Выживаемость чрескожных имплантатов в условиях различной механической нагрузки на кость

А.А. Еманов, Е.Н. Горбач, М.В. Стогов, В.П. Кузнецов, А.Н. Дьячков

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. акад. Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия

Survival of percutaneous implants under various mechanical loading to the bone

A.A. Emanov, E.N. Gorbach, M.V. Stogov, V.P. Kuznetsov, A.N. Diachkov

Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation

Цель. Изучение процессов костеобразования и выживаемости чрескожных имплантатов в условиях разной внешней компрессионной нагрузки на кость. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 30 кроликах-самцах породы шиншилла. Животным проводили ампутацию большеберцовой кости на границе верхней трети и вводили имплантат, дистальная часть которого выводилась наружу. Затем на имплантат устанавливали компрессионное устройство, на которое через сутки после операции подавали нагрузку на кость. Использовали пять значений компрессионной нагрузки, соответственно этому животные были разбиты на 5 групп по 6 животных в каждой. Компрессионное устройство с постоянно поддерживаемой нагрузкой находилось на конечности в течение 6 недель после установки. **Результаты.** Обнаружено, что у животных групп 1 и 2 случаев выпадения имплантатов в течение всего периода наблюдения зафиксировано не было. У одного животного группы 3 через 56 дней после имплантации зафиксировано выпадение имплантата из кости. У двух животных группы 4 и четырех животных группы 5 после снятия компрессионного устройства на 3–4 сутки зафиксировано выпадение имплантата из кости. Показано, что эффект лучшей остеоинтеграции у животных групп 1 и 2 достигается за счет активного ангиогенеза в периимплантационной зоне. **Заключение.** Таким образом, нагрузки на кость более 105260 Н/м² приводят к снижению остеоинтеграции имплантата, тогда как нагрузки меньшей интенсивности способствуют усилению процесса остеоинтеграции.

Ключевые слова: имплантат, выживаемость, остеоинтеграция

Objective The purpose of the study was to explore bone formation processes and survival of percutaneous implants under various external compression of the bone. **Material and methods** 30 chinchilla male rabbits were used in the study. Tibia of the species was amputated at the upper third and an implant was surgically implanted with the distal part extending through the skin. A compression device was attached to the implant and loading provided to the bone next day after surgery. Five magnitudes of compression loading were used for animals subdivided into 5 groups comprising 6 species in each of the groups. Compression device with constantly maintained loading was attached to the limb during 6 weeks. **Results** Animals of groups I and II showed no case of the implant falling out throughout the whole period of observation. An implant fell out of the bone in one species of Group III after 56-day implantation, two and four species of Groups IV and V, correspondingly, 3 to 4 days after removal of compression device. Osseointegration was shown to improve in species of Groups I and II due to active angiogenesis in peri-implantation area. **Conclusion** Therefore loads of greater than 105260 H/m² applied to the bone result in decreased implant osseointegration whereas less intensive loading tends to improve osseointegration.

Keywords: implant, survival, osseointegration

В настоящее время в направлении регенеративной медицины ведется значительное число исследований в части фундаментального обоснования технологий применения разнообразных по дизайну металлических имплантатов для задач ортопедии и протезирования [1, 2]. Основной проблемой развития данной тематики остается обеспечение приживаемости (стабильности) таких имплантатов, т.к. нестабильность металлических имплантатов является основным осложнением при лечении патологий, требующих их вживления в кость (эндопротезирование крупных суставов, замещение дефектов, переломы и др.) [3, 4].

Проблема нестабильности имплантируемых металлических изделий оказалась серьезной и для пациентов, у которых применяют технологии остеоинтеграции с целью протезирования конечностей после ампутаций [5-7].

Имеется ряд работ, в которых показано, что процесс остеоинтеграции чрескожных имплантатов зависит от множества условий: от особенностей его геометрии, рельефности, топологии; от способа формирования рельефа поверхности; от силы механического воздействия, оказываемого самим имплантатом на кость [8-10].

По нашему мнению, ведущим фактором нестабильности металлических чрескожных протезов может являться нагрузка на имплантат, которая в зависимости от интенсивности может приводить как к развитию остеолиза на границе кость-имплантат, так и стимулировать на его поверхности процессы остеоинтеграции.

Цель исследования – изучение процессов костеобразования и выживаемости чрескожных имплантатов в условиях разной внешней компрессионной нагрузки на кость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 кроликах-самцах породы шиншилла в возрасте от 6 до 10 месяцев, средний вес $3,4 \pm 0,2$ кг. Животные поступали из питомника ОАО «Синтез» (Курган). Микробиологический статус – конвенциональные животные.

В условиях операционной одним оператором всем

животным произведена ампутация большеберцовой кости на границе верхней трети и введен имплантат (патент на полезную модель № 152558), дистальная часть которого выводилась наружу (рис. 1, а). Далее на имплантат устанавливалось компрессионное авторское устройство (рис. 1, б).

Рис. 1. Рентгенограммы тазовой конечности кролика после операции: имплантат в большеберцовой кости (а) с компрессионным устройством (б)

Через сутки после операции с помощью устройства на имплантат подавали нагрузку. Использовали пять значений компрессионной нагрузки: 52630 Н/м², 105260 Н/м², 157890 Н/м², 210520 Н/м², 263150 Н/м². Соответственно этому животные были разбиты на 5 экспериментальных групп по 6 животных в каждой. Компрессионное устройство с постоянно поддерживаемой нагрузкой находилось на конечности в течение 6 недель после установки.

Для мониторинга стабильности имплантата всем животным ежедневно выполняли клиническую пробу покачивания дистального конца имплантата, оценивали характер приступания животных на конечность, общую подвижность, длительность периода после имплантации до появления признаков расшатывания. Раз в две недели проводили рентгенографию области имплантации.

Через сутки после имплантации для неинвазивной оценки стабильности имплантата оценивали его демпфирующую способность с помощью беспроводного портативного устройства Периотест-М (Германия). Исследование выполняли один раз в два дня.

При появлении признаков расшатывания имплантата (на основании клинко-рентгенологических данных и данных биомеханических исследований) животных, вне зависимости от того, в какую группу исследования они входили, выводили из эксперимента. Максимальный период наблюдения животных составил 26 недель (согласно ГОСТ ISO 10993-6-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации»). В случае, если за этот период у животных признаков нестабильности не отмечалось, его выводили из эксперимента по окончании 26 недель после имплантации.

Период после имплантации до появления признаков нестабильности был оценен как «выживаемость» (в сутках) имплантатов.

После эвтаназии извлеченный костно-имплантационный блок фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, затем распиливали в продольном направлении так, чтобы в одном из фрагментов оставался интегрированный имплантат. Распил с имплантатом дегидратировали и заливали в камфен.

После его возгонки просушивали на воздухе и исследовали методами сканирующей микроскопии и электронно-зондового микроанализа. При помощи рентгеновского электронно-зондового микроанализатора «INKA Energy 200» (Oxford Instrumets Analytical) определяли локализацию и концентрацию остеотропных элементов (кальция и фосфора) в тканевом субстрате, адгезированном на поверхности имплантатов. Исследования методом сканирующей электронной микроскопии проводили при помощи сканирующего электронного микроскопа «JSM-840» («JEOL», Япония).

Вторую половину костно-имплантационного блока декальцинировали и заливали в парафин. На санном микротоме («Reichard», Германия) готовили гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином и по Массону, а также проводили гистохимическое окрашивание с использованием поликлональных антител против остеопонтина (протокол и реактивы фирмы «Abcam», Германия).

Для проведения исследований гистоструктурного состояния тканей в костно-имплантационном блоке методом световой микроскопии использовали стереомикроскоп AxioScope A1 и цифровую камеру AxioCam ICc 5 в комплекте с программным обеспечением Zen blue («Carl Zeiss MicroImaging GmbH», Германия).

В ходе исследования животные содержались в виварии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. Кроликов содержали в клетках без полок, по одному животному. Все клетки были оборудованы емкостями для корма и воды. В качестве подстилки использовали опилки нехвойных пород деревьев. Клетки подвергали ежедневной влажной уборке. Корм выдавался животным один раз в день, чистая стерильная питьевая вода – без ограничений. Перед поступлением в эксперимент животные проходили карантин в течение 21 дня. Содержание животных регламентировалось СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»; в соответствии с ГОСТом 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур»; ГОСТом 33216-2014 «Руководство

по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

На проведение исследования получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические данные. Наблюдение за животными после проведения имплантации показало, что клиническое состояние у кроликов всех групп было удовлетворительным. Опорная функция конечности, как правило, восстанавливалась на 4–5-е сутки после операции и присутствовала у всех животных на всем протяжении наблюдения. У четырех кроликов (по одному в группе 1, 3, 4, 5) было отмечено воспаление мягких тканей вокруг спиц, которое купировалось обработками антисептическими средствами.

У животных групп 1 и 2 случаев выпадения имплантатов в течение всего периода наблюдения зафиксировано не было (рис. 2, а). У одного животного группы 3 через 56 дней после имплантации зафиксировано выпадение имплантата из кости (рис. 2, б). У двух животных группы 4 и четырех животных группы 5 после снятия компрессионного устройства на 3–4 сутки (45–46-е сутки после имплантации) зафиксировано выпадение имплантата из кости с аналогичной рентгенологической картиной.

Сводные данные о выживаемости имплантатов у

животных, прошедших всю программу исследования, представлены в таблице 1.

Биомеханические исследования. Данные по оценке стабильности имплантата представлены в таблице 2. К 6-й неделе имплантации обнаруживали повышенную нестабильность у животных группы 5. К 12-й неделе у кроликов групп 1–3 демпфирующая способность имплантата находилась у нулевых значений, что свидетельствовало о высокой степени его интеграции с костной тканью. У группы 4 демпфирующие показатели были чуть ниже, что соответствует средней степени интеграции на интерфейсе «кость-имплантат».

Гистологические исследования. Через 26 недель имплантации металлоконструкции в костномозговой канал большеберцовой кости у животных со стабильным имплантом между ним и компактной пластинкой отмечено формирование трабекулярной кости средней структуры, соединяющей внутреннюю поверхность компактного слоя и поверхность внедренного в кость имплантата (рис. 3, а, в, д).

Рис. 2. Рентгенограммы голени кроликов: а – на 84-е сутки после операции (группа 1); б – после выпадения имплантата

Таблица 1

Выживаемость (количество протезов/количество животных; частота выживаемости) имплантатов у кроликов, завершивших программу исследования

Группа	Сроки после имплантации				
	3 недели	6 недель	12 недель	20 недель	26 недель
Группа 1	6/6; 1,0	6/6; 1,0	6/6; 1,0	6/6; 1,0	6/6; 1,0
Группа 2	6/6; 1,0	6/6; 1,0	6/6; 1,0	6/6; 1,0	6/6; 1,0
Группа 3	6/6; 1,0	6/6; 1,0	5/6; 0,83	5/6; 0,83	5/6; 0,83
Группа 4	6/6; 1,0	6/6; 1,0	4/6; 0,67	4/6; 0,67	4/6; 0,67
Группа 5	6/6; 1,0	6/6; 1,0	2/6; 0,33	2/6; 0,33	2/6; 0,33

Таблица 2

Динамика демпфирующей способности имплантата (усл. ед.) у кроликов, завершивших программу исследования (среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение)

Группы	Сроки после имплантации				
	3 недели	6 недель	12 недель	20 недель	26 недель
Группа 1	22,1 $\pm$ 2,3	12,1 $\pm$ 2,1	- 2,8 $\pm$ 0,4	- 3,8 $\pm$ 1,2	- 6,2 $\pm$ 2,1
Группа 2	24,4 $\pm$ 4,1	15,3 $\pm$ 2,7	- 1,6 $\pm$ 0,3	- 3,2 $\pm$ 0,6	- 5,4 $\pm$ 1,2
Группа 3	28,2 $\pm$ 1,1	22,3 $\pm$ 1,4	1,6 $\pm$ 0,7	0,3 $\pm$ 0,3	- 1,4 $\pm$ 1,5
Группа 4	27,4 $\pm$ 2,2	23,5 $\pm$ 1,3	3,3 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,5
Группа 5	35,6 $\pm$ 4,2	29,2 $\pm$ 1,4	5,3 $\pm$ 1,2	0,5 $\pm$ 0,4	- 1,1 $\pm$ 0,7

Рис. 3. Формирование блока «кость-имплантат» через 26 недель эксперимента. Группа 1: а – распиленный большеберцовый позвонок кролика с внедренным имплантатом; б – компактная пластинка с расширенными гаверсовыми просветами в дистальной части культи. Окраска по Массону. Ув. 200×; в – микрофото тканевых компонентов, формирующихся в зоне между компактной пластинкой и имплантатом в дистальной части культи. Окраска та же. Ув. 200×; г – компактная пластинка с расширенными гаверсовыми просветами в средней части культи. Окраска та же. Ув. 200×; д – микрофото тканевых компонентов, формирующихся в зоне между компактной пластинкой и имплантатом в средней части культи. Окраска та же. Ув. 200×; е – микрофото тканевых компонентов, формирующихся в зоне между компактной пластинкой и имплантатом в проксимальной части культи. Окраска та же. Ув. 200×; ж – карта распределения Са (красный) и Р (зеленый) в тканевом субстрате, адгезированном на поверхности средней части имплантата (Ti – синий). Ув. 800×; з – карта распределения Са (красный) и Р (зеленый) в тканевом субстрате, адгезированном на поверхности проксимальной части имплантата (Ti – синий). Ув. 140×; и – костный матрикс и микрососуды на поверхности средней части имплантата. СЭМ. Ув. 300×

В дистальной и средней областях костно-имплантационного блока в межтрабекулярных промежутках обнаруживалась рыхлая волокнистая соединительная ткань с очагами гемопоэза (рис. 3, в) и красный костный мозг. В проксимальной части – красно-желтый и желтый костный мозг (рис. 3, е). Компактная пластинка имела строение, приближенное к типическому (рис. 3, г). Наличие признаков воспаления вокруг имплантата у большинства животных не наблюдалось. На резьбовых ребрах и в зонах резьбовых углублений имплантата у всех животных обнаруживали гомогенно распределенный тканевый субстрат, при исследовании которого методом рентгеновского электронно-зондового микроанализа выявлено наличие Са и Р (рис. 3, ж, з).

При постановке иммуногистохимической реакции с применением поликлональных антител против остеопонтина выявлено, что признаки остеогенеза более выражены в дистальной части костно-имплантационных блоков животных группы 1, где выявлялось больше клеток с экспрессией остеопонтина (рис. 4).

Наряду с остеогенезом в группе со стабильными имплантатами обнаруживалась и более выраженная компактизация периостально- и эндостальнообразованной

костной ткани, где процессы остеокластической резорбции сочетались с интенсивным остео- и ангиогенезом (рис. 5). Данные процессы, по нашему мнению, вызваны компрессионным воздействием. Компрессионные усилия также способствовали смещению частиц имплантата с его поверхности и их миграции в ткани (рис. 5, в).

Рис. 4. Экспрессия остеопонтина в компактной пластинке дистальной части культи через 26 недель эксперимента. Группа 1. Иммуногистохимическая реакция с поликлональными антителами против остеопонтина. Ув. 400×

На поверхности сосудов, адгезированных на имплантате, и в клетках, расположенных периваскулярно, отмечено наличие остеотропных элементов (рис. 6), что свидетельствовало о дифференцировке мультипотентных периваскулярных клеток в данных условиях по остеогенному пути.

В случаях выпадения имплантата компактная пластинка подвергалась остеопорозным изменением на всем протяжении (рис. 7). Имплантационные кон-

струкции слабо удерживались внутри кости. На их поверхности обнаруживались лишь мозаично расположенные участки с признаками адгезии тканевого компонента со слабыми признаками минерализации, о чем свидетельствуют карты распределения Са и Р в тканевом субстрате. В пространстве между имплантатом и компактной пластинкой обнаруживался жировой костный мозг с элементами кроветворения и очагами воспалительного инфильтрата и фиброза.

Рис. 5. Костная ткань в различных участках костно-имплантационного блока через 26 недель эксперимента. Группа 1: а – периостальнообразованная костная ткань в дистальной части костно-имплантационного блока; б – костная ткань в зоне между компактной пластинкой и имплантатом в срединной части культи; в – в зоне между компактной пластинкой и имплантатом в дистальной части культи. Видны частицы титанового порошка. Окраска: а, б – по Ван Гизону, в – по Массону. Увеличение: а, б, в – 200×

Рис. 6. Микрососуд капиллярного типа в тканевом матриксе на поверхности имплантата в срединной части через 26 недель эксперимента. Группа 1: а – электронное изображение. СЭМ; б – карта распределения Са (красный) и Р (зеленый) в тканевом субстрате, адгезированном на поверхности срединной части имплантата (Ti – синий). Увеличение 650×

Рис. 7. Структурные изменения тканевых компонентов костного ложа и поверхности имплантируемой конструкции через 45 суток имплантации. Группа 5: а – гистотоподобная распила культи большеберцовой кости кролика. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1,5×; б – распила большеберцовой культи. Макропрепарат. Ув. 200×; в – микрофото тканевых компонентов, формирующихся в зоне между компактной пластинкой и имплантатом. Окраска та же. Ув. 200×; г – макропрепараты вынутого имплантата и распила костного ложа; д – электронное изображение дистальной части костно-имплантационного блока. СЭМ. Ув. 20×; е – карта распределения Са (красный) и Р (зеленый) в блоке «кость-имплантат». Ti – синий. Ув. 20×

ОБСУЖДЕНИЕ

Для обобщения данных в исследуемых группах мы рассчитали среднее значение выживаемости имплантатов в сутках (расчет среднего здесь не совсем корректен, но является достаточно наглядным): для групп 1 и 2 – 182 суток; группа 3 – 161 сутки; группа 4 – 137 суток; группа 5 – 91 сутки.

Полученные результаты показывают, что различные величины компрессионных нагрузок, подаваемых на кость, по-разному влияют на процесс остеоинтеграции чрескожных имплантатов. Нами, в частности, обнаружены примерные значения нагрузок, которые оказывают положительное (или как минимум не отрицательное) значение на остеоинтеграцию таких имплантатов. Эти значения лежат в пределах 52630-105260 Н/м². Как показывает проведенное исследование, значения компрессии выше 105260 Н/м² уже приводят к выпадению имплантата в сроки до 26 недель. При максимальной использованной компрессионной нагрузке (263150 Н/м²) в большинстве наблюдений остеоинтеграции практически не было (имплантат выпадал практически сразу после снятия нагрузочного устройства).

Гистологическое исследование демонстрирует, что применение компрессионных усилий в 52630 Н/м², 105260 Н/м² (группа 1 и 2) способствует предотвращению порозных изменений в компактной

пластинке и усилению эффекта остеоинтеграции имплантируемой титановой конструкции. Эффект достигается за счет более активного ангиогенеза в периимплантационной зоне, что увеличивает приток малодифференцированных клеточных элементов, большинство из которых в условиях механического воздействия обозначенной силы дифференцируется по остеогенному пути.

Данное исследование позволяет полагать, что одним из условий для успешной остеоинтеграции чрескожных имплантатов является их компрессия в определенных границах. Очевидно, что количественные значения полученных границ компрессионных нагрузок являются приблизительными в силу незначительного объема выборок и небольшого числа примененных значений нагрузок. Однако, учитывая то, что использованная в данной работе экспериментальная модель не имеет описанных в литературе аналогов, полученные данные могут служить отправными характеристиками компрессии в дальнейших исследованиях в этом направлении (как экспериментального, так и клинического плана). Уникальность использованной модели не позволяет и соотнести сроки выживаемости имплантатов, полученных в нашем эксперименте, с имеющимися клиническими данными [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненного исследования позволяют предполагать, что существует зависимость между силой компрессионных нагрузок, подаваемых через имплантат на кость, и степенью остеоинтеграции. На-

грузки на кость в пределах более 105260 Н/м² приводят к снижению остеоинтеграции имплантата, тогда как нагрузки меньшей интенсивности способствуют усилению процесса остеоинтеграции.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Курганской области в рамках научного проекта № 17-44-450539.

ЛИТЕРАТУРА

1. Challenges and perspectives in the use of additive technologies for making customized implants for traumatology and orthopedics / A.V. Gubin, V.P. Kuznetsov, D.Y. Borzunov, A.A. Koryukov, A.V. Reznik, A.Y. Chevardin // *Biomedical Engineering*. 2016. Vol. 50, No 4. P. 285-289. DOI: 10.1007/s10527-016-9639-6.
2. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions / A. Oryan, S. Alidadi, A. Moshiri, N. Maffulli // *J. Orthop. Surg. Res.* 2014. Vol. 9, No 1. P. 18. DOI: 10.1186/1749-799X-9-18.
3. Данные регистра эндопротезирования коленного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2011-2013 годы / Н.Н. Корнилов, Т.А. Куляба, А.С. Филь, Ю.В. Муравьева // *Травматология и ортопедия России*. 2015. № 1 (75). С. 136-151.
4. Слободской А.Б., Осинцев Е.Ю., Лежнев А.Г. Осложнения после эндопротезирования тазобедренного сустава // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2011. № 3. С. 59-63.
5. Safety of Osseointegrated Implants for Transfemoral Amputees: A Two-Center Prospective Cohort Study / M. Al Muderis, A. Khemka, S.J. Lord, H. van de Meent, J.P. Frölke // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2016. Vol. 98, No 11. P. 900-909. DOI: 10.2106/JBJS.15.00808.
6. Radiographic evaluation of bone adaptation adjacent to percutaneous osseointegrated prostheses in a sheep model / S. Jeyapalina, J.P. Beck, K.N. Bachus, O. Chalayon, R.D. Bloebaum // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014. Vol. 472, No 10. P. 2966-2977. DOI: 10.1007/s11999-014-3523-z.
7. Osseointegrated titanium implants for limb prostheses attachments: infectious complications / J. Tillander, K. Hagberg, L. Hagberg, R. Brånemark // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2010. Vol. 468, No 10. P. 2781-2788. DOI: 10.1007/s11999-010-1370-0.
8. Hagberg K., Hansson E., Brånemark R. Outcome of percutaneous osseointegrated prostheses for patients with unilateral transfemoral amputation at two-year follow-up // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2014. Vol. 95, No 11. P. 2120-2127. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.07.009.
9. Tsikandylakis G., Berlin Ö., Brånemark R. Implant survival, adverse events, and bone remodeling of osseointegrated percutaneous implants for transhumeral amputees // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014. Vol. 472, No 10. P. 2947-2956. DOI: 10.1007/s11999-014-3695-6.
10. External mechanical microstimuli modulate the osseointegration of titanium implants in rat tibiae / G. Zacchetti, A. Wiskott, J. Cugnoni, J. Botsis, P. Ammann // *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. P. 234093. DOI: 10.1155/2013/234093.

REFERENCES

1. Gubin A.V., Kuznetsov V.P., Borzunov D.Y., Koryukov A.A., Reznik A.V., Chevardin A.Y. Challenges and perspectives in the use of additive technologies for making customized implants for traumatology and orthopedics. *Biomedical Engineering*, 2016, vol. 50, no. 4, pp. 285-289. DOI: 10.1007/s10527-016-9639-6.
2. Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J. Orthop. Surg. Res.*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 18. DOI: 10.1186/1749-799X-9-18.
3. Kornilov N.N., Kuliaba T.A., Fil A.S., Muraveva Iu.V. Dannye registra endoprotezirovaniia kolennogo sustava rniito im. R.R. Vredena za 2011-2013 gody [Data of the Knee Arthroplasty Registry of Russian Vreden Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics for 2011-2013]. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*, 2015, no. 1 (75), pp. 136-151. (in Russian)

4. Slobodskoi A.B., Osintsev E.Iu., Lezhnev A.G. Oslozheniia posle endoprotezirovaniia tazobedrennogo sustava [Complications after the hip arthroplasty]. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii im. N.N. Priorova*, 2011, no. 3, pp. 59-63. (in Russian)
5. Al Muderis M., Khemka A., Lord S.J., Van de Meent H., Frölke J.P. Safety of Osseointegrated Implants for Transfemoral Amputees: A Two-Center Prospective Cohort Study. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2016, vol. 98, no. 11, pp. 900-909. DOI: 10.2106/JBJS.15.00808.
6. Jeyapalina S., Beck J.P., Bachus K.N., Chalayan O., Bloebaum R.D. Radiographic evaluation of bone adaptation adjacent to percutaneous osseointegrated prostheses in a sheep model. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2014, vol. 472, no. 10, pp. 2966-2977. DOI: 10.1007/s11999-014-3523-z.
7. Tillander J., Hagberg K., Hagberg L., Brånemark R. Osseointegrated titanium implants for limb prostheses attachments: infectious complications. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2010, vol. 468, no. 10, pp. 2781-2788. DOI: 10.1007/s11999-010-1370-0.
8. Hagberg K., Hansson E., Brånemark R. Outcome of percutaneous osseointegrated prostheses for patients with unilateral transfemoral amputation at two-year follow-up. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2014, vol. 95, no. 11, pp. 2120-2127. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.07.009.
9. Tsikandylakis G., Berlin Ö., Brånemark R. Implant survival, adverse events, and bone remodeling of osseointegrated percutaneous implants for transhumeral amputees. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2014, vol. 472, no. 10, pp. 2947-2956. DOI: 10.1007/s11999-014-3695-6.
10. Zaccetti G., Wiskott A., Cugnoni J., Botsis J., Ammann P. External mechanical microstimuli modulate the osseointegration of titanium implants in rat tibiae. *Biomed. Res. Int.*, 2013, vol. 2013, pp. 234093. DOI: 10.1155/2013/234093.

Рукопись поступила 06.09.2018

Сведения об авторах:

1. Еманов Андрей Александрович, к. в. н.,
ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава
России, г. Курган, Россия
2. Горбач Елена Николаевна, к. б. н.,
ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава
России, г. Курган, Россия,
Email: gorbach.e@mail.ru
3. Стогов Максим Валерьевич, д. б. н.,
ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава
России, г. Курган, Россия,
Email: stogo_off@list.ru
4. Кузнецов Виктор Павлович,
ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава
России, г. Курган, Россия
5. Дьячков Александр Николаевич, д. м. н., профессор,
ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава
России, г. Курган, Россия

Information about the authors:

1. Andrey A. Emanov, Ph.D. of Veterinary Sciences,
Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and
Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation
2. Elena N. Gorbach, Ph.D. of Biological Sciences,
Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and
Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation,
Email: gorbach.e@mail.ru
3. Maksim V. Stogov, Doc. of Biological Sciences,
Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and
Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation,
Email: stogo_off@list.ru
4. Viktor P. Kuznetsov,
Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and
Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation
5. Alexander N. Diachkov, M.D., Ph.D., Professor,
Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and
Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation