

## ВЛИЯНИЕ БИСФОСФОНАТОВ В СОСТАВЕ БИОКОМПОЗИЦИОННОГО МАТЕРИАЛА НА КОСТЕОБРАЗОВАНИЕ И МИНЕРАЛИЗАЦИЮ КОСТИ

С.С. Родионова, А.Н. Торгашин, М.В. Лекишвили, Л.А. Семенова, А.К. Морозов

ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»  
Минздравсоцразвития России, Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

*В экспериментах на 60 крысах проведено исследование воздействия различных азотсодержащих бисфосфонатов (ибандроновая кислота — «Бонвива», золендроновая кислота — «Акласта», алендронат натрия — «Фосамакс») при их локальном применении в составе биокomпозиционного материала на процесс костеобразования и минеральную плотность кости в зоне хирургического вмешательства (формирование дефекта кости) и во всем сегменте (большеберцовая кость). При оценке морфологических изменений получены доказательства того, что бисфосфонаты не только не угнетают костеобразование, но и обеспечивают его большую интенсивность по сравнению с группой контроля ( $p=0,045$ ). При детализации действия исследуемых бисфосфонатов на процесс костеобразования отмечено достоверное ( $p<0,05$ ) преимущество золендроновой кислоты («Акласта»). Интенсивное костеобразование в случае использования бисфосфонатов сопровождалось, в отличие от контроля, достоверным повышением минеральной плотности кости как в зоне вмешательства, так и во всем сегменте, что свидетельствовало о позитивном влиянии данных препаратов на ремоделирование костной ткани.*

**Ключевые слова:** бисфосфонаты, костнопластические материалы, биокomпозиционный материал, перестройка костного имплантата, костеобразование, минеральная плотность костной ткани, ремоделирование кости.

### *Influence of Bisphosphonates within Biocomposites upon Bone Formation and Bone Mineralization*

S.S. Rodionova, A.N. Torgashin, M.V. Lekishvili, L.A. Semyonova, A.K. Morozov

*Effect of various nitrogen containing bisphosphonates (ibandronic acid — «Bonviva», zolendronic acid — «Aklasta», alendronate sodium — «Fosamax») within biocomposite materials upon the process of bone formation and bone mineral density in the zone of surgical intervention (bone defect formation) and segment as a whole (tibia) at local application was studied in animal experiment (60 rats). Morphologic study showed that bisphosphonates did not depress bone formation but even provided its higher intensity as compared to the control group ( $p=0.045$ ). Analysis of the influence of study bisphosphonated upon bone formation showed reliable advantage ( $p<0.05$ ) of zolendronic acid. Contrary to control group intensive bone formation was accompanied by reliable BMD increase both in zone of intervention and in segment as a whole. That confirmed the positive influence upon bone tissue remodeling.*

**Key words:** bisphosphonates, local application, bone plastic materials, biocomposite materials, bone matrix remodeling, bone formation, bone mineral density, bone remodeling.

Костнопластические и биокomпозиционные материалы широко применяются при хирургическом лечении патологии опорно-двигательного аппарата [2]. Особенно актуально их использование при ревизионном эндопротезировании крупных суставов [26]. В этих случаях костные имплантаты не только обеспечивают адекватные сроки формирования биологической стабильности [9], но и сохраняют в период стрессового ремоделирования первичную стабильность эндопротеза [18]. Однако при реэндопротезировании ускорение резорбции трансплантата в период реваскуляризации [28] не всегда сопровождается адекватным костеобразованием, что снижает прочностные свойства трансплантата и создает угрозу развития асепти-

ческой нестабильности эндопротеза в ранние сроки после операции. Вероятность развития нестабильности увеличивается в случаях, когда имеются дооперационные нарушения ремоделирования костной ткани (эндопротезирование на фоне системного остеопороза или асептического некроза головки бедра) [23].

По некоторым данным [7], местное применение бисфосфонатов, относящихся к группе синтетических пирофосфатов, снижая интенсивность рассасывания имплантата, сохраняет его остеоиндуктивный эффект и за счет нормализации ремоделирования создает условия для формирования биологической стабильности [19]. Однако эту точку зрения разделяют не все специалисты [17].

Хотя бисфосфонаты как системные антирезорбтивные препараты широко используются для лечения системного остеопороза [1], ранней профилактики асептической нестабильности эндопротезов [25], асептического некроза [6] и метастатического поражения костей скелета [10], целесообразность их местного применения в области хирургического вмешательства, в том числе в составе биокомпозиционных материалов, остается предметом дискуссий. Не решена также проблема «удержания» бисфосфонатов в зоне оперативного вмешательства [27] в связи с их неспособностью сохраняться в виде раствора [15]. В качестве специальных биоинертных носителей [12] предлагаются различные материалы [11], например коллаген [20], деминерализованный костный матрикс [30], полимеры природного и синтетического происхождения на основе полигликолевой и молочных кислот [13]. Такой большой набор носителей только подтверждает нерешенность проблемы.

Цель настоящего исследования — оценить в эксперименте влияние различных бисфосфонатов в составе известного биокомпозиционного материала на процесс костеобразования и минеральную плотность в зоне перестройки костного имплантата. В результате исследования планировалось получить ответ на следующие вопросы:

- можно ли с помощью локального применения бисфосфонатов увеличить за счет снижения резорбции костной ткани минеральную плотность кости в зоне вмешательства, тем самым сохранив ее механическую прочность?
- насколько сильно при этом подавляется костеобразование в области оперативного вмешательства?
- рационально ли применение в качестве носителя бисфосфонатов жидкостных биокомпозиционных материалов на основе костного коллагена I типа?
- способны ли бисфосфонаты при местном применении влиять на локальное воспаление?

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали биокомпозиционный материал в виде геля, полученный ранее в ЦИТО (пат. на изобретение № 2325170 РФ от 27.05.08), который соединяли с различными бисфосфонатами: ибандроновой кислотой (Бонвива), золедроновой кислотой (Аккласта), алендронатом натрия (Фосамакс). Концентрация бисфосфоната во всех случаях составляла 1 мг/мл. Соединение компонентов проводилось в Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева. Стерилизация осуществлялась потоком быстрых электронов в дозе 20 кГр в Московском физико-техническом институте.

В эксперименте использовано 60 белых нелинейных крыс-самок массой тела 130–150 г. Животные были разделены на шесть групп (по 10

крыс в каждой) — три опытные (1–3-я) и три контрольные (4–6-я). У всех животных под наркозом (5% кетамин 0,3 мл) формировали с помощью бора дефект в большеберцовой кости длиной 5 мм, шириной 2 мм, глубиной 1–2 мм [5]. У животных опытных групп дефект заполняли недеминерализованным лиофилизированным костным имплантатом, соединенным с биокомпозиционным материалом, содержащим один из исследуемых бисфосфонатов: 1-я группа — ибандроновую кислоту (Бонвива), 2-я группа — золедроновую кислоту (Аккласта), 3-я группа — алендронат (Фосамакс). Основной контрольной была 4-я группа, где костный дефект заполняли недеминерализованным лиофилизированным костным имплантатом, соединенным с биокомпозиционным материалом, не содержащим бисфосфонатов. Для изучения возможности влияния самого биокомпозиционного материала, используемого в качестве носителя бисфосфоната, были введены дополнительные группы контроля: 5-я группа, где дефект заполнялся только недеминерализованным лиофилизированным имплантатом без биокомпозиционного материала, и 6-я группа, в которой дефект оставался не заполненным. Животных выводили из эксперимента на 90-е сутки путем передозировки спяточного средства (соблюдались требования международной конвенции об использовании животных в эксперименте).

Влияние бисфосфонатов в составе биокомпозиционного материала на перестройку костного имплантата и остеогенез оценивали морфологически (световой микроскоп Zeiss Axioskop 40). Исследовали серийные срезы толщиной 6–8 мкм декальцированной кости, залитой в парафин, — как из зоны хирургического вмешательства, так и из прилегающей области. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. По техническим причинам у одного животного из группы с использованием ибандроновой кислоты (Бонвива) не удалось выполнить морфологическое исследование.

Интенсивность костеобразования и характер изменений в области костного имплантата оценивали в баллах: 1 балл — слабое костеобразование (область костного дефекта заполнена рыхлой волокнистой тканью и фрагментами костного имплантата, представленными безостеоцитными костными балками); 2 балла — умеренное костеобразование (в проекции дефекта имеются очаги новообразованной зрелой костной ткани вокруг костного имплантата или краевое костеобразование на основе хрящевой ткани с остатками костного имплантата); 3 балла — выраженное костеобразование (область дефекта заполнена новообразованной зрелой костной тканью без остатков костного имплантата).

Минеральную плотность кости (МПК) в зоне вмешательства и во всем сегменте оценивали с помощью рентгеновской денситометрии. Для проведения исследования ампутировали конечность животного на уровне нижней трети бедра. Массу

костной ткани (в граммах на 1 см<sup>3</sup>) определяли на денситометре Hologic с помощью компьютерной программы для мелких животных (Performing and Analyzing Small Animal Studies). Зоны исследования выделяли в ручном режиме (рис. 1).

Кроме того, проводили визуальную оценку (в баллах) выраженности воспалительной реакции в области послеоперационного шва и прилежащих мягких тканях: отсутствие признаков воспаления — 0 баллов, инфильтрация мягких тканей в проекции послеоперационного шва — 1 балл, нагноение — 2 балла.

**Статистический анализ.** Для проверки нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи оцениваемых переменных (в баллах) использовали таблицы сопряженности (точный критерий Фишера). Степень связи между тестируемыми переменными определяли с помощью коэффициента V Крамера (изменяется от 0 — отсутствие связи до 1 — максимальная связь), а также коэффициента  $\gamma$  (изменяется от -1 — обратная связь до +1 — прямая связь). Из методов непараметрической статистики применяли дисперсионный анализ Крускала—Уоллиса с оценкой при парных сравнениях по критерию Данна и Ньюмена—Кейсла. Поскольку измерения МПК выполнялись в метрической шкале и удовлетворяли распределению Гаусса, их взаимосвязь с данными по костеобразованию изучали с помощью однофакторного или двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Так как дисперсии в изучаемых группах по критерию однородности (тест Левина) статистически не различались, при парных сравнениях использовали метод Тьюки. Сравнение средних показателей двух независимых выборок проводили по t-критерию. Статистические расчеты выполняли по программе SPSS с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка влияния бисфосфонатов на процесс костеобразования проводилась в сравнении с 4-й контрольной группой, отличавшейся от опытных групп только тем, что материал, используемый для заполнения дефекта, не содержал бисфосфоната. Сравнительный анализ процесса костеобразования показал, что между группами с использованием бисфосфонатов (1-3-я) и контролем (4-я группа) имеется статистически значимое различие (табл. 1).

Для детализации обуславливающего это различие действия отдельных бисфосфонатов проведены парные сравнения с 4-й контрольной группой. Выявлено, что различие обусловлено более высокой интенсивностью костеобразования в группе с использованием золедроновой кислоты (Аккласта), причем в этой группе преобладало умеренное и выраженное костеобразование ( $p < 0,05$ , критерий Данна) (рис. 2-5). Различия с группами, где использовалась ибандроновая кислота (Бонвива) и алендронат натрия (Фосамакс), не отмечено.

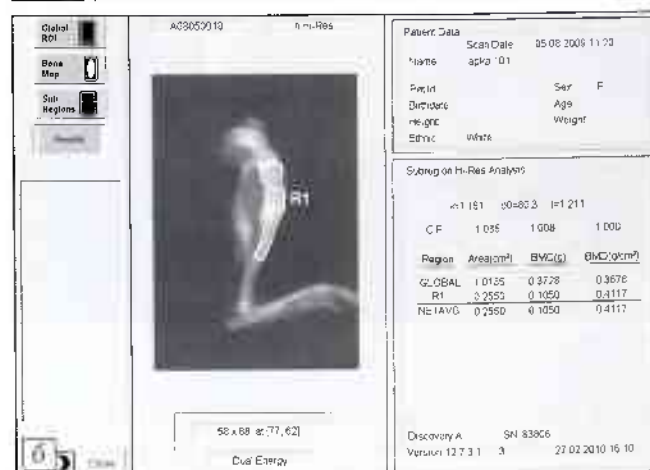
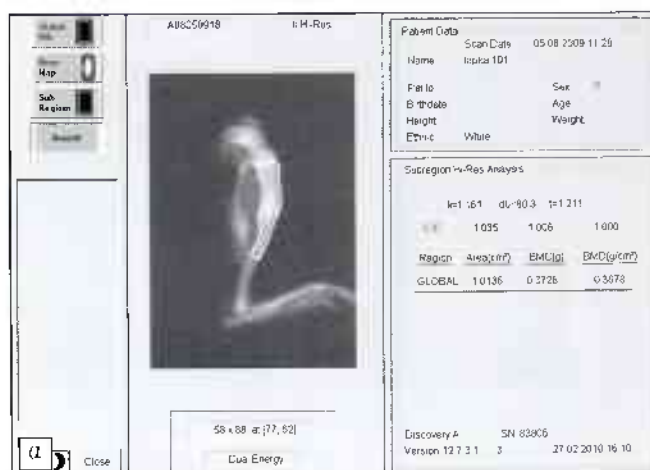


Рис. 1. Денситометрия при измерении МПК: а — сегмента (большеберцовая кость), б — области дефекта в средней трети большеберцовой кости (R1). Результат представлен в граммах на 1 см<sup>3</sup>.

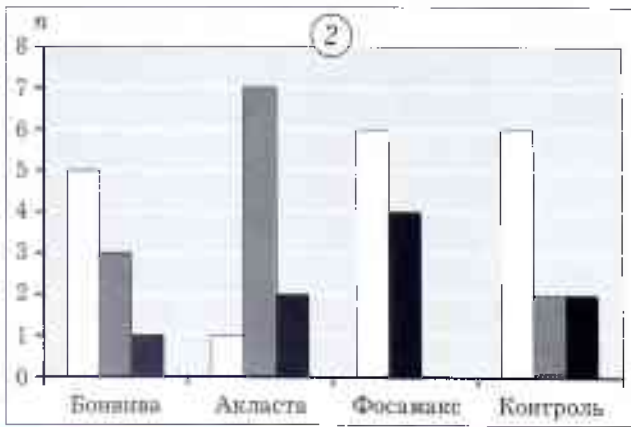
Полученные в сравнительном исследовании данные подтверждали, что бисфосфонаты не блокируют osteoconductive свойства трансплантатов. В дополнительных группах контроля (5-й и 6-й) в большинстве образцов наблюдалось умеренное и выраженное костеобразование.

Для оценки влияния бисфосфонатов на механическую прочность кости и особенности ремоделирования в зоне вмешательства определение МПК проводили не только в области хирургичес-

Табл. 1. Оценка процесса костеобразования (3-балльная система) в опытных и 4-й контрольной группах

Группа животных	Число животных	Оценка процесса костеобразования, баллы	
		M±m	
1-я (Бонвива)	9	1,56	0,242
2-я (Аккласта)	10	2,10	1,180
3-я (Фосамакс)	10	1,40	0,163
4-я (контроль)	10	1,60	0,267
Всего	39	1,67	0,112

Достоверность различия между 1-3-й и 4-й группами  $p = 0,045$  (дисперсионный анализ Крускала—Уоллиса).

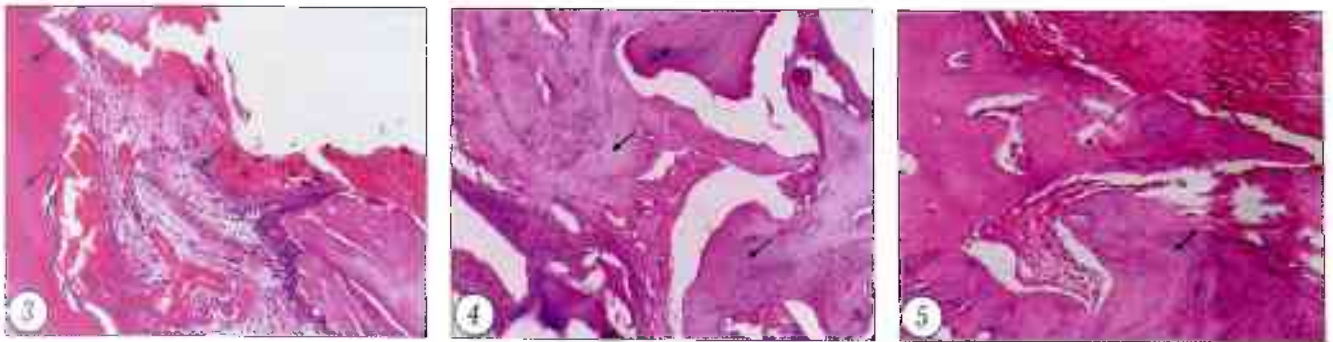


**Рис. 2.** Сравнительная оценка интенсивности костеобразования в группах с использованием бисфосфонатов в составе биокомпозиционного материала и в контрольной (4-й) группе.

Интенсивность костеобразования: □ — слабое, ▒ — умеренное, ■ — выраженное

**Рис. 3.** Фрагмент большеберцовой кости, область дефекта (контрольная 4-я группа). Волокнистая соединительная ткань (стрелка) — слабое костеобразование (1 балл); кортикальная часть диафиза большеберцовой кости (стрелки).

Гистологический препарат. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 50.



**Рис. 4.** Фрагмент большеберцовой кости, область дефекта (2-я опытная группа, Акласта). Новообразованная зрелая пластинчатая костная ткань (стрелки) с остатками костного лиофилизированного недеминерализованного имплантата (стрелка) — умеренное костеобразование (2 балла).

Гистологический препарат. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.

**Рис. 5.** Фрагмент большеберцовой кости, область дефекта кости (2-я опытная группа, Акласта). Новообразованная зрелая пластинчатая костная ткань (стрелка) без остатков костного лиофилизированного недеминерализованного имплантата — выраженное костеобразование (3 балла).

Гистологический препарат. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.

кого вмешательства, но и во всем сегменте (большеберцовая кость). Исследование выполнено во всех группах (1-6-я). Результаты представлены в табл. 2.

Сравнение МПК в объединенной группе с использованием бисфосфонатов (1-3-я) и объединенной группе контроля (4-6-я) показало, что МПК в зоне дефекта в группе с бисфосфонатами достоверно выше, чем в контроле:  $0,320 \pm 0,008$  г/см<sup>2</sup> против  $0,285 \pm 0,019$  г/см<sup>2</sup> ( $p=0,002$ , независимый *t*-критерий). Парное сравнение МПК в исследуемых группах выявило, что различия обусловлены низкой МПК в 6-й группе (послеоперационный дефект не заполнялся). При исключении из анализа 6-й группы тенденция к различию между объединенной опытной и объединенной контрольной группами сохранялась: МПК составляла соответственно  $0,320 \pm 0,008$  и  $0,308 \pm 0,002$  г/см<sup>2</sup>.

Средние значения МПК всего сегмента (табл. 2) в группах с использованием бисфосфонатов также оказались достоверно выше, чем в контроле. Это превышение имело место как при включении в анализ 6-й группы, так и при ее исключении:  $0,307 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup> против  $0,272 \pm 0,12$  г/см<sup>2</sup> при включении 6-й группы ( $p<0,001$ ) и против  $0,285 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup> при исключении 6-й группы ( $p<0,05$ ).

Далее был проведен сравнительный анализ изменений МПК в зависимости от интенсивности костеобразования в объединенной группе с использованием бисфосфонатов и в объединенной группе контроля.

Как видно из табл. 3 и рис. 6, в контроле усиление костеобразования сопровождалось снижением МПК: в зоне вмешательства при выраженном костеобразовании МПК была достоверно ниже ( $p=0,02$ ), чем при слабом и умеренном. При использовании бисфосфонатов таких различий МПК в зоне вмешательства не найдено. Аналогичные изменения выявлены и во всем сегменте. В контрольной группе масса кости, оцениваемая по ее минеральной плотности, при высокой интенсивности костеобразования оказалась достоверно меньше, чем при низкой интенсивности ( $p=0,094$ ). В объединенной группе с использованием бисфосфонатов МПК всего сегмента не зависла от интенсивности костеобразования в зоне вмешательства и была достоверно выше, чем в группе контроля ( $p<0,001$ ).

Для оценки связи воспаления мягких тканей в зоне вмешательства и интенсивности костеобразования были объединены животные всех групп (1-6-я). Выявлено, что при отсутствии воспаления

**Табл. 2.** Показатели МПК в зоне дефекта и во всем сегменте (большеберцовая кость) в сравниваемых группах

Группа животных	Число животных	Минеральная плотность кости, г/см <sup>2</sup>					
		в зоне дефекта			во всем сегменте (большеберцовая кость)		
		средние значения	95% доверительный интервал средних величин		средние значения	95% доверительный интервал средних величин	
			нижняя граница	верхняя граница		нижняя граница	верхняя граница
1-я	10	0,331	0,303	0,360	0,307	0,293	0,320
2-я	10	0,324	0,292	0,356	0,302	0,278	0,326
3-я	10	0,310	0,280	0,337	0,303	0,282	0,324
4-я	10	0,301	0,261	0,341	0,281	0,256	0,306
5-я	10	0,316	0,296	0,337	0,290	0,276	0,305
6-я	10	0,239	0,211	0,267	0,244	0,227	0,260

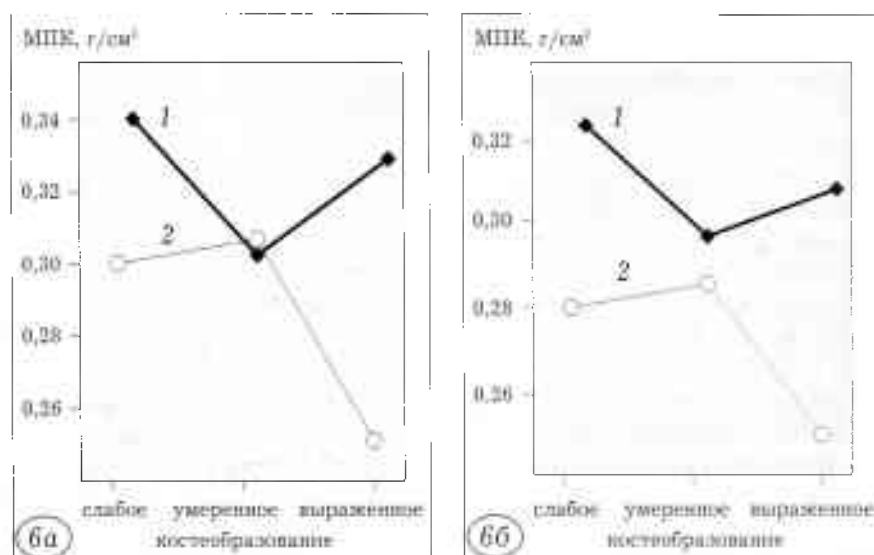
**Табл. 3.** Значения МПК в зоне дефекта и во всем сегменте (большеберцовая кость) в зависимости от интенсивности костеобразования

Интенсивность костеобразования	Минеральная плотность кости, г/см <sup>2</sup> (M±m)			
	в зоне дефекта		в целом сегменте (большеберцовая кость)	
	объединенная группа с использованием бисфосфонатов (1-3-я)	объединенная группа контроля (4-6-я)	объединенная группа с использованием бисфосфонатов (1-3-я)	объединенная группа контроля (4-6-я)
Слабое	0,340±0,020	0,300±0,037	0,321±0,01	0,280±0,026
Умеренное	0,307±0,021	0,308±0,026	0,295±0,016	0,285±0,018
Выраженное	0,333±0,058	0,250±0,030	0,308±0,04	0,252±0,014
p=0,02 (метод Тьюки)				

мягких тканей в области оперативного вмешательства у основной массы животных определялось выраженное (40,6% случаев) или умеренное (53,1%) костеобразование и только в 6,3% случаев — слабо выраженное. При инфильтрации мягких тканей картина менялась: преобладали случаи слабого (61,9%) или умеренного (33,3%) костеобразования и только у 4,8% животных костеобразование было выраженным. При наличии гноя в области раны выраженного костеобразования не отмечено, преобладали случаи слабого костеобразования (66,7%). Различия были статистически значимыми (p<0,0001). Между степенью воспаления и интенсивностью костеобразования имелась выраженная обратная связь (γ=-0,826), коэффициент корреляции V Крамера составлял 0,455.

При сравнении выраженности воспаления мягких тканей в зоне вмешательства в группах с использованием бисфосфонатов и в контрольной группе, где дефект заполнялся костным имплантатом с биоконпозиционным материалом без бисфосфоната (4-я груп-

па), выявлено, что золедроновая кислота (Аклас-та), как и алендронат натрия (Фосамакс) достоверно подавляют воспаление (p<0,05). Что касается ибандроновой кислоты (Бонвива), то тенденция к подавлению воспаления также имела место, но



**Рис. 6.** Средние значения МПК и интенсивность костеобразования в сравниваемых группах: а — в зоне дефекта, б — во всем сегменте (большеберцовая кость).

- 1 — объединенная опытная группа (бисфосфонаты);
- 2 — объединенная группа контроля.

Табл. 4. Влияние разных бисфосфонатов на выраженность воспаления мягких тканей области дефекта

Группа животных	Число животных	Выраженность воспаления мягких тканей, баллы	
		M±m	
1-я (Бонвива)	10	0,70	0,153
2-я (Аккласта)	10	0,50	0,167
3-я (Фосамакс)	10	0,50	0,167
4-я (контроль — без бисфосфонатов)	10	1,40	0,267
5-я (контроль — без геля)	10	0,4	0,174
Всего	50	0,7	0,110

различия с контролем оказались статистически незначимыми (табл. 4).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Способность бисфосфонатов оказывать локальное действие при их системном введении убедительно продемонстрирована при лечении болезни Педжета [3], при применении этих препаратов после эндопротезирования суставов у пациентов из групп риска развития ранней асептической нестабильности эндопротеза [4]. Целесообразность их локального применения в комбинации с костными имплантатами [8] при хирургическом лечении патологии опорно-двигательного аппарата [2], особенно при ревизионном эндопротезировании суставов [9], остается предметом дискуссии.

По мнению некоторых исследователей [8], комбинация трансплантата с бисфосфонатом снижает интенсивность резорбции и тем самым не только сохраняет механическую прочность трансплантата, но и продлевает его остеокондуктивный эффект. Эффективность локального применения бисфосфонатов при ревизионном эндопротезировании подтверждена в рандомизированном исследовании Kesteris и Aspenberg [19]. Однако в более поздней экспериментальной работе [17] выявлено, что применение бисфосфонатов снижает костеобразование и приводит к нарушению прочности фиксации имплантатов. Отмеченная *in vitro* способность бисфосфонатов снижать интенсивность не только резорбции, но и костеобразования [16] также вызывает у ряда исследователей опасения в отношении их местного применения.

В свете сказанного представлялось актуальным провести сравнительную оценку интенсивности костеобразования в зоне размещения костного имплантата, обработанного биокomпозиционным материалом, содержащим бисфосфонат, с использованием соответствующего контроля. Кроме алендроната натрия, который чаще всего применялся в экспериментальных исследованиях, мы изучали влияние золедроновой и ибандроновой кислот. Это связано с тем, что два названных препарата

все шире используются при лечении не только системного остеопороза, но и осложняющих его течение переломов костей [22].

Для оценки влияния на интенсивность костеобразования всех компонентов, применяемых с целью заполнения дефекта, были сформированы три контрольных группы: кроме группы животных, у которых дефект заполнялся недеминерализованным лиофилизированным костным имплантатом с биокomпозиционным гелем, не содержащим бисфосфоната, были выделены группа, где дефект заполнялся только костным имплантатом, и группа, где дефект вообще не заполнялся.

При сравнении интенсивности костеобразования в зоне вмешательства в объединенной группе с использованием бисфосфонатов, с одной стороны, и в контрольной группе, где применялся тот же лиофилизированный костный имплантат с биокomпозиционным материалом без бисфосфоната, — с другой, мы, в отличие от других авторов [17], не выявили угнетающего действия бисфосфонатов. Более того, интенсивность костеобразования при применении бисфосфонатов оказалась достоверно выше, чем в контроле ( $p=0,045$ ).

При детализации эффективности отдельных бисфосфонатов (парные сравнения с контролем) с использованием критерия Данна установлено, что преимущество бисфосфонатов обусловлено золедроновой кислотой. Ее эффективность в плане активации умеренного и выраженного костеобразования оказалась достоверно выше эффективности ибандроновой кислоты и алендроната. Статистически достоверных различий во влиянии двух последних бисфосфонатов на интенсивность костеобразования не найдено, однако следует отметить, что при использовании ибандроновой кислоты наряду со слабым и умеренным отмечалось и выраженное костеобразование, тогда как в группе с применением алендроната выраженное костеобразование отсутствовало. Преобладание выраженного костеобразования при использовании золедроновой кислоты, возможно, связано с тем, что она из-за большего сродства к гидроксиапатиту медленнее, чем другие азотсодержащие бисфосфонаты, высвобождается из костного трансплантата [24].

Показано, что одним из факторов, негативно влияющих на интенсивность костеобразования, является воспаление мягких тканей в области вмешательства [29]. Наличие нескольких групп контроля позволило нам не только оценить способность бисфосфонатов ингибировать действие провоспалительных цитокинов на костную ткань, о чем упоминалось ранее [21], но и обсудить вопрос, насколько носитель бисфосфоната (гель) может стать причиной воспаления. Сравнение эффективности костеобразования в контрольных группах (без использования бисфосфонатов) выявило, что добавление к недеминерализованному лиофилизированному имплантату биокomпозиционного материала (геля) увеличивает риск контаминации раны. Воспале-

ние, в свою очередь, снижает интенсивность костеобразования. По крайней мере, в сравнительном с контролем исследовании была отмечена высокая обратная связь между выраженностью воспаления и интенсивностью костеобразования. И хотя бисфосфонаты снижали негативное влияние воспаления на процесс костеобразования, полученные данные свидетельствуют, что целесообразность применения в клинике в качестве их носителя используемого в настоящее время биокompatible материала (геля) сомнительна. Необходимо либо создавать новый биокompatible материал для удержания бисфосфонатов на трансплантате, либо просто замачивать костные имплантаты в бисфосфонатах во время оперативного вмешательства, как было описано ранее [19]. Нам также не удалось подтвердить мнение [14], что более мощные бисфосфонаты обладают более выраженным противовоспалительным эффектом.

Противники как местного, так и системного применения бисфосфонатов при ортопедической патологии [17] в качестве аргумента ссылаются на их способность снижать прочностные свойства кости в зоне вмешательства. Проведенное нами сравнение МПК (как одной из характеристик механической прочности кости) в опытных группах и группах контроля не подтверждает эту точку зрения. При использовании бисфосфонатов не удалось выявить потери МПК ни в зоне вмешательства, ни в сегменте в целом. Более того, МПК в опытной группе была достоверно выше, чем в контроле. Тот факт, что в контрольных группах выраженное костеобразование сопровождалось достоверным снижением МПК, а в группах с использованием бисфосфонатов такая связь отсутствовала, дает основание полагать, что бисфосфонаты оказывают стабилизирующее действие на минерализацию кости за счет сохранения ремоделирования на физиологическом уровне.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Колондаев А.Ф., Родионова С.С., Ерешкин Р.О. Эффективность применения алендроната в сочетании с альфакальцитололом у больных с остеопорозом // Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии: Тезисы конф. с междунар. участием, 3-й. — М., 2006. — С. 98–99.
2. Лекишвили М.В., Панасюк А.Ф. Новые биопластические материалы в реконструктивной хирургии // Вестн. РАМН. — 2008. — № 9. — С. 33–36.
3. Родионова С.С., Колондаев А.Ф. Болезнь Педжета. — ГЭОТАР-Медиа. Серия: Актуальные вопросы медицины. — М., 2008. — С. 41–43.
4. Родионова С.С., Тургумбаев Т.Н. Применение алендроната в послеоперационном периоде для профилактики асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава // Вестн. травматол. ортопед. — 2009. — № 3. — С. 36–44.
5. Родионова С.С., Торгашин А.Н., Подурец К.М. и др. Ресфракционная интроскопия и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в оценке костеобразования // Вестн. травматол. ортопед. — 2010. — № 3. — С. 34–42.
6. Шумский А.А., Тургумбаев Т.Н. Системная потеря костной ткани у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости. // Эндопротезирование крупных суставов: Всерос. конф. — М., 2009. — С. 113.
7. Astrand J., Aspenberg R. Reduction of instability-induced bone resorption using bisphosphonates: high doses are needed in rats // Acta Orthop. Scand. — 2002. — Vol. 73. — P. 24–30.
8. Aspenberg P., Astrand J. Bone allografts pretreated with a bisphosphonate are not resorbed // Acta Orthop. Scand. — 2002. — Vol. 73. — P. 20–23.
9. Board T.N., Rooney P., Kearney J.N. Impaction allografting in revision total hip replacement // J. Bone Jt Surg. — 2006. — Vol. 88B. — P. 852–857.
10. Boissier S., Ferrers M., Peyruchaud O. et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion: an early event in the formation of bone metastases // Cancer Res. — 2000. — Vol. 60. — P. 2949–2954.
11. Bostrom M.P., Seigerman D.A. The clinical use of allografts, demineralized bone matrices, synthetic bone graft substitutes and osteoinductive growth factors: a survey study // IJSS J. — 2005. — N 1. — P. 9–18.
12. Burkhart K.J., Rommens P.M. Intramedullary application of bone morphogenetic protein in the management of a major bone defect after an Ilizarov procedure // J. Bone Jt Surg. — 2008. — Vol. 90B. — P. 806–809.
13. Carfi-Pavia F., Turturici G., Geraci F. et al. Porous poly(L-lactic acid) scaffolds are optimal substrates for interstitial colonization by A6 mesoangioblasts and immunocytochemical analyses // J. Biosci. — 2009. — Vol. 34, N 6. — P. 873–879.
14. Dombrecht E.J., Schuerwegh A.J., Bridts C.H. et al. Effect of bisphosphonates on nitric oxide production by inflammatory activated chondrocytes // Clin. Exper. Rheumatol. — 2007. — Vol. 25. — P. 817–822.
15. Greiner S.H., Wildemann B., Back D.A. et al. Local application of zoledronic acid incorporated in a poly(D, L-lactide)-coated implant accelerates fracture healing in rats // Acta Orthop. Scand. — 2008. — Vol. 79, N 5. — P. 717–725.
16. Idris A.I., Rojas J., Greig I.R. et al. Aminophosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro // Calcif. Tissue Int. — 2008. — Vol. 82. — P. 191–201.
17. Jakobsen T., Baas J., Bechtold J.E. et al. Soaking morselized allograft in bisphosphonate can impair implant fixation // Clin. Orthop. — 2007. — N 463. — P. 195–201.
18. Karrholm J., Malchau H., Snorrason F., Herberts P. Micromotion of femoral stems in total hip arthroplasty: a randomized study of cemented, hydroxyapatite-coated, and porous-coated stems with roentgen stereophotogrammetric analysis // J. Bone Jt Surg. — 1994. — Vol. 76. — P. 692–705.
19. Kesteris U., Aspenberg P. Rinsing morselized bone grafts with bisphosphonate solution prevents their resorption: a prospective randomized double-blinded study // J. Bone Jt Surg. — 2006. — Vol. 88. — P. 993–996.
20. Kim M.K., Niyibizi C. Interaction of TGF-beta1 and rhBMP-2 on human bone marrow stromal cells cultured in collagen gel matrix // Yonsei Med. J. — 2001. — Vol. 42, N 3. — P. 338–344.
21. Kwak H.B., Kim J.Y., Kim K.J. et al. Risedronate directly inhibits osteoclast differentiation and inflammatory bone loss // Pharm. Bull. — 2009. — Vol. 32, N 7. — P. 1193–1198.
22. Matos M.A., Tannuri U., Guarniero R. The effect of zoledronate during bone healing // J. Orthop. Traum. — 2010. — Vol. 11. — P. 7–12.
23. Mont M.A., Seyler T.M., Plate J.F. et al. Uncemented total hip arthroplasty in young adults with osteonecro-

- sis of the femoral head: a comparative study // *J. Bone Jt Surg.* — 2006. — Vol. 88A. — P. 104-109.
24. *Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J. et al.* Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite // *Bone.* — 2006. — Vol. 38, N 5. — P. 617-627.
25. *Nishioka T.* Alendronate inhibits periprosthetic bone loss around uncemented femoral components // *J. Bone Miner. Metab.* — 2007. — Vol. 25. — P. 179-183.
26. *Ochs B.G., Schmid U., Rieth J. et al.* Acetabular bone reconstruction in revision arthroplasty // *J. Bone Jt Surg.* — 2008. — Vol. 90B. — P. 1164-1171.
27. *Tuin A., Kluijtmans S.G., Bouwstra J.B. et al.* Recombinant gelatin microspheres: novel formulations for tissue repair? // *Tissue Eng. Part A.* — 2010. — Vol. 16, N 6. — P. 1811-1821.
28. *Van Haaren E.H., Heyligers I.C., Alexander F.G., Wuisman P.I.* High rate of failure of impaction grafting in large acetabular defects // *J. Bone Jt Surg.* — 2007. — Vol. 89B. — P. 296-300.
29. *Yanling J., Mehta C.K. et al.* Bacteria induce osteoclastogenesis via an osteoblast-independent pathway // *Infect. Immun.* — 2002. — Vol. 70, N 6. — P. 3143-3148.
30. *Zhou S., Yates K.E., Eid K., Glowacki J.* Demineralized bone promotes chondrocyte or osteoblast differentiation of human marrow stromal cells cultured in collagen sponges // *Cell Tissue Bank.* — 2005. — Vol. 6, N 1. — P. 33-44.

**Сведения об авторах:** Родионова С.С. — профессор, доктор мед. наук, руководитель научно-клинического центра остеопороза ЦИТО; Торгашин А.Н. — науч. сотр. центра; Лекишвили М.В. — доктор мед. наук, зав. лабораторией «Тканевой банк» ЦИТО; Семенова Л.А. — канд. мед. наук, старший науч. сотр. лаборатории морфогенеза НИИ ревматологии; Морозов А.К. — профессор, доктор мед. наук, зав. отделением лучевой диагностики ЦИТО.  
Для контактов: Родионова Светлана Семеновна. 127299, Москва, ул. Приорова, дом 10, ЦИТО. Тел.: 8 (495) 601-44-07. E-mail: [S-S-Rodionova@yandex.ru](mailto:S-S-Rodionova@yandex.ru)

## ВНИМАНИЕ !

Подписаться на «Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» можно в любом почтовом отделении

Наши индексы в Каталоге «ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ» АО «Роспечать»:  
для индивидуальных подписчиков **73064**  
для предприятий и организаций **72153**

В розничную продажу «Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» не поступает

