

УДК 616.71-001.5-089.227.84-092.9

ТЕМПЕРАТУРНАЯ РЕАКЦИЯ ТКАНЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТИТАНОВЫХ НАКОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ С БИОАКТИВНЫМ ПОКРЫТИЕМ

Кононович Н.А., Попков А.В., Шастов А.Л., Попков Д.А.

ФГБУ «РНЦ ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава России, Курган,
e-mail: n.a.kononovich@mail.ru

Выполнены 4 серии экспериментов на взрослых беспородных собаках. Изучена температурная реакция тканей в области имплантации разного типа титановых на костных пластин (без отверстий и с отверстиями) с гидроксиапатитным покрытием, изготовленных методом 3D печати. в зависимости от серии эксперимента, биоактивное покрытие было нанесено методом микродугового оксидирования (МДО) или высокочастотного магнетронного распыления (КФ ВЧМР). в течение первых двух недель после имплантации температура тканей повышалась, что не зависело от типа изделия и способа нанесения биоактивного покрытия. Через 3 недели эксперимента динамика температурной реакции зависела от типа имплантата, а способ нанесения покрытия не оказывал значимого влияния. Через 4 недели после имплантации значения изучаемого показателя во всех сериях нормализовались. Полученные данные будут использованы при оценке особенностей кровообращения в тканях области имплантации тестируемых изделий и учтены при анализе результатов гистологического исследования. Это позволит определить оптимальную пористость и топографию поверхности для на костных и внутрикостных имплантатов с биоактивным гидроксиапатитным покрытием, изготовленных из титановых сплавов с помощью аддитивных технологий.

Ключевые слова: кость, имплантат, температура тканей, титан, гидроксиапатит, аддитивные технологии

TEMPERATURE REACTION OF TISSUES WHEN USING TITANIUM INTERNAL IMPLANTS WITH BIOACTIVE COATING

Kononovich N.A., Popkov A.V., Shastov A.L., Popkov D.A.

RISC «RTO» of the RF Ministry of Health, Kurgan, e-mail: n.a.kononovich@mail.ru

The authors performed four series of experiments in adult mongrel dogs. They investigated the temperature reaction of tissues in the zone of implanting titanium internal plates of different type (those without holes and those with holes) with hydroxyapatite coating which were made by 3D printing. Depending on the experiment series the bioactive coating was applied by the technique of micro-arc oxidation (MAO) or by that of high-frequency magnetron sputtering (HFMS). The temperature of tissues elevated within the first two weeks after implantation, and that did not depended on the type of the product and the way of applying the bioactive coating. After three weeks of the experiment the dynamics of temperature reaction depended on the implant type, and the way of applying the coating had no significant effect. Four weeks after implantation the values of the investigated measure normalized in all the series. The obtained data will be used when evaluating circulation features in tissues of the zones of implantation in the products being tested, and they will be taken into account when analyzing the results of histological investigation. This will allow determining the optimal porosity and surface topography for the internal and intramedullary implants with bioactive hydroxyapatite coating made of titanium alloys by additive technologies.

Keywords: osteosynthesis, implant, tissue temperature, titanium, hydroxyapatite coating, additive technologies

В настоящее время в медицине одним из актуальных направлений помощи больным с повреждениями и заболеваниями опорнодвигательного аппарата является поиск новых технологий, основанных на использовании имплантатов с биоактивным покрытием. Их основная цель – не только гарантировать успех лечения, но и осуществить это в очень короткие сроки [1, 2, 8].

Остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства используемых материалов зависят от химического состава поверхности (наличие биоактивных элементов), ее топографии и архитектоники (шероховатость, размер пор) [10].

Доказано, что металлические имплантаты, поверхность которых покрыта наночастицами фосфатов кальция, стимулируют остеогенную активность. при этом степень

последней может зависеть от способа нанесения биоактивного слоя [5–7, 9].

Одним из критериев обоснования использования новых видов имплантационных материалов и изделий медицинского назначения являются результаты доклинических испытаний. Основная цель данного вида исследований заключается в определении биологического действия и местной реакции тканей на имплантацию.

В этом плане, одним из информативных является методов оценки местной температурной реакции, что косвенно может отражать особенности локального кровообращения, интенсивность воспалительной реакции и активность процессов костеобразования в целом. в клинической практике этот метод может использоваться в качестве дополнительного при диагностике, прогно-

зе течения и оценки качества проводимого лечения различных патологических состояний опорно-двигательной системы [3, 4].

Целью настоящего исследования являлось определение температурной реакции тканей в области имплантации на костных титановых пластин с биоактивным покрытием, нанесенным разными способами.

Материалы и методы исследования

Проведено пилотное исследование на взрослых (старше 1 года) беспородных собаках обоего пола. Животные были разделены на 4 серии в зависимости от вида имплантируемого изделия и способа нанесения биоактивного покрытия.

Во всех случаях в условиях операционной с медальной поверхности диафиза большеберцовых костей моделировали повреждение надкостницы. Для этого выполняли продольный разрез параоссальных мягких тканей протяженностью 2,5 см. Надкостницу разрезали так же в продольном направлении и при помощи шпателя отслаивали от компактной кости. После этого на корковую пластинку устанавливали титановые на костные имплантаты, выполненные в виде пластин шириной 1,0 см, длиной 2,0 см и толщиной 1 мм. при этом пластины имели изгиб, повторяющий рельеф кости. Затем на надкостницу и мягкие ткани накладывали узловы швы. Все изделия были изготовлены с использованием аддитивных технологий (методом 3D печати).

Во всех сериях на поверхности имплантатов был слой биоактивного покрытия на основе гидроксиапатита.

В серии 1 использовали пластины без отверстий ($n=3$), а в качестве способа нанесения покрытия был применен метод микродугового оксидирования (КФ МДО). Данная технология позволяет формировать покрытие с развитой пористой поверхностью.

В серии 2 на пластины без отверстий ($n=3$) было нанесено покрытие методом высокочастотного магнетронного распыления (КФ ВЧМР). Оно позволяет формировать тонкие плотные, эластичные кальций-фосфатные покрытия с высокими адгезионными свойствами.

В серии 3 и 4 использовали пластины с отверстиями с покрытием нанесенным методом КФ МДО ($n=3$) и КФ ВЧМР ($n=3$) соответственно.

Температурную реакцию покровных тканей в области расположения имплантата регистрировали в периоды: перед операцией, через 7, 14, 21 и 28 суток после выполнения оперативного вмешательства. Для этого использовали реограф-полианализатор РГПА-6/12 «РЕАН-ПОЛИ» (НПКФ «МЕДИКОМ-МТД», Россия) и входящий в комплект принадлежности, контактный температурный датчик термисторного типа – ДТ-3. Показания снимали с участков, освобожденных от шерстного покрова. в качестве физиологической нормы, которую принимали за 100%, использовали результаты, полученные перед операцией, а так же данные от 15 клинически здоровых (интактных) животных соответствующего возраста.

Дополнительно выполняли визуальную оценку состояния мягких тканей в проекции имплантации.

Исследования проводили в утренние часы перед первым кормлением. Температура воздуха в помещении во время проведения обследования составляла $28,6 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

При выборе основных периодов обследования руководствовались регламентирующими стандартами, относящимися к времени кратковременной имплантации биостабильных материалов, которое в норме составляет от 1 до 4 недель (по «ГОСТ Р ИСО 10993–6–2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации»).

Анализ количественных данных проводили методами описательной статистики. Результаты исследований обрабатывали методами непараметрической статистики (критерий Вилкоксона для независимых выборок). Различия показателей считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Эксперименты выполнены на базе вивария ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. Животные содержались в индивидуальных боксах (по одному). Получали одинаковые стандартные, сбалансированные по питательным веществам, корма и чистую питьевую воду.

До начала исследований было получено одобрение Комитета по этике ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» на их выполнение.

Результаты исследования и их обсуждение

При визуальной оценке состояния мягких тканей в проекции имплантации тестируемых материалов определили, что процессы эпителизации раневых поверхностей в области швов протекали без особенностей. Признаков острого воспаления, гематомы и очагов некроза выявлено не было. Швы были сняты в общепринятые сроки (через 7–10 суток после оперативного вмешательства).

При изучении температурных данных выявили, что эти значения у интактных животных и экспериментальных собак в области планируемого оперативного вмешательства варьировали в диапазоне $30,06–33,76^{\circ}\text{C}$ и в среднем составляли $31,43 \pm 1,1^{\circ}\text{C}$.

Во всех сериях опытов через 7 суток после операции регистрировали односторонние изменения локальной температуры тела в сторону увеличения, значения которой между собой достоверных различий не имели ($p=0,8$). Разница показателей по отношению к нормальным значениям составляла в среднем $2,78 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ($p=0,002$). Следует отметить, что в сериях 1 и 3, когда применяли на костные пластины с покрытием, нанесенным методом КФ МДО, температура тканей в зоне расположения имплантатов была выше на $0,75^{\circ}\text{C}$ в сравнении с аналогичными значениями при использовании пластин покрытых методом КФ ВЧМР (серии 2 и 4).

К 14 суткам эксперимента температура тканей продолжала равномерно увеличиваться во всех сериях. Ее значения были достоверно выше нормы на $3,69 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ ($p=0,002$)

и составляли $35,12 \pm 0,3^\circ\text{C}$. в этот период, не смотря на отсутствие достоверных различий между сериями, температура тканей в сериях 1 и 2 (пластины без отверстий) была выше на $0,42^\circ\text{C}$ чем в случаях, когда использовали имплантаты с отверстиями.

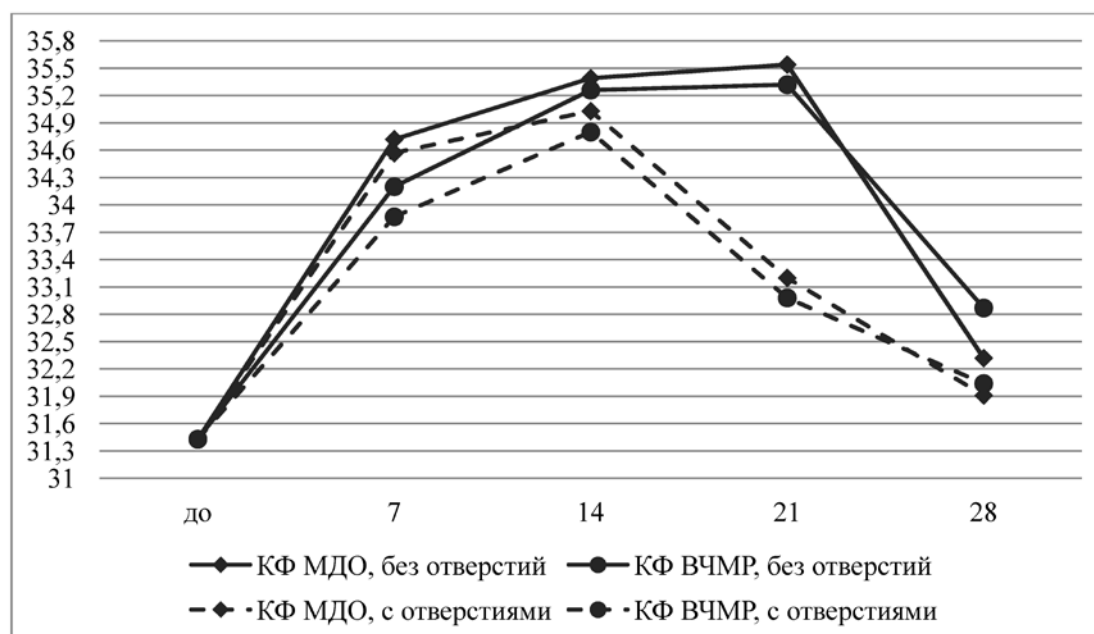
Через 21 сутки после операции регистрировали наиболее выраженные различия изучаемого показателя между сериями в зависимости от типа изделия. Так, в сериях с пластинами без отверстий (1 и 2) температура в области расположения имплантата продолжала увеличиваться и составляла в среднем $35,29 \pm 0,3^\circ\text{C}$. Тогда как в сериях 3 и 4 – происходило ее резкое достоверное понижение до верхней границы нормы. у этих животных разница по отношению к предыдущему сроку обследования была в среднем $2,0^\circ\text{C}$.

К окончанию эксперимента во всех сериях температура тканей в проекции имплантации снижалась до нормальных значений. при этом достоверное уменьшение по отношению к предыдущему сроку обследования было зарегистрировано в случаях использования наkostных пластин без отверстий ($p=0,03$).

Динамика локальной температуры тканей в периоде эксперимента представлена на рисунке.

Таким образом, в результате выполненного исследования была определена местная температурная реакция тканей на материалы, имплантируемые под поврежденную надкостницу большеберцовой кости собаки в периоды 1–4 недели эксперимента. в качестве тестируемых образцов использовали наkostные пластины без отверстий и с отверстиями, изготовленные из титана по аддитивной технологии, методом 3D печати. Каждая из пластин была покрыта слоем гидроксиапатита, нанесенного по технологии микродугового оксидирования, либо высокочастотного магнетронного распыления.

Анализ полученных результатов показал, что в течение первых двух недель после операции температура тканей в области расположения имплантатов резко повышалась и ее динамика особо не зависела от типа тестируемого изделия, а также способа нанесения биоактивного покрытия. не смотря на то, что в этот период при использовании наkostных пластин с покрытием, нанесенным методом КФ МДО, температурные значения были несколько выше, чем у изделий с покрытием КФ ВЧМР, мы считаем, что подобный эффект мог быть обусловлен в большей степени самой процедурой хирургического вмешательства.



Динамика температурной реакции тканей в области расположения наkostных имплантатов с биоактивным покрытием, изготовленных из титановых сплавов по аддитивным технологиям

Наиболее значимые различия температуры между сериями были зарегистрированы через 3 недели эксперимента. В этот период установили, что динамика температурной реакции зависела от типа имплантата (с отверстиями либо без отверстий), а способ нанесения биоактивного покрытия не оказал особого влияния.

Заключение

Полученные данные в последующем будут использованы как дополнительные, при оценке особенностей кровообращения в тканях области имплантации тестируемых изделий. Будут учитываться при анализе результатов гистологических исследований. Подобный комплексный подход позволит определить оптимальную пористость и топографию поверхности для на костных и внутрикостных имплантатов с биоактивным покрытием на основе гидроксиапатита, изготовленных из титановых сплавов с помощью аддитивных технологий.

Данное исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ «Установление закономерностей остеоинтеграции медицинских имплантатов на основе аддитивного производства с биоактивным покрытием», соглашение № 16-17-00176, в рамках задачи по выявлению оптимальной пористости и топографии поверхности для адгезии биоактивного покрытия на основе гидроксиапатита.

Список литературы

1. Ахтямов И.Ф. Исследование взаимодействия биосовместимого покрытия из смеси нитридов металлов IV группы с тканями живого организма / И.Ф. Ахтямов, Э.Б. Гатина, Ф.Ф. Кадыров, М.Ф. Шаехов, Ф.В. Шакирова // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – Т.15(20). – С. 176–178.
2. Карлов А.В., Шахов В.П. Системы внешней фиксации и регуляторные механизмы оптимальной биомеханики. – Томск: СТТ, 2001. – С. 480.
3. Кобызев А.Е., Кононович Н.А., Краснов В.В. Температурная реакция тканей при сколиотической деформации поясничного отдела позвоночника и в условиях ее коррекции (экспериментальное исследование) // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9–3. – С. 429–433.
4. Некоторые аспекты применения термографии при реабилитации пациентов с нарушением функций опорно-двигательной и нервной систем / В.И. Виноградов, И.С. Веретенов, В.Н. Слезко, г. И. Пугач, В.А. Ланда, г. И. Большакова // Функциональная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 72–78.
5. Попков А.В., Попков Д.А., Кононович Н.А., Горбач Е.Н., Твердохлебов С.И. Возможности остеогенной активности интрамедуллярных имплантатов в зависимости от технологии нанесения кальций-фосфатного покрытия (экспериментальное исследование) // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 5. – С. 142–145.
6. Твердохлебов С.И., Игнатов В.П., Степанов И.Б., Сивин Д.О., Петлин Д.Г. Гибридный метод формирования биокмпозитов на поверхности имплантатов из нержавеющей стали // Биотехносфера. – 2012. – № 5–6 (23–24). – С. 63–69.
7. Barrere F., van der Valk C.M., Dalmeijer R.A. et al. Osteogenicity of octacalcium phosphate coatings applied on porous metal implants // J. Biomed. Mater. Res. – 2003. – Vol. 66A. – P. 779–788.
8. Helfet D.L. et al. AO philosophy and principles of fracture management: its evolution and evaluation. J. Bone Joint Surg. Am. 85–A:1156, 2003.
9. Tverdokhlebov S.I., Bolbasov E.N., Shesterikov E.V., Malchikhina A.I., Novikov V.A., Anissimov Y.G. Research of the surface properties of the thermoplastic copolymer of Vinylidene Fluoride and Tetrafluoroethylene modified with radio-frequency magnetron sputtering for medical application // Applied surface science – 2012 – Vol. 263 – pp. 187–194.
10. Yuan H., Van den Doel M., Li S.H. et al. A comparison of the osteoinductive potential of two calcium phosphate ceramics implanted intramuscularly in goats // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2002. – Vol. 13. – P. 1271–1275.