

УДК 617-089.844

*В.В. Котомцев^{1, 2}, И.Д. Медвинский¹,
Р.Б. Бердников^{1, 3}, А.В. Савельев¹*

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАЛЛОКЕРАМИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ В ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ КОСТНОЙ ХИРУРГИИ (экспериментальное исследование)

¹ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии - филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России г. Екатеринбург, Российская Федерация;

² Институт иммунологии и физиологии УО РАН, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

³ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

*V.V. Kotomtsev^{1, 2}, I.D. Medvinsky¹,
R.B. Berdnikov^{1, 3}, A.V. Saveliev¹*

APPLICATION OF METAL-CERAMIC PROTESES IN REPLACEMENT BONE SURGERY (experimental study)

¹ Ural Research Institute of Phthisiopneumology - branch of the FSBI «NMITS FPI» Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Institute of Immunology and Physiology UO RAS, Yekaterinburg, Russian Federation;

³ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Применение новых биосовместимых материалов в хирургии имеет очень важное практическое значение. Поэтому *целью* экспериментального исследования было изучить биосовместимость алюминий-циркониевого имплантата, преимущество которого в возможности прорастания костной ткани в пористую структуру протеза. *Дизайн* исследования заключался в проведении серии экспериментов на кроликах в которых алюминий-циркониевый имплантат устанавливался, методом замещения, в большеберцовую кость. На 30 и 60 дни проводили рентгенологические исследования оперированной кости, на 1, 3, 7 и 10 сутки мониторировался уровень ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО в плазме крови, после выведения из опыта животных внутрисердечным введением раствора сульфата магния на фоне общего ксилазин-золетилового наркоза, изучали морфологическую картину среза на границе кость-имплантат. В *результате* эксперимента нашли, что костная ткань после резекции участка большеберцовой кости и установки имплантата ведёт себя инертно к последнему, что выражается в отсутствии гипертрофированной костной мозоли, наличии спокойного интерлейкинового фона в период наблюдений, отсутствии гистологических признаков избыточного воспалительного процесса как на 30, так и на 60 дни исследований. Обнаружена явная тенденция проникновения в поры протеза сначала коллагена, затем хрящевой, а после этого и костной ткани.

Abstract. The use of new biocompatible materials in surgery is of very practical importance. Therefore, the purpose of the experimental study was to study the biocompatibility of the aluminum-zirconium implant, the advantage of which is the possibility of bone germination in the porous structure of the prosthesis. *The design* of the study consisted in conducting a series of experiments on rabbits in which an aluminum-zirconium implant was installed, using the substitution method, into the tibia. On days 30 and 60, x-ray studies of the operated bone were performed, and on day 1, 3, 7, and 10, the levels of IL-6, IL-8, IL-10, and TNF in the blood plasma were monitored, after removing the magnesium sulphate solution from the animals by intracardiac administration. against the background of the general xylazine-zoletilovogo narcosis, studied the morphological picture of the slice at the border of the bone-implant. *As a result* of the experiment, it was found that after resection of the tibial bone area and the implant installation, it behaves inert to the latter, resulting in the absence of hypertrophied callus, a calm interleukin background during the observation period, the absence of histological signs of excessive inflammation both at 30 and 60 days of research. A clear tendency to penetrate into the pores of the prosthesis, first collagen, then cartilage, and then bone tissue was found.

Keywords: Aluminum-zirconium implants, biocompatibility, prosthetics

Ключевые слова: алюминий-циркониевые имплантаты, биосовместимость, протезирование

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Котомцев Вячеслав Владимирович
2134012@gmail.com

Contact information of the author responsible for correspondence:

Vyacheslav V. Kotomtsev
2134012@gmail.com

Дата поступления 31.10.2018

Received 31.10.2018

Образец цитирования:

Котомцев В.В., Медвинский И.Д., Бердников Р.Б., Савельев А.В. Применение металлокерамических протезов в заместительной костной хирургии (Экспериментальное исследование). Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №5, с. 704–710, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-704-710

For citation:

Kotomtsev V.V., Medvinsky I.D., Berdnikov R.B., Saveliev A.V. Application of metal-ceramic prostheses in replacement bone surgery (Experimental study). Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 5, pp. 704–710. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-704-710 (In Russ)

Поиск новых материалов для изготовления протезов костей является одной из задач экспериментальной хирургии. Основными характеристиками материалов должны быть: биосовместимость, прочность, способность хорошей консолидации с костью, пластичность при изготовлении сложных форм имплантата, невысокая цена. Наиболее близко этим характеристикам соответствует керамика, применяемая для медицинских целей. Этот материал, приготовленный по технологии совместного осаждения гидрооксидов с последующим синтезом твердых растворов, состоит из 97% ZrO_2 и 3% Y_2O_3 . Керамика на основе тетрагонального диоксида циркония со стабилизирующими добавками обладает значительными преимуществами по сравнению с другими видами керамик, особенно по прочности, и из известных керамик обладает наиболее высоким коэффициентом прочности $\sigma_{изг.} = 800\text{--}1000$ МПа [1, 2]. В зависимости от состава и концентрации стабилизирующих добавок, наличия основной тетрагональной фазы, использования наноконпонентов, методов формирования и технологических режимов изготовления, прочность при изгибе лучших образцов керамики на базе диоксида циркония доходит до 1400 МПа, а гарантированно обеспечивает 700–800 МПа, что в разы превосходит прочность других видов керамики и спаллов и позволяет перейти к изготовлению имплантатов из прочной крупно-пористой керамики. Пористая структура способствует вживлению костной ткани в имплант, а также даёт возможность использовать протез как депонирующий источник биологически активных веществ, в том числе лекарственных препаратов.

Целью экспериментального исследования бы-

ло изучить биосовместимость пористого алюминий-циркониевого имплантата.

Материалы и методы исследования

В эксперименте апробировались импланты, выполненные из плотноспеченной керамики с размером зерен в среднем 0,2-1 мкм. Пористость керамики — низкая. Размеры отдельных пор выходят за пределы разрешения микроскопа (<0,1 мкм). Образец равномерен по структуре, крупные дефекты отсутствуют.

На рисунке 1 видно, что образец имеет неравнозернистую мелкообломочную неоднородную структуру. В структуре можно выделить крупные зерна с высокой отражательной способностью, представленные в виде более светлых обломков округлой, изометрической и прямоугольной формы размером 12-75 мкм. Содержание их в структуре составляет примерно около 50 % объема образца.



Рис. 1. Внешний вид импланта из металлокерамики, устанавливаемого в дефект трубчатой кости кролика.
Figure 1. The appearance of a metal-ceramic implant installed in a defect in the tubular bone of the rabbit.

Опыты проведены на 10 беспородных кроликах в возрасте 10 месяцев с массой тела 2,5-2,8 кг и состояли из следующих этапов: оперативного вмешатель-

ства (рис. 2, 3, 8) и мониторинга в послеоперационном периоде. У животных производили, под общим ксилазин-золетилловым наркозом, резекцию средней трети большеберцовой кости по размеру имплантата (16-18 мм), после чего фиксировали металлокерамический имплантат при помощи интрамедуллярно проведённой спицы (в имплантате существует продольное сквозное отверстие) и накостной пластины, закреплённой винтами (рис. 8). Для профилактики нарушения стабильности места перелома применяли гипсовую лангету. Лечение животных осуществляли внутримышечным введением антибиотика (энроксил), подкожной инфузией 5% глюкозы, 5% аскорбиновой кислоты один раз в день на протяжении 7 дней.



Рис. 2. Установка металлокерамического имплантата вместо резецированного участка кости с помощью интрамедуллярно проведённой ортопедической спицы.

Figure 2. Installing a metal-ceramic implant instead of a resected bone area using an intramedullary orthopedic spike.

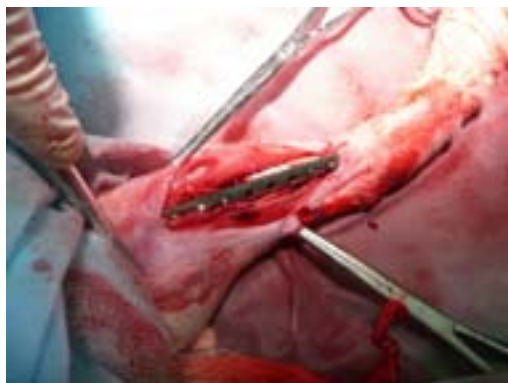


Рис. 3. Установка накостной фиксации отломков пластиной.

Figure 3. Installation of plate fixation of fragments.

Дизайн исследования

Исследование проводилось проспективно. В послеоперационном периоде осуществлялся мониторинг заживления кости и оценка биосовместимости рентгенографическими на 30 и 60 дни опыта, иммунологическими методами (методом иммуноферментного

анализа набором реагентов Вектор-Бест) контролировался уровень ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО в плазме крови на 1, 3, 7 и 10 сутки послеоперационного периода), исследованием функциональной двигательной нагрузки с определением степени хроматы, гистологическими исследованиями костной ткани после выведения животных из эксперимента методом внутрисердечного введения 25% раствора сульфата магния на фоне общего ксилазин-золетиллового наркоза. Степень проникновения костной ткани в имплантат определяли морфологически.

Результаты исследования

К 30 дню опыта в послеоперационном периоде у животных в области перелома обнаруживались признаки развернутого регенераторного процесса. На разных участках регенерация была выражена в различной степени. На некоторых участках определялось формирование хрящевой мозоли в виде «молодого» гиалинового хряща: он довольно клеточный, изогенные группы сформированы только на некоторых участках.

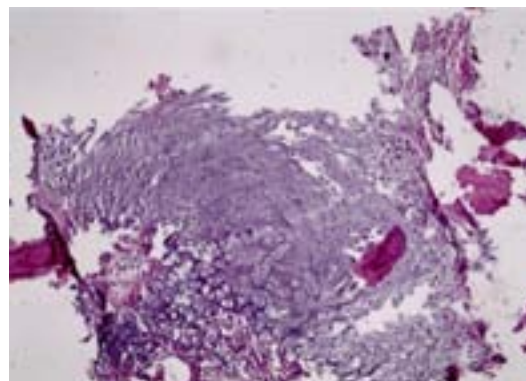


Рис. 4. Формирование гиалинового хряща по месту врастания костной ткани в имплантата на 30 день после операции (×200).

Figure 4. Formation of hyaline cartilage at the place of bone tissue ingrowth in the implant on day 30 after surgery (×200).

В других полях зрения в области перелома встречался рост грануляционной ткани, внутри которой выявлялись гигантские клетки типа остеокластов. По периферии грануляционной ткани можно было обнаружить участки её организации и фрагмент новообразованных костных балок с остеобластами на поверхности (рис. 4, 5, 6, 7, 9, 10).

Кроме того, в зоне имплантации протеза определялись мелкие очаги некроза, подвергающиеся организации.

Следует подчеркнуть, что мы не увидели признаков воспалительного процесса в области установки протеза — нейтрофильная инфильтрация отсутствовала во всех полях зрения.

К 60 дню регенераторные изменения практически полностью завершены, что соответствует литературным данным по сроку восстановления кости после перелома [3, 4]. В гистологическом срезе обнаруживается выраженное субтотальное окостенение хрящевой мозоли. Фрагменты неоссифицированного гиалинового хряща выявлены только в периферических отделах.

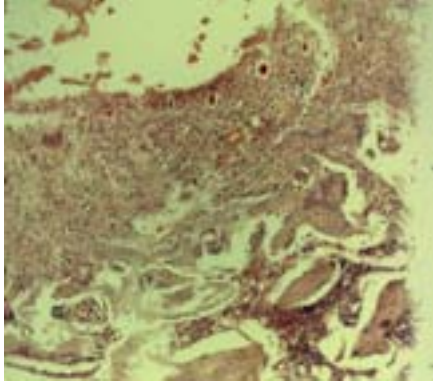


Рис 5. Фрагменты грануляционной ткани и формирование костных балок к 30 дню опыта у контрольных животных. (Окраска по Ван Гизону, $\times 200$).

Figure 5. Fragments of granulation tissue and the formation of bone beams by the 30th day of the experiment in control animals. (Painting according to Van Gieson, $\times 200$).

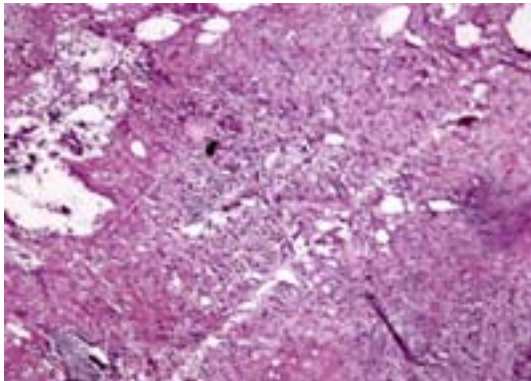


Рис. 6. Фрагмент грануляционной ткани с элементами хрящевой и костной в месте соединения имплантата и кости на 30 день после операции (Окраска по Ван Гизону, $\times 200$).

Figure 6. Fragment of granulation tissue with elements of cartilage and bone at the junction of the implant and bone on day 30 after surgery (Van Gieson staining, $\times 200$).

В послеоперационном периоде для исследования иммунологического статуса экспериментальных животных мониторировались основные звенья (противовоспалительное и провоспалительное) цитокинового каскада, который в иммунной иерархической системе обеспечивает согласованность гармоничного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на стресс после имплантации. Именно поэтому считаем, что динамика цитокинового каскада у экспе-

риментальных животных наиболее тонко и достоверно отражает биологический ответ организма на установку импланта. Цитокины — это гормоноподобные молекулы, действие которых на клетку-мишень опосредуется высокоаффинными мембранными рецепторами, при этом происходит модуляция как локальных, так и системных иммунных механизмов защиты. В проводимом исследовании особое внимание мы уделяли мониторингу противовоспалительного и провоспалительного звеньев цитокинового каскада по уровню ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО — как наиболее значимых интерлейкинов, отражающих реакцию иммунной системы на имплантацию керамических изделий. Предварительные данные по динамике уровня цитокинов в плазме крови экспериментальных животных (кроликов) в послеоперационном периоде представлены в таблице 1. Мониторинг противовоспалительного и провоспалительного звеньев цитокинового каскада позволяет определить интенсивность биологической реакции иммунной системы и необходимость медикаментозной коррекции в послеоперационном периоде для оптимальной остеоинтеграции имплантов из алюминиево-циркониевой керамики.

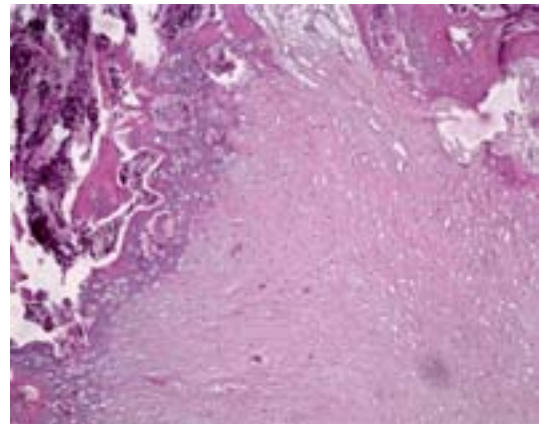


Рис. 7. Новообразованная кость с небольшими фрагментами хрящевой ткани на границе имплантата и отломка кости на 60 день после операции. Хорошо виден участок проникновения кости в протез в виде выроста. ($\times 200$).

Figure 7. Newly formed bone with small fragments of cartilage tissue on the border of the implant and bone fragment on the 60th day after the operation. The site of bone penetration into the prosthesis is clearly visible as an outgrowth (Van Gieson staining, $\times 200$).



Рис. 8. Рентгенограмма голени кролика на 30 день после операции по установке импланта из металлокерамики с интрамедуллярной и накостной фиксацией усиленной металлической пластиной-лангетой. Хорошо видна костная мозоль на дистальном участке костно-имплантатного сочленения.

Figure 8. Radiograph of the rabbit tibia on day 30 after surgery to install a metal-ceramic implant with intramedullary and external fixation with a reinforced metal langetta plate. The callus on the distal part of the bone-implant articulation is clearly visible.

Таблица 1

Цитокиновый каскад в плазме крови экспериментальных животных (кроликов) на 1, 3, 7, 10 сутки послеоперационного периода после резекции кости и имплантации металлокерамического протеза

Table 1

The cytokine cascade in the blood plasma of experimental animals (rabbits) on days 1, 3, 7, 10 of the postoperative period after bone resection and implantation of a metal-ceramic prosthesis

Показатель/ Indicator	Время исследований / концентрация, пг/мл/ The time of research / concentration, PG / ml /			
	1-сутки	3-сутки	7-сутки	10-сутки
ИЛ-6	17,38±1,1	6,94±1,0	5,43±0,6	4,75±0,6
ИЛ-8	38,59±2,9	28,73±3,2	38,56±4,3	34,7±4,0
ИЛ-10	3,43±0,9	4,36±0,6	5,89±1,4	5,67±0,9
ФНО	2,25±0,9	4,29±0,8	6,54±0,8	6,81±1,1

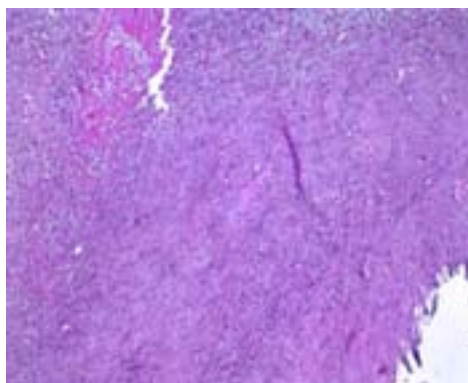


Рис. 9. Эозинофильная инфильтрация в месте контакта протеза и кости у опытных кроликов. (Покраска гематоксилиноэозин, ×200).

Fig. 9. Eosinophilic infiltration at the site of contact of the prosthesis and bone in experienced rabbits. (Painting hemotoxilioeosin, ×200)

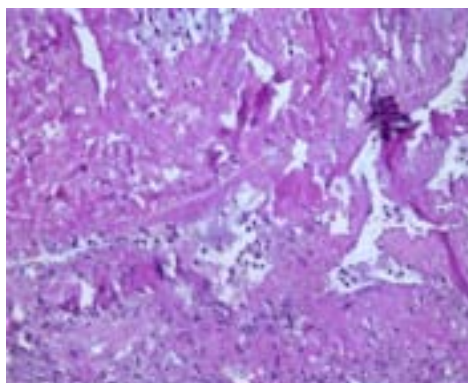


Рис. 10. Единичные нейтрофильные скопления среди некротических масс. (Покраска гематоксилинэозин, ×200).

Fig. 10. Single neutrophil accumulations among necrotic masses. (Painting hemotoxylin eosin, ×200)

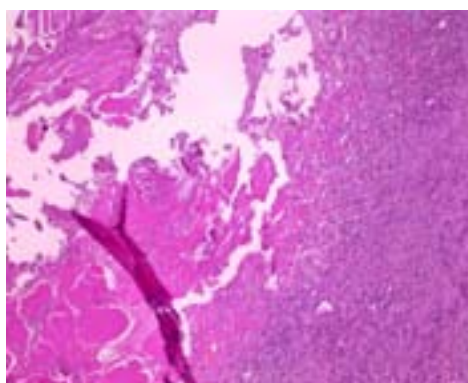


Рис. 11. Некроз костной ткани в месте контакта протеза и имплантата. (Покраска гематоксилинэозином, ×200).

Fig. 11. Necrosis of bone tissue at the point of contact of the prosthesis and implant. (Painting hemotoxylin eosin, ×200).

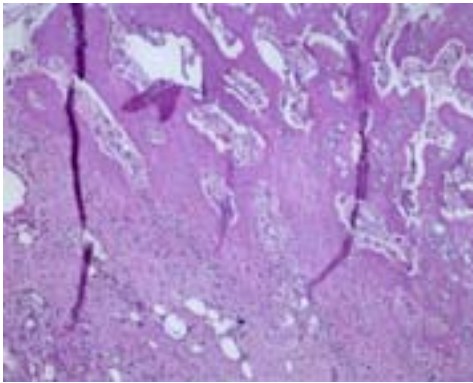


Рис. 12. Формирование созревающего хряща в месте контакта кости и протеза у опытных кроликов. (Гематоксилинэозин, $\times 200$).

Fig. 12. Formation of maturing cartilage at the site of contact of the bone and prosthesis in experienced rabbits. (Hematoxiliueosin, $\times 200$)

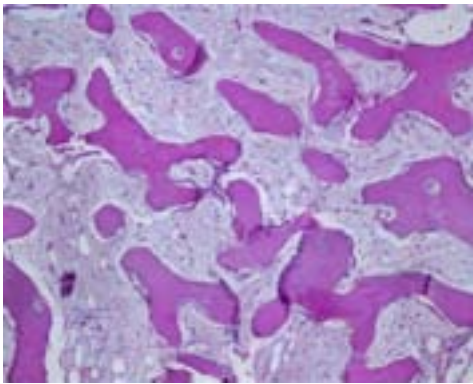


Рис. 13. Формирование костных балок у опытных кроликов в местах проникновения кости в поры имплантата. (Гематоксилинэозин, $\times 200$).

Fig. 13. Formation of bone beams in experienced rabbits in the places of bone penetration into the pores of the implant. (Hematoxiliueosin, $\times 200$).

Выводы

1. С использованием дисперсных порошков методом твердофазного спекания получены микропористые керамические образцы в системе $ZrO_2 - Al_2O_3$.

2. Костная ткань кролика инертно воспринимает установку металлокерамического имплантата.

3. В процессе восстановления биомеханических свойств голени костная ткань использует имплантат путём проникновения в его поры сначала коллагена, затем хрящевой, а после этого к 60 дню опыта и костной ткани.

Исследование проводилось после одобрения независимым этическим комитетом УНИИФ МЗ РФ (протокол № 2 от 8. 02. 2018). Работа выполнена согласно темам НИОКР УНИИФ Минздрава РФ № 114032140001 и 01201352042 ИИФ УО РАН, авторы благодарят Центр коллективного пользования ИИФ УО РАН за оказанную помощь в проведении эксперимента

ЛИТЕРАТУРА

1. Отмахов В.И., Абакумова Е.П. (Адамова Е.П.). Материаловедческий подход при разработке методик прямого АЭА нанокерамики на основе ZrO_2 и Al_2O_3 / VII конференция «Аналитика Сибири и Дальнего Востока». Тезисы докладов. Новосибирск, 2004. т. 2. С. 49.
2. Отмахов В.И., Абакумова Е.П. (Адамова Е.П.), Кульков С.Н., Марьянов Б.М. Материаловедческий подход к разработке прямого атомно-эмиссионного анализа корундовой нанокерамики // Огнеупоры и техническая керамика, 2004. № 4. С. 39–45.
3. Самошкин И.Б., Слесаренко Н.А. Реконструктивно-восстановительная хирургия опорно-двигательного аппарата у собак / Москва, 2008.- 198 с.
4. Матузин С.А., Рожанский С.А., Шангин А.С., Долгов А.Р. Современные технологии хирургического лечения травм груднопоясничного отдела позвоночника // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.- 2007. №4.-56-57с

REFERENCES

1. Otmakhov V.I., Abakumova E.P. (Adamova E.P.). Material science approach in the development of methods for direct AEA nanoceramics based on ZrO_2 and Al_2O_3 , VII Conference «Analytics of Siberia and the Far East.» Theses of reports. Novosibirsk, 2004. t.2.S.49. (in Russ)
2. Otmakhov V.I., Abakumova E.P. (Adamova E.P.), Kulkov S.N., Maryanov B.M. Material science approach to the development of direct atomic emission analysis of corundum nanoceramics, Refractories and technical ceramics, 2004. № 4. P. 39–45. (in Russ)
3. Samoshkin IB, Slesarenko N.A. Reconstructive surgery of the musculoskeletal system in dogs, Moscow, 2008.-198с. (in Russ)
4. Matuzin S.A., Rozhansky S.A., Shangin A.S., Dolgov A.R. Modern technologies of surgical treatment of injuries of the thoracolumbar spine, Bulletin of the SSC of RAMS-2007.-№4.-56-57с (in Russ)

Авторы

Котомцев Вячеслав Владимирович
Институт иммунологии и физиологии УО РАН
Доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник
Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106
2134012@gmail.com

Медвинский Игорь Давыдович
Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии - филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России
Доктор медицинских наук, зам. директора по научным вопросам
Российская Федерация, 620039, г. Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50
urniif@urniif.ru

Бердников Роман Борисович
Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии - филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России
Кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением
Российская Федерация, 620039, г. Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50
urniif@urniif.ru

Савельев Александр Владимирович
Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии - филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России
Кандидат медицинских наук, зав. лаборатории лучевой диагностики
Российская Федерация, 620039, г. Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50
urniif@urniif.ru

Authors

Vyacheslav V. Kotomtsev
Institute of Immunology and Physiology of UO RAS
Dr. Sci. (Biological), Professor, Leading Researcher
Russian Federation, 620049, Yekaterinburg, Pervomayskaya str., 106
2134012@gmail.com

Igor D. Medvinsky
Ural Research Institute of Phthiopulmonology - a branch of fsbi «NMITS FPI» of the Ministry of health of Russia
Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Affairs
Russian Federation, 620039, Yekaterinburg, 22-th party Congress, 50
urniif@urniif.ru

Roman B. Berdnikov
Ural Research Institute of Phthiopulmonology - a branch of fsbi «NMITS FPI» of the Ministry of health of Russia
Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department
Russian Federation, 620039, Yekaterinburg, 22-th party Congress, 50
urniif@urniif.ru

Alexander V. Savelyev
Ural Research Institute of Phthiopulmonology - a branch of fsbi «NMITS FPI» of the Ministry of health of Russia
Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Radiation Diagnostics
Russian Federation, 620039, Yekaterinburg, 22-th party Congress, 50
urniif@urniif.ru