



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ АЛЮМООКСИДНЫХ БИОКЕРАМИЧЕСКИХ ГРАНУЛ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.В. Рерих¹, А.Р. Аветисян¹, А.М. Зайдман¹, К.А. Аникин¹, В.А. Батаев²,
Е.В. Мамонова³, А.А. Никулина², А.М. Аронов⁴, Е.С. Семанцова⁴

¹Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.М. Цивьяна»

²Новосибирский государственный технический университет

³Инновационный медико-технологический центр

⁴ХК ОАО «НЭВЗ-Союз», Новосибирск

Цель исследования. Сравнительный анализ остеоинтеграции биокерамических гранул на основе оксида алюминия, гидроксиапатита и гранул депротенизированной костной ткани.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 52 половозрелых самцах лабораторных крыс Kyoto-Wistar массой от 350 до 520 г. Из животных сформировано пять однородных групп, которые различались только видом имплантированного материала. Гранулы имплантированы в тела поясничных позвонков и в дистальный отдел правой бедренной кости каждого лабораторного животного. Через два месяца после операций проводили эвтаназию лабораторных животных с последующим забором тканей для проведения морфологических исследований.

Результаты. При исследовании препаратов из групп с имплантацией алюмооксидных гранул обнаруживалась сформированная костная ткань трабекулярного строения со следами перестройки. Костная ткань заполняла пространство между гранулами и плотно прилегала к их поверхности. На границе между костной тканью и гранулами алюмооксидной биокерамики соединительнотканная капсула отсутствовала.

Заключение. Биокерамические гранулы на основе оксида алюминия в виде цилиндров со сквозным внутренним каналом обладают высокой прочностью, превосходящей аналоги, и способностью к остеоинтеграции, близкой к биокерамическим гранулам на основе гидроксиапатита и депротенизированной костной ткани.

Ключевые слова: остеоинтеграция, биокерамические гранулы, алюмооксидная биокерамика.

Для цитирования: Рерих В.В., Аветисян А.Р., Зайдман А.М., Аникин К.А., Батаев В.А., Мамонова Е.В., Никулина А.А., Аронов А.М., Семанцова Е.С. Сравнительный анализ остеоинтеграции алюмооксидных биокерамических гранул в эксперименте // Хирургия позвоночника. 2014. № 2. С. 87–101.

OSSEOINTEGRATION OF ALUMINA BIOCERAMIC GRANULES: COMPARATIVE EXPERIMENTAL STUDY

V.V. Rerikh, A.R. Avetisyan, A.M. Zaidman, K.A. Anikin, V.A. Bataev, E.V. Mamonova, A.A. Nikulina, A.M. Aronov, E.S. Semantsova

Objective. To perform comparative analysis of osseointegration of bioceramic alumina-based granules, hydroxyapatite-based granules, and granules of deproteinized bone tissue.

Material and Methods. The experiment was conducted on 52 adult male Kyoto-Wistar laboratory rats weighing 350 to 520 g. Animals were divided into five matched groups, which differed only in the type of implanted material. Granules were implanted in lumbar vertebral bodies and in distal right femur of each laboratory animal. Two months after surgery animals were euthanized with subsequent tissue sampling for morphological studies.

Results. Examination of specimens from groups with implantation of alumina granules revealed the formed trabecular bone with evidence for remodeling. Bone tissue filled the space between granules fitting closely to their surfaces. There was no connective tissue capsule on the border between the bone tissue and alumina granules.

Conclusion. Bioceramic alumina-based granules in the form of cylinders with a through inner channel have high strength surpassing that of analogs and ability for osseointegration close to that of hydroxyapatite and deproteinized bone granules.

Key Words: osseointegration, bioceramic granules, alumina bioceramics.

Hir. Pozvonoc. 2014;(2):87–101.

По данным Американской ассоциации хирургов-ортопедов (AAOS), во всем мире ежегодно проводится более 2 млн оперативных вмешательств, которые включают в себя трансплантацию аутологичной или аллогенной костной ткани [28].

В современной практике золотым стандартом среди трансплантатов и искусственных материалов, замещающих костную ткань, является аутологичный костный трансплантат, благодаря остеогенности, остеоиндуктивности (содержит факторы роста), остеокондуктивности и отсутствию реакций отторжения чужеродной ткани и риска передачи патогенных агентов. Однако практическое применение собственной костной ткани пациента сопряжено с ограниченным количеством данного заместителя, а забор костной ткани нередко сопровождается так называемой болезнью донорского места (*donor site morbidity*). Операция забора аутологичной кости, по разным данным, в 20–49 % случаев имеет осложнения различной тяжести. Так называемые большие осложнения (несостоятельность шва раны, серома, формирование грубого рубца), удлиняющие период госпитализации и влияющие на степень удовлетворенности пациента оказанной медицинской помощью, в литературе наблюдаются приблизительно в 10 % случаев из общего числа операций [4, 65, 66].

Кроме того, свободные аваскулярные костные трансплантаты подвержены частичной резорбции в имплантационном ложе, что может привести к их усталостному или перестроечному разрушению [1, 2]. Так, Minamide et al. [42] сообщают о том, что частота псевдоартрозов при заднебоковом межпоперечном спондилодезе с применением аутологичной костной ткани составляет от 5 до 35 %. По данным Smucker et al. [57], псевдоартрозы в подобных случаях могут достигать 40 %.

При трансплантации аллогенной костной ткани существует опасность передачи патогенных агентов (бактерий, вирусов и др.) и вероятность раз-

вития иммунной реакции отторжения чужеродной ткани.

В современной практике технологии тканевой инженерии позволяют избежать риска, сопровождающего применение аллогенных костных трансплантатов, и предлагать в определенной мере альтернативу аутологичному костному трансплантату: замещение дефекта костной ткани синтетическими и природными биоматериалами [63].

Из всего многообразия металлических, полимерных и биокерамических материалов последние наиболее перспективны благодаря их высокой биосовместимости [9].

В современной травматологии и ортопедии наиболее распространены искусственные заместители на основе кальцийфосфатных биокерамик благодаря их благоприятным свойствам: остеокондукции и биоактивности, способности формировать на своей поверхности слой апатита, в конечном итоге, способность интегрироваться с костной тканью [10]. Однако эти заместители очень хрупкие, их прочность является ограничивающим фактором применения в нагружаемых локализациях, например, в хирургии позвоночника. Так, McConnell et al. [41] проводили вентральный межтеловой спондилодез в шейном отделе позвоночника с применением пористых гидроксиапатитовых блоков и фиксацией позвонков металлической пластиной пациентам с шейным остеохондрозом. Через 3 мес. авторы отмечали снижение межтелового промежутка в месте спондилодеза и фрагментацию биокерамических блоков в 89 % случаев, по сравнению с группой пациентов с применением блоков аутологичной костной ткани, где фрагментация их отмечалась лишь в 11 % случаев.

Таким образом, поиск искусственных заместителей, способных к остеointegrации и обладающих достаточной прочностью для выполнения опорной функции, остается актуальным.

Прочность на сжатие биокерамических пористых алюмооксидных гра-

нул, исследуемых в настоящей работе, достигает 300 МПа, в то время как аналогичный параметр гидроксиапатитовых гранул с улучшенными прочностными свойствами составляет 12 МПа [58].

По нашим данным, в современной отечественной и зарубежной литературе нет или крайне мало публикаций, демонстрирующих результаты имплантации заместителей на основе алюмооксидной биокерамики в сравнении с наиболее изученными материалами в наши дни. Данные сведения являются предпосылками настоящего исследования.

Цель исследования – сравнительный анализ остеointegrации биокерамических гранул на основе оксида алюминия, гидроксиапатита и гранул депротенизированной костной ткани.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 52 половозрелых самцах лабораторных крыс Kyoto-Wistar массой от 350 до 520 г. Из животных сформированы пять однородных групп, которые различались только видом имплантированного материала. Далее приведены номера групп и используемый материал (рис. 1): группа 1 (n = 10) – биокерамические алюмооксидные гранулы с прочностью на сжатие не менее 70 МПа, размерами 2–3 мм в поперечнике, обладающие замкнутыми порами, средний диаметр которых 50 мкм; группа 2 (n = 8) – биокерамические алюмооксидные гранулы с прочностью на сжатие не менее 50 МПа, размерами 2–3 мм в поперечнике, обладающие замкнутыми порами с диаметром от 200 до 400 мкм; группа 3 (n = 8) – биокерамические алюмооксидные гранулы в форме цилиндров с диаметром 1 мм, со сквозным продольным каналом диаметром 500 мкм, прочность на сжатие которых не менее 300 МПа; группа 4 (n = 13) – гранулы депротенизированной костной ткани размерами 1–2 мм с прочностью на сжатие в пределах 50 – 100 МПа [19]; группа 5 (n = 13) – биокерамические гранулы

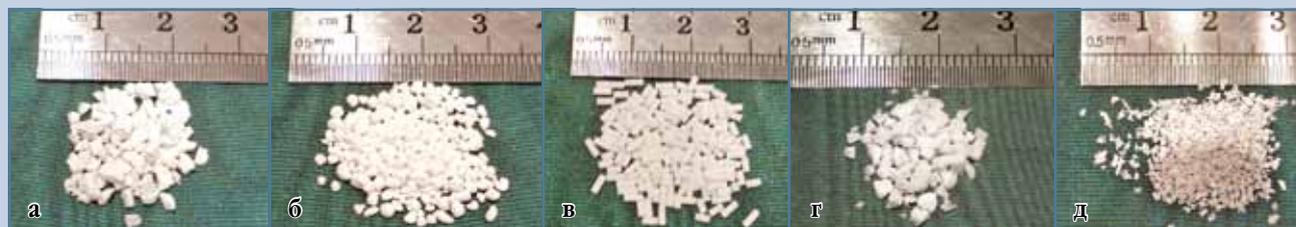


Рис. 1

Виды имплантируемого материала: а – алюмооксидные биокерамические гранулы размерами 2–3 мм в поперечнике, обладающие замкнутыми порами, средний диаметр которых 50 мкм, имплантировались в группе 1; б – алюмооксидные биокерамические гранулы размерами 2–3 мм в поперечнике, обладающие замкнутыми порами с диаметром от 200 до 400 мкм, имплантировались в группе 2; в – алюмооксидные биокерамические гранулы в форме цилиндров с диаметром 1 мм, со сквозным продольным каналом диаметром 500 мкм, имплантировались в группе 3; г – гранулы депротенизированной костной ткани размерами 1–2 мм, имплантировались в группе 4; д – биокерамические гранулы на основе кораллового гидроксиапатита с размерами 0,5–1 мм, со средним диаметром пор 400 мкм (CaP), имплантировались в группе 5

на основе кораллового гидроксиапатита с прочностью на сжатие 12 МПа [58], размерами 0,5 – 1 мм, со средним диаметром пор 400 мкм, сообщающиеся между собой посредством каналов и отверстий. Пластический материал имплантировали в тела поясничных позвонков и в дистальный отдел правой бедренной кости каждого лабораторного животного.

Через 2 мес. после операций проводили эвтаназию лабораторных животных с последующим забором тканей для морфологических исследований.

Эксперимент одобрен локальным этическим комитетом учреждения.

Хирургическая техника. Каждая особь в условиях внутривентриального наркоза кетаминном подвергалась двум оперативным вмешательствам: имплантации гранул в тело поясничного позвонка и в дистальный отдел правой бедренной кости.

Имплантация в тело поясничного позвонка. После трехкратной обработки кожных покровов антисептиком в правой поясничной области производили косой разрез кожи длиной 3 см, направленный от реберной дуги каудально и несколько вентрально. Ориентируясь на пальпируемые в глубине мышц поперечные отростки поясничных позвонков, остро рассекали наружную и внутреннюю косые мышцы, внутрибрюшную фас-

цию, определяли жировую клетчатку забрюшинного пространства, которую тупфером отделяли от фасции и мышц брюха, достигали квадратной мышцы поясницы, волокна которой разводили, после чего визуализировали переднебоковую поверхность тела поясничного позвонка. Его поверхность скелетировали, бором диаметром 3 мм в теле позвонка производился дефект костной ткани глубиной 2 мм, слепо заканчивающийся в теле. Путем импакции в дефект имплантировали изучаемый пластический материал в соответствии с группой исследования. Гемостаз по ходу операции. Узловые швы на *m. quadratus lumborum*, на мышцы стенки брюха.

Имплантация в дистальный отдел правой бедренной кости. После трехкратной обработки операционного поля спиртовым раствором антисептика в бедренной области правой тазовой конечности по наружной поверхности нижней трети бедра параллельно его оси производили разрез кожи длиной 1 см. Волокна латеральной широкой мышцы бедра разводили тупо, достигнув бедренной кости. Метафиз скелетировали, в нем бором диаметром 3 мм производили дефект кортикальной костной ткани, проникающий в костно-мозговой канал. В сформированный дефект путем импакции имплантировали исследуе-

мые материалы. Гемостаз по ходу операции. Узловые швы на *m. vastus lateralis*. Узловой шов на кожу.

Морфологические исследования. После выведения лабораторных животных из эксперимента, через 2 мес. после имплантации исследуемых гранул, производили забор материалов для гистологического исследования. Осуществляли резекцию тел позвонков и дистальных отделов правых бедренных костей единым блоком, содержащим пластические гранулы. Забранные препараты очищали от мягких тканей, подвергали фиксации, декальцинации и окрашиванию (для подготовки к световой микроскопии) или только фиксации и дегидратации (для подготовки к электронной микроскопии).

Фиксацию проводили путем экспозиции препаратов в забуференном (рН = 7,4) 10 % растворе формалина в течение 3 сут с последующей дофиксацией в течение 1 сут в растворе, одна часть которого состояла из 1,5 % раствора параформа, вторая – из 1,5 % раствора глютарового альдегида.

Декальцинацию осуществляли путем экспозиции препаратов в растворе «Трилон Б», а окрашивание – гематооксилином-эозином и пикрофиксином по Ван-Гизону [53, 57]. После декальцинации препаратов с имплантированными сверхтвердыми

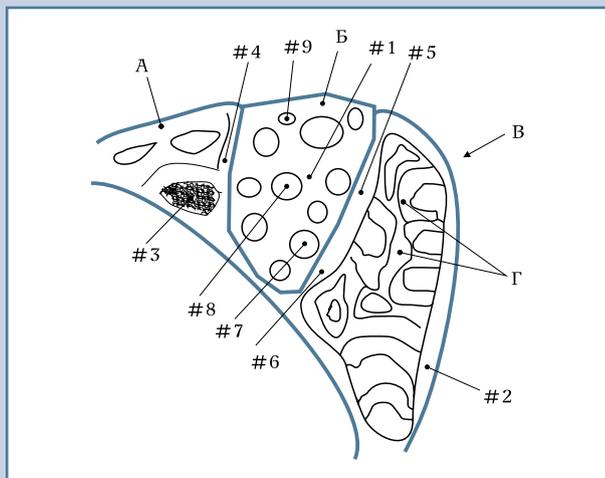


Рис. 2

Поверхность препаратов и локализация точек проведения спектрального химического анализа: А – кортикальная костная ткань; Б – имплантированная гранула; В – тело позвонка; Г – спонгиозная костная ткань. Точки спектрального анализа: #1 – на поверхности керамической гранулы в окрестностях ее центра; #2 – на поверхности костной ткани в максимальном удалении от керамической гранулы; #3 – на поверхности мягкотканых элементов (клеточных масс костного мозга, находящихся между костными трабекулами); #4–6 – точки на поверхности той структуры, которая контактирует с керамической гранулой в трех пограничных зонах, равноудаленных друг от друга; #7–9 – точки на поверхности структуры в просвете пор имплантата

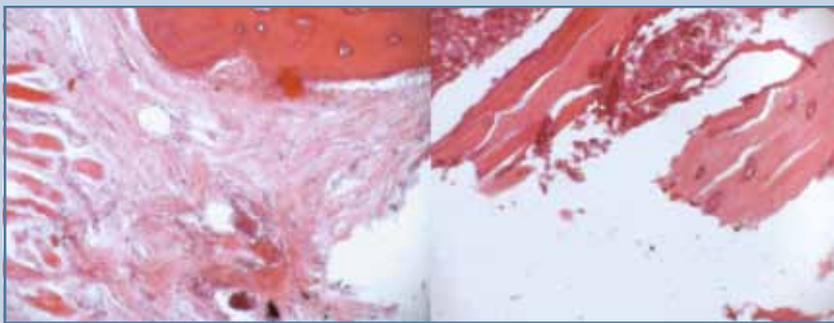


Рис. 3

Микрофотографии препарата тела L_4 позвонка лабораторного животного из группы 1 через 2 мес. после имплантации Al_2O_3 ; световая просвечивающая микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, ув. 40; слева наружная часть тела с покрывающей соединительно-тканной капсулой (рубец) с элементами паравертебральных мышц; справа дефект внутри тела позвонка в месте имплантации керамической гранулы в виде обрывков костных трабекул

алюмооксидными гранулами последние удаляли, что позволило в дальнейшем произвести сечение имплантационного ложа и изучить пограничную зону. При извлечении указанных гранул отмечали их плотную фиксацию в окружающих тканях.

Дегидратацию выполняли путем экспозиции препаратов в растворах спирта с возрастающей концентрацией.

Для подготовки к электронной микроскопии дегидратированные препараты заливали эпоксидной смолой, затем производили их распиловку.

Срезы препаратов для исследования выполняли на станке для мало-

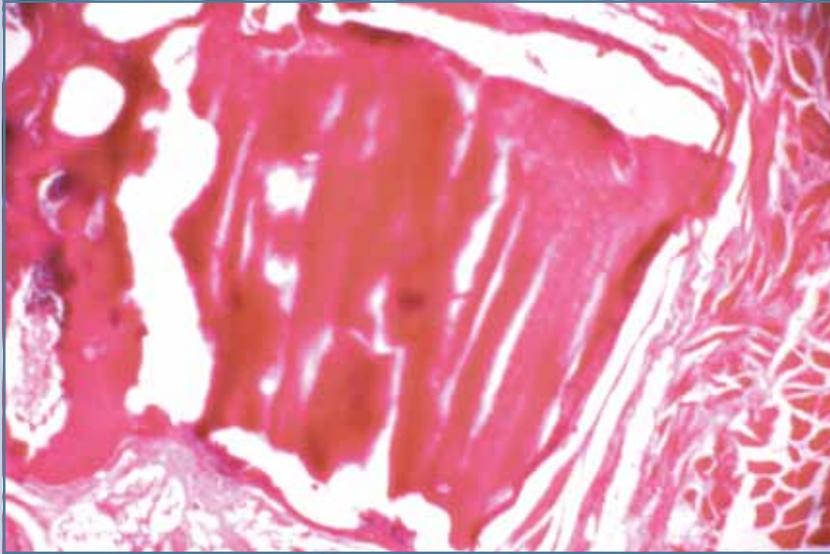
деформационного резания металлов и керамик «Minitom», скорость вращения диска 60 об./мин. Плоскость распила пересекала локусы имплантации пластических гранул в костную ткань, осуществляли доступ для изучения границы «кость – имплантат». Образцы толщиной 5–10 мм закрепляли на предметных столиках с помощью токопроводящего углеродного скотча, затем в напылительной установке «Q150T ES» наносили слой золота толщиной 10 нм.

Подготовленные препараты с имплантатами анализировали на сканирующем электронном микроскопе «Carl Zeiss EVO50». Структурные исследова-

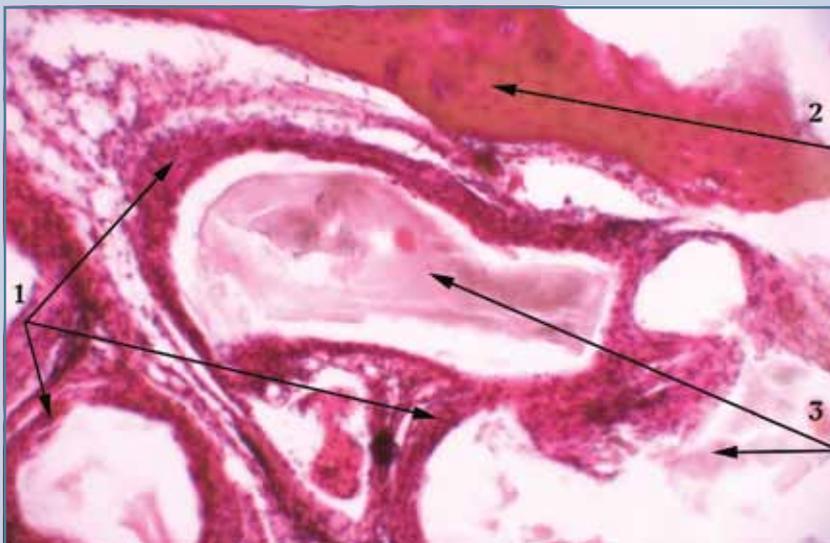
ния проводили при ускоряющем напряжении 5 кВ в режиме регистрации вторичных электронов. Изучали пограничную зону между имплантированными гранулами и костной тканью на предмет наличия разграничивающей соединительно-тканной капсулы между ними; рассматривали структуру гранул, качество их поверхности.

Для идентификации окружающих имплантаты тканей в опытных группах (с имплантацией алюмооксидных гранул) провели анализ химического состава образцов с использованием энергодисперсионного микроанализатора «INCA Energy» при ускоряющем напряжении 20 кВ [38, 55]. Спектральный анализ проводили в 9 стандартных локализациях на поверхности распила препаратов (рис. 2). Химический состав исходного сырья алюмооксидной керамики описывается формулой Al_2O_3 . В то же время минеральный матрикс костной ткани преимущественно представлен кристаллами гидроксиапатита [60], химический состав которого соответствует формуле $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Таким образом, при спектрометрии на поверхности имплантированных гранул типичным будет обнаружение в значимом весе соотношении элемента Al, а на поверхности костной ткани элементов Ca и P.

Статистический анализ проводился с применением метода Mann-Whitney для исследования двух неза-

**Рис. 4**

Микрофотография препарата тела поясничного позвонка лабораторного животного из группы 4 через 2 мес. после имплантации депротенизированной костной ткани; световая просвечивающая микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, ув. 40; гранула частично контактирует с костной тканью тела позвонка и частично с соединительно-тканной капсулой без клеточной реакции, покрывающей наружную поверхность гранулы

**Рис. 5**

Микрофотография препарата тела поясничного позвонка лабораторного животного из группы 5 через 2 мес. после имплантации гранул СаР: световая просвечивающая микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, ув. 100; сформированный во время операции дефект в теле позвонка замещен мелкими фрагментами гранул кораллового гидроксиапатита, пространство между которыми заполнено соединительной тканью

висимых групп (программный пакет для «Statistica 10.0», «StatSoft, Inc»). Вероятность ошибки в случае достоверного результата менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Во время наблюдения за животными в послеоперационном периоде осложнений не было.

Световая микроскопия. При исследовании препаратов из группы 1 с имплантацией алюмооксидных гранул наблюдали сформированную костную ткань трабекулярного строения со следами перестройки. Костная ткань заполняла пространство между гранулами и плотно прилегала к их поверхности. На границе между костной тканью и гранулами алюмооксидной биокерамики соединительно-тканная капсула отсутствовала (рис. 3).

При гистологическом исследовании препаратов из группы 4 с имплантацией депротенизированной костной ткани отметили, что гранулы материала частично контактировали с костной тканью и частично с соединительно-тканной капсулой без клеточной реакции. Место контакта с костной тканью и депротенизированной костной тканью было отделено тонкой базофильной линией. Следов перестройки имплантированных гранул обнаружено не было (рис. 4).

При микроскопии препаратов из группы 5 отметили, что сформированный во время операции дефект в теле позвонка замещен мелкими фрагментами гранул кораллового гидроксиапатита, пространство между которыми заполнено соединительной тканью. Фрагменты были окружены широким слоем соединительной ткани с коллагановыми волокнами и большим количеством клеточных элементов, среди которых кроме фибробластов отмечались макрофаги и гистиоциты. Продуктивной реакции костной ткани (остеогенеза) не наблюдалось. Признаков резорбции имплантированного материала и местного инфекционного воспале-

ния не обнаружили. Имелась реакция организма на инородное тело (рис. 5).

Электронная микроскопия. Результаты исследования пограничных зон между костной тканью и имплантированными гранулами приведены в табл. 1, микрофотографии – на рис. 6. Алюмооксидные гранулы (группы 1, 2, 3) были окружены костной тканью и имели плотный контакт с ней. В частности, в группе 1 в 80 % случаев отмечали прямой контакт костной ткани и всей по-

верхности имплантированной гранулы, погруженной в костный дефект, в 20 % – контакт костной ткани лишь с частью поверхности гранул, а в зонах ее отсутствия наблюдали соединительно-тканную капсулу. В группе 2 случаев с частичным контактом было больше – 6 (40 %). В группе 3 только в одном препарате был отмечен контакт части поверхности гранул с костной и соединительной тканью, в 94 % отмечался контакт всей поверхности имплантированных гранул

и окружающей костной ткани. В группе 4 в 69 % случаев отмечали контакт всей поверхности гранул и окружающей костной ткани, а в оставшихся случаях – частичный, с участками разграничения соединительно-тканной капсулой. Ни в одной из представленных выше групп не было случаев, когда сформированный дефект в теле позвонка был заполнен только пластическими гранулами и соединительнотканными волокнами. В группе 5 в 75 % изучаемых препаратов отме-

Таблица 1

Частота наблюдаемых случаев контакта поверхности имплантированных гранул и окружающей костной ткани при электронной микроскопии

Параметры	Группы				
	1	2	3	4	5
Общее число исследований препаратов, n	15	15	16	16	16
Число наблюдаемых случаев контакта всей поверхности имплантата и костной ткани, n	12	9	15	11	12
Соотношение числа случаев остеointеграции к общему числу наблюдений, %	80	60	94	69	75

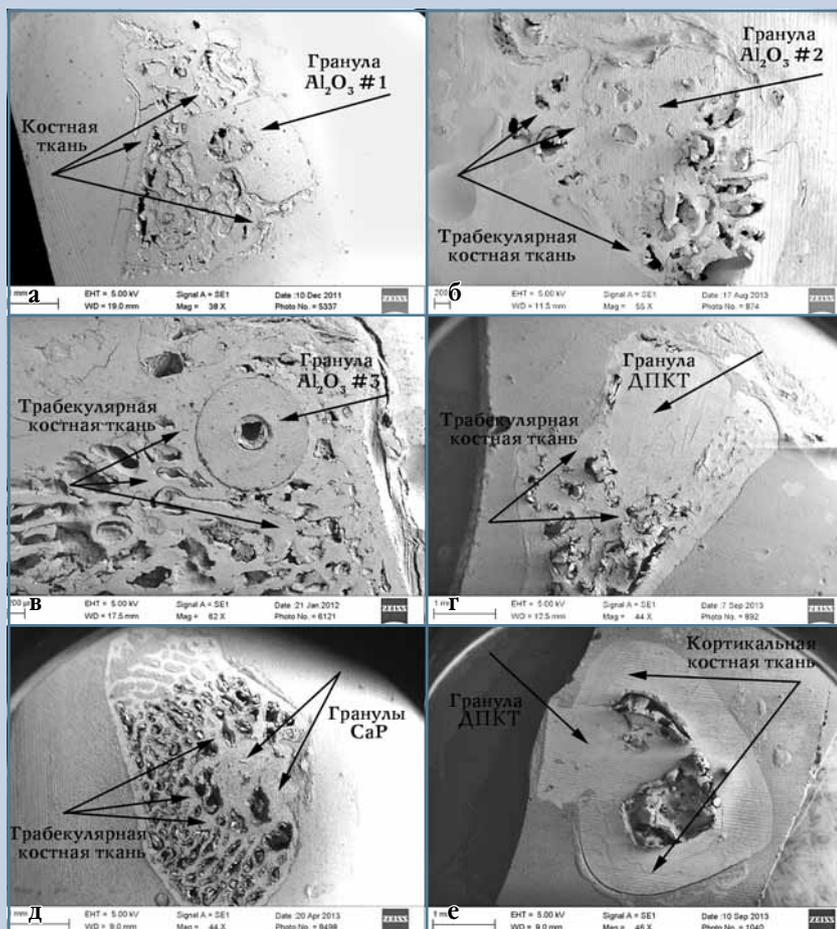


Рис. 6

Электронные микрофотографии поверхностей распилов тел позвонков и трубчатой кости в местах имплантации исследуемых гранул через 2 мес. после операции: отмечается контакт поверхности гранул и окружающей костной ткани, разграничивающая капсула в данных наблюдениях отсутствует: **а** – препарат 13s, алюмооксидная гранула Al_2O_3 #1 в теле поясничного позвонка, ув. 38; **б** – препарат 33s, алюмооксидная гранула Al_2O_3 #2 в теле поясничного позвонка, ув. 55; **в** – препарат 15s, алюмооксидная гранула Al_2O_3 #3 в теле поясничного позвонка, ув. 62; **г** – препарат 59s, гранула депротеинизированной костной ткани (ДПКТ) в теле поясничного позвонка, ув. 44; **д** – препарат 44s, гранулы кораллового гидроксиапатита в теле поясничного позвонка, ув. 44; **е** – препарат 60f, гранула ДПКТ в бедренной кости, ув. 44

чен контакт всей поверхности гранул и костной ткани, а в остальных случаях сформированный дефект костной ткани был заполнен массивным слоем соединительной ткани, между волокнами которой были рыхло расположены фрагменты гранул кораллового гидроксиапатита (рис. 7а).

На поверхности распила гранул Al_2O_3 в группе 2 различались конгломераты, образованные во время спекания частиц исходного сырьевого порошка (рис. 7б), которые также наблюдали вокруг гранул в пограничной с окружающими тканями зоне. Фрагментов других имплантированных гранул отмечено не было.

Энергодисперсионная спектроскометрия. При спектроскопии на поверхности алюмооксидных гранул (группа 1) обнаруживали элементы Al и O в значимом весовом проценте, на поверхности костной ткани (группа 2) – O, Ca, P и C, а на поверхности клеточных структур (группа 3) и соединительно-тканых образований – O, C (рис. 8). Результаты энергодисперсионной спектроскопии приведены в табл. 2.

При статистическом анализе полученных данных в группе 1 установлено, что содержание элемента Al

на поверхности керамических гранул достоверно выше ($p < 0,05$), чем на поверхности костной ткани или мягких тканей (соединительная ткань, костный мозг), где данный элемент практически не встречался. Содержание элементов Ca и P на поверхности костной ткани было достоверно выше, чем на поверхности мягких тка-

ней, а на поверхности керамических гранул данные элементы практически отсутствовали. Содержание элемента C достоверно было выше на поверхности мягких тканей по сравнению с костной тканью и керамическими гранулами. Содержание углерода в двух последних локализациях статистически достоверно не различалось.

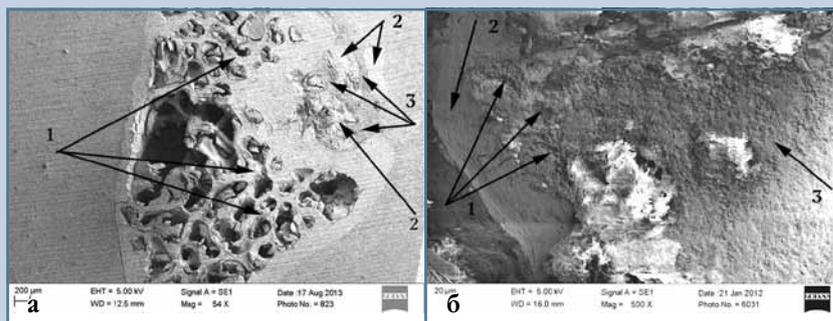


Рис. 7

Электронные микрофотографии поверхностей распилов тел позвонков в местах имплантации гранул 2 мес. после операции: **а** – фрагменты гидроксиапатитовых гранул (CaP) располагаются в сформированном дефекте тела позвонка, который заполнен соединительно-тканым рубцом (1 – трабекулярная костная ткань; 2 – гранулы CaP; 3 – соединительно-тканый рубец); **б** – электронная микрофотография пограничной зоны между керамической гранулой Al_2O_3 #2 и костной тканью: по периферии поверхности гранулы имеются конгломераты исходного сырьевого материала размерами 5–10 мкм (1 – мелкие фрагменты гранулы; 2 – компактная кость; 3 – Al_2O_3 #2)

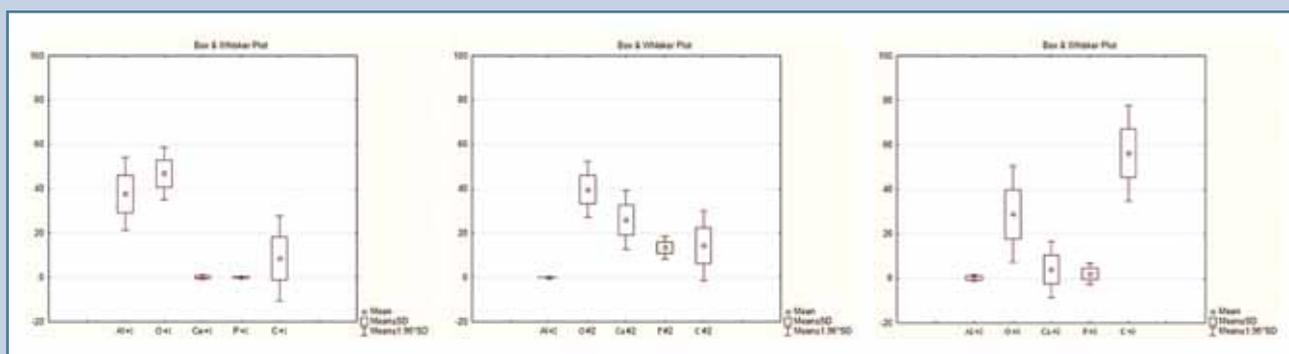


Рис. 8

Весовые проценты (шкала Y) химических элементов (шкала X) локализаций #1, #2 верхний ряд (слева направо соответственно) и #3 (внизу) на общей выборке (все проведенные спектроскопии в указанных локализациях): значения весовых процентов элементов в локализации #1 в виде $M \pm SE$ ($n = 35$): Al = $37,74 \pm 1,41$ %, вес.; O = $46,91 \pm 1,02$ %, вес.; Ca = $0,22 \pm 0,10$ %, вес.; P = $0,06 \pm 0,03$ %, вес.; C = $8,62 \pm 1,65$ %, вес.; в локализации #2: Al = $0,01 \pm 0,01$ %, вес.; O = $39,70 \pm 1,08$ %, вес.; Ca = $26,12 \pm 1,14$ %, вес.; P = $13,50 \pm 0,44$ %, вес.; C = $14,40 \pm 1,36$ %, вес.; в локализации #3: Al = $0,25 \pm 0,13$ %, вес.; O = $28,90 \pm 1,86$ %, вес.; Ca = $4,17 \pm 1,08$ %, вес.; P = $2,15 \pm 0,42$ %, вес.; C = $56,39 \pm 1,84$ %, вес.

Таблица 2

Результаты энергодисперсионной спектроскопии в стандартных точках на поверхности распила препаратов ($M \pm SE$)

Точки спектрального анализа	Элементы	Группа 1	n	Группа 2	n	Группа 3	n
# 1	Al	37,01 ± 2,69	14	35,97 ± 2,58	10	40,29 ± 1,74	11
	O	50,18 ± 1,29	14	46,39 ± 1,63	10	43,24 ± 1,91	11
	Ca	0,34 ± 0,25	14	0,12 ± 0,04	10	0,15 ± 0,06	11
	P	0,09 ± 0,08	14	0,00 ± 0,00	10	0,06 ± 0,04	11
	C	11,66 ± 3,27	14	9,91 ± 3,00	10	3,59 ± 0,69	11
# 2	Al	0,00 ± 0,00	14	0,00 ± 0,00	10	0,04 ± 0,04	11
	O	42,90 ± 1,77	14	40,42 ± 0,78	10	34,99 ± 1,85	11
	Ca	25,26 ± 1,97	14	28,33 ± 0,62	10	25,20 ± 2,61	11
	P	12,33 ± 0,93	14	14,69 ± 0,17	10	13,91 ± 0,52	11
	C	18,69 ± 2,84	14	13,31 ± 0,77	10	9,93 ± 1,28	11
# 3	Al	0,00 ± 0,00	14	0,26 ± 0,21	10	0,56 ± 0,35	11
	O	36,55 ± 3,00	14	25,05 ± 1,53	10	22,67 ± 2,86	11
	Ca	3,3 ± 1,80	14	7,55 ± 2,59	10	2,20 ± 0,57	11
	P	1,79 ± 0,92	14	2,90 ± 0,43	10	1,93 ± 0,53	11
	C	54,66 ± 2,74	14	58,88 ± 2,84	10	56,32 ± 4,11	11
# 4–6	Al	0,13 ± 0,09	37	0,12 ± 0,07	30	0,60 ± 0,24	33
	O	44,49 ± 1,36	37	38,13 ± 1,35	30	33,18 ± 1,37	33
	Ca	24,41 ± 1,26	37	28,02 ± 1,52	30	25,20 ± 1,51	33
	P	11,86 ± 0,56	37	13,92 ± 0,66	30	13,19 ± 0,69	33
	C	17,52 ± 1,62	37	16,46 ± 1,95	30	12,96 ± 1,32	33
# 7–9	Al	19,71 ± 7,36	13	8,92 ± 2,50	20	1,56 ± 1,174	10
	O	37,94 ± 4,31	13	31,23 ± 1,92	20	26,60 ± 3,35	10
	Ca	0,47 ± 0,18	13	4,13 ± 1,52	20	12,02 ± 3,79	10
	P	0,13 ± 0,09	13	1,58 ± 0,81	20	6,80 ± 1,96	10
	C	40,64 ± 6,09	13	48,40 ± 4,21	20	29,53 ± 6,40	10

M — среднее значение весового процента (% , вес.) элемента в данной точке спектроскопии; SE — стандартная ошибка средней; n — число случаев спектроскопии.

Различия в элементарном составе в трех названных локализациях и их достоверность в группах 2 и 3 были аналогичны результатам в группе 1.

При спектроскопии в пограничной зоне на поверхности новообразованной костной ткани, заполняющей сформированный дефект и контактирующей с имплантированной гранулой, во всех исследуемых группах не было выявлено статистически достоверных различий в содержании Ca и P по сравнению с интактной костной тканью (табл. 3).

Величины весовых процентов Ca и P, полученных при спектрометрии в просвете пор имплантатов из группы 1 и 2, были статистически достоверно (табл. 4) меньше, чем значения этих же элементов интактной костной

ткани. В то же время содержание этих элементов при спектрометрии в сквозном канале имплантатов группы 3 в 3–4 раза больше. Однако их концентрация была меньше в интактной костной ткани, что может говорить о течении процессов кальцификации и незрелом характере костной ткани внутри канала гранул.

Обсуждение

Как установлено в ходе исследования, после формирования дефекта костной ткани и имплантации керамических гранул образованное пространство в течение 2 мес. заполнялось новообразованной костной тканью, которая в результате роста плотно прилегала к поверхности гранул.

В группах 1–3, где имплантированные гранулы были изготовлены из одинакового материала, контакт костной ткани чаще наблюдался в группе 3 с применением цилиндрических гранул с более гладкой поверхностью, чем другие. Подобное явление имеет свое отражение в современной литературе. Например, Nao et al. [23] в эксперименте, уменьшив шероховатость поверхности имплантатов из циркониевой керамики, частично стабилизированной оксидом иттрия, выращивая на их поверхности фетальные человеческие остеобласты, продемонстрировали более высокую адгезию, объяснив это тем, что гладкая поверхность имплантатов увеличивает их смачиваемость.

Таблица 3

Величины вероятности ошибки при сравнении весовых процентов химических элементов новообразованной (в пограничной зоне) и интактной костной ткани

Локализация	Группа 1; #2; Ca	Группа 1; #2; P	Группа 2; #2; Ca	Группа 2; #2; P	Группа 3; #2; Ca	Группа 3; #2; P
Группа 1; #4–6; Ca	p = 0,8266					
Группа 1; #4–6; P		p = 0,6994				
Группа 2; #4–6; Ca			p = 0,6780			
Группа 2; #4–6; P				p = 0,9143		
Группа 3; #4–6; Ca					p = 0,7485	
Группа 3; #4–6; P						p = 0,7084

Таблица 4

Величины вероятности ошибки при сравнении весовых процентов химических элементов при спектроскопии в просвете пор гранул и интактной костной ткани

Локализация	Группа 1; #2; Ca	Группа 1; #2; P	Группа 2; #2; Ca	Группа 2; #2; P	Группа 3; #2; Ca	Группа 3; #2; P
Группа 1; #7–9; Ca	p = 0,0000001*					
Группа 1; #7–9; P		p = 0,0000001*				
Группа 2; #7–9; Ca			p = 0,000003*			
Группа 2; #7–9; P				p = 0,000009*		
Группа 3; #7–9; Ca					p = 0,0197*	
Группа 3; #7–9; P						p = 0,01966*

*достоверные значения.

Кроме того, в группе 2, где частота наблюдаемых случаев контакта костной ткани и поверхности гранул была ниже, чем в группах 1 и 3, вероятнее всего, это происходило из-за наличия в пограничной зоне мелких керамических частиц. Так, по данным Le Huec et al. [36], частицы инертных материалов с диаметром 50–100 мкм и менее вызывают асептическое воспаление окружающих тканей и образование фиброзной капсулы.

По данным электронной и световой микроскопии, в группах 1 и 2 число случаев остеоинтеграции имплантатов сравнимо с таковыми в группах 4 и 5, а в группе 3 – это число даже выше.

Энергодисперсионный микроанализ показал, что на поверхности костной ткани в зонах контакта с гранулами содержание Ca и P было близким к таковым в интактной костной ткани, что подтверждает данные световой микроскопии о формировании

вокруг алюмооксидных гранул зрелой костной ткани. В просвете пор гранул в группах 1 и 2 не обнаружены элементы, которые были типичны для костной или мягких тканей, кроме того, обнаружен Al, что говорит об их замкнутости и отсутствии проникновения тканей организма. В просвете гранул со сквозным каналом диаметром 500 мкм в группе 3 обнаружена костная ткань, которая, наиболее вероятно, выросла из поверхности. Этому способствует наличие сообщений внутреннего пространства гранул и внешней среды, что обеспечивает сквозной ток межклеточной жидкости, поддерживающий гомеостаз мигрировавших клеток, что отличает данный вид гранул от Al₂O₃ #1 и Al₂O₃ #2.

По данным Singh et al. [54], размер пор влияет на передвижение клеток, их прикрепление к материалу, распространение по поверхности и внутри материала, на межклеточное взаимодействие, на транспорт пита-

тельных веществ и метаболитов. Сеть из сообщающихся пор минимизирует мертвое пространство имплантата и является предпочтительным для синтетических заместителей. Также Alexander et al. [3] приводят данные о том, что размер пор более 100 мкм благоприятен для проникновения клеток в искусственный заместитель и для вставания сосудов.

Синтетические заместители костной ткани. Существует большое разнообразие синтетических заместителей костной ткани, преобладающая часть которых представлена биокерамическими материалами.

Пожалуй, заместители из кальций-фосфатной керамики являются наиболее широкой группой биокерамических материалов, которые своим существованием обязаны огромному интересу со стороны исследователей. Предложен целый ряд биокерамических заместителей костной ткани на основе кальцийфосфатов: гидро-

ксиапатита, β -трикальцийфосфата и их композитов [14, 20, 21, 48, 56, 67].

Среди указанной группы заместителей чаще всего встречается гидроксиапатит, который является неорганическим соединением, чей химический состав подобен составу минерального матрикса костной ткани [52]. Химический состав этого материала обуславливает такие свойства, как биосовместимость, способность к остеointegrации (прямая якорная фиксация имплантата посредством формирования костной ткани вокруг него без развития фиброзной ткани на границе «имплантат – кость»), которые открывают перспективы в применении подобных материалов в тканевой инженерии.

Для улучшения свойств заместителей костной ткани на основе гидроксиапатита в их состав предложено включать различные микроэлементы. Так, для улучшения биологических свойств гидроксиапатитовой биокерамики Jallot et al. [29] включили в ее состав ионы цинка, что в условиях *in vitro* увеличило биоактивность исследуемых заместителей. Включение в состав кальцийфосфатных биокерамик оксида кремния увеличивает биорезорбируемость [47].

Практическое применение кальцийфосфатной биокерамики ограничено ее механическими свойствами. Этим материалом может быть замещена костная ткань только в ненагружаемых локализациях.

Для улучшения механических характеристик биологически активной кальцийфосфатной биокерамики в состав могут быть включены оксиды металлов ZrO_2 , Al_2O_3 , MgO или Ag_2O . Так, по данным литературы, включение в заместитель Al_2O_3 увеличивало прочность компактного материала до 250 МПа, однако данных относительно прочности пористых композитов, полученных подобным путем, не приводится [33, 49, 50, 61].

Из группы кальцийфосфатных биокерамик β -трикальцийфосфатная является резорбируемой. Этот материал начинает резорбироваться после имплантации и играет роль не толь-

ко матрицы для образования костной ткани на его поверхности, но еще и источника ионов кальция и фосфора [14, 21; 67].

В 1970-х гг. научной общественности предложены материалы биологического назначения на основе различных оксидов (SiO_2 , NaO , CaO , P_2O_5 и других), получаемые, как и керамические, путем спекания неметаллических частиц, однако отличающиеся главным образом аморфной структурой. Именно поэтому эту группу материалов стали называть биостекла. Они могут быть применены в травматологии и ортопедии в качестве заместителей костной ткани при восполнении дефектов. В основе их биосовместимости лежит способность образовывать на своей поверхности минеральный слой (гидроксилкарбонат апатита), являющийся благоприятным для пролиферации остеобластов. Применение этих материалов, как и в случае с биокерамическими имплантатами на основе кальцийфосфатов, имеет ограничение: из-за недостаточной прочности биостекла могут быть имплантированы только в те участки скелета, которые не несут большой нагрузки [45].

В поле зрения исследователей также остаются инертные виды керамических материалов, таких, как циркониевая или алюмооксидная (корундовая) биокерамика.

Циркониевая керамика является одним из самых прочных и инертных материалов. Высокими физическими характеристиками и отсутствием токсического воздействия на живые ткани обусловлена ценность этого материала в тканевой инженерии. Биосовместимость керамики из диоксида циркония превышает аналогичное свойство титана [22, 35].

Предприняты серьезные шаги в улучшении биоактивности циркониевой и корундовой инертной биокерамики. В научной литературе описаны случаи формирования активного слоя апатита на поверхности циркониевой гели, индуцированного $Zr-OH$ группами, приведены методы формирования указанных групп в циркониево-корун-

довом композите, включающие химическую или лазерную обработку материала [23, 24].

Среди материалов, апробированных в качестве заместителей костной ткани на лабораторных животных, в современной литературе наиболее часто встречаются пористые имплантаты на основе кальцийфосфатной биокерамики, несинтетические пористые материалы, полученные из костей животных и морских кораллов, пористые образцы биоактивной стеклокерамики, компактный имплантат на основе циркониевой биокерамики, стабилизированной кальцием [5, 7, 8, 11–13, 17, 30, 34, 42, 43, 59].

Исследования на различных экспериментальных моделях показали, что пористые биокерамические имплантаты при использовании в качестве искусственной кости в эффективности могут быть подобны и даже превосходить аутологичную кость в том случае, если они нагружены остеоиндуктивными агентами, из которых факторы роста были представлены экстрактом остеиндуктивного костного протеина NeOsteo®, rhBMP-2, B2A2-K-NS пептидом, из остеиндуктивных клеточных субстанций встречались аспират аутологичного костного мозга, культивированные аутологичные стволовые мезенхимальные клетки, остеобласты [7, 37, 51, 57, 64].

На сегодняшний день в клинических исследованиях доказана безопасность и эффективность несинтетических пористых замещающих костную ткань материалов, полученных из морских кораллов (коралловый гидроксиапатит) и из костей животных, пористых образцов биокерамики на основе гидроксиапатита, β -трикальцийфосфата, апатит-волластонитовой стеклокерамики [15, 16, 18, 31, 32, 40, 46].

В хирургии позвоночника в клинической практике для восстановления дефектов тела позвонка в настоящее время используются следующие материалы: инъекционные костные цементы на основе полиметилметакрилата

[39], фосфатов кальция [25], пористые биокерамические гранулы на основе гидроксиапатита [44, 62].

Применение полиметилметакрилата связано с определенными рисками. Экзотермическая реакция полимеризации может вызвать термический некроз окружающих тканей, к тому же этот материал не имеет достаточной биосовместимости, чтобы уверенно говорить об отсутствии реакции его отторжения со стороны организма. Так, Huang et al. [26], проведя гистологическое исследование тел позвонков в одном случае спустя 6, в другом – 7 мес. после их восстановления полиметилметакрилатом у двух пациентов, обнаружили некроз костной ткани вокруг имплантата и признаки реакции отторжения в обоих случаях.

В отличие от предыдущего материала, костный цемент на основе фосфата кальция обладает превосходной биосовместимостью, однако он уступает своему полимерному аналогу в физических характеристиках, обладая недостаточной прочностью к компрессии, дистракции и сдвиговым нагрузкам, что сопровождается высоким риском разрушения данного имплантата, соответственно, потери

коррекции локального посттравматического кифоза [6].

По данным Nishioka et al. [44], применение инъекционных форм костных цементов сопряжено еще с одним обстоятельством: при их введении может наблюдаться затекание материала в позвоночный канал и сдавление спинного мозга.

Применение пористых гранул гидроксиапатитовой биокерамики или их биоорганического аналога – крошек депротенизированной костной ткани решает последнюю проблему, однако прочность биокерамики на основе гидроксиапатита не позволяет с успехом применять ее в нагружаемых локализациях [27].

Алюмооксидные биокерамические гранулы, исследуемые в данной работе, являются биосовместимыми и способны интегрировать с окружающей костной тканью, а их прочность на сжатие превосходит прочность пластических гранул, применяемых сейчас в клинической практике.

Таким образом, применение алюмооксидных биокерамических гранул для замещения костных полостей в нагружаемых локализациях представляется весьма перспективным.

Заключение

Гранулы на основе алюмооксидной биокерамики в виде цилиндров со сквозным продольным каналом обладают высокой прочностью, превосходящей аналоги, и способностью к остеоинтеграции, близкой биокерамическим гранулам на основе гидроксиапатита и депротенизированной костной ткани.

Предлагаемые алюмооксидные гранулы являются перспективным пластическим материалом в травматологии и ортопедии, в частности в хирургии позвоночника, где способность имплантатов сопротивляться большим осевым нагрузкам имеет принципиальное значение.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (договор № 02.G25.31.0060 от 12.02.2013 г.).

Литература

1. Деев Р.В., Исаев А.А., Кочин А.Ю. и др. Пути развития клеточных технологий в костной хирургии // Травматология и ортопедия России. 2008. № 1. С. 65–74.
2. Кудяшев А.Л., Губочкин Н.Г. Оценка кровоснабжения несвободного костного аутоотрансплантата при лечении больного с ложным суставом ладьевидной кости запястья (клиническое наблюдение) // Травматология и ортопедия России. 2008. № 1. С. 59–61.
3. Alexander D, Hoffmann J, Munz A, et al. Analysis of OPLA scaffolds for bone engineering constructs using human jaw periosteal cells. J Mater Sci Mater Med. 2008; 19: 965–974.
4. Banwart JC, Asher MA, Hassanein RS. Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. Spine. 1995; 20: 1055–1060.
5. Baramki HG, Steffen T, Lander P, et al. The efficacy of interconnected porous hydroxyapatite in achieving posterolateral lumbar fusion in sheep. Spine. 2000; 25: 1053–1060.
6. Blatter TR, Jestaedt L, Weckbach A. Suitability of a calcium phosphate cement in osteoporotic vertebral body fracture augmentation: a controlled, randomized, clinical trial of balloon kyphoplasty comparing calcium phosphate versus polymethylmethacrylate. Spine. 2009; 34: 108–114. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818f8bc1.
7. Boden SD, Martin GJ Jr, Morone M, et al. The use of coralline hydroxyapatite with bone marrow, autogenous bone graft, or osteoinductive bone protein extract for posterolateral lumbar spine fusion. Spine. 1999; 24: 320–327.
8. Bozic KJ, Glazer PA, Zurakowski D, et al. In vivo evaluation of coralline hydroxyapatite and direct current electrical stimulation in lumbar spinal fusion. Spine. 1999; 24: 2127–2133.
9. Carter CB. Ceramics in biology and medicine. In: Carter CB, Norton MG, eds. Ceramic Materials: Science and Engineering. New York, 2007: 635–651. doi: 10.1007/978-0-387-46271-4.
10. Chakraborty J, Basu D. Potential of stem cell to tailor the bone-ceramic interface for better fixation of orthopedic implants. In: Bhattacharya N, Stubblefield P, eds. Frontiers of Cord Blood Science. London, 2009: 331–357.
11. Chissov VI, Sviridova IK, Sergeeva NS, et al. Study of in vivo biocompatibility and dynamics of replacement of rat shin defect with porous granulated bioceramic materials. Bull Exp Biol Med. 2008; 146: 139–143.
12. Cinotti G, Patti AM, Vulcano A, et al. Experimental posterolateral spinal fusion with porous ceramics and mesenchymal stem cells. J Bone Joint Surg Br. 2004; 86: 135–142.

13. **Daculsi G, Uzel AP, Weiss P, et al.** Developments in injectable multiphase biomaterials. The performance of microporous biphasic calcium phosphate granules and hydrogels. *J Mater Sci Mater Med.* 2010; 21: 855–861. doi: 10.1007/s10856-009-3914-y.
14. **Dai HI, Cao XY, Li XX.** The transformation of calcium phosphate bioceramics in vivo. *Journal of Wuhan University of Technology: Mater. Sci. Ed.* 2003; 18: 19–22. doi: 10.1007/BF02838792.
15. **Dai LY, Jiang L.** Single-level instrumented posterolateral fusion of lumbar spine with beta-tricalcium phosphate versus Autograft: a prospective, randomized study with 3-year follow-up. *Spine.* 2008; 33: 1299–1304. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181732a8e.
16. **Dai LY, Jiang LS.** Anterior cervical fusion with interbody cage containing beta-tricalcium phosphate augmented with plate fixation: a prospective randomized study with 2-year follow-up. *Eur Spine J.* 2008; 17: 69–705. doi: 10.1007/s00586-008-0643-8.
17. **Delecrin J, Aguado E, Nguyen JM, et al.** Influence of local environment on incorporation of ceramic for lumbar fusion. *Spine.* 1997; 22: 1683–1689.
18. **Della Puppa A, Mottaran R, Scienza R.** Image-guided cranial osteoma resection and bioceramic porous hydroxyapatite custom-made reconstruction in a one-step surgical procedure. Technical notes and illustrative case. *Acta Neurochir (Wien).* 2010; 152: 155–159. doi: 10.1007/s00701-009-0374-6.
19. **Dubok VA.** Bioceramics – yesterday, today, tomorrow. *Powder Metall Met Ceram.* 2000; 39: 381–384.
20. **Galbusera F, Bertolazzi L, Balossino R, et al.** Combined computational study of mechanical behaviour and drug delivery from a porous, hydroxyapatite-based bone graft. *Biomech Model Mechanobiol.* 2009; 8: 209–216. doi: 10.1007/s10237-008-0132-3.
21. **Garbuz VV, Dubok VA, Kravchenko IF, et al.** Analysis of the chemical composition of a bio-ceramic based on hydroxyapatite and tricalcium phosphate. *Powder Metall Met Ceram.* 1998; 37: 193–195. doi: 10.1007/BF02675982.
22. **Garcia J, Lopez T, Gomez R, et al.** Synthesis and characterization of ZrO₂-CaSO₄ materials prepared by the Sol-Gel method. *J Sol-Gel Sci Technol.* 2004; 32: 333–337. doi: 10.1007/s10971-004-5812-6.
23. **Hao L, Lawrence J, Chian KS, et al.** The formation of a hydroxyl bond and the effects thereof on bone-like apatite formation on a magnesia partially stabilized zirconia (MgO-PSZ) bioceramic following CO₂ laser irradiation. *J Mater Sci Mater Med.* 2004; 15: 967–975.
24. **Hao L, Lawrence J, Chian KS.** Osteoblast cell adhesion on a laser modified zirconia based bioceramic. *J Mater Sci Mater Med.* 2005; 16: 719–726.
25. **Heo HD, Cho YJ, Sheen SH, et al.** Morphological changes of injected calcium phosphate cement in osteoporotic compressed vertebral bodies. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 2063–2070. doi: 10.1007/s00198-009-0911-4.
26. **Huang KY, Yan JJ, Lin RM.** Histopathologic findings of retrieved specimens of vertebroplasty with polymethylmethacrylate cement: case control study. *Spine.* 2005; 30: E585–E588.
27. **Ito M, Abumi K, Shono Y, et al.** Complications related to hydroxyapatite vertebral spacer in anterior cervical spine surgery. *Spine.* 2002; 27: 428–431.
28. **Jahangir A, Nunley RM, Mehta S, et al.** Bone-graft substitutes in orthopaedic surgery. *AAOS Now.* January 2008 Issue. URL: <http://www.aaos.org/news/aaosnow/jan08/reimbursement2.asp>.
29. **Jallot E, Nedelec JM, Grimault AS, et al.** STEM and EDXS characterisation of physico-chemical reactions at the periphery of sol-gel derived Zn-substituted hydroxyapatites during interactions with biological fluids. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2005; 42: 205–210.
30. **Kai T, Shao-qing G, Geng-ting D.** In vivo evaluation of bone marrow stromal-derived osteoblasts-porous calcium phosphate ceramic composites as bone graft substitute for lumbar intervertebral spinal fusion. *Spine.* 2003; 28: 1653–1658.
31. **Kawashima H, Ishikawa S, Fukase M, et al.** Successful surgical treatment of angiosarcoma of the spine: a case report. *Spine.* 2004; 29: E280–E283.
32. **Kehr P, Gosset F.** Endobon® as a bone substitute in spine surgery. Preliminary study in 11 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2000; 10: 217–221. doi: 10.1007/BF01682132.
33. **Kim S, Kong YM, Lee IS, et al.** Effect of calcinations of starting powder on mechanical properties of hydroxyapatite-alumina bioceramic composite. *J Mater Sci Mater Med.* 2002; 13: 307–310.
34. **Koga A, Tokuhashi Y, Ohkawa A, et al.** Effects of fibronectin on osteoinductive capability of fresh iliac bone marrow aspirate in posterolateral spinal fusion in rabbits. *Spine.* 2008; 33: 1318–1323. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181732a5d.
35. **Lashneva VV, Shevchenko AV, Dudnik EV.** Bioceramic based on zirconium dioxide. *Glass and Ceramics.* 2009; 66: 140–143. doi: 10.1007/s10717-009-9148-0.
36. **Le Huec JC, Clement D, Lesprit E, et al.** The use of calcium phosphates, their biological properties. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2000; 10: 223–229. doi: 10.1007/BF01682134.
37. **Le Nihouannen D, Duval L, Lecomte A, et al.** Interactions of total bone marrow cells with increasing quantities of macroporous calcium phosphate ceramic granules. *J Mater Sci Mater Med.* 2007; 18: 1983–1990.
38. **Lindgren C, Hallman M, Sennerby L, et al.** Back-scattered electron imaging and elemental analysis of retrieved bone tissue following sinus augmentation with deproteinized bovine bone or biphasic calcium phosphate. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21: 924–930. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.01933.x.
39. **Liu JT, Liao WJ, Tan WC, et al.** Balloon kyphoplasty versus vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a prospective, comparative, and randomized clinical study. *Osteoporos Int.* 2010; 21: 359–364. doi: 10.1007/s00198-009-0952-8.
40. **Matsumine A, Myoui A, Kusuzaki K, et al.** Calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumour surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86: 719–725.
41. **McConnell JR, Freeman BJ, Debnath UK, et al.** A prospective randomized comparison of coralline hydroxyapatite with autograft in cervical interbody fusion. *Spine.* 2003; 28: 317–323.
42. **Minamide A, Yoshida M, Kawakami M, et al.** The use of cultured bone marrow cells in type I collagen gel and porous hydroxyapatite for posterolateral lumbar spine fusion. *Spine.* 2005; 30: 1134–1138.
43. **Morisue H, Matsumoto M, Chiba K, et al.** A novel hydroxyapatite fiber mesh as a carrier for recombinant human bone morphogenetic protein-2 enhances bone union in rat posterolateral fusion model. *Spine.* 2006; 31: 1194–1200.
44. **Nishioka K, Imae S, Kitayama M, et al.** Percutaneous vertebroplasty using hydroxyapatite blocks for the treatment of vertebral body fracture. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2009; 49: 501–506.
45. **Nychka JA, Mazur SL, Kashyap S, et al.** Dissolution of bioactive glasses: the effects of crystallinity coupled with stress. *JOM.* 2009; 61: 9: 45–51. doi: 10.1007/s11837-009-0132-5
46. **Paderni S, Terzi S, Amendola L.** Major bone defect treatment with an osteoconductive bone substitute. *Chir Organi Mov.* 2009; 93: 89–96. doi: 10.1007/s12306-009-0028-0.
47. **Pietak A, Sayer M.** Thermoluminescence in silicon substituted apatite and silicon stabilized tricalcium phosphate bioceramic. *J Mater Sci.* 2006; 41: 5025–5028. doi: 10.1007/s10853-006-0113-9
48. **Qi Z, Dai H, Zhang Q, et al.** Effect of -TCP ceramic on the total protein of osteoblasts. *Journal of Wuhan University of Technology-Mater Sci Ed.* 2007; 22: 98–101. doi: 10.1007/s11595-005-1097-y.
49. **Quan R, Yang D, Wu X, et al.** In vitro and in vivo biocompatibility of graded hydroxyapatite-zirconia composite bioceramic. *J Mater Sci Mater Med.* 2008; 19: 183–187.
50. **Ruan J, Huang B.** FHA bioceramic composite materials enhanced by ZrO₂. *J CentSouth Univ Technol.* 1994; 1: 19–22.
51. **Salma I, Pilmane M, Vetra J, et al.** Reactogenicity of synthetic hydroxyapatite (HAp) ceramic materials implanted in rabbits jaws. 14th Nordic-Baltic

- Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics. IFMBE Proceedings. 2008; 20: 72–75. doi: 10.1007/978-3-540-69367-3_20
52. **Sanosh KP, Chu MC, Balakrishnan A, et al.** Preparation and characterization of nano-hydroxyapatite powder using sol-gel technique. *Bull Mater Sci.* 2009; 32: 465–470. doi: 10.1007/s12034-009-0069-x.
 53. **Shetty DC, Urs AB, Ahuja P, et al.** Mineralized components and their interpretation in the histogenesis of peripheral ossifying fibroma. *Indian J Dent Res.* 2011; 22: 56–61. doi: 10.4103/0970-9290.79976.
 54. **Singh M, Berkland C, Detamore MS.** Strategies and applications for incorporating physical and chemical signal gradients in tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2008; 14: 341–66. doi: 10.1089/ten.teb.2008.0304.
 55. **Slater N, Dasmah A, Sennerby L, et al.** Back-scattered electron imaging and elemental micro-analysis of retrieved bone tissue following maxillary sinus floor augmentation with calcium sulphate. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19: 814–822. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01550.x.
 56. **Smith IO, McCabe LR, Baumann MJ.** MC3T3-E1 osteoblast attachment and proliferation on porous hydroxyapatite scaffolds fabricated with nanophase powder. *Int J Nanomedicine.* 2006; 1: 189–194.
 57. **Smucker JD, Bobst JA, Petersen EB, et al.** B2A peptide on ceramic granules enhance posterolateral spinal fusion in rabbits compared with autograft. *Spine.* 2008; 33: 1324–1329. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181732a74.
 58. **Soon YM, Shin KH, Koh YH, et al.** Fabrication and compressive strength of porous hydroxyapatite scaffolds with a functionally graded core/shell structure. *J Eur Ceram Soc.* 2011; 31: 13–18. doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2010.09.008.
 59. **Soost F, Koch S, Stoll C, et al.** Validation of bone conversion in osteoconductive and osteoinductive bone substitutes. *Cell Tissue Bank.* 2001; 2: 77–86.
 60. **Supova M.** Problem of hydroxyapatite dispersion in polymer matrices: a review. *J Mater Sci Mater Med.* 2009; 20: 1201–1213. doi: 10.1007/s10856-009-3696-2.
 61. **Tan CY, Aw KL, Yeo WH, et al.** Influence of magnesium doping in hydroxyapatite ceramics. 4th Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering 2008. IFMBE Proceedings. 2008; 21: 326–329. doi: 10.1007/978-3-540-69139-6_83
 62. **Toyone T, Tanaka T, Kato D, et al.** The treatment of acute thoracolumbar burst fractures with transpedicular intracorporeal hydroxyapatite grafting following indirect reduction and pedicle screw fixation: a prospective study. *Spine.* 2006; 31: E208–E214. doi: 10.1097/01.brs.0000208161.74286.ad.
 63. **Vago R.** Beyond the skeleton. Cnidarian biomaterials as bioactive extracellular microenvironments for tissue engineering. *Organogenesis.* 2008; 4: 18–22.
 64. **Watanabe K, Tsuchiya H, Sakurakichi K, et al.** Bone transport using hydroxyapatite loaded with bone morphogenetic protein in rabbits. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89: 1122–1129.
 65. **Wigfield CC, Nelson RJ.** Nonautologous interbody fusion materials in cervical spine surgery: how strong is the evidence to justify their use? *Spine.* 2001; 26: 687–694.
 66. **Younger EM, Chapman MW.** Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma.* 1989; 3: 192–195.
 67. **Zhang DJ, Zhang LF, Xiong ZC, et al.** Preparation and characterization of biodegradable poly(D,L-lactide) and surface-modified bioactive glass composites as bone repair materials. *J Mater Sci Mater Med.* 2009; 20: 1971–1978. doi: 10.1007/s10856-009-3772-7.
- ### References
1. Deev RV, Isaev AA, Kochish AYU, et al. [Cell technologies in traumatology and orthopedics: tendencies of development]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2008; (1): 65–75. In Russian.
 2. Kudyashev AL, Gubochkin NG. [The assessment of the blood supply of non-free autologous bone graft at the treatment of the patient with the false joint of navicular carpal bone (clinical observation)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2008; (1): 59–61. In Russian.
 3. Alexander D, Hoffmann J, Munz A, et al. Analysis of OPLA scaffolds for bone engineering constructs using human jaw periosteal cells. *J Mater Sci Mater Med.* 2008; 19: 965–974.
 4. Banwart JC, Asher MA, Hassanein RS. Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. *Spine.* 1995; 20: 1055–1060.
 5. Baramki HG, Steffen T, Lander P, et al. The efficacy of interconnected porous hydroxyapatite in achieving posterolateral lumbar fusion in sheep. *Spine.* 2000; 25: 1053–1060.
 6. Blatter TR, Jestaedt L, Weckbach A. Suitability of a calcium phosphate cement in osteoporotic vertebral body fracture augmentation: a controlled, randomized, clinical trial of balloon kyphoplasty comparing calcium phosphate versus polymethylmethacrylate. *Spine.* 2009; 34: 108–114. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818f8bc1.
 7. Boden SD, Martin GJ Jr, Morone M, et al. The use of coralline hydroxyapatite with bone marrow, autogenous bone graft, or osteoinductive bone protein extract for posterolateral lumbar spine fusion. *Spine.* 1999; 24: 320–327.
 8. Bozic KJ, Glazer PA, Zurakowski D, et al. In vivo evaluation of coralline hydroxyapatite and direct current electrical stimulation in lumbar spinal fusion. *Spine.* 1999; 24: 2127–2133.
 9. Carter CB. Ceramics in biology and medicine. In: Carter CB, Norton MG, eds. *Ceramic Materials: Science and Engineering.* New York, 2007: 635–651. doi: 10.1007/978-0-387-46271-4.
 10. Chakraborty J, Basu D. Potential of stem cell to tailor the bone-ceramic interface for better fixation of orthopedic implants. In: Bhattacharya N, Stubblefield P, eds. *Frontiers of Cord Blood Science.* London, 2009: 331–357.
 11. Chissov VI, Sviridova IK, Sergeeva NS, et al. Study of in vivo biocompatibility and dynamics of replacement of rat shin defect with porous granulated bioceramic materials. *Bull Exp Biol Med.* 2008; 146: 139–143.
 12. Cinotti G, Patti AM, Vulcano A, et al. Experimental posterolateral spinal fusion with porous ceramics and mesenchymal stem cells. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86: 135–142.
 13. Daculus G, Uzel AP, Weiss P, et al. Developments in injectable multiphasic biomaterials. The performance of microporous biphasic calcium phosphate granules and hydrogels. *J Mater Sci Mater Med.* 2010; 21: 855–861. doi: 10.1007/s10856-009-3914-y.
 14. Dai HI, Cao XY, Li XX. The transformation of calcium phosphate bioceramics in vivo. *Journal of Wuhan University of Technology: Mater. Sci. Ed.* 2003; 18: 19–22. doi: 10.1007/BF02838792.
 15. Dai LY, Jiang L. Single-level instrumented posterolateral fusion of lumbar spine with beta-tricalcium phosphate versus Autograft: a prospective, randomized study with 3-year follow-up. *Spine.* 2008; 33: 1299–1304. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181732a8e.
 16. Dai LY, Jiang LS. Anterior cervical fusion with interbody cage containing beta-tricalcium phosphate augmented with plate fixation: a prospective randomized study with 2-year follow-up. *Eur Spine J.* 2008; 17: 69–705. doi: 10.1007/s00586-008-0643-8
 17. Delecrin J, Aguado E, NGuyen JM, et al. Influence of local environment on incorporation of ceramic for lumbar fusion. *Spine.* 1997; 22: 1683–1689.
 18. Della Puppa A, Mottaran R, Scienza R. Image-guided cranial osteoma resection and bioceramic porous hydroxyapatite custom-made reconstruction in a one-step surgical procedure. Technical notes and illustrative case. *Acta Neurochir (Wien).* 2010; 152: 155–159. doi: 10.1007/s00701-009-0374-6.
 19. Dubok VA. Bioceramics – yesterday, today, tomorrow. *Powder Metall Met Ceram.* 2000; 39: 381–384.
 20. Galbusera F, Bertolazzi L, Balossino R, et al. Combined computational study of mechanical behaviour and drug delivery from a porous, hydroxyapatite-based bone graft. *Biomech Model Mechanobiol.* 2009; 8: 209–216. doi: 10.1007/s10237-008-0132-3

21. Garbuz VV, Dubok VA, Kravchenko LF, et al. Analysis of the chemical composition of a bioceramic based on hydroxyapatite and tricalcium phosphate. *Powder Metall Met Ceram.* 1998; 37: 193–195. doi: 10.1007/BF02675982
22. Garcia J, Lopez T, Gomez R, et al. Synthesis and characterization of ZrO₂-CaSO₄ materials prepared by the Sol-Gel method. *J Sol-Gel Sci Technol.* 2004; 32: 333–337. doi: 10.1007/s10971-004-5812-6
23. Hao L, Lawrence J, Chian KS, et al. The formation of a hydroxyl bond and the effects thereof on bone-like apatite formation on a magnesia partially stabilized zirconia (MgO-PSZ) bioceramic following CO₂ laser irradiation. *J Mater Sci Mater Med.* 2004; 15: 967–975.
24. Hao L, Lawrence J, Chian KS. Osteoblast cell adhesion on a laser modified zirconia based bioceramic. *J Mater Sci Mater Med.* 2005; 16: 719–726.
25. Heo HD, Cho YJ, Sheen SH, et al. Morphological changes of injected calcium phosphate cement in osteoporotic compressed vertebral bodies. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 2063–2070. doi: 10.1007/s00198-009-0911-4
26. Huang KY, Yan JJ, Lin RM. Histopathologic findings of retrieved specimens of vertebroplasty with polymethylmethacrylate cement: case control study. *Spine.* 2005; 30: E585–E588.
27. Ito M, Abumi K, Shono Y, et al. Complications related to hydroxyapatite vertebral spacer in anterior cervical spine surgery. *Spine.* 2002; 27: 428–431.
28. Jahangir A, Nunley RM, Mehta S, et al. Bone-graft substitutes in orthopaedic surgery. *AAOS Now.* January 2008 Issue. URL: <http://www.aaos.org/news/aaosnow/jan08/reimbursement2.asp>.
29. Jallot E, Nedelec JM, Grimault AS, et al. STEM and EDXS characterisation of physico-chemical reactions at the periphery of sol-gel derived Zn-substituted hydroxyapatites during interactions with biological fluids. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2005; 42: 205–210.
30. Kai T, Shao-qing G, Geng-ting D. In vivo evaluation of bone marrow stromal-derived osteoblasts-porous calcium phosphate ceramic composites as bone graft substitute for lumbar intervertebral spinal fusion. *Spine.* 2003; 28: 1653–1658.
31. Kawashima H, Ishikawa S, Fukase M, et al. Successful surgical treatment of angiosarcoma of the spine: a case report. *Spine.* 2004; 29: E280–E283.
32. Kehr P, Gosset F. Endobon® as a bone substitute in spine surgery. Preliminary study in 11 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2000; 10: 217–221. doi: 10.1007/BF01682132
33. Kim S, Kong YM, Lee IS, et al. Effect of calcinations of starting powder on mechanical properties of hydroxyapatite-alumina bioceramic composite. *J Mater Sci Mater Med.* 2002; 13: 307–310.
34. Koga A, Tokuhashi Y, Ohkawa A, et al. Effects of fibronectin on osteoinductive capability of fresh iliac bone marrow aspirate in posterolateral spinal fusion in rabbits. *Spine.* 2008; 33: 1318–1323. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181732a5d.
35. Lashneva VV, Shevchenko AV, Dudnik EV. Bioceramic based on zirconium dioxide. *Glass and Ceramics.* 2009; 66: 140–143. doi: 10.1007/s10717-009-9148-0
36. Le Huec JC, Clement D, Lesprit E, et al. The use of calcium phosphates, their biological properties. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2000; 10: 223–229. doi: 10.1007/BF01682134
37. Le Nihouannen D, Duval L, Lecomte A, et al. Interactions of total bone marrow cells with increasing quantities of macroporous calcium phosphate ceramic granules. *J Mater Sci Mater Med.* 2007; 18: 1983–1990.
38. Lindgren C, Hallman M, Sennerby L, et al. Back-scattered electron imaging and elemental analysis of retrieved bone tissue following sinus augmentation with deproteinized bovine bone or biphasic calcium phosphate. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21: 924–930. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.01933.x.
39. Liu JT, Liao WJ, Tan WC, et al. Balloon kyphoplasty versus vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a prospective, comparative, and randomized clinical study. *Osteoporos Int.* 2010; 21: 359–364. doi: 10.1007/s00198-009-0952-8.
40. Matsumine A, Myoui A, Kusuzaki K, et al. Calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumour surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86: 719–725.
41. McConnell JR, Freeman BJ, Debnath UK, et al. A prospective randomized comparison of coralline hydroxyapatite with autograft in cervical interbody fusion. *Spine.* 2003; 28: 317–323.
42. Minamide A, Yoshida M, Kawakami M, et al. The use of cultured bone marrow cells in type I collagen gel and porous hydroxyapatite for posterolateral lumbar spine fusion. *Spine.* 2005; 30: 1134–1138.
43. Morisue H, Matsumoto M, Chiba K, et al. A novel hydroxyapatite fiber mesh as a carrier for recombinant human bone morphogenetic protein-2 enhances bone union in rat posterolateral fusion model. *Spine.* 2006; 31: 1194–1200.
44. Nishioka K, Imae S, Kitayama M, et al. Percutaneous vertebroplasty using hydroxyapatite blocks for the treatment of vertebral body fracture. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2009; 49: 501–506.
45. Nychka JA, Mazur SL, Kashyap S, et al. Dissolution of bioactive glasses: the effects of crystallinity coupled with stress. *JOM.* 2009; 61: 9: 45–51. doi: 10.1007/s11837-009-0132-5
46. Paderni S, Terzi S, Amendola L. Major bone defect treatment with an osteoconductive bone substitute. *Chir Organi Mov.* 2009; 93: 89–96. doi: 10.1007/s12306-009-0028-0.
47. Pietak A, Sayer M. Thermoluminescence in silicon substituted apatite and silicon stabilized tricalcium phosphate bioceramic. *J Mater Sci.* 2006; 41: 5025–5028. doi: 10.1007/s10853-006-0113-9
48. Qi Z, Dai H, Zhang Q, et al. Effect of -TCP ceramic on the total protein of osteoblasts. *Journal of Wuhan University of Technology-Mater Sci Ed.* 2007; 22: 98–101. doi: 10.1007/s11595-005-1097-y.
49. Quan R, Yang D, Wu X, et al. In vitro and in vivo biocompatibility of graded hydroxyapatite-zirconia composite bioceramic. *J Mater Sci Mater Med.* 2008; 19: 183–187.
50. Ruan J, Huang B. FHA bioceramic composite materials enhanced by ZrO₂. *J CentSouth Univ Technol.* 1994; 1: 19–22.
51. Salma I, Pilmane M, Vetra J, et al. Reactogenicity of synthetic hydroxyapatite (HAp) ceramic materials implanted in rabbits jaws. 14th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics. *IFMBE Proceedings.* 2008; 20: 72–75. doi: 10.1007/978-3-540-69367-3_20
52. Sanosh KP, Chu MC, Balakrishnan A, et al. Preparation and characterization of nano-hydroxyapatite powder using sol-gel technique. *Bull Mater Sci.* 2009; 32: 465–470. doi: 10.1007/s12034-009-0069-x.
53. Shetty DC, Urs AB, Ahuja P, et al. Mineralized components and their interpretation in the histogenesis of peripheral ossifying fibroma. *Indian J Dent Res.* 2011; 22: 56–61. doi: 10.4103/0970-9290.79976.
54. Singh M, Berkland C, Detamore MS. Strategies and applications for incorporating physical and chemical signal gradients in tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2008; 14: 341–366. doi: 10.1089/ten.teb.2008.0304.
55. Slater N, Dasmah A, Sennerby L, et al. Back-scattered electron imaging and elemental microanalysis of retrieved bone tissue following maxillary sinus floor augmentation with calcium sulphate. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19: 814–822. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01550.x.
56. Smith IO, McCabe LR, Baumann MJ. MC3T3-E1 osteoblast attachment and proliferation on porous hydroxyapatite scaffolds fabricated with nanophase powder. *Int J Nanomedicine.* 2006; 1: 189–194.
57. Smucker JD, Bobst JA, Petersen EB, et al. B2A peptide on ceramic granules enhance posterolateral spinal fusion in rabbits compared with autograft. *Spine.* 2008; 33: 1324–1329. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181732a74.
58. Soon YM, Shin KH, Koh YH, et al. Fabrication and compressive strength of porous hydroxyapatite scaffolds with a functionally graded core/shell structure. *J Eur Ceram Soc.* 2011; 31: 13–18. doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2010.09.008.

59. Soost F, Koch S, Stoll C, et al. Validation of bone conversion in osteoconductive and osteoinductive bone substitutes. *Cell Tissue Bank*. 2001; 2: 77–86.
60. Supova M. Problem of hydroxyapatite dispersion in polymer matrices: a review. *J Mater Sci Mater Med*. 2009; 20: 1201–1213. doi: 10.1007/s10856-009-3696-2.
61. Tan CY, Aw KL, Yeo WH, et al. Influence of magnesium doping in hydroxyapatite ceramics. 4th Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering 2008. *IFMBE Proceedings*. 2008; 21: 326–329. doi: 10.1007/978-3-540-69139-6_83
62. Toyone T, Tanaka T, Kato D, et al. The treatment of acute thoracolumbar burst fractures with transpedicular intracorporeal hydroxyapatite grafting following indirect reduction and pedicle screw fixation: a prospective study. *Spine*. 2006; 31: E208–E214. doi: 0.1097/01.brs.0000208161.74286.ad.
63. Vago R. Beyond the skeleton. Cnidarian biomaterials as bioactive extracellular microenvironments for tissue engineering. *Organogenesis*. 2008; 4: 18–22.
64. Watanabe K, Tsuchiya H, Sakurakichi K, et al. Bone transport using hydroxyapatite loaded with bone morphogenetic protein in rabbits. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89: 1122–1129.
65. Wigfield CC, Nelson RJ. Nonautologous interbody fusion materials in cervical spine surgery: how strong is the evidence to justify their use? *Spine*. 2001; 26: 687–694.
66. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma*. 1989; 3: 192–195.
67. Zhang DJ, Zhang LF, Xiong ZC, et al. Preparation and characterization of biodegradable poly(D,L-lactide) and surface-modified bioactive glass composites as bone repair materials. *J Mater Sci Mater Med*. 2009; 20: 1971–1978. doi: 10.1007/s10856-009-3772-7.

Адрес для переписки:

Аветисян Арташес Робертович
630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17,
НИИТО,
avetis.med@gmail.com

Статья поступила в редакцию 31.01.2014

Виктор Викторович Рерих, д-р мед. наук; Арташес Робертович Аветисян, аспирант; Алла Михайловна Зайдман, д-р мед. наук, проф.; Кирилл Александрович Аникин, травматолог-ортопед, Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна; Владимир Андреевич Батаев, д-р техн. наук, проф.; Аэлита Александровна Никулина, канд. техн. наук, Новосибирский государственный технический университет; Екатерина Владимировна Мамонова, канд. эконом. наук, Инновационный медико-технологический центр, Новосибирск; Анатолий Маркович Аронов, д-р экон. наук, ОАО «Невз-Керамикс»; Екатерина Станиславовна Семанцова, вед. науч. сотрудник, ООО Невз-Н.

Viktor Viktorovich Rerikh, MD, DMSc; Artashes Robertovich Avetisyan, fellow; Alla Mikhaïlovna Zaidman, MD, DMSc, Prof.; Kirill Aleksandrovich Anikin, MD, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsiuyan; Vladimir Andreyevich Bataev, DTechSc, Prof.; Aelita Aleksandrovna Nikulina, PhD in TechSc, Novosibirsk State Technical University; Ekaterina Vladimirovna Mamonova, PhD, Economics, Innovation Medical Technology Center, Novosibirsk; Anatoly Markovich Aronov, DSc in Economics; NEVZ-CERAMIOS CJSC, Novosibirsk; Ekaterina Stanislavovna Semantsova, leading researcher, NEVZ-N LLC, Novosibirsk.