

Остеоинтегративные свойства имплантатов из титанового сплава с различным диаметром пор в эксперименте

Н.Ю. Орлинская, С.А. Герасимов, Д.Я. Алейник, Д.В. Захарова,
К.В. Кулакова, И.Н. Чарыкова, Е.А. Морозова

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Резюме. Введение. Аддитивные технологии позволяют создать имплантаты для замещения костных дефектов разной формы со сложной пористой структурой. Тем не менее остается актуальным вопрос об оптимальных параметрах пористой структуры. Цель исследования – изучить биосовместимость имплантатов, изготовленных из титанового сплава, с различным диаметром пор в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование проводилось в два этапа. Первый этап – исследование *in vitro* – на тестовых культурах диплоидных фибробластов человека для оценки цитотоксичности титанового сплава, из которого были изготовлены образцы для постановки второго этапа *in vivo*. Исследование *in vivo* велось на трех группах кроликов (n=18), которым устанавливали образцы разработанных имплантатов. Средний возраст особей составил 7±1 месяц, вес – 4675±258 граммов. Все образцы имели диаметр 4 мм и высоту 6 мм. В группе 1 размер пор составил 100 мкм, в группе 2 – 200 мкм, в группе 3 – 400 мкм, пористость – 55, 62, 70%, соответственно. Выведение животных из эксперимента осуществляли на 90-е сутки с момента установки образцов. Затем сделаны гистологическое, морфологическое и электронномикроскопическое исследования для оценки остеинтегративных свойств имплантатов.

Результаты. В исследовании *in vitro* не было обнаружено токсического воздействия материала на тестовую культуру. В исследовании *in vivo* результаты гистологического анализа не выявили воспалительного процесса в переимплантных тканях во всех трех группах. По данным морфологического исследования новообразованная ткань в области сформированного дефекта состояла из молодых костных трабекул с расположенными на их поверхности остеобластами. В группе 3 выявлена наибольшая распространенность зрелых костных трабекул по сравнению с группами 1 и 2. У образцов с диаметром пор 400 мкм выявлена более высокая площадь заполнения имплантата новообразованной костной тканью.

Заключение. Самыми высокими остеинтегративными свойствами обладают образцы с диаметром пор 400 мкм.

Ключевые слова: остеинтеграция, биосовместимость, титановые имплантаты, аддитивные технологии, 3D печать

Для корреспонденции: Наталья Юрьевна Орлинская. E-mail: norlinskaya@mail.ru

Для цитирования: Орлинская Н.Ю., Герасимов С.А., Алейник Д.Я., Захарова Д.В., Кулакова К.В., Чарыкова И.Н., Морозова Е.А. Остеоинтегративные свойства имплантатов из титанового сплава с различным диаметром пор в эксперименте. Клини. эксп. морфология. 2023;12(2):69–76. DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.69-76.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России (№ 121030100312-0).

Статья поступила 17.06.2022. Получена после рецензирования 29.06.2022. Принята в печать 15.09.2022.

Osseointegration properties of titanium implants with different pore diameters: experimental study

N.Yu. Orlinskaya, S.A. Gerasimov, D.Ya. Aleynik, D.V. Zakharova,
K.V. Kulakova, I.N. Charykova, E.A. Morozova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Introduction. Additive technologies make it possible to create implants to replace bone defects. Determining the optimal parameters of a porous structure remains an urgent issue. The experimental research aimed to study the biocompatibility of implants made of titanium alloy with different pore diameters.

Materials and methods. The study was carried out in two stages. The first stage included an *in vitro* study carried out on test cultures of diploid human fibroblasts to assess the cytotoxicity of the titanium alloy, from which samples were made for the second stage *in vivo*. The *in vivo* study was performed on three groups of rabbits ($n=18$), which received samples of the developed implants. The average age of subjects was 7 ± 1 months, the weight being 4.675 ± 258 g. All samples were 4 mm in diameter and 6 mm high. In group 1, the pore size was 100 μm ; in group 2 – 200 μm ; and in group 3 – 400 μm ; the porosity was 55%, 62%, and 70%, respectively. The animals were sacrificed on day 90 after placement of the samples. Histological, morphological, and electron microscopic studies were performed to assess the osseointegrative properties of the implants. **Results.** In the *in vitro* study, we detected no toxic effects of the material on the test culture. In the *in vivo* study, the histological analysis did not reveal inflammation in peri-implant tissues in any of the groups. The morphological study showed a newly formed tissue in the area of the formed defect which consisted of young bone trabeculae with osteoblasts located on their surface. In group 3, we found the greatest prevalence of mature bone trabeculae. The samples with a 400- μm pore diameter revealed the largest area of filling the implant with newly formed bone tissue.

Conclusion. Samples with a pore diameter of 400 μm have the highest osseointegrative properties.

Keywords: osteointegration, biocompatibility, titanium implants, additive technologies, 3D-printing

Corresponding author: Natalia Yu. Orlinskaya. E-mail: norlinskaya@mail.ru

For citation: Orlinskaya N. Yu., Gerasimov S. A., Aleynik D. Ya., Zakharova D. V., Kulakova K. V., Charykova I. N., Morozova E. A. Osseointegration properties of titanium implants with different pore diameters: experimental study. *Clin. exp. morphology.* 2023;12(2):69–76 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.69-76.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to Privolzhsky Research Medical University (No. 121030100312-0).

Received 17.06.2022 **Received in revised form** 29.06.2022. **Accepted** 15.09.2022.

Введение

К 2030 году ожидается многократное увеличение числа вмешательств по ревизионному эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов [1]. Одной из наиболее частых причин повторных операций является расшатывание компонентов эндопротеза [2, 3]. Это обусловлено отсутствием прочной первичной и/или вторичной фиксации имплантата. На процесс остеоинтеграции влияет ряд разных факторов, которые связаны со средой имплантат–кость, а также с характеристиками самой металлоконструкции [4].

Во избежание резорбции окружающей костной ткани имплантат должен иметь пористую структуру [5, 6], способствующую миграции и пролиферации остеобластов и мезенхимальных стволовых клеток, транспортировке питательных веществ и кислорода, необходимых для васкуляризации во время роста костной ткани [7, 8]. По данным литературы, размер пор и структура также влияют и на остеокондукцию [9, 10]. Согласно Yu. Yasenchuk et al., поры малого диаметра (<100 мкм) могут препятствовать диффузии питательных веществ и метаболитов, но стимулировать остеогенез, снижая пролиферацию клеток [11]. В свою очередь, поры большого диаметра (>500 мкм) могут ингибировать адгезию клеток, уменьшая образование костной ткани и вращение сосудов [11].

В настоящее время в травматологии и ортопедии активно применяются аддитивные технологии, с помощью которых создаются индивидуальные имплантаты для замещения костных дефектов. Титан и его сплав Ti6Al4V получили широкое распространение в качестве материала для изготовления металлоконструкций

медицинского назначения ввиду высоких механических свойств, хорошей биосовместимости и устойчивости к коррозии [12–16]. Современные методы и возможности 3D печати позволяют создать имплантаты разной формы со сложной пористой структурой и с разным размером пор [4]. Тем не менее остается актуальным вопрос об оптимальных параметрах пористой структуры, в том числе размере диаметра пор.

Цель исследования – изучить биосовместимость имплантатов, изготовленных из титанового сплава, с различным диаметром пор в эксперименте.

Материалы и методы

Исследование проводилось в два этапа: первый этап – исследование *in vitro*, где осуществлялась оценка цитотоксичности материала, из которого были изготовлены образцы для проведения второго этапа *in vivo*. Исследование *in vitro* проводилось на тестовых культурах диплоидных фибробластов человека для оценки цитотоксичности материала образцов имплантатов на основе межгосударственного стандарта ГОСТ ISO 10993-5-2011 (Часть 5. Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro* ISO 10993-5:1999, IDT) методом прямого контакта. Для исследования формировали три серии: контрольная серия – культура без образцов (девять чашек Петри), культура с отрицательными контрольными образцами (медицинский титан) (девять чашек Петри), культура с опытными образцами (разработанный имплантат из титанового сплава Ti6Al4V) (восемь чашек Петри). Для оценки воздействия исследуемых образцов на клетки культуры в процессе роста регистрировали состояние

культуры после взаимодействия с образцами через 24, 48, 72 часа. Для визуальной оценки состояния культуры использовали инвертированный микроскоп Leica DMI 3000B (Leica Microsystems, Германия), оснащенный программой визуализации изображений LAZ.V.4.3. Оценивали визуальные параметры – характер монослоя, морфологию клеток и фиксировали состояние культуры. После видеоархивирования клетки с поверхности пластика снимали с помощью 0,25% раствора трипсина («ПанЭко», Россия) в версене («ПанЭко», Россия) и подсчитывали количество клеток в каждой чашке Петри. Одновременно с использованием исключаяющей окраски трипановым синим оценивали долю жизнеспособных клеток. Клетки с каждой чашки подсчитывали дважды: на счетчике Countes II (Invitrogen, США) и дублировали полученные результаты с помощью подсчета в камере Горяева в четырех полях зрения. Общее число полей зрения для культуры без образцов составило 72, для культуры с отрицательным контрольным образцом (медицинский титан) – 72, для культуры с опытным образцом – 64.

Исследование in vivo. В исследование были включены 18 самцов кроликов породы советская шиншилла. Возраст особей составил в среднем 7 ± 1 месяца, вес – 4675 ± 258 граммов. Эксперимент осуществляли согласно требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 2014). Все манипуляции проводили в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики». Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол № 11 от 09.06.2021).

Исследование проводили на трех группах кроликов, в каждой были установлены образцы имплантатов, изготовленные из титанового сплава (Ti6Al4V) посредством аддитивных технологий с применением электроннолучевой плавки. Размер пор в исследуемых образцах был равен 100 мкм (n=6, группа 1), 200 мкм (n=6, группа 2), 400 мкм (n=6, группа 3), пористость – 55, 62, 70%, соответственно (табл. 1). Все образцы имели цилиндрическую форму с гексагональной упорядоченной структурой диаметром 4 мм и высотой 6 мм. Выведение

животных из эксперимента осуществляли на 90-е сутки от момента установки образца имплантата.

Техника операции. Оперативное вмешательство проводили в условиях стерильной операционной. Обезболивание осуществляли препаратами 1 мл Zoletil (Virbac, Франция) и 1 мл XylaVET (Pharmamagist, Венгрия). Подготовка операционного поля и рук хирурга проводились согласно принятым стандартам. Продолжительность операции составила 30 минут. В положении животного на боку осуществляли хирургический доступ (1,5 см) к дистальному отделу бедренной кости по внутренней поверхности через медиальную головку четырехглавой мышцы. При помощи полого остеотома (диаметр 4 мм) формировали канал, соответствующий размерам и форме имплантатов. В образованный дефект устанавливали образец имплантата, после чего проводили санацию операционной раны, послойно ее ушивали и накладывали асептическую повязку. Выполняли рентгеновский контроль с помощью С-дуги (рис. 1). В послеоперационном периоде в течение 10 дней проводили перевязки и мониторинг операционной раны.



Рис. 1. Контрольная рентгенограмма нижней конечности кролика, выполненная после имплантации образца. Образец имплантата (диаметр пор 200 мкм), кролик № 10

Fig. 1. Control X-ray of the lower extremity of a rabbit taken after sample implantation. Implant sample (pore diameter 200 μm), rabbit No. 10

Таблица 1 | Table 1

Экспериментальные группы | Experimental groups

№ группы Group	Диаметр пор, мкм Pore diameter, μm	Число образцов имплантатов Number of implant samples	Число животных Number of animals
1	100	6	6
2	200	6	6
3	400	6	6

Через 90 суток животных выводили из эксперимента с помощью воздушной эмболии под наркозом со взятием нижних третей бедренных костей с имплантатами.

Гистологическое исследование. Экспериментальный материал фиксировали в 10% формалине и декальцинировали в бескислотном растворе декальцинирующей жидкости. Затем образцы имплантатов осторожно удаляли из костной ткани и отправляли на электронную микроскопию. Костную ткань подвергали стандартной гистологической проводке на аппарате Excelsior ES (Thermo Fisher Scientific, Великобритания), далее осуществляли заливку в парафиновые блоки с использованием заливочной станции HistoStar (Thermo Scientific, Великобритания).

Серийные срезы толщиной 4–6 мкм получали на микротоме Microm HM 325 (Thermo Scientific, Великобритания). Срезы окрашивали гематоксилином и эозинном при помощи станции для окрашивания Gemini AS (Thermo Scientific, Великобритания).

Для морфометрической обработки и создания видеархива полученного материала использовали микроскоп Leica 2500 (Leica Microsystems, Германия), объектив $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, окуляр $\times 10$.

Электронномикроскопические исследования предварительно зафиксированных в формалине, высушенных при комнатной температуре на фильтровальной бумаге и закрепленных на подложках из двухстороннего электропроводящего углеродного скотча на предметодержателе образцов выполняли в центре коллективного пользования ННГУ им. Н.И. Лобачевского с применением сканирующего электронного микроскопа JEOL JSM-IT300LV (JEOL Japanese Electron Optics Laboratory, Япония) в режиме низкого вакуума при низких значениях тока зонда ($< 0,1$ нА), чтобы уменьшить как воздействие электронного пучка на исследуемые образцы (диаметр электронного зонда до 3 нм), так и эффекты статической зарядки поверхности образцов, негативно влияющих на изображение. Дополнительная пробоподготовка для получения наглядных и легко интерпретируемых трехмерных изображений структуры поверхности образцов имплантатов, идентификации отдельных компонентов по структурным

особенностям и топографии индивидуальных элементов, равно как и дополнительное контрастирование не требовались.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica v.12.5 (StatSoft, США). Для определения типа распределения данных использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Для выявления статистических различий применяли критерий Стьюдента для независимых выборок. Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$ (M – среднее значение, SD – стандартное отклонение). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Статистическую обработку размеров площади визуализируемых кластеров костной ткани в полях обзора осуществляли с помощью программы для анализа и обработки изображений (ImageJ, National Institute of Health, США) автоматически.

Результаты

Исследование *in vitro*. На всех сроках исследования (24, 48, 72 часа) в опытной серии отчетливо определялись клетки характерной фибробластоподобной морфологии, веретеновидной формы с четкими ядрами и хорошо выраженными отростками; наблюдали делящиеся клетки. Рост культуры был равномерным в виде конфлюэнтного монослоя. Подсчитывали плотность клеток, количество погибших клеток (табл. 2, 3).

На всех сроках исследования повреждения клеток не выявлены. Клетки сохраняли типичную для фибробластов веретеновидную форму с четкими контурами и выраженными отростками, ядра плотные, хорошо видны ядрышки, цитоплазма гомогенная. Разрушения и деформации клеток, а также нарушения целостности монослоя вокруг образцов не зафиксированы. Во всех сериях сохранялся типичный рисунок монослоя в виде завитков. pH среды на протяжении всего периода эксперимента не изменялась.

Исследование *in vivo*. При гистологическом анализе ни в одной из групп имплантированных образцов не были выявлены признаки воспаления периимплантных тканей, образование гранулем инородных тел или формирование грубой соединительной ткани (рис. 2 А–С).

Таблица 2 | Table 2

Изменение плотности клеток в процессе взаимодействия (плотность клеток/см²) |
Change in cell density during interaction (cell density/cm²)

Сроки после внесения образца Time periods after sample submission	Контроль (без образцов) Control (without samples)	Отрицательный контрольный образец (медицинский титан) Negative control (medical titanium)	Опыт Experiment
24 часа 24 hours	27642,74±1368,52	33648±1254,4	24878,46±85,64
48 часов 48 hours	45741,46±3332,41	45550,9±865,8	42075,16±1866,8
72 часа 72 hours	50047,90±763,22	48884,2±986,8	50455,27±726,86

Ни в одной из контрольных точек не были выявлены статистически значимые отличия между показателями в группах эксперимента ($p > 0,05$)

None of the control points revealed statistically significant differences between the indicators in the experimental groups ($p > 0.05$)

Таблица 3 | Table 3

Изменение жизнеспособности клеток в процессе взаимодействия (%) | Changes in the cell viability during interaction (%)

Сроки после внесения образца Day after sample submission	Контроль (без образцов) Control (without samples)	Отрицательный контрольный образец (медицинский титан) Negative control (medical titanium)	Опыт Experiment
24 часа 24 hours	98,3±0,49	99,1±0,52	98,3±0,26
48 часов 48 hours	99±0,16	98,9±0,25	98,6±0,32
72 часа 72 hours	99,1±0,15	98,7±0,29	98,8±0,15

Ни в одной из контрольных точек не были выявлены статистически значимые отличия между показателями в группах эксперимента ($p>0,05$)

None of the control points revealed statistically significant differences between the indicators in the experimental groups ($p>0.05$)

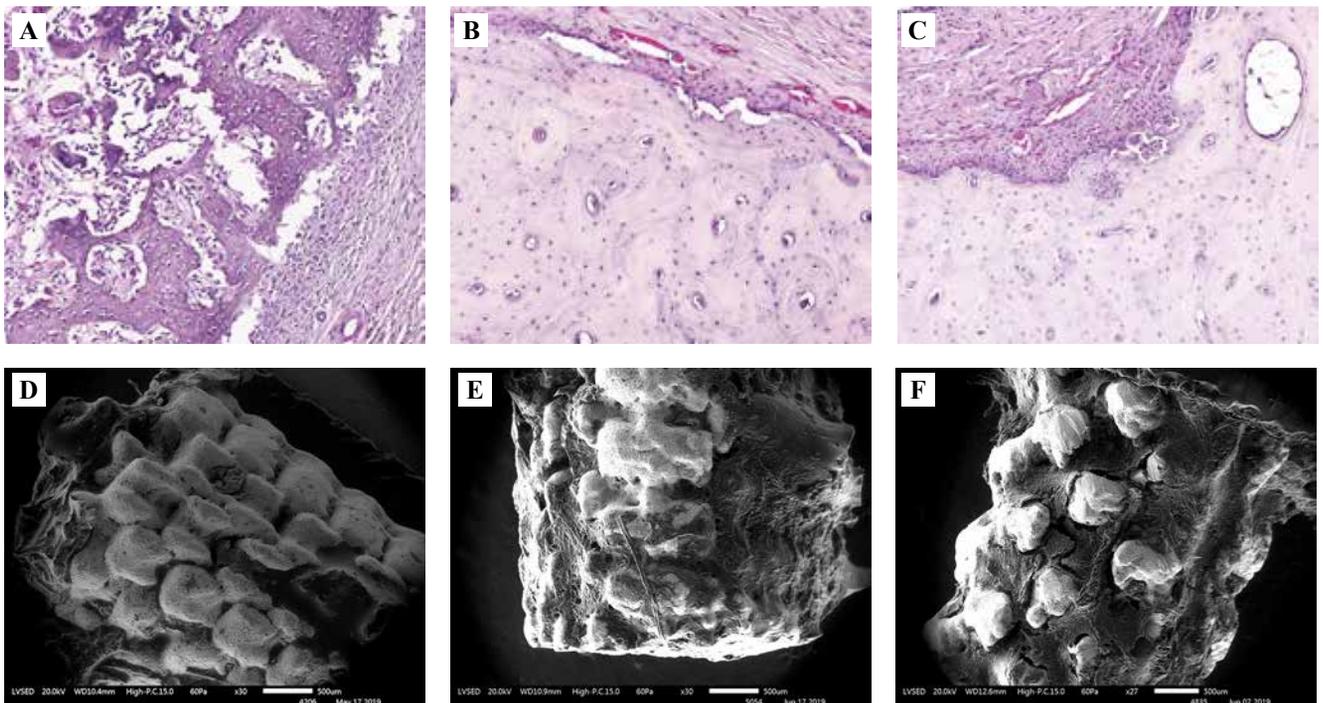


Рис. 2. Морфологическое исследование экспериментального материала.

A, D – группа 1 (диаметр пор 100 мкм). А – межтрабекулярные пространства с низкой клеточностью и васкуляризацией, в периферических отделах области внедрения имплантата остеогенез идет за счет молодых костных трабекул. D – слабое образование кости в перимплантной зоне. В, Е – группа 2 (диаметр пор 200 мкм). В – в зоне имплантата соединительная ткань, а также костная ткань, состоящая из молодых костных трабекул, межтрабекулярные пространства с умеренной клеточностью и васкуляризацией. Е – умеренное образование кости в перимплантной зоне. С, F – группа 3 (диаметр пор 400 мкм). С – выраженная васкуляризация и высокая клеточность межтрабекулярных пространств, в периферических отделах области внедрения имплантата остеогенез идет за счет молодых костных трабекул, врастающих из материнского ложа, по краям трабекул располагаются остеобласты. F – наличие массивного слоя кости на поверхности имплантата. А–С – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. D–F – СЭМ, изображение получено в сигнале низкоэнергетичных вторичных электронов в режиме низкого вакуума. D, E – $\times 30$, F – $\times 27$

Fig. 2. Morphological evaluation of the experimental material.

A, D – group No. 1 (pore diameter 100 μm). A – the formed bone tissue in the implant area consists of young bone trabeculae with osteoblasts located on their surface. Intertrabecular spaces with low cellularity and vascularization. In the peripheral parts of the implant insertion area, osteogenesis is due to young bone trabeculae. D – weak bone formation in the periimplant zone. B, E – group No. 2 (pore diameter 200 μm). B – connective tissue in the implant area as well as bone tissue consisting of young bone trabeculae. Intertrabecular spaces with moderate cellularity and vascularization. E – moderate bone formation in the periimplant zone. C, F – group No. 3 (pore diameter 400 μm). C – pronounced vascularization and high cellularity of intertrabecular spaces. In the peripheral parts of the implant insertion area, osteogenesis occurs due to young bone trabeculae growing from the maternal bed osteoblasts are located along the edges of the trabeculae. F – the presence of a massive bone layer on the implant surface. A–C – H&E stain, $\times 200$. D–F – SEM, the image obtained in the signal of low-energy secondary electrons in the low-vacuum mode. D, E – $\times 30$, F – $\times 27$

По результатам морфологического исследования выявлено, что в области смоделированного костного дефекта между установленными имплантатами и материнским ложем образуется ткань, состоящая из молодых костных трабекул с расположенными на их поверхности остеобластами. В группе 3 с диаметром пор 400 мкм по периферии области внедрения имплантата наблюдались зрелые костные трабекулы, их распространенность выше, чем в образцах с размером пор 100 мкм и 200 мкм. Кроме того, у образцов с диаметром 400 мкм новообразованная костная ткань в области операционного дефекта прилежала непосредственно к имплантатам. Также в группе 3 отсутствовали признаки склерозирования, такие как суженные гаверсовы каналы, мозаичное строение ткани, которые отмечены в образцах групп 1 и 2.

При электронномикроскопическом исследовании учитывали заполнение костными структурами пор изучаемых имплантатов. При исследовании образцов группы 1 установлено, что поры изучаемых имплантатов заполнены по всей площади костными структурами разной степени зрелости, однако глубина заполнения в этой группе меньше, чем в группах 2 и 3 (рис. 2 D–F). При сравнительной характеристике имплантатов группы 3 с другими группами исследования обнаружено, что зрелые трабекулы с четко выраженным остеоцитарным строением, присущим зрелой структуре, занимают большую площадь по сравнению с имплантатами из групп 1 и 2.

Проведенный расчет площади визуализируемых кластеров костной ткани показал, что площадь заполнения новообразованной костной тканью тем больше, чем больше диаметр пор исследуемых образцов имплантатов (рис. 3). Установлено, что через 90 суток после имплантации при диаметре пор 200 мкм (группа 2) площадь костной ткани на единицу площади имплантата была больше, чем при диаметре пор 100 мкм (группа 1), на 157%, а при диаметре пор 400 мкм

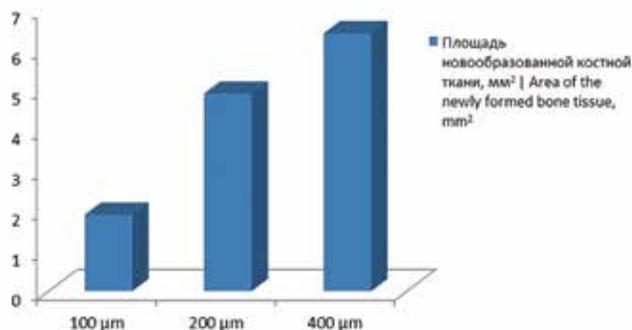


Рис. 3. Сравнение площади заполнения новообразованной костной тканью поверхности имплантатов с разным диаметром пор

Fig. 3. Comparison of the area of filling with newly formed bone tissue of the surface of implants with different pore diameters

(группа 3) – на 236%, чем при диаметре пор 100 мкм и, соответственно, на 30,6% больше, чем при диаметре пор 200 мкм (группа 2).

Обсуждение

Биологическое поведение клеток, отвечающих за остеоинтеграцию, в значительной степени определяется особенностями структуры поверхности имплантата, морфологией, гидрофильностью [17, 18]. Остеоинтеграция требует от 6 недель до 3 месяцев, это сложный последовательный процесс, который завершается образованием костной ткани на границе имплантат–кость [19, 20].

В нашем исследовании на сроке 90 суток во всех трех группах были обнаружены признаки зрелой костной структуры, однако наибольшая площадь ее распространения отмечена в образцах с диаметром пор 400 мкм.

Н. Wang et al. сравнивали остеоинтегративные, osteoconductive характеристики имплантатов (размеры 5×8 мм), изготовленных с помощью 3D печати, из тантала и титана, с диаметром пор, равным 500 мкм [21]. Более быстрая регенерация костной ткани в первые две недели была зафиксирована в группе с танталом, затем данный процесс постепенно замедлялся. У титановых образцов через 8 недель наблюдалась костная интеграция, внутреннее пространство практически полностью было заполнено костной тканью.

L. Li et al. разработали три пористые структуры на основе модели трижды периодической минимальной поверхности (Triply periodic minimal surfaces, TPMSs) [22], имитирующие физические свойства натуральной кости. Диапазон распределения пор составил 300–500 мкм, 200–600 мкм, 100–700 мкм. Через пять недель объем образованной костной ткани имел наибольшую площадь у имплантатов с размером пор 100–700 мкм.

A. Pea et al. в эксперименте на кроликах исследовали имплантаты из титанового сплава с диаметром пор 800 и 1000 мкм [23]. По результатам микроскопии через два месяца у образцов с меньшим размером пор определялась губчатая кость с плотными трабекулами с остеобластами на поверхностях, ареолами с костным мозгом, отмечалось прорастание костной ткани в поры образца. У других образцов определялась хрящевая ткань с увеличенными хондроцитами в лакунах на границе с имплантатом и ретикулофиброзная костная ткань в толще имплантата. Процесс остеоинтеграции протекал быстрее у имплантатов с диаметром пор 800 мкм.

Данные представленных работ, основанные на исследованиях образцов с диаметром пор от 100 мкм до 1000 мкм, демонстрируют разную степень остеоинтеграции в разных образцах, при этом сравниваются группы со значительной разницей в размере диаметра пор. В своем исследовании мы постарались отследить взаимосвязь между диаметром пор титановых имплантатов и степенью остеоинтеграции посредством использования образцов с меньшей разницей в диаметре

пор. Проведенный расчет площади визуализируемых кластеров костной ткани показал прямую зависимость площади заполнения новообразованной костной тканью от диаметра пор исследуемых образцов имплантатов. Таким образом, наилучшие показатели были выявлены у образцов с диаметром пор 400 мкм.

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений: небольшие группы для сравнения, выбрана только одна контрольная точка (90 суток) для оценки остеointegrативных свойств имплантатов.

Заклучение

По результатам исследования имплантаты из титанового сплава обладают хорошей биосовместимостью и не оказывают цитотоксического воздействия на ткани организма. Во всех трех группах в области сформированного дефекта между установленными образцами и материнским ложем образовывалась ткань. Признаки более зрелой костной структуры наблюдались в образцах с диаметром пор 400 мкм. В этой же группе новообразованная ткань с остеocитарным строением занимала наибольшую площадь в образцах. На основании проведенных расчетов была выявлена зависимость между размером пор и площадью заполнения костной тканью.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Н.Ю. Орлинская,

С.А. Герасимов.

Сбор и обработка материала – Д.Я. Алейник, Н.Ю. Орлинская, К.В. Кулакова, И.Н. Чарыкова.

Написание текста – Н.Ю. Орлинская, Д.В. Захарова, Е.А. Морозова.

Редактирование – Н.Ю. Орлинская, С.А. Герасимов, Д.Я. Алейник.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – N.Yu. Orlinskaya, S.A. Gerasimov.

Collected the data and performed the analysis – D.Ya. Aleynik, N.Yu. Orlinskaya, K.V. Kulakova, I. N. Charykova.

Wrote the paper – N.Yu. Orlinskaya, D.V. Zakharova, E.A. Morozova.

Edited the manuscript – N.Yu. Orlinskaya, S.A. Gerasimov, D.Ya. Aleynik.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(4):780–5. DOI: 10.2106/JBJS.F.00222.
- Kärrholm J, Rogmark C, Naucler E, Nätman J, Vinblad J, Mohaddes M et al. Swedish Hip Arthroplasty Register Annual report 2019. 2021. 195 p. DOI: 10.18158/H1BdmrOWu.
- Robertson O, Lidgren L, Sundberg M, W-Dahl A. The Swedish Knee Arthroplasty Register Annual report 2020. Lund: Media-Tryck, 2020. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/345602419> (accessed 17.05.2022).
- Liu Y, Rath B, Tingart M, Eschweiler J. Role of implants surface modification in osseointegration: A systematic review. *J Biomed Mater Res A.* 2020;108(3):470–84. DOI: 10.1002/jbm.a.36829.
- Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Reasons for failures of oral implants. *J Oral Rehabil.* 2014;41(6):443–76. DOI: 10.1111/joor.12157.
- Osman WS, Bassiony AA, Asal MK, El Ghazaly SA, Otb A. Failure of a properly positioned tantalum rod for treatment of early femoral head necrosis and conversion to total hip arthroplasty. *Eur Orthop Traumatol.* 2015;6:409–15. DOI: 10.1007/s12570-015-0317-z. 7. Chen Y, Frith JE, Dehghan-Manshadi A, Attar H, Kent D, Soro NDM et al. Mechanical properties and biocompatibility of porous titanium scaffolds for bone tissue engineering. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2017;75:169–74. DOI: 10.1016/j.jmbm.2017.07.015.
- Arabnejad S, Burnett Johnston R, Pura JA, Singh B, Tanzer M, Pasini D. High-strength porous biomaterials for bone replacement: a strategy to assess the interplay between cell morphology, mechanical properties, bone ingrowth and manufacturing constraints. *Acta Biomater.* 2016;30:345–56. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.10.048.
- Ran Q, Yang W, Hu Y, Shen X, Yu Y, Xiang 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.jmbm.2018.04.010.
- Taniguchi N, Fujibayashi S, Takemoto M, Sasaki K, Otsuki B, Nakamura T 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.
- Yasenchuk Y, Marchenko E, Gunther V, Radkevich A, Kokorev O, Gunther S et al. Biocompatibility and clinical application of porous TiNi alloys made by self-propagating high-temperature synthesis (SHS). *Materials (Basel).* 2019;12(15):2405. DOI: 10.3390/ma12152405.
- Tamaddon M, Samizadeh S, Wang L, Blunn G, Liu C. Intrinsic osteoinductivity of porous titanium scaffold for bone tissue engineering. *Int J Biomater.* 2017;2017:5093063. DOI: 10.1155/2017/5093063.
- Hanawa T. Titanium–tissue interface reaction and its control with surface treatment. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:170. DOI: 10.3389/fbioe.2019.00170.
- Ahn TK, Lee DH, Kim TS, Jang GC, Choi S, Oh JB et al. Modification of titanium implant and titanium dioxide for bone tissue engineering. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1077:355–68. DOI: 10.1007/978-981-13-0947-2_19.
- Liang H, Yang Y, Xie D, Li L, Mao N, Wang C et al. Trabecular-like Ti-6Al-4V scaffolds for orthopedic: Fabrication by selective laser melting and in vitro biocompatibility. *J Mater Sci Technol.* 2019;35(7):1284–97. DOI: 10.1016/j.jmst.2019.01.012.
- Wang X, Xu S, Zhou S, Xu W, Leary M, Choong P 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.
- Wang Q, Huang Y, Qian Z. Nanostructured surface modification to bone implants for bone regeneration. *J Biomed Nanotechnol.* 2018;14(4):628–48. DOI: 10.1166/jbn.2018.2516.

18. *Boyan BD, Lotz EM, Schwartz Z.* Roughness and hydrophilicity as osteogenic biomimetic surface properties. *Tissue Eng Part A.* 2017;23(23–24):1479–89. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0048.
19. *Jo YK, Choi BH, Zhou C, Ahn JS, Jun SH, Cha HJ.* Bioengineered mussel glue incorporated with a cell recognition motif as an osteostimulating bone adhesive for titanium implants. *J Mater Chem B.* 2015;3(41):8102–14. DOI: 10.1039/c5tb01230a.
20. *Yoo JJ, Park YJ, Rhee SH, Chun HJ, Kim HJ.* Synthetic peptide-conjugated titanium alloy for enhanced bone formation in vivo. *Connect Tissue Res.* 2012;53(5):359–65. DOI: 10.3109/03008207.2012.663837.
21. *Wang H, Su K, Su L, Liang P, Ji P, Wang C.* 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.
22. *Li L, Shi J, Zhang K, Yang L, Yu F, Zhu L et al.* Early osteointegration evaluation of porous Ti6Al4V scaffolds designed based on triply periodic minimal surface models. *J Orthop Translat.* 2019;19:94–105. DOI: 10.1016/j.jot.2019.03.003.
23. *Ilea A, Vrabie OG, Băbțan AM, Miclăuș V, Ruxanda F, Sárközi M et al.* Osseointegration of titanium scaffolds manufactured by selective laser melting in rabbit femur defect model. *J Mater Sci Mater Med.* 2019;30(2):26. DOI: 10.1007/s10856-019-6227-9.

Информация об авторах

Наталья Юрьевна Орлинская – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник группы патологической анатомии университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета.

Сергей Александрович Герасимов – кандидат медицинских наук, заведующий ортопедическим отделением (взрослых) университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета.

Диана Яковлевна Алейник – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории регенеративной медицины НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий Приволжского исследовательского медицинского университета.

Дарья Валерьевна Захарова – врач травматолог-ортопед ортопедического отделения (взрослых) университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета.

Ксения Владимировна Кулакова – кандидат биологических наук, научный сотрудник группы патологической анатомии университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета.

Ирина Николаевна Чарыкова – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории биотехнологий университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета.

Екатерина Александровна Морозова – лаборант-исследователь университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета.

Author information

Natalia Yu. Orlinskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Pathology Research Group, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University.

<http://orcid.org/0000-0003-2896-2968>

Sergey A. Gerasimov – Cand. Sci. (Med.), Head of Adult Orthopedics Department, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3179-9770>

Diana Ya. Aleynik – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Regenerative Medicine, Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1482-4281>

Daria V. Zakharova – Orthopedic Surgeon, Adult Orthopedics Department, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2654-911X>

Kseniia V. Kulakova – Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Pathology Research Group, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8529-1326>

Irina N. Charykova – Physician of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Biotechnology, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0866-7857>

Ekaterina A. Morozova – Research Assistant, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7548-9398>