

**ИМПЛАНТАТЫ НА ОСНОВЕ ТАНТАЛА:  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ***Д.С. Горбатюк\**, *С.В. Колесов*, *М.Л. Сажнев*, *В.С. Переверзев*, *А.И. Казьмин*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»  
Минздрава России, Москва, РФ

*В аналитическом обзоре предпринята попытка обобщения данных по эффективности имплантатов (в том числе компонентов эндопротезов) на основе тантала, характеризующегося остеоиндуктивными свойствами. В настоящее время имеются сведения как об экспериментальных (с использованием животных), так и клинических результатах применения таких имплантатов. Установлено, что танталовое покрытие имплантатов, особенно обработанное щелочными растворами при производстве, обладает выраженными остеоиндуктивными свойствами; в случае наличия дополнительно гидроксиапатитного либо октакальцийфосфатного покрытия последние играют роль своеобразных «центров костеобразования», вокруг которых химически происходит рост минерального матрикса будущей кости, подвергающегося затем ремоделированию. Также показано, что имплантаты на основе тантала, имеющие пористое строение, способны к остеоинтеграции и биологической фиксации с ростом новой костной ткани в порах и трабекулах имплантатов, при этом на границе «кость–имплантат» не выявляются фибротические изменения. Получены гистологические и биохимические данные, подтверждающие эффективность костеобразования на таких имплантатах. Дополнительного изучения, несмотря на некоторые обнадеживающие результаты, требует вопрос о рамках клинического применения таких имплантатов у пациентов старших возрастных групп.*

Ключевые слова: тантал, имплантат, пористость, остеогенез, граница кость–имплантат

Конфликт интересов: не заявлен

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки

**Для цитирования:** Горбатюк Д.С., Колесов С.В., Сажнев М.Л., Переверзев В.С., Казьмин А.И. Имплантаты на основе тантала: экспериментальные и клинические аспекты применения. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2018; 2: 71–83. <https://doi.org/10.32414/0869-8678-2018-2-71-83>

**TANTALUM BASED IMPLANTS: EXPERIMENTAL AND CLINICAL ASPECTS OF APPLICATION***D.S. Gorbatyuk\**, *S.V. Kolesov*, *M.L. Sazhnev*, *V.S. Pereverzev*, *A.I. Kaz'min*

N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia

*The review tries to generalize the data on the efficacy of tantalum based implants' (including the components of endoprostheses). At present the information on both experimental (on animals) and clinical results of such implants application is available. It is stated that tantalum coating, especially the one treated with alkaline solutions in their production, possesses marked osteoinductive properties. In presence of additional hydroxyapatite or octacalcium phosphate coatings the latter play the role of peculiar "centers of osteogenesis" around which the chemical growth of the future bone mineral matrix takes place that is subjected to remodeling subsequently. It is also shown that tantalum based porous implants are capable of osteointegration and biological fixation with growth of new bony tissue in the pores and trabeculae of the implant and no fibrotic changes at bone-implant interface are detected. Histologic and biochemical data confirm the efficacy of osteogenesis on such implants. Despite certain encouraging results the clinical use of such implants in patients of older age groups requires an additional study.*

Key words: tantalum, implant, porosity, osteogenesis, bone-implant interface

Conflict of interest: the authors state no conflict of interest

Funding: the study was performed with no external funding

**For citation:** Gorbatyuk D.S., Kolesov S.V., Sazhnev M.L., Pereverzev V.S., Kaz'min A.I. Tantalum Based Implants: Experimental and Clinical Aspects of Application. N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopaedics. 2018; 2: 71–83 (in Russian). <https://doi.org/10.32414/0869-8678-2018-2-71-83>

**Введение.** За последние 20 лет разработано множество материалов для эндопротезирования и погружного остеосинтеза, среди них особое место занимают пористые материалы, потенциально лучше фиксирующиеся в кости [1–3]. Среди последних — титановые и кобальтохромовые сплавы, покрытия из металлического волокна либо полученные методом плазменного напыления [4–11]. Вопросы разработки таких имплантатов тем более важны, что другие стратегии хирургического ле-

чения, а именно использование ауто- и аллокости, имеют ряд недостатков [12]:

- наличие донорской зоны для забора и осложнения в данной области, к которым можно отнести болевой синдром, гнойно-воспалительные осложнения, возможное повреждение нервных и сосудистых структур [13, 14];
- повышенный риск передачи инфекционных агентов от донора к реципиенту, ограничения применения аллокости по культурным причинам,

трудности в хранении трансплантатов и ограниченная их доступность [15, 16].

История разработки и изучения имплантатов на основе пористого тантала насчитывает более 50 лет. На протяжении этого срока в экспериментах как с использованием животных, так и с участием добровольцев [17–20] такие материалы использовались для изготовления электродов водителей ритма, имплантатов для краниопластики, клипс, эндопротезов тазобедренного сустава, материалов для восстановления целостности нервов, контрастного вещества различного рода для радиографических исследований [9, 17–27]. В ходе экспериментов была выявлена выдающаяся биосовместимость материалов на основе тантала, что, помимо других факторов, способствовало внедрению таких материалов в хирургическую [28, 29], а также стоматологическую и ортопедическую [9, 30] практику.

Имплантаты на основе пористого тантала — новое слово в материалах, используемых в травматологии и ортопедии. Данные имплантаты, как правило, представляют собой углеродную основу, на которую нанесено танталовое напыление [2, 31]. Такие имплантаты обладают целым рядом уникальных механических свойств [32–34], в первую очередь благодаря пористому строению (рис. 1). К ним относятся:

- низкий модуль эластичности, сходный с модулем эластичности субхондральной и губчатой кости, что позволяет более физиологично (с точки зрения биомеханики) распределить нагрузку на кость с имплантатом, а также минимизировать обусловленное имплантатом ухудшение качества формирующейся костной ткани;

- самый высокий коэффициент трения среди известных материалов, применяемых для изготовления имплантатов [35]. В частности, в ряде случаев возможно механическое удерживание имплантата в костной ткани даже без фиксации его винтами;

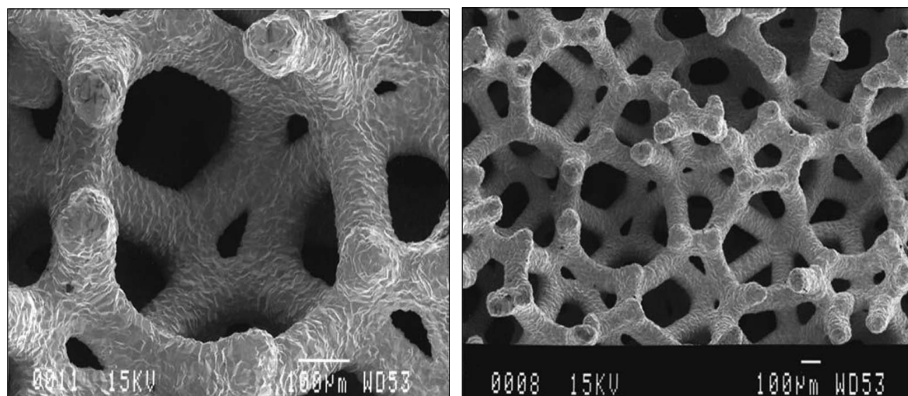
- за счет пористости материала возможно «врастание» биологических тканей (в рассматриваемых случаях — костной) в поры и трабекулы имплантата, что является своего рода биологической фиксацией и дополнительно служит стабильности имплантата либо эндопротеза в реципиентной кости [29, 36–40];

**Рис. 1.** Данные сканирующей электронной микроскопии пористого материала на основе тантала. Белая линия = 100 мкм.

Хорошо видны поры и трабекулы, потенциально способные служить основой для образования матрикса костной ткани и «срастания» кости и имплантата [4].

**Fig. 1.** Scanning electron microscopy data of a porous material based on tantalum. White line = 100 µm.

The pores and trabeculae are clearly visible, potentially capable of serving as the basis for the bone matrix formation and the fusion of the bone and implant [4].



- тантал как металл способен формировать защитный оксидный слой на своей поверхности, что дополнительно снижает риск коррозии, в том числе и в биологических средах [41].

На основании данных свойств можно предположить [42], что применение таких имплантатов должно сопровождаться хорошими, а в ряде случаев отличными клиническими результатами.

По мнению [42], более интересной (и, вероятно, более важной) является задача изучения процессов формирования костной ткани (включая гидроксиапатитный матрикс), протекающих на границе «кость–имплантат» как на краевой поверхности имплантата, так и в его глубине, что потенциально возможно за счет наличия пор в материале.

Применение имплантатов на основе пористого тантала описано при артропластике коленного сустава; пластике дефектов бедренной кости, в том числе последствий некроза (в силу различных причин) головки бедренной кости; при прочих операциях в реконструктивной ортопедии; при вертебрологических операциях [3, 42–47].

Целью написания данного обзора является обоснование и ответ на вопрос: «Является ли применение имплантатов либо эндопротезов из пористого тантала перспективным методом фиксации либо эндопротезирования?»

Был проведен анализ работ, опубликованных за период с 1999 г. по 2016 г. включительно. Поиск осуществляли с использованием библиографической базы данных MEDLINE. Поиск был ограничен статьями на английском, русском и немецком языках. Были использованы следующие ключевые слова: tantalum, bone-implant interface, prostheses and implants, porosity, osteogenesis. В обзор включали статьи, соответствовавшие следующим критериям:

- наличие сведений о клиническом применении имплантатов (включая компоненты эндопротезов суставов) на основе пористых материалов, содержащих тантал;

- минимальный срок проспективного наблюдения 2 нед;

- минимальное число пациентов, включенных в исследование, 13;

- наличие сведений о химических и биохимических механизмах и характеристиках процессов костеобразования в области таких имплантатов;

- наличие данных, полученных в экспериментах с использованием животных, с целью всестороннего освещения различных аспектов проблемы.

Всего среди 279 работ было отобрано 45 статей (по признаку соответствия краткого содержания (abstract) теме обзора, а также критериям поиска).

#### **Технические аспекты производства имплантатов на основе тантала**

Невозможно не остановиться на данном аспекте, так как различные технологии производства имплантатов могут определять клиническую успешность их приживления. Пористый тантал как материал биологически инертен [45], вследствие чего его «связывание» с костной тканью весьма ограничено. Когда речь идет об использовании металлических имплантатов, фактор прочного связывания их с костной тканью выходит на одно из первых мест по важности, особенно при ограниченной площади контакта, например при дефектах кости. При разработке биологически активных сплавов и соединений тантала было выявлено, что решением данной проблемы может стать гидроксиапатитовое покрытие на поверхности имплантатов [48], которое может быть получено методом плазменного напыления [49]. Однако в силу особенностей технологического процесса (кратковременный разогрев порошка гидроксиапатита до 10 000°C) гидроксиапатит частично деградирует химически, и полученное покрытие отличается от целевого, в том числе и по своей биологической активности. Клиническим результатом может стать «отслойка» такого имплантата от кости [50]. Вариантом нивелирования указанного недостатка является формирование гидроксиапатитного покрытия в щелочном растворе NaOH концентрацией 0,2–0,5 М. Данная технология [34, 51–53] не требует воздействия температур плазмы (не более 300°C), в результате химической реакции удается получить аморфную соль тантала. В опытах с искусственной (бесклеточной) внутренней средой человека (simulated body fluid, SBF), имеющей тот же ионный состав, что и плазма крови человека, было показано, что формирование новых кристаллов гидроксиапатита поверх вышеуказанного покрытия начинается в пределах одной недели [54, 55]. (Следует подчеркнуть, что данные кристаллы впоследствии станут своеобразным «связующим звеном» между матриксом кости и имплантатом). После своего появления такие кристаллы абсорбируют из окружающей жидкости ионы кальция и фосфатов, и результатом их роста является химическое связывание кости и имплантата. Похожие свойства показаны и для имплантатов на основе титана — на их поверхности также могут образовываться кристаллы гидроксиапатита при погружении имплантатов в искусственную внутреннюю среду (SBF). В противоположность этим данным нержавеющей (в том числе медицинская) сталь и кобальтохромовые сплавы такими свойствами не обладают [56].

С. Paganias и соавт. [42] отметили результаты другого исследования по сходной тематике [52], в рамках которого акцент был сделан на биомеханические и гистологические особенности области контакта кости и имплантата. В исследовании сравнивались свойства двух видов имплантатов: с гидроксиапатитным покрытием, полученным методом плазменного напыления, и обработанным щелочным раствором. При использовании последних плотные гидроксиапатитовые «связи» наблюдались уже спустя 16 нед, что при клиническом применении означало бы плотную фиксацию имплантата в кости. В то же время в группе имплантатов, не прошедших обработку щелочным раствором, таких явлений не наблюдалось. Гистологически в группе обработанных щелочным раствором имплантатов отмечался непосредственный контакт последних с костной тканью, тогда как вокруг «необработанных» имплантатов отмечалась выраженная зона фиброза без сращения с костью.

Таким образом, можно сделать вывод, что тантал обладает выраженными остеогенными и остеиндуктивными свойствами, в особенности танталовое покрытие, полученное путем обработки щелочными растворами.

#### **Химические аспекты костеобразования на поверхности танталовых имплантатов**

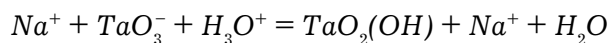
Е. Lewallen и соавт. [12] отмечены определенные особенности модификации поверхностей танталовых имплантатов, позволяющие добиться оптимального клинического результата. В частности, обращает на себя широкий спектр доступных физико-химических реагентов и методов: кислотно-щелочная и щелочно-кислотная обработка, обработка ионами фтора (в составе растворов фторидов либо плавиковой кислоты), перекисью водорода, анодирование и др. [57].

Установлено, что обработка кислотой, затем щелочью снижает механическую прочность имплантатов, в то время как процесс в обратной последовательности — нет [58]. Допустимо (с биохимической точки зрения) использовать целый ряд видов покрытия — фосфат кальция, гидроксиапатит, органическое стекло, полигликолевую кислоту, полимеры молочной кислоты и др. [59]. Все используемые для формирования покрытия материалы должны быть более химически активными, чем сам тантал, чтобы замедлить либо предотвратить процесс коррозии имплантата [16, 60, 61]. По данным [12, 62], формирование новой кости ускоряет не только подбор правильного покрытия имплантата, но и наполнение пор последнего белковым (пептидным) амфифильным матриксом с биологическими волокнами наноразмера.

С химической точки зрения процесс образования кристаллов гидроксиапатитов на поверхности имплантатов из пористого тантала можно разделить на несколько этапов.

1. В щелочном растворе на поверхности имплантата весьма быстро формируются гидрок-

сильные группы, при этом происходит реакция замещения ионов натрия на ионы водорода:



Следует отдельно отметить, что при воздействии высоких концентраций NaOH (5,0 М) [42] из-за переизбытка ионов натрия реакция не происходит и гидроксильные группы на поверхности имплантата не образуются [50].

2. Отрицательно заряженные гидроксильные группы на поверхности имплантата вступают во взаимодействие с катионами кальция  $Ca^{2+}$ , находящимися как в экспериментальной среде SBF, так и во внутренней среде организма. Результатом реакции является танталат кальция [42].

3. Танталат кальция взаимодействует с фосфатами, также находящимися в растворе, с образованием первых кристаллов гидроксиапатита. В дальнейшем они становятся центрами кристаллизации, создавая, таким образом, предпосылки для формирования и роста гидроксиапатитного матрикса между имплантатом и костью, при этом «нежелательная» фиброзная ткань не образуется [34].

Сходный эффект индуцирования образования гидроксиапатита был показан также и для групп Si-OH и Ti-OH, при этом «переходным звеном» (аналогом танталата кальция) являются соответственно силикат кальция и титанат кальция [63, 64]. Уже довольно давно было отмечено [33, 65], что данные группы в среде SBF несут отрицательный заряд, что ведет к селективному захвату ионов кальция (и, в свою очередь, к формированию и росту кристаллов гидроксиапатита).

Вместе с тем способность танталовых имплантатов формировать кристаллы гидроксиапатита на своей поверхности является не единственным свойством, достойным внимания. В одной из работ [66] был поставлен вопрос: «Каковы особенности остеоинтеграции танталовых имплантатов, уже (к моменту имплантации) несущих на себе гидроксиапатитное покрытие?» В экспериментальном исследовании изучались свойства цилиндрических имплантатов из пористого тантала, на поверхности которых имелось покрытие из смеси гидроксиапатита и карбонатов кальция, идентичное минеральному матриксу живой кости (bone-like carbonated apatite, ВСА), полученные с использованием сред SBF методом, аналогичным описанному выше. Толщина ВСА составляла 30 мкм. Цилиндрические имплантаты устанавливали в костную ткань бедренных костей лабораторных овец и удаляли вместе с блоком костной ткани по прошествии 6, 12 или 24 нед. Во всех случаях остеоинтеграция имплантатов была имеющимся гидроксиапатитным покрытием была успешнее, чем без него. Результатом стала лучшая фиксация имплантата в кости, что особенно важно в случаях, когда имплантат будет находиться под значительной статической либо динамической нагрузкой.

В более позднем исследовании [67] сообщается о результатах использования октакальций-

фосфата  $Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$  в качестве покрытия для имплантатов из пористого тантала. Авторами получены данные в пользу применения данного покрытия, так как выявленная остеоинтеграция оказалась намного качественнее, чем при применении смешанного покрытия ВСА из гидроксиапатита и карбоната кальция. Было обнаружено, что покрытый октакальцийфосфатом имплантат вызывал локальное костеобразование даже в тех случаях, когда его помещали в окружение мягких тканей (например, мышц) без связи с костью. По мнению авторов работы, данные факты могут быть объяснены:

- шероховатостью поверхности такого покрытия (что увеличивает площадь, на которой происходят процессы костеобразования и/или остеоинтеграции);
- сниженной скоростью резорбции октакальцийфосфата по сравнению с гидроксиапатитно-карбонатным (ВСА) покрытием;
- возможным повышением эффективности действия морфогенетических белков кости в присутствии октакальцийфосфата [68–70].

#### Особенности образования костной ткани на имплантатах

Ранее для имплантатов на основе кобальтохромового сплава было показано, что идеальным для имплантатов диаметром пор является 50–400 мкм; при этом было отмечено «врастание» костной ткани в поры имплантата. Спустя 8 нед с момента операции данные имплантаты выдерживали механическую нагрузку в 17 МПа. Имея в распоряжении столь обнадеживающие данные, авторы [18, 20] провели исследование, в рамках которого изучались процессы образования костной ткани в порах танталовых имплантатов. Использовались имплантаты из пористого тантала размерами 5×10 мм, имплантируемые в длинные трубчатые кости собак, при этом пересекались и замещались обе кортикальные пластинки. Степень порозности имплантатов достигала 75–80%, при этом исследовались имплантаты с порами различного диаметра: 430 и 650 мкм. Животных с имплантатами с размером пор 430 мкм выводили из эксперимента на сроках 4, 16, 52 нед, с размерами пор 650 мкм — 2, 3, 4, 16 и 52 нед. Результаты гистологического исследования образцов позволили констатировать

**Табл. 1.** Эффективность «прорастания» костной ткани в поры танталовых имплантатов [4]

**Table 1.** Effectiveness of the “ingrowth” of the bone tissue into the pores of tantalum implants [4]

Срок, нед	Степень заполнения пор костной тканью, %				p
	430 мкм	n	650 мкм	n	
2	-	-	13,3	24	-
3	-	-	23,0	24	-
4	41,5	12	52,9	23	0,00003
16	63,1	18	69,2	24	0,01
52	79,7	24	70,6	23	0,000008

значительное увеличение степени заполнения пор имплантата костной тканью со временем (табл. 1).

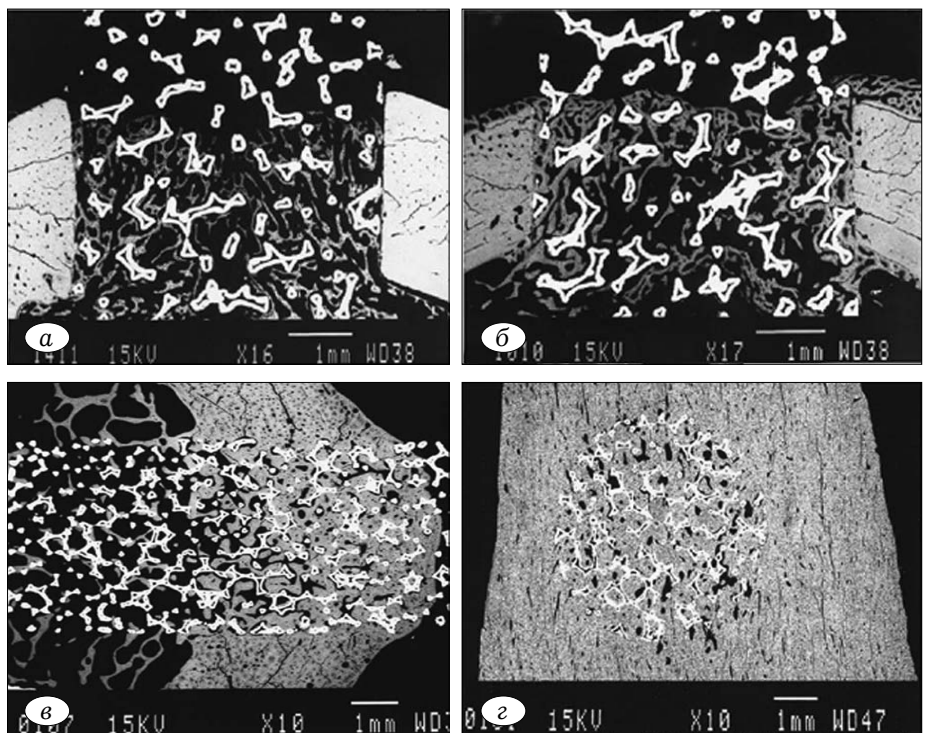
Авторы отметили, что имплантаты с меньшим диаметром пор (430 мкм) имеют лучшие механические свойства, поэтому при сходных с более «пористыми» (650 мкм) имплантатами результатах стоит предпочесть именно имплантаты с меньшим диаметром пор.

Использование электронной микроскопии позволило определить характер роста костной ткани на различных сроках с момента операции. Так, по прошествии 2 нед костная ткань формировалась прежде всего в области имплантации и интрамедуллярно. Несмотря на то что вращение костной ткани в поры танталового имплантата было крайне ограничено, кость формировалась у «входов» в его поры и трабекулы (рис. 2, а). Спустя 3 нед признаки образования костной ткани в «трабекулах» имплантата могли уже быть различимы (рис. 2, б); по прошествии же 4 нед костная ткань «вращалась» во все поры и полости имплантата. Наконец, на сроках 16 и 52 нед плотность «вросшей» костной ткани увеличивалась и достигала максимальной за весь период наблюдений (рис. 2, в, г). Еще одним важным «штрихом» стало обнаружение формирования гаверсовых каналов и активация процессов ремоделирования костной ткани под действием нагрузок непосредственно внутри имплантата.

Согласно данным механического исследования, по прошествии 4 нед показатель предела прочности имплантата на сдвиг был наименьшим — 18,5 МПа. Тем не менее в сравнении с другими пористыми материалами, применяемыми в имплантации, данная величина была признана наивысшей. Так, аналогичный показатель для имплантатов из кобальтохромового сплава на том же сроке с момента операции составил 9,3 МПа [4], а по данным некоторых работ, варьировал от 1,2 до 13,1 МПа [40]. Объяснением данного явления могут быть разные показатели «порозности» материалов, из которых изготовлены имплантаты. Так, для танталовых имплантатов данный показатель составил 75–80%, в то время как для других типов материалов и покрытий он варьировал в пре-

делах от 30 до 50%. Высокая доля объема имплантата, приходящаяся на поры, позволяет формировать большие объемы костной ткани непосредственно внутри него, результатом чего являются выдающиеся механические свойства. Быстрое (в пределах нескольких недель) вращение костной ткани в имплантат имеет большое клиническое значение, так как ускоряет и улучшает стабилизацию имплантата в кости и, соответственно, ускоряет восстановление опорности и других функций конечности.

В работе [3] изучались особенности «вращения» в имплантат костной ткани при функционировании в условиях повышенных статических и динамических нагрузок. В исследовании на собаках были использованы танталовые ацетабулярные протезы. По прошествии 6 мес имплантаты под-



**Рис. 2.** Имплантаты на основе пористого тантала спустя 2 нед (а), 3 нед (б), 16 нед (в) и 52 нед (г) после имплантации. Данные сканирующей электронной микроскопии с обратным рассеянием.

а — около 13% объема трабекул занято вновь образованной костной тканью, «исходящей» со стороны костномозгового канала и краев фрезерного отверстия; трабекулы костной ткани окончательно не сформированы; б — объем, занимаемый костной тканью, составляет около 21%, в сравнении с предыдущим сроком видна более «зрелая», сформированная структура костных трабекул; в — объем пространства, занятого вновь образованной костной тканью, достигает 76%, видны многочисленные зоны контактов между имплантатом и реципиентной костью; строение трабекул приближается к таковому трабекул окружающей кости; г — танталовый имплантат практически интегрирован в кость, строение трабекул практически не отличается от окружающей костной ткани [4].

**Fig. 2.** Implants based on porous tantalum 2 weeks (a), 3 weeks (b), 16 weeks (c) and 52 weeks (d) after implantation. Scanning electron microscopy data in backscattered electron mode.

а — about 13% of the trabeculae volume is occupied by a newly formed bone tissue, “outgoing” from the side of the medullary canal and the edges of the milling hole; bone trabeculae are not completely formed; б — the volume occupied by the bone tissue is about 21%; in comparison with the previous period, a more “mature” visible structure of bone trabeculae is visible; в — the volume of space occupied by the newly formed bone tissue reaches 76%, numerous contact zones between the implant and the recipient bone are visible; the structure of the trabeculae approaches that of the surrounding bone; г — tantalum implant is practically integrated into the bone, the structure of trabeculae practically does not differ from the surrounding bone tissue [4].

верглись гистологическому, рентгенологическому, а также электронно-микроскопическому исследованию. Были получены следующие результаты:

- фиксация имплантата была стабильной во всех клинических наблюдениях;
- «врастание» костной ткани в поры и трабекулы имплантата также во всех наблюдениях;
- глубина «врастания» составила от 0,2 до 2 мм в зависимости от конструкции конкретного имплантата, при этом все изначально «свободное» пространство было заполнено костной тканью полностью [6].

Эти данные оказались сравнимы с показателями, полученными для титановых имплантатов с различными типами покрытия [40]. Интенсивность «врастания» костной ткани в поры и трабекулы имплантата была выше на его периферии, что, по мнению авторов, может быть обусловлено его эллиптической формой и распределением нагрузки на ацетабулярный протез. В среднем костной тканью было заполнено 16,8% пор, в то время как для периферических пор этот показатель составил 25,1%. Как указывалось выше, данные результаты сопоставимы с таковыми для титановых имплантатов с хромокобальтовым гранулированным покрытием [63]: на периферии и в центре имплантатов средний процент «занятых» костной тканью пор составил соответственно 21,5 и 13,4. Кроме того, общая плотность костной ткани в танталовых имплантатах оказалась близкой к нормальной плотности губчатой кости (17,7% объема). Авторами сделан вывод, что комбинация высокой порозности танталовых имплантатов с хорошими показателями «врастания» костной ткани в их поры является причиной выдающихся биомеханических свойств.

Следует особо подчеркнуть тот факт, что прорастание костной ткани произошло в порах имплантатов — тех областях, которые изначально не были заняты костью.

Возможность формирования костной ткани в порах имплантата была подтверждена в двух клинических наблюдениях [71, 72], в которых танталовые ацетабулярные имплантаты были удалены по показаниям (выраженное их смещение) и исследованы. В первом исследовании [72] имплантат был удален спустя 2 года после операции. По данным электронно-микроскопического исследования костная ткань была обнаружена достаточно глубоко в порах имплантата с максимальной плотностью на его периферии. Результаты второго исследования [71] были аналогичны. Роста фиброзной ткани не отмечалось ни в одном из наблюдений. Единственным отличием во втором наблюдении был преимущественный рост костной ткани не на периферии, а в центре имплантата. Следует особо подчеркнуть тот факт, что 90% объема пор были заняты вновь образованной костной тканью, при этом ее плотность оказалась выше, чем в вышеописанном эксперименте [3].

Другим важным результатом [3] стало заполнение костной тканью пустот между имплантатом

и костью, возникших в ходе установки имплантата (например, в ходе остеотомии). После установки титановых имплантатов отмечались аналогичные, но менее выраженные изменения [73]. Кроме того, сходные результаты были описаны не только в экспериментальных исследованиях с использованием собак, но также и у пациентов, которым устанавливались танталовые ацетабулярные компоненты эндопротезов тазобедренного сустава [34, 74–77]. По данным многоцентрового исследования [75], диастазы между костью и имплантатом размером до 5 мм полностью заполнялись костной тканью за 24 нед; тот же результат был показан и для субхондральных костных кист, лежавших в непосредственной близости от имплантата. В то же время к возможности устранения костных дефектов танталовыми имплантатами следует относиться с осторожностью, так как «исчезновение» пространств между имплантатом и костью может быть обусловлено и миграцией имплантата (например, по механизму «вколачивания» или смещения в ином направлении). Для окончательного ответа на этот вопрос следует учесть вероятность лизиса субхондральной кости в точках наибольшей механической нагрузки на кость и эндопротез [77]. Вместе с тем в исследовании [76], в котором использовался метод измерения миграции компонентов эндопротеза с помощью стандартных рентгенограмм (Ein-Bild-Röntgen-Analyse, EBRA), факт «закрытия» пространств между костью и эндопротезом за счет миграции последнего подтвержден не был. Кроме того, по данным исследований с применением, помимо прочих методов, КТ [74, 77], не только было продемонстрировано «закрытие» пространства между имплантатом и костью за счет костной ткани, но также был отмечен рост трабекул в данной области, что возможно лишь в случае заполнения пространств костной тканью.

По мнению [42], осталось выделить ключевые факторы, влияющие на процессы образования костной ткани в данных условиях. Так, по данным нескольких исследований *in vitro* и *in vivo*, росту костной ткани способствует зернистая, неровная поверхность имплантата [54, 78–80].

### Клиническое применение

Следует особо подчеркнуть значимость публикаций, представленных в формате «клиническое наблюдение». К числу таких работ относится исследование D'Angelo и соавт. [71], в котором 64-летнему пациенту в ходе ревизии эндопротеза тазобедренного сустава была показана его замена, включая его ацетабулярный компонент, состоящий из сплава на основе пористого тантала. Извлеченный компонент был сохранен и исследован гистологически. После удаления ацетабулярный компонент (включавший также небольшой костный фрагмент кости, к которой он был фиксирован) был обработан формалином, дегидратирован в растворах этилового спирта возрастающей концентрации, фиксирован формалином и окрашен гематоксилином

и эозином. «Врастание» костной ткани в имплантат изучали в участке компонента, не являвшемся «рабочей» поверхностью трения (рис. 3).

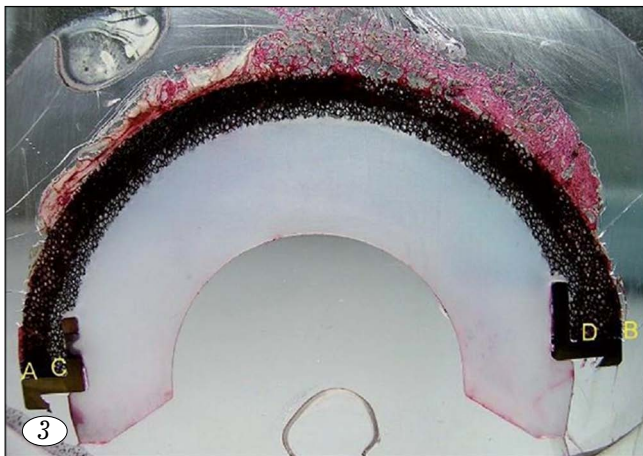
При подсчете площади, на которой происходило «врастание» костной ткани в поры и трабекулы имплантата, учитывали окрашенные гематоксилином и эозином поры (окраска свидетельствовала о наличии костной ткани в них), а затем вычисляли процент окрашенных и неокрашенных пор (т. е. площади, на которой соответственно прошло либо не прошло «врастание» кости в имплантат).

К моменту ревизии ацетабулярный компонент эндопротеза был достаточно плотно покрыт костной тканью (рис. 4). В ходе световой поляризационной микроскопии была выявлена вновь образованная кость в области пор имплантата, при этом доля «доступной» для образования новой костной ткани площади, фактически покрытой ей, составила более 90% (рис. 5).

Полученные результаты согласуются с данными других авторов. Так, согласно [2], до 80% объема пор танталовых имплантатов может быть

заполнено вновь образованной костной тканью. По данным [77], за счет такого «врастания» может быть «закрыт» образующийся при установке ацетабулярного компонента первичный дефект кости размером до 5 мм, при этом полное заполнение пространства вновь образованной костью достигается уже к 24-й неделе после операции, в дальнейшем происходит повышение плотности и ее ремоделирование.

Наконец, в исследовании [81], посвященном оценке результатов эндопротезирования 72 тазобедренных суставов у 71 пациента, в среднем за 4 года послеоперационного наблюдения не выявлено ни одного случая нестабильности ацетабулярного компонента и только 3 пациентам потребовалось в дальнейшем ревизионное вмешательство по поводу нестабильности бедренного компонента (при этом не отмечено гнойно-воспалительных осложнений, и имплантаты после усиления, в том числе цементирования, были оставлены на месте). Все это, по мнению авторов, позволяет говорить о хорошем клиническом результате.



**Рис. 3.** Зона, в которой могло произойти «врастание» костной ткани в поры и трабекулы имплантата, лежит между двумя полуокружностями АВ и CD, а ее площадь — разница между площадями полуокружностей, ограниченных данными полуокружностями. Видно, что зона ABCD не является частью поверхности трения, т.е. во время пребывания в организме пациента могла «срастись» с реципиентной костью [71].

**Fig. 3.** A zone, in which bone tissue could “grow into” the pores and trabeculae of the implant, lies between the two semicircles AB and CD, and its area is the difference between the areas of semicircles limited by these semicircles. It can be seen that the ABCD zone is not the part of the friction surface, i.e. it is likely to “grow together” with the recipient bone during its presence in the patient’s body [71].



**Рис. 4.** Макропрепарат, включающий ацетабулярный компонент эндопротеза и костную ткань реципиентной кости, удаленные в ходе операции единым блоком [71].

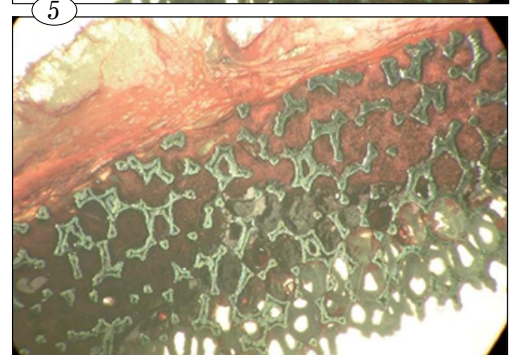
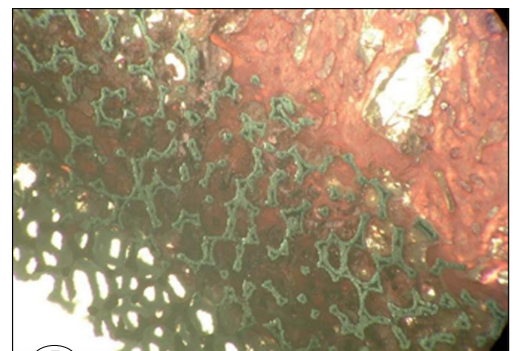
**Fig. 4.** A macropreparation containing the acetabular component of the endoprosthesis and the bone tissue of the recipient bone, which were removed during the surgery [71].

**Рис. 5.** Микрофотографии различных участков препарата зоны пор танталового имплантата, удаленного спустя 3 года после имплантации.

Более 90% поверхности пор покрыто вновь образованной костной тканью, что говорит в пользу успешного «врастания» костной ткани в данные структуры [71].

**Fig. 5.** Micrographs of various areas of the preparation of the pore zone of a tantalum implant removed 3 years after implantation.

More than 90% of the surface of the pores is covered with a newly formed bone tissue, which is indicative of a successful “ingrowth” of the bone tissue into these structures [71].



Отдельного внимания заслуживает масштабная работа J. Hanzlik и соавт. [74], проанализировавших особенности биологической фиксации в системе «кость–имплантат» на примере имплантатов на основе пористого тантала, среди которых было 76 ацетабулярных компонентов эндопротезов, 5 — бедренных, 7 протезов надколенника, 36 протезов плато большеберцовой кости. Критериями отбора имплантатов являлись отсутствие повреждений, наличие костного фрагмента (слоя) в непосредственном контакте с имплантатом (например, ацетабулярный компонент мог быть удален вместе со слоем кости), получение имплантата после ревизионного вмешательства (с целью изучения образовавшейся к тому моменту костной ткани на имплантате). Каждый имплантат обрабатывали растворами спирта и ацетона с целью дегидратации, затем фиксировали полимером Osteo-bed, ткани нарезали на слои толщиной 3–4 мм при помощи алмазной пилы. Для анализа особенностей соединения кости и имплантата («врастания» вновь образованной костной массы) было отобрано 10 ацетабулярных компонентов, 4 — бедренных, 5 протезов надколенника, 7 протезов плато большеберцовой кости. Остальные образцы предназначались для исследований, выходящих за рамки непосредственной темы данного обзора (в частности, анализа причин удаления и др.). Оценивали объем пространства внутри пор и трабекул имплантата, занятого вновь образованной костной тканью как включая, так и не включая объем трабекул; максимальную глубину «врастания» костной ткани в имплантат (табл. 2).

В настоящее время, к сожалению, довольно сложно дать интегральную оценку эффективности применения имплантатов из пористого тантала с клинической точки зрения, так как помимо собственно материала и его свойств эффективность имплантации зависит от множества факторов. Например, в случае эндопротеза тазобедренного сустава — это отсутствие либо наличие дополнительных травм в период после эндопротезирования, масса тела пациента, выраженность остеопороза и др.

### Дифференцировка и функционирование остеобластов

В большинстве работ делается акцент на биомеханических и химических особенностях танталовых имплантатов и особенностях формирования костного минерального матрикса на его поверхности, однако недостаточно изученным является вопрос о том, каково количество остеобластов внутри пор имплантата, а также каков их потенциал к дифференциации и функционированию [42].

В рамках одного из первых исследований по данной теме [71] было проведено сравнение имплантатов из следующих материалов: тантал монолитный (без пор); тантал пористый, полученный путем химического парофазного осаждения (CVD); наиболее распространенные металлы, используемые в качестве материала для имплантатов в настоящее время; пластиковые поверхности, используемые для культивирования клеток (tissue culture plastic, TCP). Установлено, что тантал является подходящим субстратом для пролиферации и дифференцировки остеобластов. Данный факт подтверждается обнаружением способности остеобластов адгезировать к поверхности танталовых имплантатов, при этом морфология первых не отличается от морфологии при адгезии к TCP, являющимся «эталонным» материалом при оценке различных показателей жизнедеятельности остеобластов. Частота пролиферации клеток на поверхности объектов из тантала была сравнима с таковой на других субстратах. Кроме того, интенсивность экспрессии генов, связанных с функционированием остеобластов, статистически не отличалась от таковой, измеренной на других субстратах. Среди продуктов экспрессии указанных генов исследовались следующие: транскрипционный фактор CBFA1, внеклеточные белки коллаген 1-го типа (COL-1) и остеокальцин (OCN), интерлейкин 11, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , фактор RANKL, остеопротегерин.

Авторы отметили, что при использовании пористого тантала, полученного методом химической парофазной конденсации (CVD), поверхность материала была несколько «грубее» и более «зернистой» (менее гладкой) в сравнении с другими суб-

**Табл. 2.** Основные параметры образования костной ткани, оцененные в исследовании [74]  
**Table 2.** The main parameters of bone formation assessed in the study [74]

Тип имплантата	Выборка в целом		Отобранные имплантаты				
	возраст пациента, годы	срок с момента имплантации, годы	возраст пациента, годы	срок с момента имплантации, годы	объем костной ткани	объем костной ткани, включая объем трабекул, %	максимальная глубина врастания костной ткани, % от максимально возможной
Ацетабулярный	59±12 (37–88)	1,4±1,7 (0,0–7,4)	62±9 (53–78)	2,1±1,2 (0,3–4,2)	3,5±1,5 (1,2–6,9)	46±20 (20–83)	76±28 (39–100)
Бедренный	64±13 (49–85)	0,2±0,1 (0,1–0,4)	64±15 (49–85)	0,2±0,1 (0,1–0,2)	4,6±1,6 (2,7–6,6)	45±22 (27–77)	69±24 (45–100)
Протез надколенника	63±10 (48–77)	1,0±0,4 (0,5–1,6)	61±11 (48–77)	1,0±0,5 (0,5–1,6)	4,1±4,3 (0,2–11,3)	47±30 (7–87)	79±21 (45–99)
Протез плато большеберцовой кости	56±9 (36–77)	1,8±2,3 (0,2–12,8)	61±9 (51–77)	1,7±1,2 (0,6–3,1)	1,7±1,2 (0,4–4,2)	21±12 (8–46)	60±10 (48–77)

Примечание. Объем костной ткани определяли как процент от общего объема полостей имплантата.



стратами. По данным ряда исследований *in vivo* [82–84], остеобласты активируются в большей степени, будучи помещенными на механически менее гладкую поверхность. С некоторой осторожностью можно предположить, что на поверхностях из пористого тантала, полученного по технологии химической парофазной конденсации, остеобласты будут активироваться сильнее и, следовательно, усиливать образование новой костной ткани между имплантатом и костью.

Продолжением данного исследования стала работа [85], в которой изучалось распределение остеобластов в трехмерном пространстве внутри имплантата и получены следующие результаты:

- остеобласты распределялись по всей внутренней поверхности имплантата (в порах и трабекулах), независимо от глубины их нахождения (относительно границы «кость–имплантат»);
- уже на 3-й день начиналась адгезия остеобластов к поверхностям трабекул имплантатов, при этом митотические процессы в ходе роста и дифференцировки клеток достигали пика к 14–21-м суткам после операции.

Кроме того, к 14-му дню (в соответствии с достижением пика уровня пролиферации остеобластов) фиксировали снижение содержания маркера их пролиферации STRO-1 и повышение уровня экспрессии щелочной фосфатазы [86]. Таким образом, дифференцировка остеобластов на пористом тантале протекала быстрее, чем на других субстратах, а именно 14 дней, тогда как на других субстратах указанные биохимические результаты были получены в сроки до 21 дня.

Дополнением к представленным данным являются результаты исследования [87], согласно которым экспрессия COL-1 и костного сиалопротеина-1 (bone sialoprotein-1, BSL-1) снижалась также к 14-му дню при адгезии остеобластов к пористому танталу в отличие от других субстратов, для которых данный срок был больше. Данный факт отражает завершение дифференцировки остеобластов в более короткие сроки (а следовательно, и снижение экспрессии указанных генов) в опытах с имплантатами из пористого тантала.

Наконец, внимания заслуживают исследования ряда авторов [84, 88–91], в которых было показано, что морфологически остеобласты, находящиеся глубоко в порах и трабекулах имплантатов, характеризуются более вытянутой формой, что говорит об их функциональной активности. Данный факт в свою очередь является дополнительным подтверждением возможности успешного «врастания» костной ткани в поры и трабекулы имплантатов, в том числе и на основе пористого тантала.

#### **Влияние имплантатов на основе пористого тантала на процессы остеогенеза у пациентов старшего возраста**

Вне всякого сомнения, остеопороз является в настоящее время важной медицинской пробле-

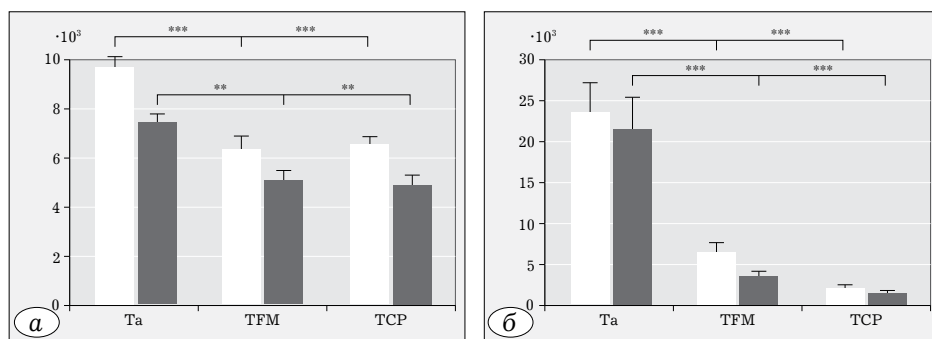
мой. Кость подвергается возрастной инволюции, что приобретает еще большую клиническую значимость в связи с увеличением продолжительности жизни [92, 93]. В работе [94] предпринята попытка сравнить различные биохимические показатели, связанные с эффективностью выполнения имплантации эндопротезов на основе пористого тантала, у пациенток молодого возраста (до 45 лет, 6 пациенток) и пожилых (старше 60 лет, 7 пациенток). Среди анализируемых параметров были:

- эффективность адгезии клеток к различным средам (пористый тантал, поверхность из титановых нитей (titan fibre mesh, TFM) и полимерный субстрат для культивирования клеток (ТСП);
- успешность пролиферации клеток на данных средах;
- минерализация матрикса полученной кости, измеренная как соотношение (по массе) кальция и ДНК;
- уровни экспрессии генов COL-1, кость-специфичной щелочной фосфатазы (снижается при активной пролиферации клеток), а также OCN.

Методы исследования включали в себя культивирование остеобластов, полученных из образцов костной ткани при оперативном вмешательстве, на среде DMEM; в дальнейшем клетки обрабатывали 1% пенициллином (100 Ед/мл) и стрептомицином сульфатом (100 мкг/мл). После 2-недельного культивирования костный матрикс удаляли из среды, клетки оставляли. Затем клетки наносили на один из трех субстратов: диск из пористого тантала, покрытие TFM либо ТСП. Количественное определение некоторых параметров (экспрессия OCN и щелочной фосфатазы) осуществляли методом ПЦР. Статистический анализ проводили с применением двойного анализа вариации ANOVA. Результаты исследования проиллюстрированы на рис. 6–8.

На основании приведенных данных можно сделать следующие выводы: при использовании имплантатов на основе тантала удается достичь наилучших показателей пролиферации и дифференцировки остеобластов, минерализации костной ткани и значительного уровня экспрессии COL-1, а также низкого (в сравнении с данными для других субстратов) уровня экспрессии кость-специфичной щелочной фосфатазы. Все перечисленные факторы свидетельствуют об успешности роста костной ткани в порах и трабекулах указанных имплантатов, следовательно, танталовые имплантаты (включая составные части эндопротезов) могут быть рекомендованы к клиническому применению как благоприятные с точки зрения остеогенности. Следует, однако, отметить, что уровень OCN выраженно не отличался от показателей клеток, культивируемых на других субстратах.

Говоря о возрастных изменениях, следует отметить, что все исследуемые параметры (за исключением экспрессии OCN и щелочной фосфатазы) были снижены в «старшей» группе относительно данных «группы молодых» в той или иной



**Рис. 6.** Число адгезированных клеток на 1 см<sup>2</sup> (а) и показатели пролиферации клеток (соотношение пролифераций — DPM, desintegration per minute — и массы ДНК; б).

Видно, что число адгезированных клеток больше и пролиферация остеобластов идет интенсивнее всего на субстрате из пористого тантала [94].

Здесь и на рис. 7, 8: Та — покрытие из пористого тантала, TFM — поверхность из титановых нитей, TCP — полимерный субстрат для культивирования клеток.

Белые столбцы — пациенты молодого возраста, темные столбцы — пациенты пожилого возраста.

\*\* —  $p \leq 0,01$ , \*\*\* —  $p \leq 0,0001$ .

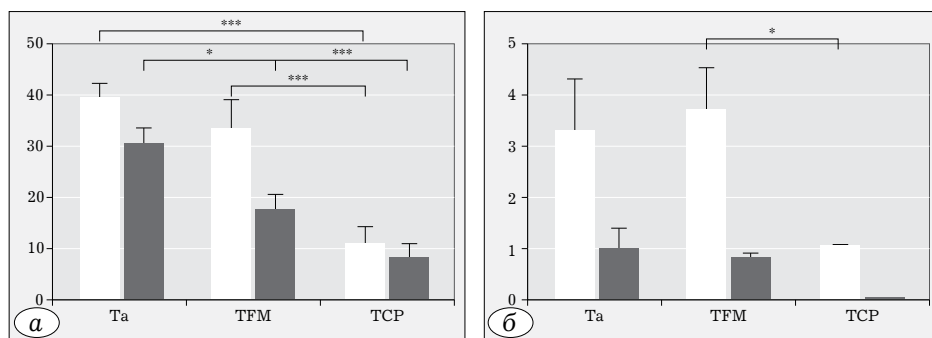
**Fig. 6.** The number of adherent cells per 1 cm<sup>2</sup> (a) and the indicators of cell proliferation (the ratio of proliferation — DPM, desintegration per minute — and the mass of DNA; б).

It can be seen that the number of adherent cells is greater and the proliferation of osteoblasts is the most intensive on the substrate of porous tantalum [94].

Here and in Fig. 7, 8: Ta is a coating made of porous tantalum, TFM is a surface of titanium filaments, TCP is a tissue culture plastic substrate.

White columns — young patients, dark columns — elderly patients.

\*\* —  $p \leq 0,01$ , \*\*\* —  $p \leq 0,0001$ .

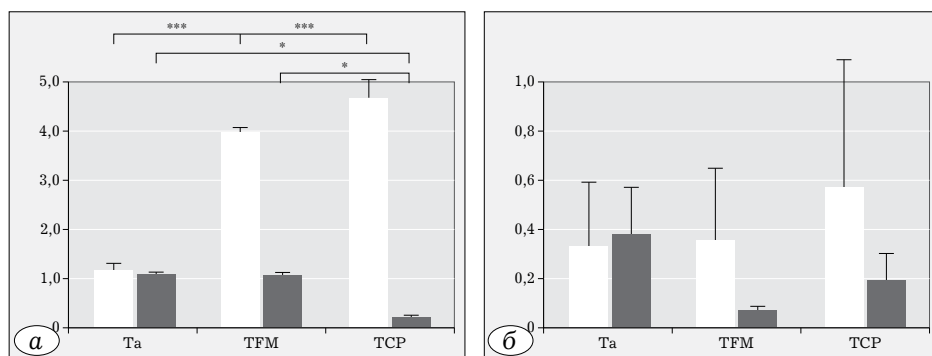


**Рис. 7.** Показатели минерализации вновь образованной костной ткани, рассчитанной как отношение массы кальция в единице объема новой кости к массе ДНК (а) и относительный уровень экспрессии гена COL-1 (б). Данные получены методом ПЦР [74].

\* —  $p \leq 0,05$ .

**Fig. 7.** Indicators of the mineralization of the newly formed bone tissue calculated as the ratio of the mass of calcium per volume unit of the new bone to the mass of DNA (a) and the relative level of the COL-1 gene expression (б). Data obtained by PCR [74].

\* —  $p \leq 0,05$ .



**Рис. 8.** Относительные уровни экспрессии генов костеспецифичной щелочной фосфатазы (а) и OCN (б). Данные получены методом ПЦР [74].

**Fig. 8.** Relative levels of the gene expression of bone-specific alkaline phosphatase (a) and OCN (б). Data obtained by PCR [74].

степени, однако по-прежнему прослеживалось преимущество имплантатов на основе тантала по сравнению с другими субстратами. Сниженная же экспрессия щелочной фосфатазы и OCN (в группах TFM и TCP, при использовании танталового субстрата значение статистически достоверно не изменилось) может быть объяснена сниженной метаболической активностью остеобластов у людей пожилого возраста.

**Заключение.** Подводя итоги, можно сделать следующие выводы.

- Тантал как материал для имплантатов (в том числе компонентов эндопротезов) обладает выраженными остеогенными и остеоиндуктивными свойствами, в особенности при обработке танталового покрытия щелочными растворами. Кроме того, важную роль играет «зернистость» поверхности, стимулирующая костеобразование в отличие от механически более гладких материалов.

- Оправдано применение гидроксиапатитных и октакальцийфосфатных покрытий танталовых имплантатов как своеобразных «точек начала оксификации», на основе которых происходит формирование минерального матрикса, аналогичного костному, который в дальнейшем подвергается ремоделированию и служит основой будущей кости. Зоны фиброза между костью и имплантатом в данном случае не образуется.

- Костеобразование может протекать в порах и трабекулах имплантатов, при этом первые признаки данного процесса можно заметить (с применением методов электронной сканирующей микроскопии) уже через 2 нед после имплантации. К 16-й неделе большая часть объема микрополостей имплантата занята формирующимися трабекулами костной ткани, к 52-й неделе об-

разовавшаяся внутри имплантата кость гистологически и электронно-микроскопически мало отличима от реципиентной, т. е. происходит остеоинтеграция имплантата в реципиентную кость. Пространства между костью и имплантатом, возникающие в ходе оперативного вмешательства, «закрываются» вновь образованной костной тканью без признаков фиброза.

- Результатами исследований имплантатов, удаленных у пациентов по показаниям в ходе ревизии эндопротезов, подтверждены описанные выше тенденции, а именно: костеобразование в порах и трабекулах танталовых имплантатов, остеоинтеграция и надежная биологическая фиксация последних.

- В области танталовых имплантатов происходит ускоренная пролиферация и дифференцировка остеобластов, что подтверждено гистологически и биохимически (путем измерения концентрации соответствующих маркеров). Данный аспект говорит в пользу успешной остеоинтеграции таких имплантатов. Кроме того, субстраты на основе тантала характеризуются лучшими показателями костеобразования *in vitro*, чем титановое покрытие и обычные полимерные субстраты для культивирования клеток.

- Вопрос об эффективности остеоинтеграции у пациентов старше 60 лет окончательно не решен и требует дальнейших исследований по причине малочисленности работ, в которых приводятся такие данные. Однако с определенной долей осторожности можно говорить о том, что имплантаты на основе тантала также характеризуются значительными остеоиндуктивными свойствами, хотя и несколько менее выраженными, чем у пациентов более молодых возрастных групп, что, вероятно, связано со сниженной активностью костеобразования у пожилых пациентов.

В качестве мер по развитию данного направления можно предложить следующие:

- разработка технологий, позволяющих получить танталовые имплантаты с максимальной «остеогенной» поверхностью, что облегчит и ускорит формирование новой костной ткани в порах и трабекулах имплантатов;

- оценка эффективности таких имплантатов в динамично развивающихся областях травматологии и ортопедии, таких как вертебрология, эндопротезирование суставов и реконструктивная ортопедия;

- окончательное решение вопроса об эффективности применения таких имплантатов у пациентов, имеющих дефицит костной массы (в частности, пожилых и получающих терапию глюкокортикоидами), для чего требуется расширение выборки пациентов, проведение клинических испытаний данных имплантатов;

- разработка исчерпывающих клинических рекомендаций для пациентов различных групп по применению имплантатов на основе пористого тантала с целью скорейшего внедрения их в клиническую практику.

## ЛИТЕРАТУРА [ REFERENCES ]

1. *Bobyn J., Poggie R., Krygier J. et al.* Clinical validation of a structural porous tantalum biomaterial for adult reconstruction. *J. Bone Joint Surg.* 2004; 86-A Suppl 2: 123-9.
2. *Bobyn J., Stackpool G., Hacking S. et al.* Characteristics of bone ingrowth and interface mechanics of a new porous tantalum biomaterial. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1999; 81 (5): 907-14.
3. *Bobyn J., Toh K., Hacking S. et al.* Tissue response to porous tantalum acetabular cups: a canine model. *J. Arthroplasty.* 1999; 14 (4): 347-54.
4. *Bobyn J., Pillar R., Cameron H., Weatherly G.* The optimum pore size for the fixation of porous surfaced metal implants by the ingrowth of bone. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1980; (150): 263-70.
5. *Bobyn J., Tanzer M., Miller J.* Fundamental principles of biologic fixation. In: *Reconstructive surgery of the joints.* New York: Churchill Livingstone; 1996: 75-94.
6. *Cameron H., Pillar R., Macnab I.* The rate of bone ingrowth into porous metal. *J. Biomed. Mater. Res.* 1976; 10: 295-302.
7. *Galante J., Rostocker W., Lueck R., Ray R.* Sintered fiber metal composites as a basis for attachment of implants to bone. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1971; 53 (1): 101-14.
8. *Pilliar R.* Powder metal-made orthopaedic implants with porous surface for fixation by tissue ingrowth. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1983; (176): 42-51.
9. *Plenk H.J., Pfluger G., Schider S. et al.* The current status of uncemented tantalum and niobium femoral endoprostheses. In: *Morscher E., ed. The cementless fixation of hip endoprostheses.* Berlin: Springer-Verlag; 1984: 174-7.
10. *Spector M.* Bone ingrowth into porous metals. In: *Biocompatibility of orthopaedic implants.* CRC Press; 1982: 89-128.
11. *Stein T., Armand C., Bobyn J. et al.* Quantitative histological comparison of bone growth into titanium and cobalt-chromium porous coated canine implants. *Orthop. Trans.* 1991; 15: 178.
12. *Lewallen E.A., Riesler S.M., Bonin C.A. et al.* Biological strategies for improved osseointegration and osteoinduction of porous metal orthopedic implants. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2015; 21 (2): 218-30. doi: 10.1089/ten.TEB.2014.0333.
13. *LaPrade R.F., Botker J.C.* Donor-site morbidity after osteochondral autograft transfer procedures. *Arthroscopy.* 2004; 20 (7): e69-e73. doi: 10.1016/j.arthro.2004.06.022.
14. *Devine J.G.* Bone grafting techniques in idiopathic scoliosis: a confirmation that allograft is as good as autograft but dispels the purported pain associated with the iliac crest bone graft harvest. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013; 13 (5): 530-1. doi: 10.1016/j.spinee.2013.02.047
15. *Cartwright E.J., Prabhu R.M., Zinderman C.E. et al.; Food and Drug Administration Tissue Safety Team Investigators.* Transmission of *Elizabethkingia meningoseptica* (formerly *Chryseobacterium meningosepticum*) to tissue-allograft recipients: a report of two cases. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2010; 92 (6): 1501-6. doi: 10.2106/JBJS.I.00502.
16. *Holzappel B.M., Reichert J.C., Schantz J.T. et al.* How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013; 65 (4): 581-603. doi: 10.1016/j.addr.2012.07.009.
17. *Bailey O.T., Ingraham F.D., Weadon P.S., Susen A.F.* Tissue reactions to powdered tantalum in the central nervous system. *J. Neurosurg.* 1952; 9 (1): 83-92. doi: 10.3171/jns.1952.9.1.0083.
18. *Burke G.* The corrosion of metals in tissues and an introduction to tantalum. *Can. Med. Assoc. J.* 1940; 43 (2): 125-8.
19. *Carney H.* An experimental study with tantalum. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1942; 51: 147-8.
20. *Robertson R., Peacher W.* The use of tantalum foil in the subdural space. *J. Neurosurg.* 1996; 17: 31-5.
21. *Aronson A., Jonsson N., Alberius P.* Tantalum markers in radiography: an assessment of tissue reactions. *Skelet. Radiol.* 1985; 14 (3): 207-11.
22. *Black J.* Biological performance of tantalum. *Clin. Mater.* 1994; 16 (3): 167-73.

23. Brown M., Carden J., Coleman R. et al. Magnetic field effects on surgical ligation clips. *Magn. Reson. Imaging*. 1987; 5: 443-53.
24. Johnson P.F., Bernstein J.J., Hunter G. et al. An in vitro and in vivo analysis of anodized tantalum capacitive electrodes: corrosion response, physiology and histology. *J. Biomed. Mater. Res.* 1977; 11 (5): 637-56. doi: 10.1002/jbm.820110502.
25. Pudenz R. The repair of cranial defects with tantalum: an experimental study. *J. Am. Med. Assoc.* 1943; 121: 478-81.
26. Spurling R. The use of tantalum wire and foil in the repair of peripheral nerves. *Surg. Clin. North Am.* 1943; 23: 1491-504.
27. Tegtmeyer C.J., Smith N.J., El-Mahdi A.M. et al. The value of tantalum powder as a contrast medium in laryngography. *Can. J. Otolaryngol.* 1975; 4 (1): 81-5.
28. Findlay D.M., Wellton K., Atkins G.J. et al. The proliferation and phenotypic expression of human osteoblasts on tantalum metal. *Biomaterials*. 2004; 25 (12): 2215-27.
29. Friedman R.J., Black J., Galante J.O. et al. Current concepts in orthopaedic biomaterials and implant fixation. *Instr. Course Lect.* 1994; 43: 233-55.
30. Alberius P. Bone reactions to tantalum markers: a scanning electron microscopic study. *Acta Anat. (Basel)*. 1983; 115 (4): 310-8.
31. Zardiackas L.D., Parsell D.E., Dillon L.D. et al. Structure, metallurgy, and mechanical properties of a porous tantalum foam. *J. Biomed. Mater. Res.* 2001; 58 (2): 180-7.
32. Kokubo T., Kim H.M., Kawashita M. Novel bioactive materials with different mechanical properties. *Biomaterials*. 2003; 24 (13): 2161-75.
33. Levine B.R., Sporer S., Poggie R.A. et al. Experimental and clinical performance of porous tantalum in orthopedic surgery. *Biomaterials*. 2006; 27 (27): 4671-81.
34. Miyaza T., Kim H.M., Kokubo T. et al. Mechanism of bone-like apatite formation on bioactive tantalum metal in a simulated body fluid. *Biomaterials*. 2002; 23 (3): 827-32.
35. Zhang Y., Ahn P., Fitzpatrick D. et al. Interfacial frictional behavior: Cancellous bone, cortical bone, and a novel porous tantalum biomaterial. *J. Musculoskelet. Res.* 1999; 3: 245-51.
36. Collier J.P., Mayor M.B., Chae J.C. et al. Macroscopic and microscopic evidence of prosthetic fixation with porous-coated materials. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1988; (235): 173-80.
37. Cook S.D., Barrack R.L., Thomas K.A., Haddad R.J. Jr. Quantitative analysis of tissue growth into human porous total hip components. *J. Arthroplasty*. 1988; 3 (3): 249-62.
38. Engh C.A., Hooten J.P. Jr, Zettl-Schaffer K.F. et al. Evaluation of bone ingrowth in proximally and extensively porous-coated anatomic medullary locking prostheses retrieved at autopsy. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1995; 77 (6): 903-10.
39. Engh C.A., Zettl-Schaffer K.A., Kukita Y. et al. Histological and radiographic assessment of well functioning porous-coated acetabular components: a human postmortem retrieval study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1993; 75 (6): 814-24.
40. Pidhorz L.E., Urban R.M., Jacobs J.J. et al. A quantitative study of bone and soft tissues in cementless porous-coated acetabular components retrieved at autopsy. *J. Arthroplasty*. 1993; 8 (2): 213-25.
41. Balla V.K., Banerjee S., Bose S., Bandyopadhyay A. Direct laser processing of a tantalum coating on titanium for bone replacement structures. *Acta Biomater.* 2010; 6 (6): 2329-34. doi: 10.1016/j.actbio.2009.11.021.
42. Paganias C.G., Tsakotos G.A., Koutsostathis S.D., Macheras G.A. Osseous integration in porous tantalum implants. *Indian J. Orthop.* 2012; 46 (5): 505-13. doi: 10.4103/0019-5413.101032
43. Høy K., Büenger C., Niederman B. et al. Transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF) versus posterolateral instrumented fusion (PLF) in degenerative lumbar disorders: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur. Spine J.* 2013; 22 (9): 2022-9. doi: 10.1007/s00586-013-2760-2.
44. Krygier J., Boby J., Poggie R., Cohen R. Mechanical characterisation of a new porous tantalum biomaterial for orthopaedic reconstruction. *SIROT. Sydney*; 1999.
45. Lequin M.B., Verbaan D., Bouma G.J. Posterior lumbar interbody fusion with stand-alone Trabecular Metal cages for repeatedly recurrent lumbar disc herniation and back pain. *J. Neurosurg. Spine*. 2014; 20 (6): 617-22. doi: 10.3171/2014.2.SPINE13548.
46. Loeffgren H., Engquist M., Hoffmann P. et al. Clinical and radiological evaluation of trabecular metal and the Smith-Robinson technique in anterior cervical fusion for degenerative disease: prospective, randomized, controlled study with 2-year follow-up. *Eur. Spine J.* 2010; 19 (3): 464-73. doi: 10.1007/s00586-009-1161-z.
47. Stackpool G., Kay A., Morton P. Bone ingrowth characteristics of porous tantalum: a new material for orthopaedic implants. *Trans. Combied ORS.* 1995; 45.
48. Kotani S., Fujita Y., Kitsugi T. et al. Bone bonding mechanism of  $\beta$ -tricalcium phosphate. *J. Biomed. Mater. Res.* 1991; 25 (10): 1303-15. doi: 10.1002/jbm.820251010.
49. Kitsugi T., Nakamura T., Oka M. et al. Bone-bonding behavior of plasma-sprayed coatings of Bioglass, AW-glass ceramic, and tricalcium phosphate on titanium alloy. *J. Biomed. Mater. Res.* 1996; 30 (2): 261-9. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(199602)30:2<261::AID-JBM17>&gt;3.0.CO;2-P.
50. Geesink R.G., Hoefnagels N.H. Six-year results of hydroxyapatite-coated total hip replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1995; 77 (4): 534-47.
51. Kato H., Nakamura T., Nishiguchi S. et al. Bonding of alkali- and heat-treated tantalum implants to bone. *J. Biomed. Mater. Res.* 2000; 53 (1): 28-35.
52. Kokubo T. Metallic materials stimulating bone formation. *Med. J. Malaysia*. 2004; 59 Suppl B: 91-2.
53. Miyazaki T., Kim H., Miyaji F. et al. Bioactive tantalum metal prepared by NaOH treatment. *J. Biomed. Mater. Res.* 2000; 50 (1): 35-42.
54. Hacking S.A., Boby J.D., Tanzer M., Krygier J.J. The osseous response to corundum blasted implant surfaces in a canine total hip arthroplasty model. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1999; (364): 240-53.
55. Kokubo T., Kushitani H., Sakka S. et al. Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic. *J. Biomed. Mater. Res.* 1990; 24 (6): 721-34. doi: 10.1002/jbm.820240607.
56. Kim H., Miyaji F., Kokubo T. et al. Preparation of bioactive Ti and its alloys via simple chemical surface treatment. *J. Biomed. Mater. Res.* 1996; 32 (3): 409-17. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(199611)32:3<409::AID-JBM14>&gt;3.0.CO;2-B.
57. Bauer S., Schmuki P., von der Mark K., Park J. Engineering biocompatible implant surfaces. *Prog. Mater. Sci.* 2013; 58: 261.
58. Yavari A., van der Stok J., Chai Y.C. et al. Bone regeneration performance of surface-treated porous titanium. *Biomaterials*. 2014; 35 (24): 6172-81. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.04.054.
59. Liu Y., Li J.P., Hunziker E.B., Groot K. Incorporation of growth factors into medical devices via biomimetic coatings. *Philos. Trans. Math. Phys. Eng. Sci.* 2006; 364: 233. doi: 10.1098/rsta.2005.1685
60. Goodman S.B., Yao Z., Keeney M., Yang F. The future of biologic coatings for orthopaedic implants. *Biomaterials*. 2013; 34 (13): 3174-83. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.074.
61. Nayak S., Dey T., Naskar D., Kundu S.C. The promotion of osseointegration of titanium surfaces by coating with silk protein sericin. *Biomaterials*. 2013; 34 (12): 2855-64. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.019.
62. Sargeant T.D., Guler M.O., Oppenheimer S.M. et al. Hybrid bone implants: self-assembly of peptide amphiphile nanofibers within porous titanium. *Biomaterials*. 2008; 29 (2): 161-71. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.09.012.
63. Nishiguchi S., Kato H., Neo M. et al. Alkali- and heat-treated porous titanium for orthopedic implants. *J. Biomed. Mater. Res.* 2011; 54 (2): 198-208.
64. Takadama H., Kim H., Miyaji F. et al. Mechanism of apatite formation induced by silanol groups. *J. Ceram. Soc. Japan*. 2000; 108: 118-21.

65. Parks G. The isoelectric points of solid oxides, solid hydroxides, and aqueous hydroxy complex systems. *Chem. Rev.* 1965; 65: 177-98.
66. Barrere F., vander Valk C., Dalmeijer R. et al. Osteogenicity of octacalcium phosphate coatings applied on porous metal implants. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2003; 66 (4): 779-88. doi: 10.1002/jbma.10454.
67. Barrere F., van der Valk C., Meijer G. et al. Osteointegration of biomimetic apatite coating applied onto dense and porous metal implants in femurs of goats. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2003; 67 (1)B: 655-65.
68. Ripamonti U. Osteoinduction in porous hydroxyapatite implanted in ectopic sites of different animal models. *Biomaterials.* 1996; 17 (1): 31-5.
69. Yuan H., Zou P., Yang Z. et al. Bone morphogenetic protein and ceramic-induced osteogenesis. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 1998; 9 (12): 717-21.
70. Yuan H. Osteoinduction by calcium phosphates [PhD thesis]. 2001.
71. D'Angelo F., Murena L., Campagnolo M. et al. Analysis of bone ingrowth on a tantalum cup. *Indian J. Orthop.* 2008; 42 (3): 275-8. doi: 10.4103/0019-5413.39553.
72. Koutsostathis S., Tsakotos G., Papakostas I., Macheras G. Biological process at bone porous tantalum interface. A review article. *J. Orthop.* 2009; 6 (4): e3.
73. Jasty M., Bragdon C.R., Haire T. et al. Comparison of bone ingrowth into cobalt chrome sphere and titanium fiber mesh porous coated cementless canine acetabular components. *J. Biomed. Mater. Res.* 1993; 27 (5): 639-44. doi: 10.1002/jbm.820270511.
74. Hanzlik J., Day J. Bone ingrowth in well-fixed retrieved porous tantalum implants. *J. Arthroplasty.* 2013; 28 (6): 922-7. doi: 10.1016/j.arth.2013.01.035.
75. Gruen T.A., Poggie R.A., Lewallen D.G. et al. Radiographic evaluation of a monoblock acetabular component: A multicenter study with 2- to 5-year results. *J. Arthroplasty.* 2005; 20 (3): 369-78.
76. Kostakos A.T., Macheras G.A., Frangakis C.E. et al. Migration of the trabecular metal monoblock acetabular cup system. *J. Arthroplasty.* 2010; 25 (1): 35-40. doi: 10.1016/j.arth.2008.09.027.
77. Macheras G., Kateros K., Koutsostathis S. et al. The Trabecular Metal Monoblock acetabular component in patients with high congenital hip dislocation; a prospective study. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2010; 92 (5): 624-8. doi: 10.1302/0301-620X.92B5.23256.
78. Brunette D. The effects of implant surface topography on the behaviour of cells. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implant.* 1988; 3 (4): 231-46.
79. Goldberg V., Stevenson S., Feighan J., Davy D. Biology of grit-blasted titanium alloy implants. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1995; (319): 122-9.
80. Malizos K., Bargiotas K., Paptheodorou L. et al. Survivorship of monoblock trabecular metal cups in primary THA: midterm results. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2008; 466 (1): 159-66. doi: 10.1007/s11999-007-0008-3.
81. Flecher X., Paprosky W., Grillo J. et al. Do tantalum components provide adequate primary fixation in all acetabular revisions? *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2010; 96 (3): 235-41. doi: 10.1016/j.otsr.2009.11.014.
82. Keller J.C. Tissue compatibility to different surfaces of dental implants. *Implant. Dent.* 1998; 7: 331-7.
83. Kieswetter K., Schwarz Z., Hummert T. et al. Surface roughness modulates the local production of growth factors and cytokines by osteo-blastlike MG-63 cells. *J. Biomed. Mater. Res.* 1996; 32: 55-63.
84. Schwartz Z., Lohmann C., Sisk M. et al. Local factor production by MG63 osteo-blastlike cells in response to surface roughness and 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> is mediated via protein kinase C-and protein kinase A-dependent pathways. *Biomaterials.* 2001; 22 (7): 731-41.
85. Welldon K., Atkins G., Howie D., Findlay D. Primary human osteoblasts grow into porous tantalum and maintain an osteoblastic phenotype. *J. Biomed. Mater. Res.* 2008; 84 (3): 691-701. doi: 10.1002/jbma.31336.
86. Gronthos S., Zannettino A., Graves S. et al. Differential cell surface expression of the STRO1 and alkaline phosphatase antigens on discrete developmental stages in primary cultures of human bone cells. *J. Bone Miner. Res.* 1999; 14: 47-56.
87. Aubin J., Liu F., Malaval L., Gupta A. Osteoblast and chondroblast differentiation. *Bone.* 1995; 17 (2 Suppl): 77S-83S.
88. Dalby M., Riehle M., Yarwood S. et al. Nucleus alignment and cell signaling in fibroblasts: Response to a micro-grooved topography. *Exp. Cell Res.* 2003; 284 (2): 274-82.
89. Justesen J., Lorentzen M., Andersen L. et al. Spatial and temporal changes in the morphology of preosteoblastic cells seeded on microstructured tantalum surfaces. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2009; 89 (4): 885-94. doi: 10.1002/jbma.32032.
90. Rice J., Hunt J., Gallagher J. et al. Quantitative assessment of the response of primary derived human osteoblasts and macrophages to a range of nanotopography surfaces in a single culture model in vitro. *Biomaterials.* 2003; 24 (26): 4799-818.
91. Wojciak-Stothard B., Curtis A., Monaghan W. et al. Guidance and activation of murine macrophages by nanometric scale topography. *Exp. Cell Res.* 1996; 223 (2): 426-35. doi: 10.1006/excr.1996.0098.
92. Cooper D., Thomas C., Clement J. Age-dependent change in the 3D structure of cortical porosity at the human femoral midshaft. *Bone.* 2007; 40 (4): 957-65. doi: 10.1016/j.bone.2006.11.011.
93. Kiebzak G. Age-related bone changes. *Exp. Gerontol.* 1991; 26 (2-3): 171-87.
94. Sagomyants K., Hakim-Zargar M., Jhaveri A. et al. Porous tantalum stimulates the proliferation and osteogenesis of osteoblasts from elderly female patients. *J. Orthop. Res.* 2011; 29 (4): 609-16.

**Сведения об авторах:** Горбатюк Д.С. — клинический ординатор; Колесов С.В. — доктор мед. наук, зав. отделением патологии позвоночника; Сажнев М.Л. — канд. мед. наук, врач того же отделения; Переверзев В.С. — врач травматолог-ортопед, аспирант отделения патологии позвоночника; Казьмин А.И. — канд. мед. наук, врач того же отделения.

**Для контактов:** Горбатюк Дмитрий Сергеевич. E-mail: naddis@mail.ru.

**Contact:** Gorbatyuk Dmitry S. — clinical resident. E-mail: naddis@mail.ru.