



ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ С ЗАДАНЫМИ ОСТЕОГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ

А.А. Вишнеvский, В.В. Казбанов, М.С. Баталов
Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии

Обсуждаются преимущества и недостатки использования титановых имплантатов в хирургической вертебрологии. Улучшение фиксации титановых имплантатов в костной ткани достигается при использовании разнообразных текстурированных и нанотехнологических покрытий их поверхностей. Покрытия из остеотропных материалов на основе гидроксиапатита (ГА) и трикальцийфосфата (ТКФ) по многим характеристикам преобладают над свойствами аллогенных материалов, что позволяет достичь позитивных результатов при остеопластике костных дефектов. Вместе с тем ГА и ТКФ не полностью отвечают требованиям клиницистов из-за отсутствия выраженных остеоиндуктивных свойств. Для направленной регенерации костной ткани необходимо создать исходные условия для упорядоченной пролиферации остеогенных клеток и капилляров в заданном пространстве. Обязательным условием при этом является присутствие биологически активных веществ, которые обеспечивали бы остеоиндукцию остеопластического материала для образования матрицы, на которой будет формироваться костная ткань. Претендентами для этого являются различные фракции костного морфогенетического протеина, которые являются индукторами костной регенерации. Преимущества различных физико-химических обработок титановых имплантатов (плазменное, ионное, пескоструйное, абляционное и т.д.) до сих пор обсуждаются, однако их клиническое использование требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: титан, имплантаты, остеоинтеграция, текстурированные покрытия, нанотехнологические покрытия.

Для цитирования: Вишнеvский А.А., Казбанов В.В., Баталов М.С. Перспективы применения титановых имплантатов с заданными остеогенными свойствами // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 1. С. 50–58.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2016.1.50-58>.

PROSPECTS OF USING TITANIUM IMPLANTS
WITH PREDETERMINED OSTEOGENIC PROPERTIES
A.A. Vishnevsky, V.V. Kazbanov, M.S. Batalov

The paper discusses the benefits and drawbacks of using titanium implants in spine surgery. Improved fixation of titanium implants in bone tissue is achieved by applying a variety of textured and nano-based coatings on their surfaces. Coatings made of osteotropic hydroxyapatite (HA)- and tricalciumphosphate (TCP)-based materials prevail over allogenic materials in many features. This permits to achieve positive results in bone defect osteoplasty. However, HA and TCP do not completely meet the needs of clinicians due to the lack of apparent osteoinductive properties. The guided bone regeneration requires creation of initial conditions for the ordered proliferation of osteogenic cells and capillaries in a predetermined space. A prerequisite for this is the presence of biologically active substances providing osteoinduction of osteoplastic material to form a matrix on which the bone tissue will develop. Candidate substances are various fractions of bone morphogenetic protein (BMP) which induce bone regeneration. The advantages of various physicochemical treatments of titanium implants (plasma, ion, sandblasting, ablative, etc.) are still debated, but their clinical use requires further research.

Key Words: titanium, implants, osseointegration, textured coating, nano-based coating.

Please cite this paper as: Vishnevsky AA, Kazbanov VV, Batalov MS. Prospects of using titanium implants with predetermined osteogenic properties. *Hir. Pozvonoc.* 2016;13(1):50–58. In Russian.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2016.1.50-58>.

У хирурга, занимающегося проблемами оперативного лечения заболеваний и травм позвоночника, при выполнении реконструктивно-го этапа операции в арсенале имеется ряд пластических материалов. Наряду с ауто- и ксенотрансплантатами, применяются биodeградируемые и небиodeградируемые небио-

логические имплантаты [67]. И если биodeградируемые имплантаты применяются в основном для замещения костных полостей, то небиodeградируемые, изготовленные из титана и его сплавов, биокерамики, композиционного углерода и других биокomпозиционных материалов, используются при выполнении стабилизирующих

и радикально-восстановительных операций на позвоночнике.

Аутокость в вертебрологии по-прежнему рассматривается как золотой стандарт прививочного материала, поскольку сочетает в себе остеоиндуктивные (костные морфогенетические белки и другие факторы роста), остеогенетические (остеогенные клетки) и остео-

кондуктивные (строительный матрикс для формирования кости) свойства. Однако традиционное изолированное использование костных трансплантатов для переднего спондилодеза при радикально-реконструктивных операциях у больных с заболеваниями и травмами позвоночника подвергается критической переоценке из-за высокой частоты их переломов или резорбции [4, 17]. С учетом высоких прочностных свойств титана и его сплавов в вертебрологии применяют комбинированные имплантаты (металл в комбинации с костью), позволяющие сочетать прочностные и остеотропные характеристики имплантатов [4, 48, 56].

Титановые имплантаты наиболее распространены в травматологии и ортопедии, поскольку, наряду с низкой стоимостью, обладают практически всеми свойствами идеального имплантата: имеют достаточные прочностные свойства (в 6 раз прочнее алюминия и в 2 раза легче железа), биоинертны, износостойки, имеют низкий коэффициент теплового расширения. Однако для титана и его сплавов характерны некоторые недостатки, присутствующие у металлических имплантатов: склонность к коррозии, низкая химическая активность, а также незначительная адгезивная способность. Эти факторы способствуют резорбции кости вокруг них [70]. Вышеперечисленные проблемы заставляют исследователей искать новые способы нивелирования этих негативных свойств.

Биосовместимость титановых имплантатов обусловлена образованием тонкой оксидной пленки на его поверхности. Пленка диоксида титана имеет толщину 4 нм. Когда оксидная пленка, не сам металл, вступает в контакт с тканью, происходит тканевая реакция сразу же после имплантации. Благодаря негативно заряженному кислороду оксидные соединения титана на его поверхности способствуют фиксации морфогенетических протенинов, белков крови и свободного кальция (TiO₂ обладает ионообменными свойствами и может связывать ионы кальция в тканевой жидкости), участвующих в построении и пере-

стройке костной ткани. Однако самоорганизующаяся граница «кость – имплантат» может быть не полностью представлена органотипичной тканью и при нестабильности позвоночника приводит к остеолитическому расшатыванию имплантата [36, 62, 71].

Таким образом, узловым моментом в процессе интеграции вертебрального имплантата являются число и функциональная активность стволовых клеток пациента, что зависит от многочисленных факторов: общесоматических (наследственности, заболеваний внутренних органов, остеопороза, возраста, иммунитета) и местных (объема вмешательства, биомеханических характеристик системы «имплантат – кость», инфекций и др.) условий. Поэтому одной из актуальных задач является создание оптимальных условий для остеоинтеграции имплантата, которая в ряде случаев может быть достигнута за счет специальной обработки поверхности имплантата или применения остеопроductive материалов.

Наиболее перспективным направлением является развитие костно-тканевой инженерии, позволяющее изучать применение биоактивных материалов, обладающих противовоспалительными и регенераторными свойствами. В настоящее время в клинической практике применяются материалы, способствующие остеоинтеграции имплантата [16]. С целью оптимизации химического состава поверхности имплантата разрабатываются различные органические и неорганические покрытия. Для улучшения интеграции имплантата на границе его соприкосновения с костью возможно применение остеопроductive материалов [10, 12, 22, 26, 32, 42, 61, 64]. Также на структурированные поверхности металла наносят материалы, улучшающие клеточную пролиферацию, хемотаксис клеток и ангиогенез. Помимо применяемого в клинике костного морфогенетического белка (BMP), *in vitro* и *in vivo* изучаются остеотропные свойства фактора роста тромбоцитов, трансформирующего фактора роста β , инсулин-подобного факто-

ра роста-1, фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста фибробластов. Однако результаты исследований противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – систематизация материалов, которые используются в вертебрологии для стимуляции остеогенных и остеокондуктивных свойств титановых имплантатов.

Биосовместимость и остеоинтеграция титановых имплантатов. Остеоинтеграция была открыта в 50–60-х гг. прошлого столетия в Швеции [5]. В ходе экспериментальной работы с применением имплантатов из титана впервые обнаружили врастание титановой конструкции в живую костную ткань. Это явление назвали остеоинтеграцией. Успешная интеграция имплантатов и трансплантатов в тканевую среду является основным требованием при выполнении реконструктивно-восстановительных операций на позвоночнике. Для этого используются синтетические материалы, клеточные и тканевые технологии, которые считаются целесообразными, когда происходит биологическое объединение и функционирование собственных тканей и интегрированных с ними чужеродных материалов. К настоящему времени сложилось устойчивое представление о том, что в образовании костной ткани на поверхности имплантата участвуют два типа костеобразовательных процессов: остеогенез контактный (на поверхности имплантата) и дистантный (со стороны материнской кости) [18]. Эти механизмы имеют свою специфику, но их объединяют единые клеточные процессы, заключающиеся в пролиферации и остеогенной дифференцировке собственных стволовых мезенхимальных клеток, формировании клеток остеобластического ряда, создающих кость, которая в дальнейшем подвергается перестройке. Заживление губчатой кости проходит три частично перекрывающихся фазы: 1) остеоиндукция; 2) формирование новой кости; 3) ремоделирование [43].

Остеоиндукция, привлечение остеогенных стволовых клеток к поверхности имплантата, является наи-

более важным этапом внутрикостного заживления [59]. Поверхность имплантата адсорбирует фибриноген, который действует как адаптер для адгезии тромбоцитов [35]. Со своей стороны, тромбоциты на поверхности имплантата активизируются и продуцируют различные остеогенные факторы роста. Фибриноген протектолитически расщепляется в фибрин, который формирует временные, трехмерные сети вокруг имплантата. В результате активизации факторов, выделяемых тромбоцитами, остеогенные стволовые клетки перемещаются по фибриновому каркасу к поверхности имплантата. Эта миграция вызывает ретракцию временной фибриновой матрицы [66].

Следующая фаза формирования кости характеризуется прогрессивной деградацией органической костной матрицы благодаря остеогенным клеткам, которые появляются на поверхности имплантата и двигаются по направлению к периферии. Далее в результате накопления фосфата кальция происходит минерализация матрицы.

После первых двух фаз заживления кости биологическая связь между имплантатом и костной тканью полностью сформирована – остеоинтеграция произошла. В последующей фазе ремоделирования происходит организация периимплантатной костной ткани за счет резорбтивных процессов [44].

Основным условием адаптации небiodeградируемого имплантата в кости является формирование по его периферии регенерата органотипического балочного строения. С этой целью применяют не только аутокостную стружку, но и аллогенную кость и синтетические керамические материалы. Их биологические свойства различны, но в целом они обладают меньшими остеиндуктивными свойствами, поскольку донорский трансплантат проходит дополнительную обработку (девитализируется с помощью облучения, проходит сублимационную или ультразвуковую обработку). Современные биомедицинские технологии

предусматривают использование остеоиндукторов в виде рекомбинантных белков (rhBMP), фиксированных на различных носителях (синтетических, биологических, минеральных или биокомпозитных полимерах) [9, 24].

Наиболее перспективным направлением повышения остеоиндуктивности костных имплантатов и усиления регенерации соединительной ткани является создание биокомпозитных материалов, содержащих основные компоненты ткани и активные белковые субстанции, различные факторы роста. В 1965 г. Urist [72] сделал основополагающее открытие, доказав, что деминерализованный костный матрикс способен вызывать образование новой кости вследствие биохимической активизации костных белков.

Ожидается, что идеальный биодеградируемый имплантат должен постепенно растворяться в среде организма и выполнять при этом свои опорные функции, а на его месте должна образовываться новая костная ткань. Очевидно, что резорбтивная функция биоматериала имеет крайне важное значение для успешной интеграции материала в организм, наряду с опорной функцией. Скорость регенерации кости зависит от нескольких факторов: пористости, химического состава, растворимости и присутствия некоторых элементов, которые выходят в процессе резорбции керамического материала, облегчая регенерацию кости, проводимую остеообластами.

Поиски технологий по улучшению остеоинтеграции титановых имплантатов. На долгосрочную стабильность имплантатов в основном влияют процессы остеоинтеграции, поэтому многочисленные исследования посвящены изучению модификации поверхности титанового имплантата и его шероховатости (R) путем различных воздействий. Среди физико-химических технологий наиболее изучены пескоструйные, ионные, лазерные абляционные и аддитивные обработки поверхности металлов. Наиболее важным топографическим параметром поверхности

в имплантологии является показатель Sa – средняя глубина шероховатости. Поверхности имплантата, по Wennerberg и Albrektsson [75], могут быть разделены на четыре группы в зависимости от степени их шероховатости: 1) гладкие поверхности ($Sa < 0,5$ мкм); 2) слегка шероховатые ($Sa = 0,5–1$ мкм); 3) умеренно шероховатые ($Sa = 1–2$ мкм); 4) шероховатые ($Sa > 2$ мкм).

Влияние шероховатости поверхности имплантата на остеоинтеграцию и остеокондукцию было тщательно исследовано. Некоторые авторы полагают, что метаболическая активность остеобласт-подобных клеток, контролируемая по уровню остеокальцина, простагландину E2 и трансформирующему фактору роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), активности щелочной фосфатазы, значительно возрастает на поверхности титана с пескоструйной обработкой или плазменным напылением [60]. При увеличении шероховатости увеличивается и поверхность имплантата, что приводит к последующему увеличению адсорбции фибриногена и скорости активизации тромбоцитов. Кроме того, фибриновый каркас более прочно прикрепляется к шероховатым поверхностям [65]. Larsson et al. [57] в экспериментах на кроликах показали, что шероховатость поверхности и толщина оксидного слоя влияют на скорость адгезии кости в ранних стадиях имплантации (1–7 недель).

Существует общее мнение, что имплантаты с гладкой ($Sa < 0,5$ мкм) и слегка шероховатой ($Sa = 0,5–1$ мкм) поверхностью обладают худшей остеоинтеграцией, чем имплантаты с умеренно шероховатой ($Sa = 1–2$ мкм) и шероховатой ($Sa > 2$ мкм) поверхностью. Кроме того, в экспериментах выявлено лучшее соприкосновение кости и имплантата с умеренно шероховатой поверхностью, чем с шероховатой [75].

Улучшение фиксации имплантатов в костной ткани достигается при использовании разнообразных текстурированных (пористых, шариковидных, коралловидных), а также нанотехнологических покрытий

(нанокристаллическим гидроксиапатитом, флуоридом, метафосфатом или октафосфатом кальция) их прочностей [1, 6, 10, 12, 28, 34, 55].

Биокерамические покрытия.

Одним из перспективных направлений в хирургии позвоночного столба является применение напыления биоактивных материалов на основе синтетических фосфатов кальция: гидроксиапатита (ГА) и трикальцийфосфата (ТКФ). ГА является основой неорганического матрикса минерализованных тканей организма человека и животных, составляя в кортикальной кости до 65 % его массы. Он характеризуется биосовместимостью с организмом человека и не вызывает реакции отторжения, усиливает пролиферативную активность остеобластов и стимулирует процессы репаративного остеогенеза в месте введения, однако этот материал полностью лишен остеоиндуктивных свойств [15]. Установлено, что кристаллы синтетического ГА, как и ТКФ, в биологической системе поддаются влиянию метаболизма клеток организма и распадаются на ионы кальция и фосфата, которые в дальнейшем входят в структуру регенерирующей костной ткани [31]. Имплантаты, покрытые тонким слоем фосфата кальция, были разработаны для повышения минерализации костной ткани в фазе формирования кости [45]. Также препарат задерживает развитие воспалительной реакции в костной ткани. В настоящее время синтетические препараты ГА с успехом применяются в широкой клинической практике в России и в ведущих зарубежных странах.

Несмотря на столь выраженный в настоящее время интерес к ГА, показания к его медицинскому применению довольно ограничены. Препарат используется либо в виде пористой (резервируемой) керамики, предназначенной служить опорным каркасом для тканевых трансплантатов, постепенно растворяясь по мере замещения новообразованной костной тканью, либо в виде плотной (нерезорбируемой) керамики, предназначенной для покрытия металлических или синтетических поверх-

ностей. Поскольку ГА не может быть использован в хирургии позвоночника как опорный элемент, интересно рассмотреть имеющиеся на сегодня экспериментальные и клинические результаты обработки поверхности титановых имплантатов.

В эксперименте изучено специфическое действие лекарственного препарата на основе нанокристаллического «Геля гидроксиапатита» [15]. В ряде исследований изучено влияние различных способов обработки поверхности титановых имплантатов на образование минерализованной остеобластической культуры [30, 63]. В работе Cooper et al. [41], в которой проводилось выращивание культуры остеобластов на различных поверхностях титана (при машинной обработке, плазменно-струйной и пескоструйной обработке оксида титана), не было выявлено существенной разницы роста клеток. В дальнейшем в работе Д.А. Димитровича [8] было показано, что площадь прикрепления клеточного материала после ионно-плазменного травления была на 50 %, а после дробеструйной на 35 % выше, чем после микроплазменной обработки.

Одним из перспективных направлений является создание композитных материалов на основе бифазной керамики при использовании разных связующих компонентов, биологически активных веществ, стволовых клеток. При проведении реконструктивных операций важно учитывать скорость биодеградации материала имплантата. Очень быстрая резорбция может опередить процессы остеогенеза. В таком случае в области имплантата наблюдаются обширные участки фиброзной ткани. Керамика на основе ГА биодеградирует медленнее, чем ТКФ. Преимуществом данного вида материала является совмещение твердости ГА и возможности формирования депо кальция (за счет биодеградации ТКФ). При выборе внутрикостных имплантатов с текстурированными покрытиями предпочтение лучше отдавать тем из них, которые характеризуются пористостью 10–40 %, величиной пор от 0,1 до 10 мкм и имеют дополнитель-

ный гидроксиапатитный или гидроксиапатитный и фосфатно-кальциевый биокерамический слой. Высокопрочная плотная нанокерамика позволяет изготовить эндопротезы и имплантаты нового поколения для использования в ортопедии, стоматологии, эндопротезировании, особенно в сильно нагружаемых сегментах скелета (позвоночник, суставы и др.).

В вертебрологической практике имеется опыт применения титановых имплантатов с гидроксиапатитным напылением [2, 11]. Нанесение наноструктурированного гидроксиапатитного покрытия на титан позволяет создать meshes с необходимой прочностью и улучшенными остеоинтегративными свойствами имплантатов. А.Б. Макаров и соавт. [20, 21] показали, что эти имплантаты способствуют формированию костно-металлического блока в период 2–2,5 мес., что существенно меньше, чем при применении традиционных металлических имплантатов.

Компания «HumanTech Germany GmbH» (Германия) выпускает кейджи на основе биокерамики для шейного отдела позвоночника «TRISTAN®» и для поясничного отдела позвоночника «ADONIS®», которые имеют модуль упругости, приближенный к костному материалу. Стабильность при установке данной системы обеспечена наличием титанового плазменного напыления на опорных поверхностях кейджа. Перспективно применение в травматологии и ортопедии керамики на основе оксидов циркония и алюминия, обладающих хорошей прочностью (от 800 до 1800 МПа), лучшей биосовместимостью и химической стойкостью в организме человека, чем у любых других материалов [13, 14, 19]. Согласно исследованиям Европейской ассоциации по остеоинтеграции, улучшение адаптации имплантата можно ожидать за счет покрытия его поверхности пептидами, стимулирующими остеоиндукцию [53]. Биокерамика может служить в качестве системы-носителя для остеогенных препаратов на основе трансформирующего фактора роста β (TGF- β) или BMP.

ВМР и другие факторы роста клетки. В клинической практике из пятнадцати известных морфогенетических белков кости млекопитающих, относящихся к семейству ВМР, наиболее часто применяют rhBMP-2, 4 и 7 [9, 40]. Ряд экспериментальных и клинических исследований еще в начале XXI в. показал безопасность и эффективность использования rhBMP-2 и rhBMP-7 в качестве индукторов регенерации заменителей костного трансплантата. Они вызывают митогенез мезенхимальных стволовых клеток и их дифференциацию из остеобластов [23]. В эксперименте на животных было показано, что спондилодез при обработке имплантатов rhBMP наступал на несколько недель раньше, чем без его использования [33, 58]. Обнадешивающие результаты показали экспериментальные разработки нанесения rhBMP-2 на титановые поверхности [27]. Побочные эффекты применения rhBMP встречаются редко и проявляются в виде местной эритемы и незначительного отека в месте внедрения остеоиндуктора.

В настоящий момент разрешены к применению в медицинской практике несколько материалов из ВМР, в частности ACS «Infuse» (Medtronic, США) и «OP-1 BMP-7» (Stryker Biotech, США). При использовании rhBMP-2 на коллагеновой губке отмечена большая частота достижения костного сращения тел позвонков по сравнению с таковой при применении аутологичного трансплантата из гребня подвздошной кости [37, 49]. Некоторые фирмы сочетают остеоиндуктивные свойства ВМР с остеоиндуктивными и остеогенными препаратами. Так, компания «Cerapedics, Inc.» (США) создала имплантат для регенерации костной ткани «i-Factor™», сочетающий уникальную натуральную кальций-фосфатную матрицу и синтетический короткий пептид P-15, стимулирующий остеогенные клетки к выделению факторов роста и натуральных биологически активных молекул.

Эффективность применения rhBMP-7 для достижения костного сращения при вертебральной патологии

оказалась сопоставимой или даже превосходила эффективность аутологичного костного материала [52, 73, 74]. В рандомизированном исследовании принимали участие 36 пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу дегенеративного спондилита поясничного отдела позвоночника [54]. У одной части больных применялась паста «Ossigraft» с rhBMP-7 совместно с аутогтрансплантатом из гребня подвздошной кости (основная группа), у другой – только аутогтрансплантат из гребня подвздошной кости (контрольная группа). Через 1 год наблюдения костное сращение констатировано в основной группе в 86 %, в контрольной – в 73 % случаев, через 4 года – соответственно в 69 и 50 % [54]. В другой серии исследования Kanauma et al. [54] сопоставили эффективность применения пасты «Ossigraft» с rhBMP-7, смешанной с керамическими гранулами (9 пациентов основной группы), и аутогтрансплантатов из гребня подвздошной кости (10 пациентов контрольной группы) у пациентов с дегенеративным спондилитом в поясничном отделе позвоночника. Костное сращение достигнуто в основной группе у 78 % (7 из 9) больных, в контрольной – у 90 % (9 из 10). При гистологическом исследовании полноценное костное сращение констатировано у 57 % (4 из 7) пациентов основной и 78 % (7 из 9) пациентов контрольной группы. Образование жизнеспособной кости отмечено в 6 из 7 случаях применения rhBMP-7 и во всех случаях применения аутогтрансплантатов.

Тем не менее, несмотря на столь убедительные результаты, некоторые исследователи высказываются скептически по поводу применения rhBMP-2 в вертебологии, считая, что такое покрытие вызывает потерю костной массы и даже уменьшает степень остеоинтеграции [53].

Кроме ВМР, в клинических исследованиях используются и другие факторы роста, участвующие в регенерации кости и клеточной пролиферации, в том числе фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста β , инсулин-подобный фактор роста-1, фактор роста эндо-

тели сосудов и фактор роста фибробластов. Современные технологии позволяют покрывать кейджи фактором роста клетки (технология «LMP-1», Sofamor Danek), rhBMP-2 (Medtronic, США) или комбинацией рекомбинантного костного протеина «MP52» и фактора костного роста (методика «HEALOS», совместная разработка компаний «Orquest» и «Sulzer Spine-Tech», Германия, DePuy Spine Inc, США) [58].

Создание наноструктурированной поверхности. Новым перспективным способом улучшения физико-механических свойств титана и его сплавов является создание наноструктурной поверхности имплантата с помощью лазерного облучения или различных типов его обработки (пескоструйный, метод интенсивной пластической деформации). Также интересным направлением имплантологии является обработка поверхности титана различными типами углерода – фуллеренами, алмазоподобными углеродами (diamond-like carbon-DLC) и другими материалами.

После обработки поверхности фемтосекундными лазерными импульсами [7, 50] формируется наноструктурированная поверхность, которая представляет собой хорошо выраженные одномерные решетки с характерным шагом в 70–600 нм. Так, при плотности лазерного излучения 17 МДж/с² серия из 500 импульсов формирует на поверхности титановой мишени последовательность узких бороздок (толщина около 100 нм), отстоящих друг от друга в среднем на 400 нм.

Методом интенсивной пластической деформации на поверхности титана формируются структурированные зерна и впадины размерами менее 0,1 мкм [29]. В этих впадинах затем выращивают углеродные нанотрубки-антенны [3], которые способны значительно ускорить процесс остеорепарации. На поверхности с углеродными нанотрубками костная ткань росла вдвое быстрее, чем на немодифицированной поверхности титана [69]. Ускорение процесса регенерации костной ткани особенно заметно тогда, когда углеродные нанотрубки используют совместно с rhBMP,

обычно применяемым для улучшения роста костей [68]. Однако для применения *in vivo* необходимо исследовать их биосовместимость и возможную токсичность. В связи с неясностью вопроса биосовместимости и цитотоксичности углеродных нанотрубок, возможность их клинического использования пока непонятна [25].

Для улучшения остеоинтеграции перспективно создание алмазоподобных пленок на поверхности титановых имплантатов методом импульсного катодно-дугового осаждения из углеродной плазмы [39]. Их использование для коррозионной защиты имплантатов было предложено еще в начале 1990-х гг. [38, 51]. В определенных случаях контролируемое взаимодействие имплантата с биологической средой дает положительные результаты, например, для стимулирования роста костных клеток на имплантатах. Так, Grill et al. [46, 47] использовали алмазоподобные покрытия для потенцирования остеобластной активности на поверхности имплантата. В литературных

источниках имеются сведения, указывающие на антибактериальные свойства алмазоподобного углерода [39]. Однако эти свойства пока еще недостаточно изучены.

Заключение

Титан и его сплавы являются наиболее используемыми в вертебрологии материалами в силу высокой прочности и биосовместимости. Однако самоорганизующаяся граница «кость – имплантат» может быть не полностью представлена органотипичной тканью и приводить к остеолизису и нестабильности имплантата.

Покрытия из остеотропных материалов на основе ГА и ТКФ по многим характеристикам превалируют над свойствами алло- и ксеноматериалов, что позволяет достичь позитивных результатов при остеопластике костных дефектов. Вместе с этим, ГА и ТКФ не полностью отвечают требованиям клиницистов из-за отсутствия выраженных остеоиндуктивных

свойств. Для направленной регенерации костной ткани необходимо создать исходные условия для упорядоченной пролиферации остеогенных клеток на поверхности имплантата. Обязательным условием при этом является присутствие биологически активных веществ, которые обеспечили бы остеоиндукцию остеопластического материала для образования матрицы, на которой будет формироваться костная ткань. Претендентами для этого являются ВМР, которые являются индукторами костной регенерации. Так, биокерамическое покрытие титановых имплантатов может служить в качестве системы-носителя для остеогенных препаратов на основе трансформирующего фактора роста β или ВМР. Преимущества различных видов физико-химической обработки титановых имплантатов (плазменное, ионное, пескоструйное, лазерное абляционное и т.д.) до сих пор обсуждаются, их клиническое использование требует дальнейшего исследования.

Литература/References

1. Анфимов П.Е., Зимин Ю.В., Денисов В.М., Бушуев Ю.И., Пылаева С.И., Краснова Н.С. Действие ксеногенного иммобилизованного костного матрикса на течение раневого процесса // Биол. экспериментальной биологии и медицины. 2006. № 4. С. 448–450. [Anfimov PE, Zimin YV, Denisov VM, Bushuev YuI, Pylaeva SI, Krasnova NS. Effect of xenogenic immobilized bone matrix on the course of wound process. Bull Exp Biol Med. 2006;141(4):462–464. In Russian].
2. Баринов С.М., Комлев В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. М., 2005. [Barinov SM, Komlev VS. Calcium Phosphate Based Bioceramics. Moscow, 2005. In Russian].
3. Бобринецкий И.И., Морозов Р.А., Селезнев А.С., Подчерняева Р.Я., Лопатина О.А. Перспективы использования углеродных нанотрубок в качестве каркасного материала в инженерии биологических тканей // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. Вып. 1. С. 85–90. [Bobrinetskiy II, Morozov RA, Seleznev AS, Podchernyaeva RI, Lopatina OA. The perspectives of carbon nanotube usage as scaffold material in biological tissues. Cellular Transplantation and Tissue Engineering. 2011;(1):85–90. In Russian].
4. Бурлаков С.В., Вишневецкий А.А., Олейник В.В., Гордеев С.К. Экспериментальное обоснование и клиническое применение комбинированных костно-углеродных имплантатов и костных аутографтов для переднего спондилодеза при туберкулезном спондилите // Хирургия позвоночника. 2012. № 4. С. 59–64. [Burlakov SV, Oleynik VV, Vishnevskiy AA, Gordeyev SK. Experimental validation and clinical application of combined bone-carbon implants and bone autografts for anterior spinal fusion in tuberculous spondylitis. Hir. Pozvonoc. 2012;(4):59–64. In Russian]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2012.4.59-64>.
5. Васин С.Л., Немец Е.А., Перова Н.В., Розанова И.Б., Севастьянов В.И., Шехтер А.Б. Биосовместимость. М., 1999. [Vasin SL, Nemets EA, Perova NV, Rozanova IB, Sevastianov VI, Shekhter AB. Biocompatibility. Moscow, 1999. In Russian].
6. Гнедовец А.Г., Фоминский В.Ю., Романов Р.И., Мацнев Н.П. Компьютерное моделирование роста тонкопленочных покрытий, сформированных импульсным лазерным осаждением при разных давлениях инертного газа // Упрочняющие технологии и покрытия. 2007. № 9. С. 3–9. [Gnedovets AG, Fominski VYu, Romanov RI, Matsnev NP. Computer modeling of thin film coatings growth during pulsed laser deposition at various pressures of inert gas. Strengthening Technologies and Coatings. 2007;(9):3–9. In Russian].
7. Голосов Е.В., Емельянов В.И., Ионин А.А., Колобов Ю.Р., Кудряшов С.И., Лигачев А.Е., Новоселов Ю.Н., Селезнев Л.В., Синицын Д.В. Фемтосекундная лазерная запись субволновых одномерных квазипериодических наноструктур на поверхности титана // Письма в Журнал экспериментальной и теоретической физики. 2009. № 2. С. 116–120. [Golosov EV, Emelyanov VI, Ionin AA, Kolobov YuR, Kudryashov SI, Ligachev AE, Novoselov YuN, Seleznev LV, Sinityn DV. Femtosecond laser writing of subwave one-dimensional quasiperiodic nanostructures on a titanium surface. Journal of Experimental and Theoretical Physics Letters. 2009;(2):107–110. In English]. DOI: [10.1134/S0021364009140057](https://doi.org/10.1134/S0021364009140057).
8. Димитрович Д.А. Сравнительная оценка обработки поверхности внутрикостной части дентальных имплантатов (экспериментальное исследование): Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. [Dimitrovich DA. Comparative evaluation of surface treatment of intrasosseous dental implants (experimental study): MD/PhD Thesis. Moscow, 2009. In Russian].

9. **Зайцев В.В., Карягина А.С., Лунин В.Г.** Костные морфогенетические белки (ВМР): общая характеристика, перспективы клинического применения в травматологии и ортопедии // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009. № 4. С. 79–84. [Zaytsev VV, Karyagina AS, Lunin VG. Bone morphogenetic proteins (BMP): total characteristics, perspectives of clinical using in traumatology and orthopaedics. Journal of Traumatology and Orthopedics. Priorov. 2009;(4):79–84. In Russian].
10. **Калита В.И., Маланин Д.А., Мамаева В.А., Мамаев А.И., Комлев Д.А., Деревянко И.В., Новочадов В.В., Ланцов Ю.А., Сучилин И.А.** Модификация поверхностей внутрикостных имплантатов: современные исследования и нанотехнологии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2009. № 4. С. 17–22. [Kalita VI, Malanin DA, Mamaeva VA, Mamaev AI, Komlev DA, Derevyanko IV, Novochadov VV, Lantsov YuA, Suchilin IA. Modification of intrabone implants surfaces: modern research and nanotechnologies. Journal of Volgograd State Medical University. 2009;(4):17–22. In Russian].
11. **Каменчук Я.А., Зеличенко Е.А., Гузеев В.В., Шашкин А.Б., Хлусов И.А., Зайцев К.В.** Определение физико-химических характеристик и биоактивности in vitro композитного СаР/хитозанового покрытия, полученного методом электрохимического осаждения // Химия в интересах устойчивого развития. 2010. Т. 18. № 5. С. 577–582. [Kamenchuk YaA, Zelichenko EA, Guzeev VV, Shashkin AB, Khlusov IA, Zaitsev KV. Determination of the physicochemical characteristics and biological activity in vitro of the composite Ca-P/chitosan coating obtained by means of electrochemical deposition. Chemistry for Sustainable Development. 2010; 18(5):577–582. In Russian].
12. **Карлов А.В., Саприна Т.В., Кириллова Н.А., Федоров М.А., Хлусов И.А.** Некоторые клинические и патофизиологические вопросы и перспективы хирургической коррекции остеопении у пациентов с несовершенным остеогенезом // Гений ортопедии. 2008. № 4. С. 84–88. [Karlov AV, Saprina TV, Kirillova NA, Fedorov MA, Khlusov IA. Some clinical and pathophysiological problems and prospects of osteopenia surgical correction in patients with osteogenesis imperfecta. Genij Ortopedii. 2008;(4):84–88. In Russian].
13. **Кириллова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т., Буякова С.П., Кульков С.Н.** Керамические и костно-керамические имплантаты: перспективные направления // Хирургия позвоночника. 2013. № 4. С. 52–62. [Kirillova IA, Sadovaya MA, Podorozhnaya VT, Buyakova SP, Kulkov SN. Ceramic and osteoceramic implants: upcoming trends. Hir. Pozvonoc. 2013;(4):52–62. In Russian]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2013.4.52-62>.
14. **Кириллова И.А., Таранов О.С., Подорожная В.Т.** Остеоинтеграция композиционных костно-керамических материалов в эксперименте // Хирургия позвоночника. 2014. № 4. С. 80–87. [Kirillova IA, Taranov OS, Podorozhnaya VT. Osseointegration of composite bone-ceramic implants in experimental study. Hir. Pozvonoc. 2014;(4):80–87. In Russian].
15. **Коваленко А.Ю., Кезля О.П.** Изучение в эксперименте специфического действия лекарственного препарата на основе нанокристаллического «Геля гидроксиапатита» при переломе длинной трубчатой кости // Медицинский журнал. 2010. № 4. С. 109–114. [Kovalenko AYU, Kezlya OP. The experimental study of specific effect of nanocrystalline hydroxyapatite gel-based drug preparation for long bone fractures. Medical Journal (Belarusian State Medical University). 2010;(4):109–114. In Russian].
16. **Корж Н.А., Кладченко Л.А., Малышкина С.В.** Имплантационные материалы и остеогенез. Роль оптимизации и стимуляции в реконструкции кости // Ортопедия, травматология и протезирование. 2008. № 4. С. 5–14. [Korz NA, Kladchenko LA, Malyskhina SV. Implant materials and osteogenesis. Role of biological fixation and osseointegration in bone reconstruction. Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics. 2008;(4):5–14. In Russian].
17. **Куклин Д.В., Баулин И.В., Беляков М.В., Дорофеев Л.А., Мушкин А.Ю.** Эффективность хирургического лечения распространенного туберкулеза позвоночника с применением титановых блок-решеток для переднего спондилодеза // Хирургия позвоночника. 2013. № 3. С. 62–67. [Kuklin DV, Baulin IA, Belyakov MV, Dorofeev LA, Mushkin AYU. Efficacy of surgical treatment for generalized spinal tuberculosis using anterior fusion with titanium mesh. Hir. Pozvonoc. 2013;(3):62–67. In Russian]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2013.3.62-67>.
18. **Кулаков А.А., Григорьян А.С.** Проблема интеграции в дентальной имплантологии // Стоматология. 2007. № 3. С. 4–7. [Kulakov AA, Grygoryan AS. Problems of integration in dental implantology. Stomatologiya. 2007;(3):4–7. In Russian].
19. **Кулаков О.Б., Докторов А.А., Дьякова С.В., Денисов-Никольский Ю.И., Гретц К.А.** Остеоинтеграция имплантатов из циркония и титана в эксперименте // Морфология. 2005. № 1. С. 52–55. [Kulakov OB, Doktorov AA, Diakova SV, Denisov-Nikolskiy Yul, Grotz KA. Experimental study of osseointegration of zirconium and titanium dental implants. Morphology. 2005;(1):52–55. In English].
20. **Макаров А.Б., Сергеев К.С.** Сравнительная характеристика методик переднего спондилодеза и имплантатов, используемых для его осуществления, при оскольчатых переломах грудных и поясничных позвонков // Ошибки и осложнения в травматологии и ортопедии: Мат-лы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием, посвященной памяти проф. А.Н. Горячева. Омск, 2011. С. 162–173. [Makarov AB, Sergeev KS. Comparative characteristics of the anterior fusion techniques and implants used for comminuted fractures of the thoracic and lumbar vertebrae. In: Mistakes and Complications in Traumatology and Orthopaedics: Materials of All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, dedicated to the memory of prof. A.N. Goryachev. Omsk, 2011:162–173. In Russian].
21. **Макаров А.Б., Сергеев К.С.** Экспериментальное обоснование применения инновационного фиксатора для переднего спондилодеза при оскольчатых переломах нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника // Медицинская наука и образование Урала. 2011. № 3. С. 35–37. [Makarov AB, Sergeev KS. Experimental ground of an innovated fixator application for anterior spondylodesis in low thoracic and lumbar vertebrae comminuted fractures. Medical science and education of Ural. 2011;(3):35–37. In Russian].
22. **Маланин Д.А., Калита В.И., Мамаева В.А., Деревянко И.В., Крайнев Е.А., Снигур Г.Л.** Формирование границы раздела между костной тканью и титановыми имплантатами с биоактивными керамическими покрытиями // 8-й съезд травматологов-ортопедов России: Тез. докл. Самара, 2006. С. 257–258. [Malanin DA, Kalita VI, Mamaeva VA, Derevyanko IV, Kraïnev EA, Snigur GL. Formation of the interface between bone tissue and titanium implants with bioactive ceramic coating. In: Abstracts of the 8th Congress of traumatologists and orthopedists of Russia. Samara, 2006:257–258. In Russian].
23. **Мионов С.П., Гинцбург А.Л., Еськин Н.А., Лунин В.Г., Гаврюшенко Н.С., Карягина А.С., Зайцев В.В.** Экспериментальная оценка остеоиндуктивности рекомбинантного костного морфогенетического белка (rhBMP-2) отечественного производства, фиксированного на биокомпозиционном материале или костном матрице // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2010. № 4. С. 27–31. [Mironov SP, Gintsburg AL, Eskin NA, Lunin VG, Gavryushenko NS, Karyagina AS, Zaytsev VV. Experimental evaluation of osteoinduction of recombinant bone morphogenic protein (rhBMP-2) of native production fixative on biocomposite or bone matrix. Reporter of Traumatology and Orthopedics named Priorov. 2010;(4):27–31. In Russian].
24. **Мионов С.П., Еськин Н.А., Андреева Т.М.** Состояние специализированной амбулаторной травматолого-ортопедической помощи пострадавшим от травм и больным с патологией костно-мышечной системы // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2010. № 1. С. 3–8. [Mironov SP, Eskin NA, Andreeva TM. Specialized traumatologic and orthopaedic care for outpatients with injuries and bone-

- muscular diseases. Reporter of Traumatology and Orthopedics named Priorov. 2010;(1): 3–8. In Russian].
25. **Митрофанова И.В., Мильто И.В., Суходоло И.В., Васюков Г.Ю.** Возможности биомедицинского применения углеродных нанотрубок // Бюл. сибирской медицины. 2014. № 1. С. 135–144. [Mitrofanova IV, Milto IV, Suhodolo IV, Vasyukov GYu. Opportunities of biomedical use of carbon nanotubes. Bulletin of Siberian Medicine. 2014;(1):135–144. In Russian].
 26. **Новоцадов В.В., Маланин Д.А., Писарев В.Б., Калита В.И., Мамаев А.И., Крайнов Е.А.** Взаимодействие кальциофосфатных биокерамических покрытий титановых имплантатов на границе раздела с костной тканью // Бюл. Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. 2004. № 3. С. 20–24. [Novochadov VV, Malanin DA, Pisarev VB, Kalita VI, Mamaev AI, Krainov EA. Interaction of calcium phosphate bioceramic coatings of titanium implants at the interface with the bone tissue. Bulletin of Volgograd Research Centre of RAMS and Volgograd Region Administration. 2004;(3):20–24. In Russian].
 27. **Павлова Л.А., Павлова Т.В., Нестеров А.В., Колесников Д.А., Гончаров И.Ю., Жерновой М.Г.** Морфологический анализ костного дефекта при использовании имплантата титана, обработанного пескоструйным методом с различными композитными покрытиями в динамике первого месяца регенерации // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2010. № 9. С. 58–63. [Pavlova LA, Pavlova TV, Nesterov AV, Kolesnikov DA, Goncharov IYu, Zhernovoi MG. Morphological analysis of bone defect at use of nanostructural titanium implant with various composite coverings in dynamics during the first month of regeneration. Scientific Bulletin of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2010;(9):58–63. In Russian].
 28. **Плюснин М.Ю., Штраубе Г.И.** Применение дентальных имплантатов с фторидным покрытием: ближайшие и отдаленные результаты имплантации // Аспирант и соискатель. 2011. № 6. С. 118–120. [Plyusnin MYu, Shtraube GI. The use of dental implants with fluoride coating: immediate and long-term results of implantation. Aspirant I Soiskatel. 2011;(6):118–120. In Russian].
 29. **Салимгареева Г.Х.** Структурообразование и формирование свойств в титановых прутках, полученных комбинированной ИПД-технологией: Дис. ... канд. техн. наук. Уфа, 2009. [Salimgareeva GK. Formation of a structure and properties of titanium rods manufactured using combined SPD-technology: PhD Thesis in Technics. Ufa, 2009. In Russian].
 30. **Сидельников А.И.** Сравнительная характеристика материалов группы титана, используемых в производстве современных дентальных имплантатов // Инфодент. 2000. № 5. С. 10–12. [Sidelnikov AI. Comparative characteristics of the titanium-group materials used for manufacturing modern dental implants. Infodent. 2000;(5): 10–12. In Russian].
 31. **Татаренко-Козмина Т.Ю., Денисов-Никольский Ю.И., Воложин А.И., Докторов А.А., Мальгинов Н.Н., Краснов А.П.** Влияние гидроксиапатита в составе биостабильных композитов на заселение и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2007. № 2. С. 83–87. [Tatarenko-Kozmina TYu, Denisov-Nikolski YuI, Volozhin AI, Doktorov AA, Malginov NN, Krasnov AP. Effect of hydroxyapatite as a component of biostable composites on population and proliferation of mesenchymal stem cells. Bull Exp Biol Med. 2007;143:519–523. In English].
 32. **Шашкина Г.А.** Получение кальцийфосфатного покрытия микродуговым методом. Структура и свойства биокompозита на основе титана с кальцийфосфатными покрытиями: Автореф. дис. ... канд. техн. наук. Томск, 2006. [Shashkina GA. Micro-arc calcium phosphate coatings. Structure and properties of titanium biocomposite with calcium phosphate coatings. Abstract of PhD Thesis in Technics. Tomsk, 2006. In Russian].
 33. **Boden SD, Hair G, Titus L, Rachine M, McCuaig K, Wozney JM, Nanes MS.** Glucocorticoid-induced differentiation of fetal rat calvarial osteoblasts is mediated by bone morphogenetic protein-6. *Endocrinology*. 1997;138:2820–2828.
 34. **Borsari V, Fini M, Giavaresi G, Tschon M, Chiesa R, Chiusoli L, Salito A, Rimondini L, Giardino R.** Comparative in vivo evaluation of porous and dense duplex titanium and hydroxyapatite coating with high roughnesses in different implantation environments. *J Biomed Mater Res A*. 2009;89:550–560. DOI: 10.1002/jbma.31995.
 35. **Broberg M, Eriksson C, Nygren H.** GpIIb/IIIa is the main receptor for initial platelet adhesion to glass and titanium surfaces in contact with whole blood. *J Lab Clin Med*. 2002;139: 163–172. DOI: http://dx.doi.org/10.1067/mlc.2002.121604.
 36. **Brun P, Dickinson SC, Zavanet B, Cortivo R, Hollander AP, Abatangelo G.** Characteristics of repair tissue in second-look and third-look biopsies from patients treated with engineered cartilage: relationship to symptomatology and time after implantation. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R132. DOI: 10.1186/ar2549.
 37. **Burkus JK, Sandhu HS, Gornet MF, Longley MC.** Use of rhBMP-2 in combination with structural cortical allografts: clinical and radiographic outcomes in anterior lumbar spinal surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87:1205–1212. DOI: 10.2106/JBJS.D.02532.
 38. **Butter RS, Lettington AH.** Applications of Diamond Films and Related Materials, Third International Conference; NIST Special Publication, Vol. 885, 1995.
 39. **Checan NM, Beliauskii NM, Akulich VV, Pozdniak LV, Sergeeva EK, Chernov AN, Kazbanov VV, Kulchitsky VA.** Biological activity of silver-doped DLC films. *Diam Relat Mater*. 2009;18:1006–1009.
 40. **Cheng H, Jiang W, Phillips FM, Haydon RC, Peng Y, Zhou L, Luu HH, An N, Breyer B, Vanichakarn P, Szatkowski JP, Park JY, He TC.** Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85:1544–1552.
 41. **Cooper LF, Masuda T, Whitson SW, Yliheikkila P, Felton DA.** Formation of mineralizing osteoblast cultures on machined, titanium oxide grit-blasted, and plasma-sprayed titanium surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999;14:37–47.
 42. **Dalton JE, Cook SD.** In vivo mechanical and histological characteristics of HA-coated implants vary with coating vendor. *J Biomed Mater Res*. 1995;29:239–245. DOI: 10.1002/jbm.820290215.
 43. **Davies JE.** Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*. 2003;67: 932–949.
 44. **Depprich R, Zipprich H, Ommerborn M, Naujoks C, Wiesmann HP, Kiat-tavorncharoen S, Lauer HC, Meyer U, Kübler NR, Handschel J.** Osseointegration of zirconia implants compared with titanium: an in vivo study. *Head Face Med*. 2008;4:30. DOI: 10.1186/1746-160X-4-30.
 45. **Esposito M, Murray-Curtis L, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV.** Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003815.
 46. **Grill A.** Diamond-like carbon coatings as biocompatible materials – an overview. *Diam Relat Mater*. 2003;12:166–170.
 47. **Grill A, Meyerson BS.** Development and status of diamond-like carbon. In: *Synthetic Diamond: Emerging CVD Science and Technology*, Spear KE, Dismukes JP, eds. New York: John Wiley & Sons, 1994:91–141.
 48. **Grob D, Daehn S, Mannion AF.** Titanium mesh cages (TMC) in spine surgery. *Eur Spine J*. 2005;14:211–221. DOI: 10.1007/s00586-004-0748-7.
 49. **Haid RW Jr, Branch CL Jr, Alexander JT, Burkus JK.** Posterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein type 2 with cylindrical interbody cages. *Spine J*. 2004;4:527–538. DOI: 10.1016/j.spinee.2004.03.025.
 50. **Ionin AA, Kudryashov SI, Makarov SV, Rudenko AA, Seleznev LV, Sinitsyn DV, Golosov EV, Kolobov YR, Ligachev AE.** Beam spatial profile effect on femtosec-

- ond laser surface structuring of titanium in scanning regime. Appl Surf Sci. 2013;284:634–637. DOI: 10.1016/j.apsusc.2013.07.144.
51. **Jacobs TL, Spence JH, Wagal SS, Oien HJ.** Applications of diamond films and related materials. Third International Conference; NIST Special Publication, Vol. 885, 1995.
 52. **Johnsson R, Stromqvist B, Aspenberg P.** Randomized radiostereometric study comparing osteogenic protein-1 (BMP-7) and autograft bone in human noninstrumented posterolateral lumbar fusion: 2002 Volvo Award in clinical studies. Spine. 2002; 27:2654-2661.
 53. **Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA.** Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. Clin Oral Implants Res. 2009; 20 Suppl 4: 185–206. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2009.01777.x.
 54. **Kanayama M, Hashimoto T, Shigenobu K, Yamane S, Bauer TW, Togawa D.** A prospective randomized study of posterolateral lumbar fusion using osteogenic protein-1 (OP-1) versus local autograft with ceramic bone substitute: emphasis of surgical exploration and histologic assessment. Spine. 2006;31:1067–1074.
 55. **Kim K, Fisher JP.** Nanoparticle technology in bone tissue engineering. J Drug Target. 2007;15:241–252. DOI: 10.1080/10611860701289818.
 56. **Koptan W, Elmilguy Y, Elsharkawi M.** Single stage anterior reconstruction using titanium mesh cages in neglected kyphotic tuberculous spondylodiscitis of the cervical spine. Eur Spine J. 2011;20:308–313. DOI: 10.1007/s00586-010-1537-0.
 57. **Larsson C, Thomsen P, Aronsson BO, Rodahl M, Lausmaa J, Kasemo B, Ericson LE.** Bone response to surface-modified titanium implants: studies on the early tissue response to machined and electropolished implants with different oxide thicknesses. Biomaterials. 1996;17:605–616. DOI: 10.1155/2013/412482.
 58. **Magit DP, Maak T, Trioano N, Raphael B, Hamouria Q, Polzhofer G, Drespe I, Albert TJ, Grauer JN.** Healos/recombinant human growth and differentiation factor-5 induces posterolateral lumbar fusion in a New Zealand white rabbit model. Spine. 2006;31:2180–2188.
 59. **Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC.** Biology of implant osseointegration. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2009;9:61–71.
 60. **Meyle J, Gultig K, Rascher G, Wolburg H.** Transepithelial electrical resistance and tight junctions of human gingival keratinocytes. J Periodontol Res. 1999;34:214–222.
 61. **Moroni L, Hamann D, Paoluzzi L, Pieper J, de Wijn JR, van Blitterswijk CA.** Regenerating articular tissue by converging technologies. PLoS ONE. 2008;3:e3032. DOI: 10.1371/journal.pone.0003032.
 62. **Motomiya M, Ito M, Takahata M, Kadoya K, Irie K, Abumi K, Minami A.** Effect of hydroxyapatite porous characteristics on healing outcomes in rabbit posterolateral spinal fusion model. Eur Spine J. 2007;16:2215–2224. DOI: 10.1007/s00586-007-0501-0.
 63. **Novaes AB Jr, Souza SL, de Oliveria PT, Souza AM.** Histomorphometric analysis of the bone-implant contact obtained with 4 different implant surface treatments placed side by side in the dog mandible. Int J Oral Maxillofac Implants. 2002;17:377–383.
 64. **Nuss KM, von Rechenberg B.** Biocompatibility issues with modern implants in bone – a review for clinical orthopedics. Open Orthop J. 2008;2:66–78. DOI: 10.2174/1874325000802010066.
 65. **Park JY, Gemmell CH, Davies JE.** Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography. Biomaterials. 2001;22:2671–2682. DOI: 10.1016/S0142-9612(01)00009-6.
 66. **Pedersen SF, Hoffmann EK, Mills JW.** The cytoskeleton and cell volume regulation. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2001;130:385–399.
 67. **Rihn JA, Kirkpatrick K, Albert TJ.** Graft options in the posterolateral and posterior interbody lumbar fusion. Spine. 2010;35:1629–1639. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181d25803.
 68. **Shokuhfar T, Titus E, Cabral G, Sousa AC, Gracio J, Ahmed W, Okpalugo T, Makradi A, Ahzi S.** Modelling on the mechanical properties of nanocomposite hydroxyapatite/PMMA/carbon nanotube coatings. Int J Nano and Biomaterials 2007; 1: 107–115. DOI: 10.1504/IJNB.2007.016555.
 69. **Sirivisoort S, Yao C, Xiao X, Sheldon BW, Webster T.** Greater osteoblast functions on multiwalled carbon nanotubes grown from anodized nanotubular titanium for orthopedic applications. Nanotechnology. 2007;18:365102. DOI: 10.1088/0957-4484/18/36/365102.
 70. **Stankiewicz JA, Vaidy AM, Chow JM, Petruzzelli G.** Complications of hydroxyapatite use for transnasal closure of cerebrospinal fluid leaks. Am J Rhinol. 2002;16:337–341.
 71. **Steinert AF, Ghivizzani SC, Rethwilm A, Tuan RS, Evans CH, Noth U.** Major biological obstacles for persistent cell-based regeneration of articular cartilage. Arthritis Res Ther. 2007;9:213. DOI: 10.1186/ar2195.
 72. **Urist MR.** Bone: formation by autoinduction. Science. 1965;150:893–899. DOI: 10.1126/science.150.3698.893.
 73. **Vaccaro AR, Patel T, Fischgrund J, Anderson DG, Truumees E, Herkowitz H, Phillips F, Hilibrand A, Albert TJ.** A pilot safety and efficacy study of OP-1 putty (rhBMP-7) as an adjunct to iliac crest autograft in posterolateral lumbar fusions. Eur Spine J. 2003;12:495–500. DOI: 10.1007/s00586-003-0561-8.
 74. **Vaccaro AR, Patel T, Fischgrund J, Anderson DG, Truumees E, Herkowitz H, Phillips F, Hilibrand A, Albert TJ.** A 2-year follow-up pilot study evaluating the safety and efficacy of op-1 putty (rhbmp-7) as an adjunct to iliac crest autograft in posterolateral lumbar fusions. Eur Spine J. 2005;14:623–662. DOI: 10.1007/s00586-004-0845-7.
 75. **Wennerberg A, Albrektsson T.** Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. Clin Oral Implants Res. 2009;20 Suppl 4: 172–184. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2009.01775.x.

Адрес для переписки:

Вишневецкий Аркадий Анатольевич
197373, Санкт-Петербург, ул. Планерная, 67, корп. 3, кв. 33,
vichnevsky@mail.ru

Address correspondence to:

Vishnevsky Arkady Anatolyevich
Planernaya str., 67/3, ap. 33, St. Petersburg, 197373, Russia,
vichnevsky@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.03.2015

Аркадий Анатольевич Вишневецкий, д-р мед. наук, руководитель отделения физиовертебрыологии; Владимир Владимирович Казбанов, аспирант отделения физиовертебрыологии; Мурад Султанович Баталов, аспирант отделения физиовертебрыологии, Санкт-Петербургский НИИ физиопульмонологии.

Arkady Anatolyevich Vishnevsky, MD, DMSc, head of the department of pbthbisio-vertebrology; Vladimir Vladimirovich Kazbanov, MD fellow in the department of pbthbisio-vertebrology; Murad Sultanovich Batalov, MD fellow in the department of pbthbisio-vertebrology, St. Petersburg Research Institute of Pbthbisio-pulmonology, St. Petersburg, Russia.