and alloys with a calcium phosphate coating can be used for fabrication of orthopedic devices for the musculoskeletal system, which experiences significant mechanical loads [37-40]. The coating provides biological compatibility and expressed biological activity in the formation of bone tissue around the metal. There are two research trends:

1. Development of joint prosthetic devices, the bearing metal part of which is covered with ceramics for the purpose of osteoinduction and formation of an extensive bone coupling that ensures reliable contact of the metal with the bone tissue over the maximum area, thus eliminating the failure of fixing the elements of the joint on the bone for many years [37, 40].

2. Development of intramedullary implants that do not experience significant load, but their hydroxyapatite coating contributes to the filling of extensive bone defects after trauma or surgical bone resections [41, 42].

Such a coating is designed to induce reparative osteogenesis around the implant, thereby contributing to the filling of extensive bone defects. The coupling created in this way around the implant provides optimal conditions for consolidation of bone fractures or nonunion, the formation of a distraction regenerate [40].

The main biological advantage of HA coatings is enhanced bone formation, accelerated bonding between the implant surface and surrounding tissue, and a reduced release of potentially harmful metal ions [30].

Methods for applying a bioactive coating to implants are numerous. The basic technologies for the deposition of hydroxyapatite are microarc oxidation, magnetron sputtering, formation of composite polymer coatings, vacuum arc deposition under the conditions of short-pulse high-frequency plasma immersion ion implantation. The technology of coating determines mechanical properties of the coating and physicochemical characteristics of the implant surface [18, 28, 29, 43-47].

The inconvenience of metal implants with a bioactive coating includes the second surgery to remove them. A solution to this problem is found in using of an implant fabricated from a strong composite material which will gradually undergo resorption while the defect is filled with regenerating bone tissue.

The first fixation devices for osteosynthesis made from biodegradable materials have been available since the early 1980s [48, 49]. However, their use for fracture treatment has not been widely accepted yet due to a number of reasons. A few types of biodegradable orthopedic implants available are either not intended for management of fractures, or do not meet the requirements of the AO/ASIF principles in terms of their properties and application methods [50-52].

Nowadays, it has become possible not only to obtain biodegradable materials with strong mechanical properties and an optimal degradation profile for fracture management, but also to produce structures close to classical metal fixators in sizes, what enables to consider biodegradable fixators of the latest generations as their full alternative [53, 54]. However, most of the researches are still devoted to either products or materials of early generations not related to osteosynthesis of limb bone fractures. Very few publications describe practical aspects of their use [55, 56].

Materials that undergo degradation due to the physiological effects of body tissues can be conditionally designated as biodegradable, including bioabsorbable and bioresorbable. Biodegradable materials is a wide group and is defined as a community of materials that undergo decay due to the physiological effects of body tissues on them (*in vivo*), regardless of the removal of degradation products from the body [56, 57].

In 1966, Kulkarni et al. [58] reported the results of a study on the biocompatibility of polylactic acid (PLA) and its stereoisomer (Poly-L-Lactic Acid, PLLA). In 1971, the first result of a medical evaluation of the polymers in suture, rod, and film form was also presented [59]. The requirements for orthopedic fixators made of biodegradable materials were formulated later: adequate fixation of bone fragments and/or soft tissues to the bone implant must retain mechanical properties within the estimated consolidation period; degradation period should not be too long to avoid the problems typical for metal fixators; implant must be made of materials that are completely safe for humans: non-toxic, non-antigenic, non-pyrogenic and non-carcinogenic [60-65].

The group of polymeric biodegradable materials for osteosynthesis includes polyesters based on lactic and glycolic acids, polycaprolactone, as well as their co-polymers, which can be characterized as bioinert bioresorbable. The degradation of these compounds proceeds mainly along the hydrolytic path. However, it also partly occurs enzymatically, mainly after the hydrolytic decomposition of the molecule into relatively small fragments due to the enzymes of phagocytes, macrophages and neutrophils, while the end products of decomposition are CO₂ and water [66-72]. As a material for the manufacture of orthopedic fixators, PLLA is of main interest. It has a high crystallinity, hydrophobicity and retains its properties for a long time, sometimes even too long (up to 5 years or more), is non-toxic and does not elicit an immune response [73].

The PLLA strength for compression is 80-500 MPa, the tensile strength is 45-70 MPa, the elastic modulus is 2.7 GPa, that are close to the values of the human bone tissue, which for the cortical bone are 131-224 MPa, 35-283 MPa and 17-20 GPa, respectively, and for spongy bone 5-10 MPa, 1.5-38 MPa and 0.05-0.1 GPa, relatively. PLLA products retain their original mechanical resistance for at least 3 months after implantation; degrade within 24 months. In some cases, after 4 years of implantation in the tibia, only initial surface signs of screw erosion were noted, what makes us consider that products made from pure PLLA are conditionally biodegradable [48, 71-74]. PLLA of high crystallinity degrades very slowly, while

being inferior in strength to both polyglycolic acid (PGA) and biostable materials (metals). By combining PLLA and PGA, it was possible to solve the issue of relatively insufficient strength of the promising copolymer containing polylactic and glycolic acids [55, 56, 74-81].

Polylactic acid screws and pins are used in the clinical practice for fixation of small bone fragments in intra-articular fractures, fractures of the ankles and tibiofibular syndesmosis, bones of the wrist joint [75, 77]. In most fractures of the upper and lower extremities, it is not possible to ensure the stability of bone fragments only with such degradable implants. The economic effect of the use of biodegradable materials in fractures of various locations, including ankle fractures, was estimated by Böstman et al. and ranged from 410 to 903 US dollars due to minimization of repeated surgical activity needed for the removal of metal implants [81, 82]. The terms of fracture union remain standard [83, 84].

To obtain a real opportunity to stimulate osteogenic processes, a number of researchers propose to add special inductors (fillers) to the composite material as matrix for transplantation of stromal progenitor cells, native bone marrow cells [85, 86].

Several biocomposite materials containing bone collagen and bone sulfated glycosaminoglycans of animals and humans have been developed in Russia in order to restore bone defects: *Biomatrix* – bone xenocollagen and bone sulfated glycosaminoglycans; *Allomatrix-implant* – bone allocollagen and bone allosulfated glycosaminoglycans; *Osteomatrix* – biocomposition based on natural bone components xeno- or allocollagen, sulfated glycosaminoglycans and hydroxyapatite; *CollapAn* – a calcium-phosphate biocomposite material based on synthetic hydroxyapatite, collagen and an antibiotic [86-92].

These materials have porous and cellular structure corresponding to the architectonics of native cancellous bone. Such a structure provides not only volume maintenance in the defect due to elastic properties, but also an optimal opportunity for penetration and ingrowth of connective tissue cells, blood vessels and bone formation into the implant [88, 89, 92]. However, for all their advantages, they do not have the necessary mechanical characteristic of native bone tissue.

Osteomatrix is used in dentistry to replace bone defects formed after the removal of cysts and teeth. It was shown that 3 months after surgery the bone defects were actively filled with young bone tissue [91]. Good clinical results were also demonstrated for the *CollapAn*. In the area of the defects filled with *CollapAn*, the cortical layer and the medullary canal gradually formed by the 4-5th month, along with an increase in the intensity and uniformity of the callus. It was well tolerated; there were no cases of rejection and allergic reactions. In fracture treatment, an endosteal callus with a small periosteal component occurred by the end of the 4th week after the operation. The use of *CollapAn* in delayed fracture union and nonunion contributed to the formation of callus, mainly in its periosteal part, by the end of the 6-8th week after the operation. On average, by the end of the 8-9th month, bone consolidation was confirmed [92, 93].

Western European and American firms have developed a whole series of calcium-phosphate-collagen composites for filling bone defects or synostosis of vertebrae in order to replace autologous bone material in surgical practice. Thus, *Collagraft*®, a composite of collagen and biphasic calcium phosphate ceramic, contains highly purified type I collagen and biphasic calcium phosphate, which consists of 65 % hydroxyapatite and 35 % tricalcium phosphate ceramic [94].

Hydroxyapatite-poly-L-lactide (u-HA-PLLA) composites contain poly-L-lactide (PLLA). When u-HA-PLLA-composite rods were implanted into the subcutaneous layer, their bending strength retained 85 % of the original value after 8 weeks and 80 % after 25 weeks, while after 25 weeks the molecular weight of the rods decreased to approximately 20 % of original [95]. It was reported [96] that complete degradation of u-HA-PLLA composite rods for bone fixation happens approximately 4.5-5 years after implantation.

Beneficial properties of u-HA-PLLA composites enable to use bioresorbable devices made from them for internal fixation in bone fractures, orthopedic reconstructive and

restorative operations. However, all degradable products based on PLLA have a significant drawback. In the course of degradation, the acidity of the environment of surrounding tissues increases, which negatively affects the processes of reparative regeneration of bone tissue and, consequently, the terms of fracture consolidation increase [97].

In order to eliminate this issue of implant degradation, the researchers at Tomsk Polytechnic University (Russia) together with researchers from the Ilizarov center (Russia) proposed to use polycaprolactone (PCL) as an implant matrix. Products from PCL with the inclusion of hydroxyapatite (from 10 to 50 wt %) were studied in the treatment of fractures of long bones in animals, treatment of bone defects and experimental limb lengthening. Experimental studies revealed a high biological activity of this new type of intraosseous implants: pH of the environment remained at the level of 6-7, bone union of tibial fractures occurred within 1 month, external fixation index for limb lengthening did not exceed 20 days/cm in monofocal procedures [98].

CONCLUSION

Thus, ceramic polymer composites are commercially available nowadays for treatment purposes. The combination of inorganic and organic components seems reasonable for designing in bone reconstruction surgery. Although autografts and allografts are still widely used due to the lack of artificial materials, some hydroxyapatite-polymer composites are attractive due to their similarity to the structure and properties of the bone tissue and osteoinductive activity. The use of materials depends both on medical and biological characteristics of a bone defect and particularities of underlying pathology. Variability of clinical problems requires a large range of biomaterials and implants on their basis.

The main objective of tissue engineering in the field of orthopaedics should be construction of implants serving

as three-dimensional structures to guide cell migration, proliferation and differentiation along with mechanical support. Association with bone morphogenetic proteins, growth factors enables proliferation and differentiation of cell types of the targeted bone tissue. Tissue-engineered implants must be biodegradable with a controllable degradation rate to compliment cell/tissue in-growth and maturation.

The manufacture of implants should easily and efficiently reproduce various shapes and sizes. They have to ensure bone union in non-complicated fractures within three to four weeks and stimulate bone healing in lengthening procedure after two to three weeks of fixation phase. Osteoinductive implants should accelerate mineralization of newly formed organic matrix of a lengthened bone.

Conflict of interest The authors do not have conflicts of interest.

REFERENCES

1. Shevtsov VI, Popkov AV. *Operative lengthening of the lower extremities*. M.: Medicine; 1998:192. (In Russ.)
2. Shevtsov VI, Shved SI, Sysenko YM. *Transosseous osteosynthesis in the treatment of comminuted fractures*. Kurgan; 2002:331. (In Russ.)
3. Lascombes P, Popkov D, Huber H, et al. Classification of complications after progressive long bone lengthening: proposal for a new classification. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012;98(6):629-637. doi: 10.1016/j.otsr.2012.05.010
4. Curran AR, Kuo KN, Lubicky JP. Simultaneous ipsilateral femoral and tibial lengthening with the Ilizarov method. *J Pediatr Orthop*. 1999;19(3):386-390.
5. Vargas Barreto B, Caton J, Merabet Z, et al. Complications of Ilizarov leg lengthening: a comparative study between patients with leg length discrepancy and short stature. *Int Orthop*. 2007;31(5):587-591. doi: 10.1007/s00264-006-0236-2
6. Launay F, Jouve JL, Guillaume JM, et al. Les allongements progressifs de l'avant-bras chez l'enfant [Progressive forearm lengthening in children: 14 cases]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2001;87(8):786-795. (In French)
7. Song HR, Myrboh V, Oh CW, et al. Tibial lengthening and concomitant foot deformity correction in 14 patients with permanent deformity after poliomyelitis. *Acta Orthop*. 2005;76(2):261-269. doi: 10.1080/00016470510030670
8. Sluga M, Pfeiffer M, Kotz R, Nehrer S. Lower limb deformities in children: two-stage correction using the Taylor spatial frame. *J Pediatr Orthop B*. 2003;12(2):123-128. doi: 10.1097/01.bpb.0000049578.53117.03
9. Stanitski DF, Shahcheraghi H, Nicker DA, Armstrong PF. Results of tibial lengthening with the Ilizarov technique. *J Pediatr Orthop*. 1996;16(2):168-172. doi: 10.1097/00004694-199603000-00006
10. Eralp L, Kocaoğlu M, Ozkan K, Türker M. A comparison of two osteotomy techniques for tibial lengthening. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004;124(5):298-300. doi: 10.1007/s00402-004-0646-9
11. Ielo I, Calabrese G, De Luca G, Conoci S. Recent Advances in Hydroxyapatite-Based Biocomposites for Bone Tissue Regeneration in Orthopedics. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9721. doi: 10.3390/ijms23179721
12. Kaspiris A, Hadjimichael AC, Vasiliadis ES, et al. Therapeutic Efficacy and Safety of Osteoinductive Factors and Cellular Therapies for Long Bone Fractures and Non-Unions: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(13):3901. doi: 10.3390/jcm11133901
13. Calcium phosphate-based ceramic and composite materials for medicine. *Russian Chemical Reviews*. 2010;79(1):13-29. doi: 10.1070/RC2010v079n01ABEH004098
14. Chaturvedi TP. An overview of the corrosion aspect of dental implants (titanium and its alloys). *Indian J Dent Res*. 2009;20(1):91-98. doi: 10.4103/0970-9290.49068
15. Filip DG, Surdu VA, Paduraru AV, Andronescu E. Current Development in Biomaterials-Hydroxyapatite and Bioglass for Applications in Biomedical Field: A Review. *J Funct Biomater*. 2022;13(4):248. doi: 10.3390/jfb13040248
16. Suchanek W, Yoshimura M. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *Journal of Materials Research*. 1998;13(1), 94-117. doi: 10.1557/JMR.1998.0015
17. Steinemann SG. Corrosion of surgical implants - in vivo and in vitro tests, eds. Winter GD, Leray JL, de Goot K. *Evaluation of biomaterials, advances in biomaterials*. Chichester: Wiley; 1980:1-34.

18. Thull R. Titan in der Zahnheilkunde – Grundlagen. Z. Mitteilungen. 1992;82:39-45.
19. Gross U, Brandes J, Strunz V, et al. The ultrastructure of the interface between a glass ceramic and bone. *J Biomed Mater Res.* 1981;15(3):291-305. doi: 10.1002/jbm.820150302
20. Bauer IW, Li SP, Han YC, et al. Internalization of hydroxyapatite nanoparticles in liver cancer cells. *J Mater Sci Mater Med.* 2008;19(3):1091-1095. doi: 10.1007/s10856-007-3124-4
21. Hulbert SF, Cooke FW, Klawitter JJ, et al. Attachment of prostheses to the musculoskeletal system by tissue ingrowth and mechanical interlocking. *J Biomed Mater Res.* 1973;7(3):1-23. doi: 10.1002/jbm.820070303
22. Greenspan DC, Hench LL. Chemical and mechanical behavior of bioglass-coated alumina. *J Biomed Mater Res.* 1976;10(4):503-509. doi: 10.1002/jbm.820100405
23. Gross KA, Ray N, Røkkum M. The contribution of coating microstructure to degradation and particle release in hydroxyapatite coated prostheses. *J Biomed Mater Res.* 2002;63(2):106-114. doi: 10.1002/jbm.10090
24. Saravanapavan P, Jones JR, Pryce RS, Hench LL. Bioactivity of gel-glass powders in the CaO-SiO₂ system: a comparison with ternary (CaO-P₂O₅-SiO₂) and quaternary glasses (SiO₂-CaO-P₂O₅-Na₂O). *J Biomed Mater Res A.* 2003;66(1):110-119. doi: 10.1002/jbm.a.10532
25. Plenck H Jr. Prosthesis-bone interface. *J Biomed Mater Res.* 1998;43(4):350-355. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(199824)43:4<350::aid-jbm2>3.0.co;2-s
26. Anselme K, Noël B, Hardouin P. Human osteoblast adhesion on titanium alloy, stainless steel, glass and plastic substrates with same surface topography. *J Mater Sci Mater Med.* 1999;10(12):815-819. doi: 10.1023/a:1008992109670
27. Keller JC, Collins JG, Niederauer GG, McGee TD. In vitro attachment of osteoblast-like cells to osteoceramic materials. *Dent Mater.* 1997;13(1):62-8. doi: 10.1016/s0109-5641(97)80010-3
28. Zinger O, Anselme K, Denzer A, et al. Time-dependent morphology and adhesion of osteoblastic cells on titanium model surfaces featuring scale-resolved topography. *Biomaterials.* 2004;25(14):2695-711. doi: 10.1016/j.biomaterials.2003.09.111
29. Thomas KA, Cook SD, Haddad RJ Jr, et al. Biologic response to hydroxylapatite-coated titanium hips. A preliminary study in dogs. *J Arthroplasty.* 1989;4(1):43-53. doi: 10.1016/s0883-5403(89)80053-1
30. Jansen JA, van de Waerden JP, Wolke JG, de Groot K. Histologic evaluation of the osseous adaptation to titanium and hydroxyapatite-coated titanium implants. *J Biomed Mater Res.* 1991;25(8):973-989. doi: 10.1002/jbm.820250805
31. Dhert WJ, Klein CP, Jansen JA, et al. A histological and histomorphometrical investigation of fluorapatite, magnesium whitlockite, and hydroxylapatite plasma-sprayed coatings in goats. *J Biomed Mater Res.* 1993;27(1):127-38. doi: 10.1002/jbm.820270116
32. Søballe K, Hansen ES, Brockstedt-Rasmussen H, et al. Gap healing enhanced by hydroxyapatite coating in dogs. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;(272):300-307.
33. Stephenson PK, Freeman MA, Revell PA, et al. The effect of hydroxyapatite coating on ingrowth of bone into cavities in an implant. *J Arthroplasty.* 1991;6(1):51-58. doi: 10.1016/s0883-5403(06)80157-9
34. Oliveira AS, Silva JC, Figueiredo L, et al. High-performance bilayer composites for the replacement of osteochondral defects. *Biomater Sci.* 2022;10(20):5856-5875. doi: 10.1039/d2bm00716a
35. Zaed I, Cardia A, Stefani R. From Reparative Surgery to Regenerative Surgery: State of the Art of Porous Hydroxyapatite in Cranioplasty. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5434. doi: 10.3390/ijms23105434
36. Sarkar SK, Lee BT. Hard tissue regeneration using bone substitutes: an update on innovations in materials. *Korean J Intern Med.* 2015;30(3):279-293. doi: 10.3904/kjim.2015.30.3.279
37. Nakamura T. Biomaterial osteoinduction. *J Orthop Sci.* 2007;12(2):111-112. doi: 10.1007/s00776-007-1109-2
38. Dorozhkin SV. Calcium orthophosphate deposits: Preparation, properties and biomedical applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015;55:272-326. doi: 10.1016/j.msec.2015.05.033
39. LeGeros RZ. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev.* 2008;108(11):4742-53. doi: 10.1021/cr800427g
40. Popkov AV, Popkov DA. *Bioactive implants in traumatology and orthopaedics.* Irkutsk: NTsRVKH SO RAMS; 2012:438. (In Russ.)
41. Popkov AV, Popkov DA, Borzunov DY. Directed osteoinduction for bone fibrous dysplasia. *Genij Ortopedii.* 2013;(1):81-86. (In Russ.)
42. Popkov A, Kononovich N, Gorbach E, Popkov D. Osteointegration technology in long bone defect reconstruction: experimental study. *Acta Bioeng Biomech.* 2020;22(4):85-91.
43. Agadzhanyan VV, Tverdokhlebov SI, Bolbasov EN, Ignatov VP, Shesterikov EV. Osteoinductive coatings based on calcium phosphates and prospects for their usage in polytrauma treatment. *Polytrauma.* 2011;(3):5-13. (In Russ.)
44. Aronov AM, Bolbasov EN, Guzeev VV. Biocomposites based on a copolymer of tetrafluoroethylene with vinylidene fluoride filled with hydroxyapatite and the possibility of their use as a coating for intramedullary implants. *Med Technol.* 2010;(3):5-13. (In Russ.)
45. Aronov AM, Pichugin VF, Tverdokhlebov SI. *Methodological bases for the development and organization of the production of medical products.* Tomsk: Veter; 2007:334. (In Russ.)
46. Yannas IV. What criteria should be used for designing artificial skin replacements and how well do the current grafting materials meet these criteria? *J Trauma.* 1984;24(9 Suppl):S29-39.
47. Reddi AH. Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. *Nat Biotechnol.* 1998;16(3):247-252. doi: 10.1038/nbt0398-247
48. Khoninov BV, Sergunin ON, Skoroglyadov PA. Biodegradable materials application in traumatology and orthopedics (Review). *Bulletin of the Russian State Medical University.* 2014;(1):20-24. (In Russ.)
49. Rokkanen PU, Böstman O, Hirvensalo E, et al. Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology. *Biomaterials.* 2000;21(24):2607-2613. doi: 10.1016/s0142-9612(00)00128-9
50. Ruedi T. *AO Principles of Fracture Management: Vol. 1: Principles.* Buckley RE (Ed., Contrib.), Moran CG (Ed., Contrib.). 2013; Berlin, Wassar Media. 1:1-8,32-46,212-226.
51. Khoninov BV, Sergunin ON, Skoroglyadov PA. Clinical efficacy analysis of biodegradable implants application on the surgical treatment of hallux valgus. *Bulletin of the Russian State Medical University.* 2015;(3):20-24. (In Russ.)
52. Nishizuka T, Kurahashi T, Hara T, et al. Novel intramedullary-fixation technique for long bone fragility fractures using bioresorbable materials. *PLoS One.* 2014;9(8):e104603. doi: 10.1371/journal.pone.0104603
53. Gaiarsa GP, Dos Reis PR, Mattar R Jr, et al. Comparative study between osteosynthesis in conventional and bioabsorbable implants in ankle fractures. *Acta Ortop Bras.* 2015;23(5):263-267. doi: 10.1590/1413-785220152305121124
54. Zhang J, Ebraheim N, Lausé GE, et al. A comparison of absorbable screws and metallic plates in treating calcaneal fractures: a prospective randomized trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(2):E106-10. doi: 10.1097/ta.0b013e3182231811
55. Agadzhanyan VV, Pronskikh AA, Demina VA, et al. Biodegradable implants in orthopedics and traumatology. *Our first experience.* *Polytrauma.* 2016;(4):85-93.
56. Zamora R, Jackson A, Seligson D. Correct techniques for the use of bioabsorbable implants in orthopaedic trauma. *Current Orthopaedic Practice.* 2016;27(4): 469-73. doi: 10.1097/BCO.0000000000000378
57. Castaño O, Sachot N, Xuriguera E, et al. Angiogenesis in bone regeneration: tailored calcium release in hybrid fibrous scaffolds. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2014;6(10):7512-22. doi: 10.1021/am500885v
58. Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F. Polylactic acid for surgical implants. *Arch Surg.* 1966;93(5):839-43. doi: 10.1001/archsurg.1966.01330050143023
59. Kulkarni RK, Moore EG, Hegyeli AF, Leonard F. Biodegradable poly(lactic acid) polymers. *J Biomed Mater Res.* 1971;5(3):169-81. doi: 10.1002/jbm.820050305
60. Waris E, Konttinen YT, Ashammakhi N, et al. Bioabsorbable fixation devices in trauma and bone surgery: current clinical standing. *Expert Rev Med Devices.* 2004;1(2):229-40. doi: 10.1586/17434440.1.2.229
61. Vainionpää S, Rokkanen P, Törmälä P. Surgical applications of biodegradable polymers in human tissues. *Progress Polymer Science.* 1989;14(5):679-716. doi: 10.1016/0079-6700(89)90013-0
62. Speer KP, Warren RF. Arthroscopic shoulder stabilization. A role for biodegradable materials. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;(291):67-74.
63. Merolli A, Nicolais L, Ambrosio L, Santin M. A degradable soybean-based biomaterial used effectively as a bone filler in vivo in a rabbit. *Biomed Mater.* 2010;5(1):15008. doi: 10.1088/1748-6041/5/1/015008
64. Isyar M, Yilmaz I, Nusran G, et al. Safety of bioabsorbable implants in vitro. *BMC Surg.* 2015;15:127. doi: 10.1186/s12893-015-0111-4

65. Yakimov LA, Sliniyakov LYu, Bobrov DS, et al. Biodegradable implants. Formation and development. Advantages and disadvantages. (review of literature). *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2017;1:47-52. (In Russ.)
66. Andriano KP, Pohjonen T, Törmälä P. Processing and characterization of absorbable polylactide polymers for use in surgical implants. *J Appl Biomater*. 1994;5(2):133-140. doi: 10.1002/jab.770050206
67. Eglín D, Alini M. Degradable polymeric materials for osteosynthesis: tutorial. *Eur Cell Mater*. 2008;16:80-91. doi: 10.22203/ecm.v016a09
68. Kontakis GM, Pagkalos JE, Tosounidis TI, et al. Bioabsorbable materials in orthopaedics. *Acta Orthop Belg*. 2007;73(2):159-169.
69. Pina S, Ferreira JMF. Bioresorbable Plates and Screws for Clinical Applications: A Review. *J Healthcare Engineering*. 2012;3(2):243-260. doi: 10.1260/2040-2295.3.2.243
70. Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, et al. Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications. *Materials* (Basel). 2015;8(9):5744-5794. doi: 10.3390/ma8095273
71. Landes CA, Ballon A, Roth C. Maxillary and mandibular osteosyntheses with PLGA and P(L/DL)LA implants: a 5-year inpatient biocompatibility and degradation experience. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7):2347-2360. doi: 10.1097/01.prs.0000218787.49887.73
72. Shilova AN, Ilarionov SA. Biopolymers based on lactide. *Bulletin of Perm University*. 2015;1(17):86-92. (In Russ.)
73. Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*. 2000;21(24):2529-2543. doi: 10.1016/S0142-9612(00)00121-6
74. Strycker ML. Biodegradable internal fixation. *J Foot Ankle Surg*. 1995;34(1):82-88. doi: 10.1016/S1067-2516(09)80107-5
75. Ciccone WJ 2nd, Motz C, Bentley C, Tasto JP. Bioabsorbable implants in orthopaedics: new developments and clinical applications. *J Am Acad Orthop Surg*. 2001;9(5):280-188. doi: 10.5435/00124635-200109000-00001
76. Daniels AU, Chang MK, Andriano KP. Mechanical properties of biodegradable polymers and composites proposed for internal fixation of bone. *J Appl Biomater*. 1990;1(1):57-78. doi: 10.1002/jab.770010109
77. Young A, Maia R, Moraga C, et al. Latarjet-Bristow Procedure Performed With Bioabsorbable Screws: Computed Tomography Evidence of Healing. *Techniques in Shoulder and Elbow Surgery*. 2010;11(3):85-89. doi: 10.1097/BTE.0b013e3181edf171
78. Washington MA, Swiner DJ, Bell KR, et al. The impact of monomer sequence and stereochemistry on the swelling and erosion of biodegradable poly(lactic-co-glycolic acid) matrices. *Biomaterials*. 2017;117:66-76. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.11.037
79. Välimäki T, Laaksovirta S. Degradation behaviour of self-reinforced 80L/20G PLGA devices in vitro. *Biomaterials*. 2004;25(7-8):1225-32. doi: 10.1016/j.biomaterials.2003.08.072
80. Golubev VG, Starostenkov AN. Bioabsorbable screws as a new facility for calcaneal fractures treatment. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2017;(2):25-30. (In Russ.)
81. Böstman O, Hirvensalo E, Mäkinen J, Rokkanen P. Foreign-body reactions to fracture fixation implants of biodegradable synthetic polymers. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72(4):592-596. doi: 10.1302/0301-620X.72B4.2199452
82. Böstman OM. Metallic or absorbable fracture fixation devices. A cost minimization analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;(329):233-9.
83. Golubev VG, Starostenkov AN. Operative technique features in application of bioabsorbable implants for limb fractures treatment. *Surgical practice*. 2017;(2):5-13. (In Russ.)
84. Golubev VG, Zelenyak KB, Starostenkov AN. Bioabsorbable implants in treatment Of ankle fractures (comparative study). *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2018;(2): 66-73. (In Russ.) doi: 10.17238/issn2226-2016.2018.2.66-73
85. Bruder SP, Kraus KH, Goldberg VM, Kadiyala S. The effect of implants loaded with autologous mesenchymal stem cells on the healing of canine segmental bone defects. *J Bone Joint Surg Am*. 1998;80(7):985-96. doi: 10.2106/00004623-199807000-00007
86. Ivanov SY, Panasyuk AF, Panin AM et al. Experience in the use of biocomposite osteoplastic materials. *Nizhny Novgorod Medical Journal*. Supplement to NMG (dentistry 2003). 2003;(2):244-50. (In Russ.)
87. Kuz'minykh IA. Clinical experience in osteoplastic material Allomatrix-implant and fibrin rich platelets use in surgical treatment of jaw radicular cysts. *Stomatologiya* (Mosk). 2009;88(1):51-53. (In Russ.)
88. Ivanov SY, Kuznetsov RK, Chailakhyan RK. Prospects for the use of Biomatrix and Allomatrix-implant materials in combination with bone marrow osteogenic progenitor cells in dentistry. *Clinical implantology and dentistry*. 2000;(3-4):17-18. (In Russ.)
89. Grudyanov AI, Panasuk AF, Larionov EV, Biakova SF. The use of biocomposite osteoplastic material "Allomatrix-implant" in the surgical treatment of inflammatory periodontal diseases. *Periodontology*. 2003;4(29):39-43. (In Russ.)
90. Litvinov SD, Rakhimov RI. [Tooth bud fixation by the material LitAr]. *Stomatologiya* (Mosk). 2005;84(2):62-65. (In Russ.)
91. Asnina SA, Agapov VS, Savchenko ZI, Ignatiev EV. The use of biocomposite material "Osteomatrix" for the prevention of complications in the removal of impacted third molars. *Institute of Dentistry*. 2004;(1):46-49. (In Russ.)
92. Chekmazov IA, Riabov AL, Skalozub OI, Lapin RV. [Biocomposite nanostructured materials for the bone defects filling by osteomyelitis]. *Khirurgiya* (Mosk). 2013;(8):56-8. (In Russ.)
93. Protsenko AI, Gazhev AKh, Gordeev GG, Zheltikov DI. [The use of hydroxyapatite substance for the osteosynthesis after comminuted thigh fractures]. *Khirurgiya* (Mosk). 2012;(1):10-4. (In Russ.)
94. Roberts SJ, Geris L, Kerckhofs G, et al. The combined bone forming capacity of human periosteal derived cells and calcium phosphates. *Biomaterials*. 2011;32(19):4393-4405. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.02.047
95. Furukawa T, Matsusue Y, Yasunaga T, et al. Bone bonding ability of a new biodegradable composite for internal fixation of bone fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;(379):247-58. doi: 10.1097/00003086-200010000-00030
96. Shikunami Y, Matsusue Y, Nakamura T. The complete process of bioresorption and bone replacement using devices made of forged composites of raw hydroxyapatite particles/poly l-lactide (F-u-HA/PLLA). *Biomaterials*. 2005;26(27):5542-51. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.016
97. Popkov AV, Stogov MV, Gorbach EN, et al. Hydrolysis of Bone-Replacing Materials Based on Polylactic Acid and Containing Hydroxyapatite in an In Vitro Experiment. *Bull Exp Biol Med*. 2022;174(1):99-103. doi: 10.1007/s10517-022-05656-3
98. Popkov AV, Popkov DA, Kononovich NA et al. *Bioactive implants in the treatment of long bone nonunion and defects*. Tomsk: Publishing House of Tomsk Polytechnic University; 2021:312.

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

Information about the authors:

1. Arnold V. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>;
2. Dmitry A. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the French Academy of Medical Sciences, Head of the Clinic, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>.

Информация об авторах:

1. Арнольд Васильевич Попков – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>;
2. Дмитрий Арнольдович Попков – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент Французской академии медицинских наук, врач травматолог-ортопед, руководитель Клиники, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>.

Contribution of the authors:

Popkov A.V. developed the concepts of the review. Popkov A.V. and Popkov D.A. collected and analyzed the data. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Вклад авторов:

Попков А.В. предложил представленную идею. Попков А.В. и Попков Д.А. собрали и проанализировали данные. Авторы обсудили результаты и внесли свой вклад в окончательную версию рукописи.

Главный редактор А.В. Бурцев

Компьютерная верстка М.А. Беляева

Перевод Т.А. Малкова, И.А. Саранских

Информационная поддержка сайта журнала О.Б. Борзунова, Е.А. Дворянцева

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-68207 от 30 декабря 2016 года

Территория распространения: Российская Федерация, зарубежные страны

Подписано в печать 11.12.2023. Дата выхода 20.12.2023

Формат 60 × 84 1/8. Усл. печ. л. 11,16

Тираж 75 экз. Заказ № 08848. Свободная цена

Адрес издателя, редакции журнала «Гений ортопедии»

640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6

<http://ilizarov-journal.com>

Отпечатано в Типографии «Эталон». 198097, г. Санкт-Петербург, ул. Трефолева, 2 литера БН, помещение 3-Н, офис 1