

<https://doi.org/10.17238/2226-2016-2024-2-53-62>

УДК 617-089.844

© Мурылев В.Ю., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Музыченков А.В., Алексеев С.С., Яковлев К.Г., Жучков А.Г., Ватников Ю.А., Бобров Д.С. 2024

Оригинальная статья / Original article



АНАЛИЗ БИОСОВМЕСТИМОСТИ СПЛАВА Ti6Al4V ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ «IN VIVO»

В.Ю. МУРЫЛЕВ^{1,2}, Г.А. КУКОВЕНКО^{1,2}, П.М. ЕЛИЗАРОВ^{1,2}, А.В. МУЗЫЧЕНКОВ^{1,2}, С.С. АЛЕКСЕЕВ², К.Г. ЯКОВЛЕВ², А.Г. ЖУЧКОВ², Ю.А. ВАТНИКОВ³, Д.С. БОБРОВ¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России Ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991, Москва, Россия

² ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы 2-й Боткинский пр-д, д. 5, 125284, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" ул. Миклухо-Маклая, д. 6, 117198 г. Москва Россия

Обоснование: С ростом количества первичного эндопротезирования неуклонно растет и потребность в ревизионном эндопротезировании суставов, что в свою очередь требует новых подходов таких как 3D печать и материалов для их реализации. Одним из основных направлений 3D-печати медицинских имплантатов из биосовместимых материалов на сегодняшний день является титановый сплав Ti6Al4V.

Цели исследований. Оценить степень остеоинтеграции титанового сплава Ti6Al4V в зависимости от структурной пористости в исследовании in vivo.

Методы: нами был применен граф пористой структуры на основе Ti6Al4V, необходимо изучить биологические характеристики, включая клеточную адгезию, клеточную морфологию, клеточную пролиферацию и остеоинтеграцию, что мы оценили в эксперименте in vivo. Образцы были выполнены в виде цилиндров габаритами Ø 4 мм и высотой 8 мм в нескольких экземплярах и различной ширины ячейки пористой структуры. Ширина ячейки пористой структуры входит в четыре различных диапазона значений от 0,3 до 0,59 мм: группа 1 - 0,3-0,39 мм; группа 2 - 0,4-0,45 мм; группа 3 - 0,46-0,49; группа 4 - 0,5-0,59. Толщина балок, образующих пористую структуру во всех образцах одинаковая и составляет 0,45-0,5 мм. Так было сформировано четыре группы. В эксперимент было введено 10 клинически здоровых животных которым было установлены графы на срок до 30 суток.

Результаты: на основании проведенного экспериментального исследования in vivo нами доказано, что образцы титанового сплава Ti6Al4V с пористостью 0,4-0,49 мм обеспечивают лучшее прорастание костной ткани.

Заключение: Полученный результат можно связать с корреляцией размеров костных пор с пористостью графов, тем не менее это требует дальнейшего изучения вопроса и проведения следующих исследований. Полученные результаты могут быть использованы для восполнения костных дефектов при персонализированном эндопротезировании 3D компонентами и позволяют рассчитывать на долгий срок службы.

Ключевые слова: Тотальное эндопротезирование, Костная ткань, Тестирование материалов, Биосовместимость

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках гранта 2212-1/22-2НИР от «29» апреля 2022 г. «Применение 3D-технологий в реконструктивных операциях при обширных костных дефектах в травматологии и ортопедии»

Для цитирования: Мурылев В.Ю., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Музыченков А.В., Алексеев С.С., Яковлев К.Г., Жучков А.Г., Ватников Ю.А., Бобров Д.С., АНАЛИЗ БИОСОВМЕСТИМОСТИ СПЛАВА Ti6Al4V ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ «IN VIVO». *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2024. № 2(56). С. 53–62 <https://doi.org/10.17238/2226-2016-2024-2-53-62>

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с планом исследования, этическими принципами гуманного обращения с животными, регламентировано действующим законодательством РФ и нормативными документами

BIOCOMPATIBILITY ANALYSIS OF Ti6Al4V ALLOY FOR RECONSTRUCTION OF BONE DEFECTS "IN VIVO"

V.YU. MURYLEV^{1,2}, G.A. KUKOVENKO^{1,2}, P.M. ELIZAROV^{1,2}, A.V. MUZYCHENKOV^{1,2}, S.S. ALEKSEEV², K.G. YAKOVLEV², A.G. ZHUCHKOV², YU.A. VATNIKOV³

¹ FGAOU IN the First Moscow State University I.M. Sechenov Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Trubetskaya str., building 2, 119991, Moscow, Russia

² GBUZ S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health 2nd Botkinsky Ave., 5, 125284, Moscow, Russia

³ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklay str., 6, 117198 Moscow, Russia

Abstract

Introduction: With the increase in the number of primary arthroplasty, the need for revision joint arthroplasty is steadily growing, which in turn requires new approaches such as 3D printing and materials for their implementation. One of the main areas of 3D printing of medical implants from biocompatible materials today is titanium alloy Ti6Al4V.

Objectives: To evaluate the degree of osseointegration of titanium alloy Ti6Al4V depending on structural porosity in an in vivo study.

Methods: We used a graph of a porous structure based on Ti6Al4V to study biological characteristics. These included cell adhesion, cell morphology, and cell proliferation, as well as osseointegration. We evaluated these in an in vivo experiment by creating samples in the form of cylinders with a diameter of 4 mm and a height of 8 mm, in several copies with different cell widths. The cell width of the porous structure was included in four different ranges: 0.3-0.39 mm, 0.4-0.45 mm, 0.46-0.49, and 0.5-0.59. All samples had a beam thickness of 0.45-0.5 mm, so four groups were formed. Ten clinically healthy animals were used in the experiment, and the graphs were observed for up to 30 days.

Results: Based on an in vivo experimental study, we have proven that Ti6Al4V titanium alloy samples with a porosity of 0.4–0.49 mm provide better bone tissue regeneration.

Conclusion: The obtained results can be associated with the correlation between bone pore sizes and graph porosity. However, this requires further research into the issue and subsequent studies. The findings obtained can be utilized to fill bone defects during personalized endoprosthetics using 3D components, allowing for a long-lasting service life.

Key words: Total Arthroplasty, Bone Tissue, Materials Testing, Biocompatible

Conflict of interests: The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding: The study was carried out within the framework of grant 2212-1/22-2NIR dated April 29, 2022. "Application of 3D technologies in reconstructive surgery for extensive bone defects in traumatology and orthopedics"

For citation: Murylev V.Y., Kukovenko G.A., Elizarov P.M., Muzichenkov A.V., Alekseev S.S., Yakovlev K.G., Zhuchkov A.G., Vatnikov Y.A., Bobrov D.S., BIOCOMPATIBILITY ANALYSIS OF Ti6Al4V ALLOY FOR RECONSTRUCTION OF BONE DEFECTS "IN VIVO". *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2024. № 2. pp. 53–62 <https://doi.org/10.17238/2226-2016-2024-2-53-62>

Ethical expertise: The study was carried out in accordance with the research plan, the ethical principles of humane treatment of animals, and is regulated by the current legislation of the Russian Federation and regulatory documents.

Введение

Количество операций по эндопротезированию крупных суставов у пациентов возрастает, как во всем мире, так и в России. С ростом количества первичного эндопротезирования неуклонно растет и потребность в ревизионном эндопротезировании суставов, которая требует персонализированного подхода в связи некомпенсируемым стандартными имплантами возникшего костного дефекта. Вместе с этим, в травматологии и ортопедии получило широкое распространение применения индивидуальных имплантатов, изготовленных для пациентов на основании их антропометрических данных, полученных на основании данных КТ и/или МРТ пациентов, при обширных костных дефектах при первичном и ревизионном эндопротезировании. Одним из основных направлений 3D-печати медицинских имплантатов из биосовместимых материалов на сегодняшний день является титановый сплав Ti6Al4V. [1,3]

Наиболее распространенными методами 3D-печати, используемыми для изготовления титановых сплавов, являются селективное лазерное плавление (SL), селективное лазерное спекание, электронно-лучевое плавление. В многочисленных исследованиях использовались каркасы из пористого титана с

различными механическими свойствами, такими как проницаемость, усталость и модульность, которые были тщательно изучены. [2,4]

Тем не менее, лишь в нескольких исследованиях [2,3,4,6] изучалось влияние материала на костную ткань in vivo, а также способность к интеграции кости у реципиента. В этой связи, следует отметить, что кость представляет собой ткань, которая обладает способностью заживать и регенерировать, тем не менее иногда костный дефект требует реконструктивно-восстановительной процедуры. [6,7,8]

Для успешной реконструкции кости необходимы остеопродукция, остеиндукция, остеокондукция, механическая стимуляция, и васкуляризация. Так же, препараты, влияющие на костный метаболизм, могут играть важную роль в вращении кости. [12,14] Аутогенная губчатая кость является в настоящее время золотым стандартом лечения потери костной массы по ряду причин, включая остеогенные, остеокондуктивные и остеиндуктивные свойства аутоотрансплантата. Однако у использования аутологичной кости есть серьезные недостатки, такие как ограниченная доступность и изменчивое качество, увеличение времени операции и кровотечения, хроническая боль в донорской области и дополнительные затраты. [20,14,16]

Из-за этих ограничений растущая потребность в реконструкции кости сопровождается ростом интереса к дисциплине костных заменителей и тканевой инженерии. [25,29,7]

Клиническая практика, показывает, что в идеале биоматериалы для тканевой инженерии должны соответствовать нескольким требованиям: поверхность должна допускать адгезию клеток, способствовать росту клеток позволяя сохранить дифференцированные клеточные функции; и сам материал и его побочные продукты распада должны быть биосовместимыми, не вызывающим иммунный ответ не провоцирующие воспаление или интоксикацию *in vivo*. В конечном счете идеальный материал должен быть биоразлагаемым, что безусловно не подходит для металлических биоматериалов. В свою очередь пористость должна быть достаточно высокой, чтобы обеспечить достаточное пространство для клеточной адгезии, регенерации внеклеточного матрикса и минимальных диффузионных ограничений во время культивирования, а структура пор должна обеспечивать равномерное пространственное распределение клеток по каркасу для облегчения образования гомогенной ткани.

Таким образом, подбор параметров пористой структуры имплантатов позволит обеспечить дополнительную фиксацию протезов посредством остеоинтеграции, что улучшит показатели выживаемости имплантатов и снизит количество ревизионных операций.

Важный аспект в создание каркаса конструкции включает в себя точный контроль размера пор, их распределения и взаимосвязанность. Тем не менее, стабильные физико-химические свойства делают титановые сплавы трудными для создания пористых структур. Традиционные методы изготовления, (уточнить названия) позволяют регулировать всего несколько параметров, таких как пористость и размер пор. Развитие технологии 3D-печати значительно улучшило контроль над архитектурой конструкции.

Соответственно внутренняя и внешняя форма продуктов 3D-печати может быть ближе к модели компьютерного проектирования, гарантируя, что характеристики пор каркаса будут соответствовать требованиям формирования кости.

Разработка методики имплантации нового поколения биосовместимых стандартных и персонифицированных материалов для имплантатов, обеспечивающих высокую специфичность действия для реконструкции костных дефектов в травматологии и ортопедии, и изучение биосовместимости [18,27,28] позволит внести значительный вклад в здравоохранение и повышение качества жизни граждан. Ожидается, что предлагаемая технология увеличит шансы проведения успешных операций за счет уменьшения послеоперационного воспаления, осложнений и ревизионных оперативных вмешательств.

Цели исследований. Оценить степень остеоинтеграции титанового сплава Ti6Al4V в зависимости от структурной пористости в исследовании *in vivo*.

Материалы и методы

В данной работе нами был применен граф пористой структуры на основе Ti6Al4V. Нам было необходимо изучить биологические характеристики, включая клеточную адгезию, клеточную морфологию, клеточную пролиферацию и остеоинтеграцию, что мы оценили в эксперименте *in vivo*. В рамках поиска параметров пористых структур были разработаны несколько видов ячеек различной ширины. Основой пористой структуры был выбран граф в виде правильного додекаэдра. Правильный додекаэдр один из пяти возможных правильных многогранников. Додекаэдр составлен из двенадцати правильных пятиугольников, являющихся его гранями. Каждая вершина додекаэдра является вершиной трёх правильных пятиугольников. Таким образом, додекаэдр имеет 12 граней (пятиугольных), 30 рёбер и 20 вершин (в каждой сходятся 3 ребра). Образцы были выполнены в виде цилиндров габаритами Ø 4 мм и высотой 8 мм в нескольких экземплярах и различной ширины ячейки пористой структуры. Ширина ячейки пористой структуры входит в четыре различных диапазона значений от 0,3 до 0,59 мм: группа 1- 0,3-0,39 мм; группа 2- 0,4-0,45мм; группа 3 – 0,46-0,49; группа 4-0,5-0,59. Толщина балок, образующих пористую структуру во всех образцах одинаковая и составляет 0,45-0,5 мм. Таким образом было сформировано четыре группы. [28]

Таблица 1

Параметры и количество исследуемых образцов

Номер группы образцов	Параметры ячейки, мм
1	0,3-0,39
2	0,4-0,45
3	0,46-0,49
4	0,5-0,59

При обращении с обследуемыми животными соблюдались «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13.11.1984 г.) а также «Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях».

Для проведения клинической части эксперимента использовали лабораторных кроликов, самцов, возраст – 6 месяцев и более, массой от 3.3 кг. Все животные предварительно содержались на карантине (21 день). Количество животных, используемых в исследовании, является минимально возможным с точки зрения регуляторных требований при сохранении достоверности получаемых результатов и гуманного отношения к животным.

Содержание- стандартное клеточное, кормление сено, комбикорм для кроликов, вода в свободном доступе. Животные

клинически обследованы, проведен общий клинический и биохимический анализы крови. В качестве ингаляции, для борьбы с оппортунистической микрофлорой верхних дыхательных путей, на время карантина, назначен марбофлоксацин (5 мг/кг в стерильном растворе 0.9% раствора NaCl 5 -7).

В день проведения экспериментальной операции стандартно проводили клинический осмотр животного. Во время нахождения животных, в отрезке времени клинического эксперимента – ежедневный клинический осмотр, после вывода животных из эксперимента проведено вскрытие с фото документацией и отправкой материала на морфологическое исследование.

Итого в эксперимент было введено 10 клинически здоровых животных.

Каждое животное было промаркировано. В процессе эксперимента имплантаты устанавливались в обе большеберцовые кости конечности экспериментальных животных.

Распределение животных по группам осуществлялось методом случайных чисел с использованием массы тела в качестве ведущего признака. В рамках отобранных 10 био-моделей получилось соответственно 20 тазовых конечностей для установки импланта. Каждому образцу в область бугристости большеберцовой кости был внедрен цилиндр одного из типов пористости. После подготовки оперативного поля в асептических условиях осуществлялся хирургический доступ к бугристости большеберцовой кости. С помощью костного сверла подготавливалось костное ложе для установки импланта, далее имплант импактировался в подготовленное ложе. Рана послойно ушивалась наглухо, обрабатывалась растворами антисептиков.

После выполнения оперативного пособия за био-моделями осуществлялось наблюдение в течение 30 суток. Проводились перевязки и динамическое наблюдение за течением раневого процесса. Ни одна из био-моделей не вышла из исследования. После чего согласно протоколу исследования на 30 сутки осуществляли взятие образцов костной ткани.

Для гистологического исследования большеберцовую кость после удаления мягких тканей фиксировали в 10 % растворе формалина на фосфатном буфере не менее 1 суток (1, 3). Последующую декальцинацию костей проводили раствором на основе ЭДТА, что минимизирует влияние раствора на структуры тканей. Декальцинацию прекращали при размягчении кости (1,3). Далее кости обезживали в этаноле возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в пластифицированный парафин по следующей схеме (1,3): - этанол 50 %, этанол 70 %, этанол 80 %, этанол 90 %. Длительность нахождения костного фрагмента в растворе каждой концентрации не менее 2 часов. Завершающим этапом было погружение костных фрагментов в этанол 96 % концентрации-этанол 96 % в смеси с бензолом 1:1 -этанол 96 % в смеси с бензолом 1:1 –бензол – бензол в смеси с парафином 1:1 – и дальнейшая парафинизация разогретым парафином в течение 2 часов. Далее проходило окрашивание костного препарата гематоксилином и эозином. Процесс

окрашивания включал следующие шаги: Депарафинизация и целлоидинг. Пропитывание гематоксилином. Промывка и сушка. Окрашивание эозином. Далее с помощью микроскопа Nikon Coolscope II на всех увеличениях проводилась оценка препарата.

Результаты исследования. В рамках проведенного эксперимента *in vivo* было получена статистически достоверная разница в качестве остеointеграции в зависимости от степени пористости. Основываясь на полученных данных результатов гистологического исследования мы можем сделать выводы, что образцы с пористостью 0,4-0,49 мм (т.е. вторая и третья группы) обеспечивают лучшее прорастание костной ткани, чем образцы с пористостью 0,3-0,39 и 0,5-0,59 мм.

Исследование гистопрепаратов **1 группы** продемонстрировало снижение интенсивности полнокровия сосудов, образование фиброзной ткани в зоне дефекта, в ряде случаев увеличилось количество васкуляризированных участков с вращением сосудов в кортикальное вещество и образование новых слоев костной ткани. Наблюдаются признаки компактизации кости и начала формирования остеонов. вследствие снижения васкуляризации, в условиях пониженного кровоснабжения происходит замещение мезенхимальных клеток в хондробласты, с последующим формированием хрящевой ткани, вместо трабекулярной.

Во всех случаях в **Группе №2** гистологически наблюдалось выраженное полнокровие сосудов, усиленная васкуляризация кости за счет развивающейся сети капилляров, местами с вращением сосудов в кортикальное вещество кости. По периферии материала густая ретикулофиброзная ткань с фокусами образования грануляционной ткани. Определяются очаги молодой хрящевой ткани, дифференциация клеток, выявлена локальная лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Высокая васкуляризация очага формирования костного дефекта с участками активно образующихся костных матриц-сов, остеокитами и кровеносными сосудами наблюдались в **Группе №3** Большое количество трабекул новообразованной костной ткани. Лейкоцитарной инфильтрации, как и других признаков воспалительной реакции не выявлено. Пролиферирующие остеогенные клетки дифференцируются в остеобласты, формирующие новые костные трабекулы, грубоволокнистая кость первичной мозоли замещается пластинчатой костью. Остеогенные клетки при наличии хорошего кровоснабжения дифференцируются в остеобласты, формирующие трабекулы.

В гистологических препаратах **Группы №4** в области надкостницы наблюдается преобладание волокнистых структур. Зона полостного дефекта (импланта) окружена новообразованными трабекулами, наблюдается небольшое количество остеокитов, сохраняются очаги лейкоцитарной инфильтрации и грануляционной ткани. Новообразованный костный массив (3.1), с характерным пластинчатым строением, формирование трабекулярной кости.

Через 30 суток после прекращения исследования участки диафиза во всех случаях имели костномозговую полость и компактизирующуюся корковую пластинку. Костномозговая полость была заполнена преимущественно жировым костным мозгом с очагами кроветворения и немногочисленными небольшими по площади костными трабекулами, локализуемыми преимущественно в срединной части регенерата.

Видимое вращение кости наблюдалось не только внутри пористых каркасов, но и на границе между костью и

пористыми каркасами в каждой группе. Балки каркасов были окружены костью, между новой костью и балками отмечались крошечные зазоры. Вокруг балок наблюдалось большое количество клеток костной выстилки, что свидетельствовало об уже активированной регенерации кости. В некоторых областях также наблюдалось наличие хрящеподобной ткани. Балки пористых графов были окружены новой костью.

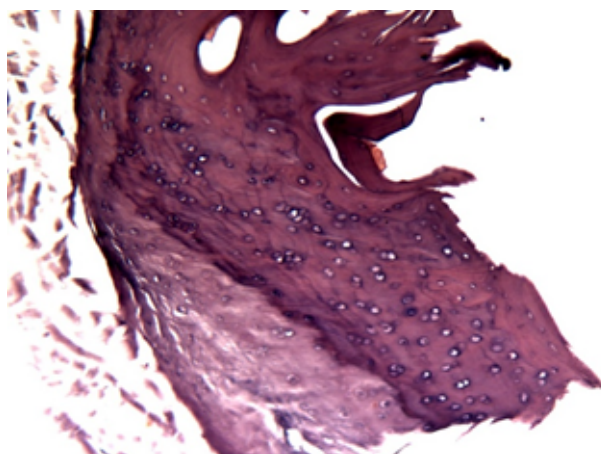


Рис.1 (кр. 1 пр л) Образец группы №1

На образце представлены трабекулы вновь образованной ретикулофиброзной костной ткани, формировавшие костный регенерат, остеocyты в лакунах окр. Г.-э.х100

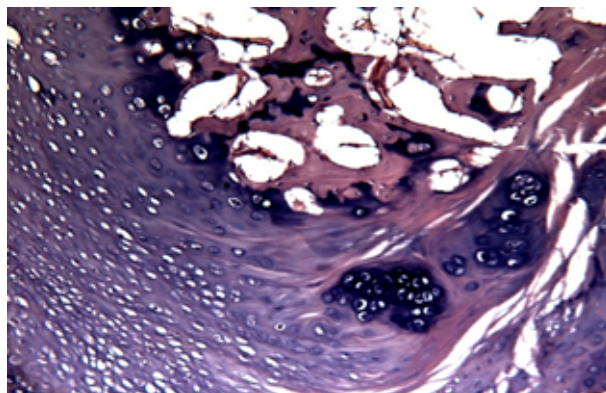


Рис.2 (кр 2 лев л) образец группы 1

На рисунке 2 представлена вновь образованная ретикулофиброзная костная ткань в периферической зоне дефекта, обилие остеocyтов и сосуды, образующиеся в новой ткани окр. Г.-э.х100

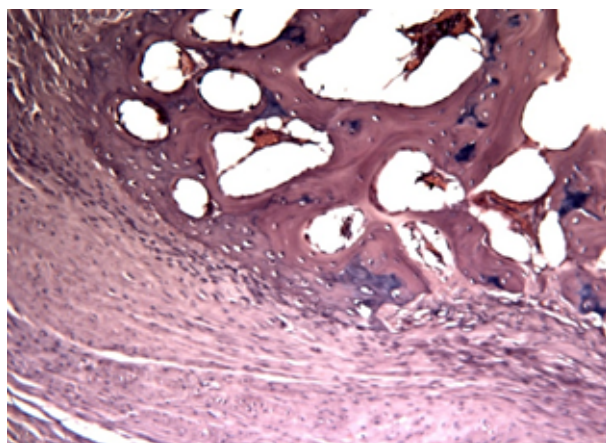


Рис 3 (кр 3 лев л) Образец группы 2

Представленное на срезе обилие остеocyтов, кровеносных сосудов и фрагментов незрелой кости, свидетельствует о ранних стадиях заживления (рис 3) окр. Г.-э.х100

Дефекты хорошо заживают благодаря новообразованной сплетенной кости, богатой клеточной активностью (остеоид), на наличие собственной коллагеновой сетки по всей ткани

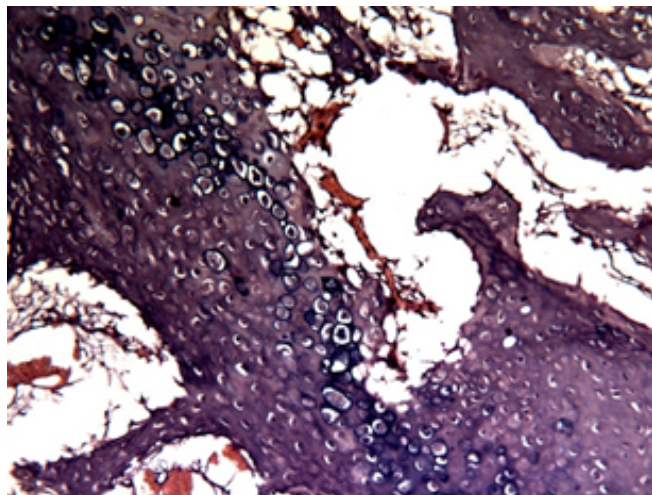


Рис 4. Образец группы 2

Представленное на рисунке 4 обилие остеоцитов, кровеносных сосудов и фрагментов незрелой кости, свидетельствует о ранних стадиях заживления костной ткани окр. Г.-э.х100

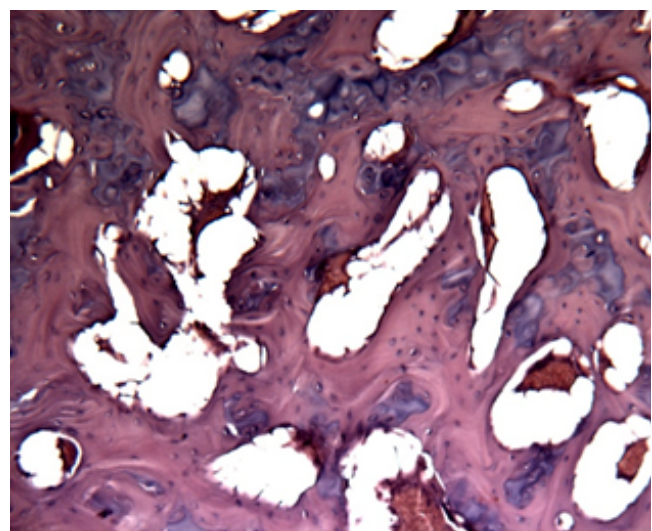


Рис.5 (кр 5 пр л) Образец группы 3

На рисунке 5 обилие вновь образованных трабекул и остеоцитов, кровеносных сосудов и фрагментов незрелой кости, свидетельствует о на ранних стадиях заживления окр. Г.-э.х100. Дефекты хорошо заживают благодаря новообразованной сплетенной кости, богатой клеточной активностью (остеоид), коллагеновую сетку по всему ткани.

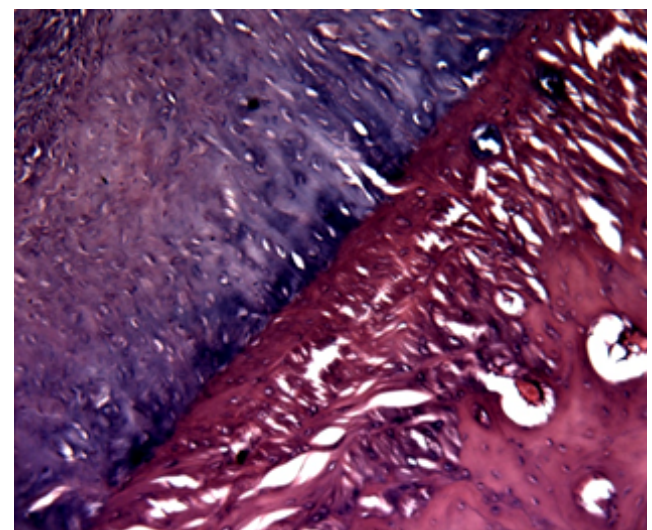


Рис. 6. (кр 9 лев л) Образец группы 3

На образце (рис 6) отмечается пролиферация хрящевых колонок, формирование кровеносных сосудов, Участок активной регенерации надкостницы в зоне формирования костного дефекта (имплантации) окр. Г.-э.х100

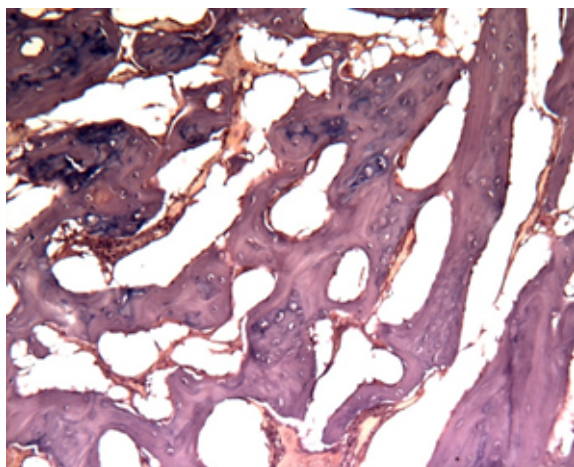


Рис.7. (кр 5 лев л) образец группы 4

Отмечается обилие балок новообразованной костной ткани с активными остеобластами на поверхности, отложениями остеоида (рис 7.) окр. Г.-э.х100

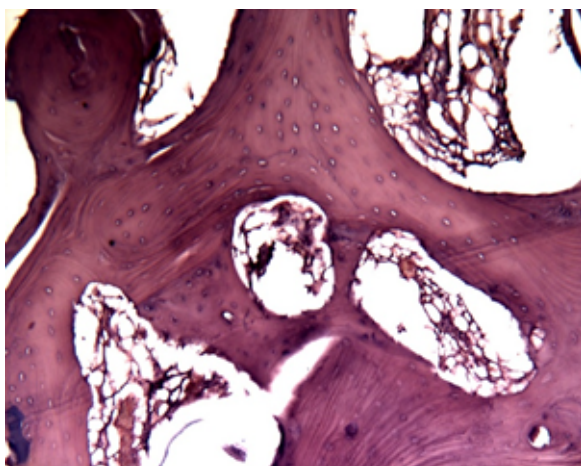


Рис.8 (кр 10 лев л)

Образец группы 4

В ряде образцов группы 4 выявлена высокая активность остеобластов на поверхности новообразованной кости с переходом на остеопластический материал (см рис. 8) окр. Г.-э.х100

Обсуждение

Остеоинтеграция является одним из важнейших критериев при выборе типа материала в ортопедии. В рамках нашего исследования были получены убедительные данные подтверждающие выдающиеся характеристики вставания как в целом при использовании Ti6Al4V. Тем не менее задача исследования было выполнена получены достоверные данные о лучшем качестве вставания групп 2 и 3. Регенерация кости представляет собой сложный, хорошо организованный физиологический процесс, на который могут влиять многие потенциальные факторы, включая остеогенную активность графов, секрецию биоактивных молекул и механические параметры [24, 25].

Биологическая и механическая среда *in vivo* является очень сложной. Поэтому мы имплантировали недавно разработанные графы кроликам в бутристорность голени, а для оценки остеоинтеграции применяли визуализацию и гистологическую оценку. Наши результаты показывают интеграцию костных каркасов тест систем, хотя на гистологических срезах было несколько щелей между каркасами и новой костью что ярче всего отмечалось в группе 1 и 4

Тем не менее необходимо отметить, что имплантация на 30 суток является относительно короткой чтобы демонстрировать различия между группами, в то время как более продленная имплантация может нейтрализовать отклонения. Что безусловно можно отнести к дефектам нашего исследования.

Дальнейшее более всеобъемлющее и более продолжительное исследование с целью оптимизации конструкции графов безусловно необходимо.

По нашему мнению, остеоинтеграционная активность данных пористых каркасов является результатом взаимодействия внутренней биоактивности, адаптируемых механических свойств и пористой стереоскопической пространственной структуры.

Особенностями реакции костной ткани на пористые имплантаты является: быстрое ремоделирование гематомы и воспаления вокруг имплантата; образование и рост костной ткани одновременно во многих порах в виде отдельных ядер, которые постепенно разрастаются, заполняя поры и соединяющие их каналы и образуя высокопрочное соединение «имплантат – костная ткань». Что обеспечивает довольно успешное применение подобных имплантатов в реконструктивной ортопедии. Созданные и исследованные имплантаты

позволят легко создать необходимые конструкции благодаря 3d-технологиям что обеспечат высокие остеокондуктивные качества имплантата и его биологическую инертность по отношению к окружающим тканям.

Костная репарация характеризуется прогрессирующей пролиферацией и дифференцировкой клеточных элементов, вырабатывающих органическую основу костного регенерата. При оптимальных условиях образуется остеонидная ткань, при менее благоприятных - хондронидная, которая впоследствии замещается костной. По мере развития и обызвествления костной ткани происходит резорбция хондронидных и фибробластических структур. Во всех группах между вновь образованной костной тканью и фрагментами имплантированных материалов, локализованными у краев костного дефекта, наблюдался контакт без формирования прослойки из кровоснабжаемой реактивно измененной волокнистой соединительной ткани. Хрящевая мозоль подвергается васкуляризации, ремоделированию и замещению грубоволокнистой губчатой костью, данный процесс наиболее выражен у животных в исследуемых группах №3, №2 и менее выражен в гр.№1, наименьшая васкуляризация, активность остеоцитов и формирование трабекул наблюдалось у животных из четвертой опытной группы.

Вывод. На основании проведенного экспериментального исследования *in vivo* нами доказано, что образцы титанового сплава Ti6Al4V с пористостью 0,4–0,49 мм обеспечивают лучшее прорастание костной ткани. Вероятнее всего подобный результат можно объяснить корреляцией с размерами костных пор с пористостью подготовленных графов, однако подобное заявление требует дальнейшего изучения вопроса проведения следующих исследований. В перспективе полученные результаты могут быть использованы для восполнения костных дефектов при персонифицированном эндопротезировании 3D компонентами и рассчитывать на долгий срок их службы.

Список литературы:

1. Fu J, Xiang Y, Ni M, Qu X, Zhou Y, Hao L, Zhang G, Chen J. In Vivo Reconstruction of the Acetabular Bone Defect by the Individualized Three-Dimensional Printed Porous Augment in a Swine Model. *Biomed Res Int*. 2020 Nov 30;2020:4542302. doi: 10.1155/2020/4542302. PMID: 33335923; PMCID: PMC7723487.
2. New biomaterials for bone regeneration Fabrizio Matassi1 Lorenzo Nistri2 Diana Chicon Paetz2 Massimo Innocenti2 *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011 Jan-Apr; 8(1): 21–24. PMCID: PMC3230919 PMID: 22461799
3. Vu, N., Truong, N., Dang, L. et al. In vitro and in vivo biocompatibility of Ti-6Al-4V titanium alloy and UHMWPE polymer for total hip replacement. *Biomed Res Ther* 3, 14 (2016). <https://doi.org/10.7603/s40730-016-0014-8>
4. Т.И. Власова, Е.В. Арсентьева, Г.Д. Худайберенова, Д.И. Полякова СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОСТНЫХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ И ВОЗМОЖНОСТЬ УСИЛЕНИЯ ИХ ОСТЕОГЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ [Т.И. Vlasova, E.V. Arsent'eva, G.D. Khudaiberenova, D.I. Polyakova SOVREMENNYI VZGLYAD NA ISPOL'ZOVANIE KOSTNYKh ZAMENITELEI I VOZ-MOZhNOST' USILENIYA IKh OSTEOGENNOSTI KLETOChNYMI TEKhnOLOGIYaMI]
5. Li L, Shi J, Zhang K, Yang L, Yu F, Zhu L, Liang H, Wang X, Jiang Q. Early osteointegration evaluation of porous Ti6Al4V scaffolds designed based on triply periodic minimal surface models. *J Orthop Translat*. 2019 Apr 6;19:94-105. doi: 10.1016/j.jot.2019.03.003. PMID: 31844617; PMCID: PMC6896722.
6. Lei P, Qian H, Zhang T, Lei T, Hu Y, Chen C, Zhou K. Porous tantalum structure integrated on Ti6Al4V base by Laser Powder Bed Fusion for enhanced bony-ingrowth implants: In vitro and in vivo validation. *Bioact Mater*. 2021 Jun 16;7:3-13. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.05.025. PMID: 34430760; PMCID: PMC8367833.
7. Новые технологии в хирургии позвоночника с использованием пористых имплантатов с памятью формы Н. Г. Фомичев, В. Э. Гюнтер, Н. В. Корнилов [и др.]. Томск : СТТ, 2002. 130 с. ISBN 5-93629-121-9. [Novye tekhnologii v khirurgii pozvonochnika s ispol'zovaniem poristyykh implantatov s pamyat'yu formy / N. G. Fomichev, V. E. Gyunter, N. V. Kornilov [i dr.]. Tomsk : STT, 2002. 130 s. ISBN 5-93629-121-9]
8. Ирьянов, Ю. М. Замещение дефекта кости в условиях чрескостного остеосинтеза и применения имплантата из никелида титана Ю. М. Ирьянов, Т. Ю. Ирьянова *Морфология*. 2012;142(4):83-86 [Ir'yanov, Yu. M. Zameshchenie defekta kosti v usloviyakh chreskostnogo osteosinteza i primeneniya implantata iz nikelida titana /Yu. M. Ir'yanov, T. Yu. Ir'yanova *Morfologiya*. 2012;142(4):83-86]
9. Исследование особенностей интеграции различных биоматериалов в мягких и костной тканях организма А. В. Чернов, Ю. М. Ирьянов, С. А. Радченко [и др.] *Гений ортопедии*. 2012;1: 97-101. [Issledovanie osobennostei integratsii razlichnykh biomaterialov v myagkikh i kostnoi tkanyakh organizma A. V. Chernov, Yu. M. Ir'yanov, S. A. Radchenko [i dr.] *Genii ortopedii*. 2012;1: 97-101]
10. Тактика хирургического лечения травматических повреждений средней зоны лица на основе применения имплантатов из сетчатого никелида титана Ю. А. Медведев, С. В. Шамаева, Л. С. Шамаева [и др.] *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013; 1(51):78–79. [Taktika khirurgicheskogo lecheniya travmaticheskikh povrezhdenii srednei zony litsa na osnove primeneniya implantatov iz setchatogo nikelida titana Yu. A. Medvedev, S. V. Shamanaev, L. S. Shamanaeva [i dr.] *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2013; 1(51):78–79]
11. Медицинский нитинол: друг или враг? Еще раз о биосовместимости никелида титана С. А. Муслов, О. А. Шумилина *Фундаментальные исследования*. 2007;10: 87-89. [Meditsinskii nitinol: drug ili vrage? Eshche raz o biosovmestimosti nikelida titana S. A. Muslov, O. A. Shumilina *Fundamental'nye issledovaniya*. 2007;10: 87-89]
12. Никелид титана. Медицинский материал нового поколения В. Э. Гюнтер, В. Н. Ходоренко, Ю. Ф. Ясенчук [и др.]. Томск : ООО «Научно-производственное предприятие «МИЦ», 2006:296 ISBN 5-98589-020-1. [Nikelid titana. Meditsinskii material novogo pokoleniya V. E. Gyunter, V. N. Khodorenko, Yu. F. Yashenchuk [i dr.]. Tomsk : ООО «Nauchno-proizvodstvennoe predpriyatie «MITs», 2006:296 ISBN 5-98589-020-1]

13. Применение биологически и механически совместимых имплантатов из нитинола для хирургического лечения повреждений и заболеваний позвоночника и спинного мозга Е. А. Давыдов, А. Ю. Мушкин, И. В. Зуев [и др.] Гений ортопедии. 2010;1:5-11. [Primenenie biologicheskii i mekhanicheskii sovmestimykh implantatov iz nitinola dlya khirurgicheskogo lecheniya povrezhdenii i zabolevanii pozvonochnika i spinного mozga / E. A. Davydov, A. Yu. Mushkin, I. V. Zuev [i dr.] // Genii ortopedii. 2010;1:5-11]
14. Применение нанотехнологически структурированного никелида титана в медицине А. В. Федоров, М. Ю. Коллеров, С. С. Рудаков, П. А. Королев Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009;2:71-74. [Primenenie nanotekhnologicheskii strukturirovannogo nikelida titana v meditsine A. V. Fedorov, M. Yu. Kollerov, S. S. Rudakov, P. A. Korolev Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2009;2:71-74]
15. Функциональные покрытия для имплантационных материалов С. В. Гнеденков, Ю. П. Шаркеев, С. Л. Синебрюхов [и др.] Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012;1(47):12-19. [Funktional'nye pokrytiya dlya implantatsionnykh materialov S. V. Gnedenkov, Yu. P. Sharkeev, S. L. Sinebryukhov [i dr.] Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal. – 2012;1(47):12-19]
16. Экспериментальное исследование биологической инертности сплава никеля и титана с памятью формы Д.Е. Мацко, А.В. Омельченко, Ж.С. Жанаидаров, Е.Л. Давыдов, Л.В. Климах Морфология. 2005;6:57–60. [Eksperimental'noe issledovanie biologicheskoi inertnosti splava nikelya i titana s pamyat'yu formy D.E. Matsko, A.V. Omel'chenko, Zh.S. Zhanaidarov, E.L. Davydov, L.V. Klimash Morfologiya. 2005;6:57–60]
17. Eriksson C, Ohlson K, Richter K, Billerdahl N, Johansson M, Nygren H. Callus formation and remodeling at titanium implants. J Biomed Mater Res A. 2007 Dec 15;83(4):1062-1069. doi: 10.1002/jbma.a.31433. PMID: 17584899.
18. Борзунов Д.Ю., Петровская Н.В., Дьячкова Г.В., Дьячков К.А. Замещение дефекта проксимального метафиза большеберцовой кости сетчатым имплантатом из никелида титана Фундаментальные исследования. 2014;10(7):1274-1279; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36103> [Borzunov D.Yu., Petrovskaya N.V., D'yachkova G.V., D'yachkov K.A. Zameshchenie defekta proksimal'nogo metafiza bol'shebertsovoi kosti setchatym implantatom iz nikelida titana Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10(7):1274-1279; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36103>]
19. Iriyanov YM, Chernov VF, Radchenko SA, Chernov AV. Plastic efficiency of different implants used for repair of soft and bone tissue defects. Bull Exp Biol Med. 2013 Aug;155(4):518-21. doi: 10.1007/s10517-013-2191-4. PMID: 24143381.
20. Junge K, Rosch R, Klinge U, Saklak M, Klosterhalfen B, Peiper C, Schumpelick V. Titanium coating of a polypropylene mesh for hernia repair: effect on biocompatibility. Hernia. 2005 May;9(2):115-9. doi: 10.1007/s10029-004-0292-8. Epub 2004 Dec 4. PMID: 15583967.
21. Kuttnerberger JJ, Hardt N. Long-term results following reconstruction of craniofacial defects with titanium micro-mesh systems. J Craniomaxillofac Surg. 2001 Apr;29(2):75-81. doi: 10.1054/jcms.2001.0197. PMID: 11465437.
22. Фокин В.Г. Метод конечных элементов в механике деформируемого твердого тела: Учеб. пособие В.Г. Фокин. Самара: Самар. гос. техн. ун-т, 2010. 131 с.: ил. [Fokin V.G. Metod konechnykh elementov v mekhanike deformiruemogo tverdogo tela: Ucheb. posobie V.G. Fokin. Samara: Samar. gos. tekhn. un-t, 2010. 131 s.: il]
23. Применение индивидуальных вертлужных компонентов при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. Кавалерский Г.М., Мурылев В.Ю., Рукин Я.А., Лычагин А.В., Елизаров П.М. Травматология и ортопедия России. 2016;22(4):114-121. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-4-114-121. [Primenenie individual'nykh vertluzhnykh komponentov pri revizionnom endoprotezirovanii tazobedrennogo sustava. Kavalerskii G.M., Murylev V.Yu., Rukin Ya.A., Lychagin A.V., Elizarov P.M. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2016;22(4):114-121. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-4-114-121]
24. Технология эндопротезирования суставов М. Дж. Кросс, Дж. Спайчер, ин, 2008. [Tekhnologiya endoprotezirovaniya sustavov M. Dzh. Kross, Dzh. Spaicher, in, 2008]
25. Аддитивные технологические процессы. Базовые принципы. Часть 1. Термины и определения ГОСТ Р 57558-2017/ISO/ASTM 52900:2015. - М.: Стандартинформ, 2018:12. [Additivnye tekhnologicheskie protsessy. Bazovye printsipy. Chast' 1. Terminy i opredeleniya GOST R 57558-2017/ISO/ASTM 52900:2015. - M.: Standartinform, 2018:12]
26. Аддитивные технологии в машиностроении М.В. Нарайцев, В.М. Довбыш пособие для инженеров. М. ГИЦ РФ ФГУП «НАМИ» 2015. 220 с. [Additivnye tekhnologii v mashinostroenii M.V. Nagaitsev, V.M. Dovbysh posobie dlya inzhenerov. – M. GNTs RF FGUP «NAMI» 2015. 220 s]
27. SLM (Selective Laser Melting) — технология 3D-печати – URL: https://3d.globatek.ru/3d_printing_technologies/slm-tech/
28. «Замещение дефектов области вертлужной впадины индивидуальными имплантатами с заданной геометрической структурой поверхности». Базлов В.А. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. [«Zameshchenie defektov oblasti vertluzhnoi vpadiny individual'nymi implantatami s zadannoi geometricheskoi strukturoi poverkhnosti». Bazlov V.A. Dissertatsiya na soiskanie uchenoi stepeni kandidata meditsinskikh nauk]
29. Конечно-элементный анализ напряженно-деформированного состояния эндопротеза тазобедренного сустава при двухопорном стоянии А.И. Боровков, Л.Б. Маслов, М.А. Жмайло, И.А. Зелинский, И.Б. Войнов, И.А. Керестень, Д.В. Мамчиц, Р.М. Тихилов, А.Н. Коваленко, С.С. Билык, А.О. Денисов. Российский журнал биомеханики. 2018;22 (4): 437–458. [Konechno-elementnyi analiz napryazhenno-deformirovannogo sostoyaniya endoproteza tazobedrennogo sustava pri dvukhopornom stoyanii A.I. Borovkov, L.B. Maslov, M.A. Zhmailo, I.A. Zelinskii, I.B. Voinov, I.A. Keresten', D.V. Mamchits, R.M. Tikhilov, A.N. Kovalenko, S.S. Bilyk, A.O. Denisov. Rossiiskii zhurnal biomekhaniki. 2018;22 (4): 437–458.]

Информация об авторах:

Мурылев Валерий Юрьевич – проф., д. м. н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ИКМ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России Ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991, Москва, Россия nmuril@yandex.ru

Куковенко Григорий Андреевич – доцент, к.м.н. доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России Ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991, Москва, Россия gkukovenko@gmail.com

Елизаров Павел Михайлович – доцент, к. м. н. доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ИКМ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России Ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991, Москва, Россия elizarov_07@mail.ru

Музыченков Алексей Владимирович – к. м. н. ассистент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ИКМ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России Ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991, Москва, Россия amuzychenkov@inbox.ru

Бобров Дмитрий Сергеевич – доцент, к. м. н. доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ИКМ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России Ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991, Москва, Россия dr.bobroff@gmail.com

Ватников Юрий Анатольевич – проф., д.в.н. Профессор, директор департамента ветеринарной медицины, департамент ветеринарной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» ул. Миклухо-Маклая, д. 6, 117198 г. Москва Россия vatnikov@yandex.ru

Алексеев Семен Сергеевич – к.м.н. врач травматолог-ортопед ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы 2-й Боткинский пр-д, д. 5, 125284, Москва, Россия dr.knee@yandex.ru

Жучков Александр Геннадьевич – к. м. н. врач травматолог-ортопед ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы 2-й Боткинский пр-д, д. 5, 125284, Москва, Россия nas1674249@yandex.ru

Яковлев Константин Гариевич – врач-ординатор ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы 2-й Боткинский пр-д, д. 5, 125284, Москва, Россия konstantinyakovlev2503@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Музыченков Алексей Владимирович

Information about the authors:

Murylev Valery Yuryevich – Professor, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Dis-

ter Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Trubetskaya str., building 2, 119991, Moscow, Russia nmuril@yandex.ru

Kukovenko Grigory Andreevich – Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Life Safety and Disaster Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Trubetskaya str., building 2, 119991, Moscow, Russia gkukovenko@gmail.com

Elizarov Pavel Mikhailovich – Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Surgery of Catastrophes of the Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University) Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Trubetskaya str., building 2, 119991, Moscow, Russia elizarov_07@mail.ru

Muzychenkov Alexey Vladimirovich – PhD in Medicine, Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Surgery of Catastrophes of the Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University) Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Trubetskaya str., building 2, 119991, Moscow, Russia amuzychenkov@inbox.ru

Bobrov Dmitry Sergeevich – Associate Professor, PhD, Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Surgery of the ICM of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Trubetskaya str., building 2, 119991, Moscow, Russia dr.bobroff@gmail.com

Vatnikov Yuri Anatolyevich – Professor, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Director of the Department of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklay str., 6, 117198 Moscow Russia vatnikov@yandex.ru

Alekseev Semyon Sergeevich – Ph. D in Medicine., orthopedic traumatologist, GBUZ S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health 2nd Botkinsky Ave., 5, 125284, Moscow, Russia dr.knee@yandex.ru

Zhuchkov Alexander Gennadievich – Ph.D.in Medicine, Orthopedic Traumatologist, GBUZ S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, 2nd Botkinsky Ave., 5, 125284, Moscow, Russia nas1674249@yandex.ru

Yakovlev Konstantin Gariyevich – Resident Physician of the State Medical Institution S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, 2nd Botkin Ave., 5, 125284, Moscow, Russia konstantinyakovlev2503@mail.ru

Corresponding author: Muzychenkov Alexey Vladimirovich