

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИЗГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ АЭРОДИНАМИЧЕСКОГО ФОРМОВАНИЯ КОМПОЗИТНЫХ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ ИМПЛАНТАТОВ С ТКАНЯМИ

Денис Евгеньевич КУЛЬБАКИН^{1,2,3,4}, Евгений Лхаматренович ЧОЙНЗОНОВ^{1,2,3,5},
Надежда Викторовна ЧЕРДЫНЦЕВА^{1,4}, Евгений Николаевич БОЛЬБАСОВ⁵,
Валерий Анатольевич СВЕТЛИЧНЫЙ⁴, Иван Николаевич ЛАПИН⁴,
Сергей Иванович ТВЕРДОХЛЕБОВ⁵, Александр Александрович ЖЕРАВИН⁶,
Людмила Николаевна БОНДАРЬ¹, Владимир Михайлович ПЕРЕЛЬМУТЕР¹

¹ *НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5*

² *Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

³ *Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники
634050, г. Томск, просп. Ленина, 40*

⁴ *Национальный исследовательский Томский государственный университет
634050, г. Томск, просп. Ленина, 36*

⁵ *Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, г. Томск, просп. Ленина, 30*

⁶ *Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина
Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15*

В работе представлены результаты исследований реакции окружающих тканей на вживление композитных биорезорбируемых имплантатов, изготовленных методом аэродинамического формования из полимолочной кислоты и ультрадисперсных порошков фосфатов кальция. Методом сканирующей электронной микроскопии показано, что имплантаты сформированы хаотично переплетающимися между собой волокнами, имеют взаимосвязанную открытую пористость; добавка ультрадисперсных порошков фосфатов кальция не вызывает изменений в структуре сформированных имплантатов. Гистологические исследования тканевых препаратов из места пересадки установили высокую способность сформированных имплантатов к успешной интеграции с окружающими тканями через 15 суток после операции. Через 90 суток отмечена полная или частичная резорбция имплантатов с замещением собственными тканями. Установлено, что вживление композитных биорезорбируемых имплантатов в подвздошную кость в большей степени стимулирует процесс остеогенеза, чем имплантация в кости черепа; скарификация наружной кортикальной пластинки в местах контакта имплантата с костной тканью улучшает способность имплантатов стимулировать процесс остеогенеза. Показано, что наибольшей способностью стимулировать остеогенез обладают композитные имплантаты, наполненные ультрадисперсным порошком кальция фосфорнокислого двузамещенного водного.

Ключевые слова: реконструктивная хирургия, регенеративная медицина, биodeградируемый имплантат, полимолочная кислота, остеогенез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа финансово поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы (Соглашение 14.575.21.0140, уникальный идентификатор RFMEFI57517X0140).

Автор для переписки: Кульбакин Д.Е., e-mail: kulbakin_d@mail.ru

Для цитирования: Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В., Больбасов Е.Н., Светличный В.А., Лапин И.Н., Твердохлебов С.И., Жеравин А.А., Бондарь Л.Н., Перельмутер В.М. Взаимодействие изготовленных методом аэродинамического формования композитных биорезорбируемых имплантатов с тканями. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39 (5): 92–101. doi: 10.15372/SSMJ20190511.

INTERACTION OF BIORESORBABLE COMPOSITE IMPLANTS MADE BY SOLUTION BLOW SPINNING WITH TISSUES

Denis Evgen'evich KULBAKIN^{1,2,3,4}, Evgeniy Lkhamatsyrenovich CHOYNZONOV^{1,2,3,5},
Nadezhda Viktorovna CHERDYNTSEVA^{1,4}, Evgeniy Nikolaevich BOLBASOV⁵,
Valeriy Anatol'evich SVETLICHNYI⁴, Ivan Nikolaevich LAPIN⁴,
Sergei Ivanovich TVERDOKHLEBOV⁵, Aleksandr Aleksandrovich ZHERAVIN⁶,
Lyudmila Nikolaevna BONDAR¹, Vladimir Mikhaylovich PERELMUTER¹

¹ Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of RAS
634050, Tomsk, Kooperativny ln., 5

² Siberian State Medical University
634050, Tomsk, Moskovsky path, 2

³ Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics
634050, Tomsk, Lenin av., 40

⁴ Tomsk State University
634050, Tomsk, Lenin av., 36

⁵ Tomsk Polytechnic University
634050, Tomsk, Lenin av., 30

⁶ Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia
630055, Novosibirsk, Rechcunovskaya str., 15

This work represents the results of the study of the surrounding tissues reaction to the implantation of bioresorbable implants formed by the solution blow spinning from polylactic acid and ultrafine calcium phosphate powders, depending on the time and place of implantation. Using scanning electron microscopy it is shown that implants formed from randomly interwoven fibers have interconnected open porosity. It was established that the addition of calcium phosphate ultrafine powders does not cause changes in the formed implants structure. Histological investigation of tissue specimens from the implantation site revealed a high ability of created implants to successful integration with surrounding tissue after 15 days from the moment of implantation. Complete or partial implant resorption with substitution by own tissues was registered at 90 days after implantation. It was established that implantation of composite bioresorbable implants on the ilium bone stimulates the osteogenic process better than the implantation on skull bone within the same period. It was defined that scarification of the outer cortical plate in implant contact points with bone tissue increases the implants ability to stimulate osteogenic process. It was shown that the composite implants filled with calcium phosphate dibasic dehydrate in ultrafine powder form have the largest ability to stimulate osteogenesis.

Key words: reconstructive surgery, regenerative medicine, biodegradable implant, polylactic acid, osteogenesis.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Acknowledgments. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Federal Target Program (agreement # 14.575.21.0140, unique identifier RFMEFI57517X0140).

Correspondence author: Kulbakin D.E., e-mail: kulbakin_d@mail.ru

Citation: Kulbakin D.E., Choynzonov E.L., Cherdyntseva N.V., Bolbasov E.N., Svetlichnyi V.A., Lapin I.N., Tverdokhlebov S.I., Zheravin A.A., Bondar L.N., Perelmutter V.M. Interaction of bioresorbable composite implants made by solution blow spinning with tissues. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 92–101. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190511.

Современная реконструктивная хирургия челюстно-лицевой области в своем развитии стремится к одноэтапности, выбору более безопасных методик оперативного вмешательства, уменьшению числа послеоперационных осложнений, что позволит достичь скорейшей социальной и функциональной реабилитации пациентов [8]. Стандартом современной реконструктивно-пла-

стической хирургии челюстно-лицевой области у онкологических больных считается использование ротированных или свободных ревааскуляризованных комплексов аутоотканей, при этом одним из ключевых недостатков подобных методик являются дефицит аутоотканей и обширная травма донорской области [6]. Кроме этого аутологичные трансплантаты и лоскуты хорошо

выполняют замену дефектов скелета и мягких тканей, однако не могут адекватно восстановить тонкую, сложную анатомию челюстно-лицевой области [7].

Значительный интерес у практикующих хирургов вызывает использование биоактивных имплантатов, изготовленных из линейных алифатических биорезорбируемых полиэфиров (полимолочная кислота, поликапролактон и полигликолиевая кислота), для восстановления структуры и функции поврежденных органов и тканей [11]. Использование подобных материалов в реконструктивной хирургии челюстно-лицевой области позволит адекватно и в кратчайшие сроки восстанавливать дефекты челюстно-лицевой области без дополнительной травмы для пациента.

С учетом волокнистого строения большинства биологических тканей организма биорезорбируемый имплантат с целью имитации архитектуры восстанавливаемых тканей должен иметь подобную структуру и при этом соответствовать консистенции, форме, объему и функции восстанавливаемой ткани. В этом случае имплантаты не воспринимаются организмом как чужеродные, а биохимические реакции на границе раздела с имплантатом стимулируют его интеграцию с окружающими тканями и продуцирование новой ткани в объеме имплантата.

Среди множества методов (электроформование, экструзия, техника микропотоков и т.д.) [10] аэродинамическое формование в турбулентном газовом потоке (АРДФ), отличаясь достаточно простой аппаратной реализацией, позволяет формировать волокнистые имплантаты с совокупностью физико-химических свойств, отвечающих современным требованиям реконструктивно-пластической хирургии челюстно-лицевой области у больных с онкологической патологией [3].

Ранее нами показано позитивное влияние сформированных методом АРДФ композитных имплантатов на угнетение перевиваемой злокачественной опухоли в системе *in vivo* [9]. При этом исследования их способности интегрироваться и продуцировать ткани хозяина не проводились, что существенно затрудняет и ограничивает использование этого типа имплантатов в клинической практике. Таким образом, целью настоящего исследования стало изучение способности волокнистых имплантатов, сформированных методом АРДФ, к интеграции и продукции тканей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Приготовление имплантатов. Для приготовления модельных имплантатов использовались следующие материалы: полимерная основа – по-

лимоляная кислота PURASORB® PL 38 («Purac», Нидерланды), наполнители – микронные гидроксипатит ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$) (Санкт-Петербургский филиал ФГУП «Экспериментальные производственные мастерские» ФМБА России – СКТБ Биофизприбор, Россия) и кальций фосфорнокислый двузамещенный водный (CaHPO_4) (КФК) («Sigma-Aldrich», США), растворитель – хлороформ (CHCl_3) («Экрос», Россия). Перед использованием исходные промышленные микронные порошки подвергались фрагментации методом импульсной лазерной абляции по методике, описанной в работе [2]. В результате высокоэнергетического импульсного лазерного воздействия в порошке появлялась нано- и субмикронная фракция, а также происходила модификация поверхности частиц.

Далее для проведения исследований было подготовлено три группы модельных имплантатов. Для формирования имплантатов первой группы (контрольной) использовался прядильный раствор, содержащий 4 мас. % полимолочной кислоты в хлороформе. Приготовление прядильного раствора осуществляли в герметичном стеклянном реакторе при комнатной температуре и постоянном перемешивании до получения однородной прозрачной вязкой жидкости. Композитные имплантаты второй и третьей групп были сформированы из прядильного раствора, содержащего 3 мас. % полимолочной кислоты и 1 мас. % КФК или гидроксипатита соответственно; для их приготовления в прядильный раствор полимолочной кислоты добавляли порошки гидроксипатита или КФК и обрабатывали его в течение 12 ч при температуре 40 °С с помощью ультразвуковой установки («Сапфир 5М», Россия).

Имплантаты готовили методом аэродинамического формирования в газовом потоке [1] с помощью опытно-промышленной установки «AirSpider» (Томский политехнический университет, Россия), используя следующие технологические параметры: давление сжатого воздуха 3,5 ат, расход раствора полимера 30 мкл/мин, диаметр сопла для подачи прядильного раствора 0,7 мм, диаметр сопла для подачи сжатого воздуха 1 мм, расстояние от сопла до сборочного коллектора 400 мм.

Исследование структуры имплантатов. Структурные особенности сформированных материалов исследовали с помощью электронного микроскопа «ESEM Quanta 400 FEG» («FEI», США) в режиме низкого вакуума в атмосфере паров воды. Для получения изображений применяли следующие режимы: остаточное давление в камере 60 Па, ускоряющее напряжение 20 кВ, ток

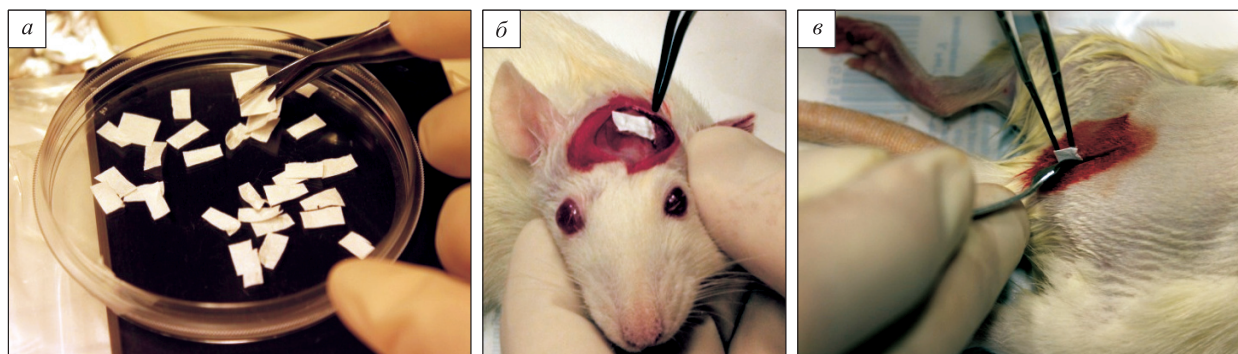


Рис. 1. а – имплантируемые образцы; б – имплантация на кости свода черепа; в – имплантация на подвздошную кость

Fig. 1. а – implanted patterns; б – implantation on calvarial bone; в – implantation on iliac bone

пучка 3,5 мкА. Для улучшения качества изображения перед исследованием на поверхность образцов в течение 2 мин наносили тонкий слой золота, используя магнетронную распылительную систему «SC7640» («Quorum Technologies Ltd», Англия). Количественное исследование морфологических характеристик сформированных материалов (средний диаметр волокон, средний диаметр пор, распределение пор и волокон по размерам и т.д.) проводили с помощью программного комплекса «Image J 1.38» («National Institutes of Health», США). Для расчетов использовали не менее пяти цифровых изображений поверхности полученных материалов.

Исследование интеграции имплантатов *in vivo*. Исследование проводилось на базе НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра. Использованы 48 самцов крыс линии Вистар массой 180–200 г (питомник НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга), разделенных в соответствии с группами имплантатов на три группы по 16 животных. Для имплантации исследуемых образцов выбраны две анатомические области: кости свода черепа (теменные кости) и кости таза (подвздошные кости). Каждому животному имплантировали два стерильных однотипных образца размером 3 × 9 мм (рис. 1, а) в проекции теменных костей (рис. 1, б) и два аналогичных образца в проекции подвздошных костей (рис. 1, в). Осуществляли поднадкостничный доступ к теменным костям и внутренней поверхности подвздошных костей, дополнительно острым распатором производили скарификацию кортикальной пластинки, на которую затем устанавливали имплантат, после чего его фиксировали мышечными тканями, возвращенными на исходное место, кожу ушивали, используя атравматичный шовный материал

(викрил 3/0, «Ethicon», США) и обрабатывали антисептиком (септоцид Р, Россия). Животных помещали в клетки по 4 особи.

Через 15, 30, 60 и 90 суток животных выводили из эксперимента передозировкой золетила (токсическая доза 35–40 мг/кг). В зоне имплантации макроскопически оценивали расположение имплантата, контакт с окружающими тканями, признаки воспаления. Затем осуществляли забор тканей путем резекции фрагментов теменных и подвздошных костей с прилежащим имплантатом и покрывающими кость мышечными тканями. Образцы помещали в раствор нейтрального формалина для консервации и проведения морфологических исследований. Каждую крысу вскрывали и выполняли визуальное обследование внутренних органов, в случае обнаружения отклонений от нормы орган вырезали и фиксировали, при этом в протоколе эксперимента ставили отметку в графе «примечание».

Для проведения гистологических исследований образцы тканей фиксировали в 10%-м формалине в течение 24 ч. Образцы с костной тканью подвергали декальцинации в смеси муравьиной кислоты и 10%-го формалина в соотношении 1 : 4, продолжительность декальцинации составляла от нескольких часов до 5–7 суток. После этого образцы обезвоживали и пропитывали парафином, используя гистопроцессор «Leica ASP-300S» («Leica Biosystems Nussloch GmbH», Германия). Затем с использованием ротационного микротомы «Leica RM 2255» («Leica Biosystems Nussloch GmbH») готовили срезы тканей толщиной ≈ 6 мкм. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином с использованием гистостейнера «Thermo Gemini AS». Микроскопическое исследование тканей проводили методом оптической микроскопии с использованием микроскопа «Zeiss Axio Scope» («Zeiss AG», Германия).

Исследования на экспериментальных животных выполнены с соблюдением принципов гуманности в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР от 12.08.77), директивами Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структура сформированных имплантатов.

На рис. 2 представлены изображения структуры исследуемых имплантатов, полученные методом сканирующей электронной микроскопии. Можно выделить несколько типов структурных элементов. Первый тип – микроволокна диаметром от 100 до 950 нм, формирующие жгуты диаметром до 30 мкм и заполняющие пространство между ними. Второй тип – дефекты в виде шарообразных включений диаметром до 70 мкм. В структуре образцов второй и третьей групп наблюдаются частицы диаметром до 5 мкм, являющиеся частицами биологически активного наполнителя, гидроксиапатита и КФК соответственно. Сформированные имплантаты обладают открытой пористостью и значительной удельной поверхностью, что является благоприятным фактором для заселения такого имплантата клетками, организации транспорта питательных веществ и отвода продуктов жизнедеятельности клеток и тканей, стимулирования кровоснабжения. В целом структура сформированных модельных имплантатов является типичной для материалов, полученных методом аэродинамического формирования [4]. Добавка гидроксиапатита и КФК не приводит к каким-либо значительным изменениям качества модельных имплантатов – диаметра микроволокон и пространственной морфологии матрикса.

Исследование интеграции имплантатов *in vivo*. Во всех исследуемых группах визуальный

осмотр места вживления выявил хорошую фиксацию имплантатов как к окружающим мышечным тканям (в сроки от 15 суток), так и к надкостнице (в сроки от 60 суток). Соединительнотканная капсула, окружающая имплантат, была прозрачной и нежной. Через 15 суток он хорошо визуализировался в окружающих мышечных тканях в виде белесоватого фрагмента. На 30-е сутки вокруг имплантатов определялась новообразованная микрососудистая сеть. В сроки от 60 суток отмечалось постепенное исчезновение имплантата (биodeградация), что выражалось в трудностях его интраоперационной детекции. Во всех исследуемых группах независимо от срока после операции не было отмечено визуальных признаков воспаления в области имплантации.

На 60-е сутки резорбция имплантата составляла от 50 до 90 %. Во всех случаях наблюдались проявления остеогенеза в области его контакта с костной тканью (рис. 4, в). К 90 суткам отмечалась неравномерная резорбция материала (от 50 до 100 %). В сохраняющемся гигантоклеточном инфильтрате отмечалась тенденция к снижению количества гигантских клеток и увеличению числа фибробластических элементов. Остеогенез наблюдался у трех крыс (в одном препарате черепа и четырех препаратах таза) и во всех случаях носил выраженный характер (рис. 4, з).

Гистологические срезы тканей животных первой группы на 15-е сутки имплантации демонстрируют выраженное секвестрирование материала с наличием выраженной гигантоклеточной реакции и отсутствием фиброзной ткани (рис. 3, а). На 30-е сутки отмечается выраженная резорбция материала, от умеренной до выраженной, сохраняется гигантоклеточная реакция. В двух образцах имелись участки фиброза в центре инфильтрата. В одном случае отмечены признаки остеогенеза в месте контакта имплантата с костной тканью (рис. 3, б). На 60-е сутки

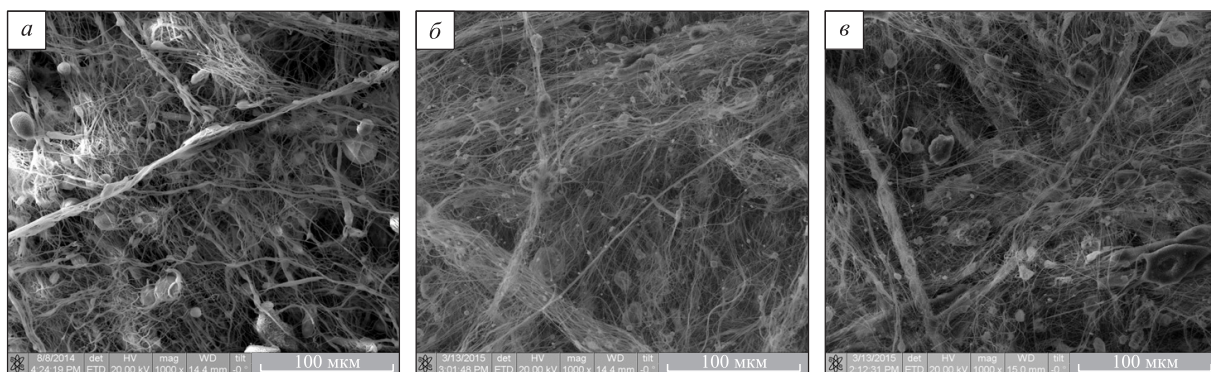


Рис. 2. Структура поверхности модельных имплантатов первой (а), второй (б) и третьей (в) групп

Fig. 2. Surface structure of model implants from the first (a), second (b) and third (c) groups

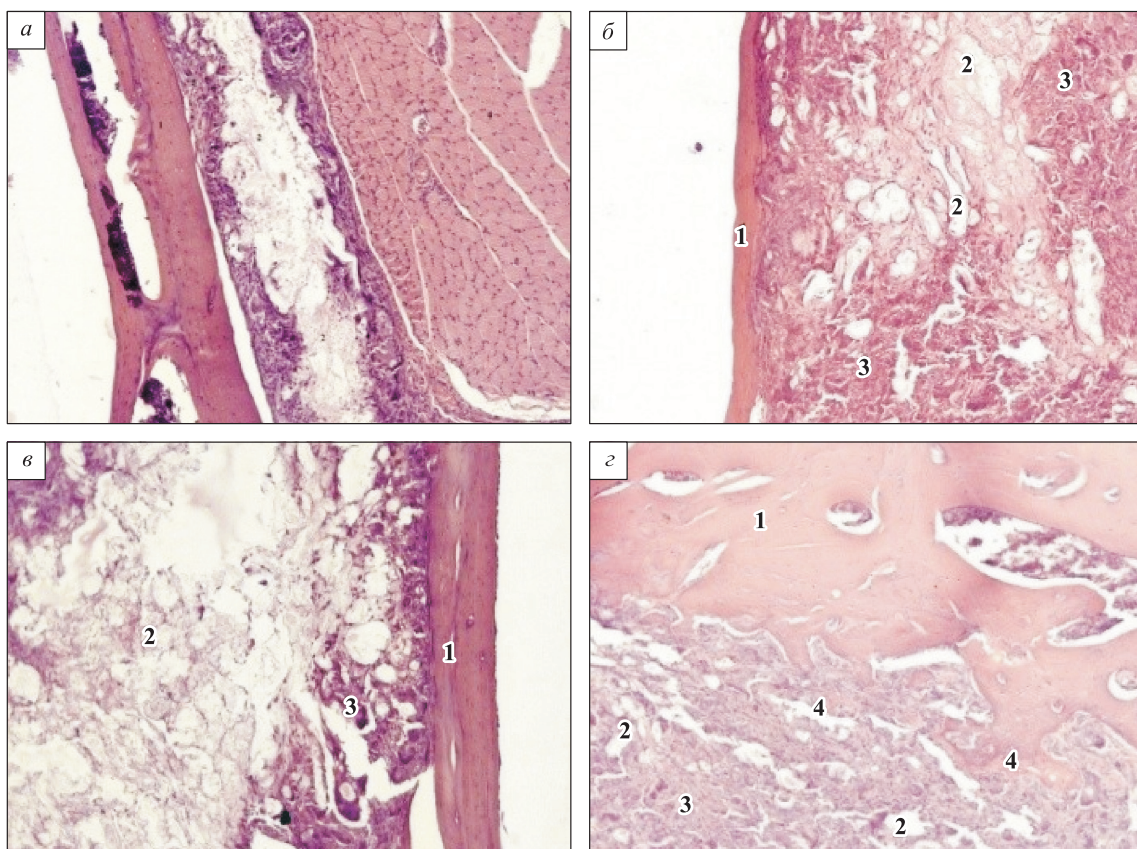


Рис. 3. Гистологические срезы препаратов животных первой группы на 15-е (а), 30-е (б), 60-е (в) и 90-е (z) сутки после операции. 1 – костная ткань; 2 – сохранившаяся часть имплантата; 3 – воспалительный инфильтрат с наличием гигантских многоядерных клеток; 4 – новообразованные костные балки. Ув. $\times 100$

Fig. 3. Histological sections of specimens of the first group animals at 15 (a), 30 (б), 60 (в) and 90 (z) days after surgery. 1 – bone tissue; 2 – the implant remaining part; 3 – inflammable infiltrate with presence of multinucleate giant cells; 4 – newly formed bone rods

резорбция имплантата составляет 70–90 %, наблюдаются гигантоклеточные инфильтраты, количество которых сопоставимо с регистрируемыми в предыдущие сроки наблюдения. В четырех случаях (один – в области теменной кости и три случая – в области подвздошной кости) отмечено наличие остеогенеза в месте контакта имплантата с костью (рис. 3, в). Через 90 суток резорбция материала составила 70–90 %. Отмечаются изменения состава гигантоклеточного инфильтрата, связанные с уменьшением количества гигантских клеток и увеличением числа фибробластических элементов. Во всех случаях, где имелась скарификация костной ткани, развился преимущественно деликатный остеогенез в пограничной с костью областях. В одном из фрагментов подвздошной кости отмечен выраженный остеогенез (рис. 3, z).

На 15-е сутки наблюдения имплантат крыс второй группы (рис. 4, а) был представлен единым массивом с тенденцией к микросеквестрированию по периметру. Выраженность гиганто-

клеточной реакции была немного меньше, чем в первой группе. В образцах тканей преобладала макрофагально/гистиоцитарная и фибробластическая реакция. На 30-е сутки отмечалась резорбция материала от 15 до 50 %, инфильтрат сопоставим с наблюдаемым на 15-е сутки имплантации (рис. 4, б).

Гистологические срезы тканей, полученные от животных третьей группы (рис. 5) на 15-е сутки эксперимента, продемонстрировали, что исследуемый имплантат представлен преимущественно единым массивом. Отмечались редкие случаи слабой секвестрации, которые, как и гигантоклеточная реакция, носили менее выраженный характер по сравнению с первой группой. Отмечалась умеренная макрофагально/гистиоцитарная инфильтрация. Воспалительный инфильтрат со стороны мышечной ткани имел более выраженный характер по сравнению с костной стороной контакта имплантата. Во фрагментах таза при скарификации в ходе имплантации исследуемых

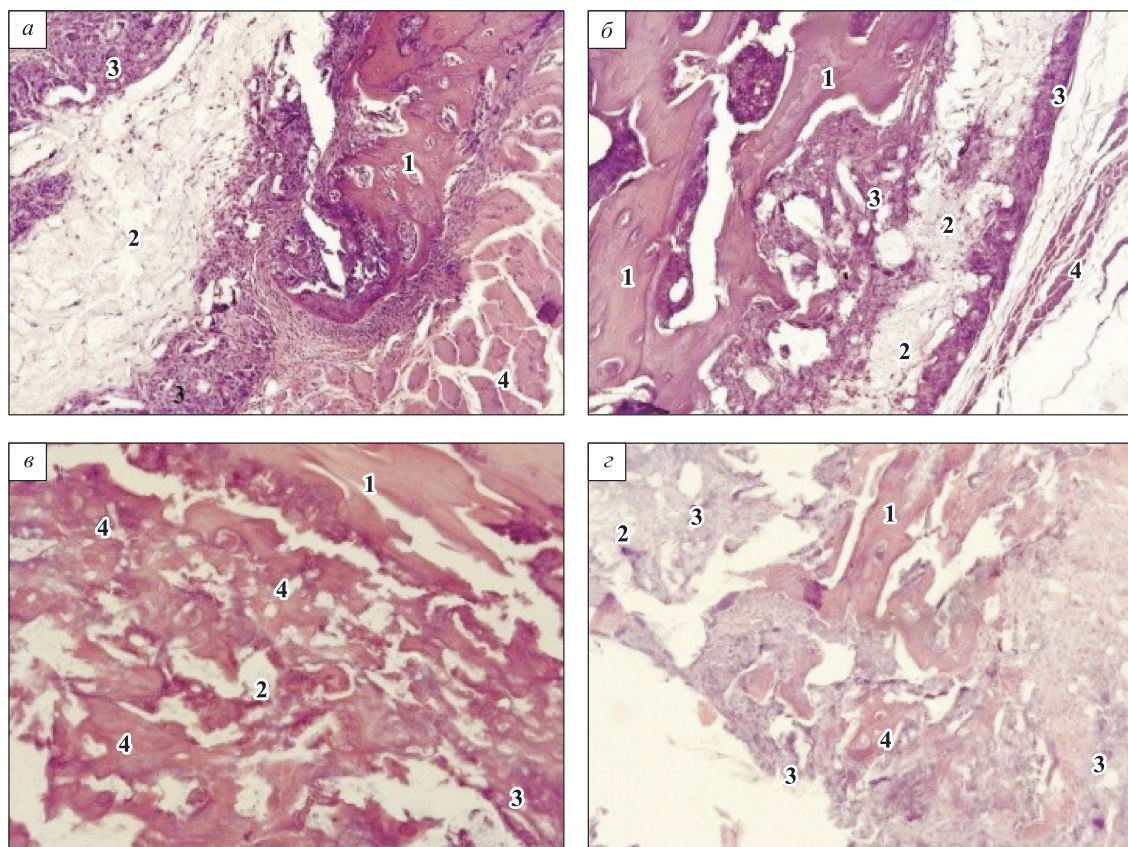


Рис. 4. Гистологические срезы препаратов животных второй группы на 15-е (а), 30-е (б), 60-е (в) и 90-е (г) сутки после операции. 1 – костная ткань; 2 – сохранившаяся часть имплантата; 3 – воспалительный инфильтрат с наличием гигантских многоядерных клеток; 4 – новообразованные костные балки. Ув. $\times 100$

Fig. 4. Histological sections of specimens of the second group animals at 15 (a), 30 (б), 60 (в) and 90 (г) days after surgery. 1 – bone tissue; 2 – the implant remaining part; 3 – inflammable infiltrate with presence of multinucleate giant cells; 4 – newly formed bone rods

образцов наблюдалось более выраженное развитие соединительной ткани со стороны костной ткани, с наличием врастания ее в пазухи костной ткани (рис. 5, а). На 30-е сутки отмечалась резорбция материала от 30 до 70 %. Гигантоклеточная реакция сопоставима с образцами на 15-е сутки исследования (рис. 5, б). В срок 60 суток резорбция материала составляла 40–80 %, инфильтрат был сопоставим с наблюдаемым в предыдущие сроки (15 и 30 суток).

В четырех образцах (в одном препарате черепа и трех препаратах таза) отмечено наличие остеогенеза в области имплантата (рис. 5, в). На 90-е сутки отмечалась неравномерная резорбция исследуемого имплантата (от 50 до 100 %). Сохранялся гигантоклеточный инфильтрат с тенденцией к уменьшению количества гигантских клеток и увеличению числа фибробластических элементов. Остеогенез наблюдался в пяти образцах (в одном препарате черепа и четырех препаратах таза), в одном случае он был выраженным,

а в остальных носил «деликатный» характер и был локализован преимущественно в пограничной с костью зоне (рис. 5, г).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлено, что вокруг имплантатов во всех исследуемых группах формируется воспалительный гигантоклеточный инфильтрат с наличием гистиоцитов и фибробластов, что не противоречит данным других авторов, полученным для биорезорбируемых имплантатов из полимолочной кислоты [5]. Поскольку инфильтрат со стороны мышечной ткани имел большую толщину по сравнению со стороной, контактирующей с костной тканью, сделан вывод о лучшей интеграции исследуемых образцов с костной тканью. На основе морфологических исследований динамики содержания воспалительного инфильтрата и замещения имплантата собственными тканями показана биоде-

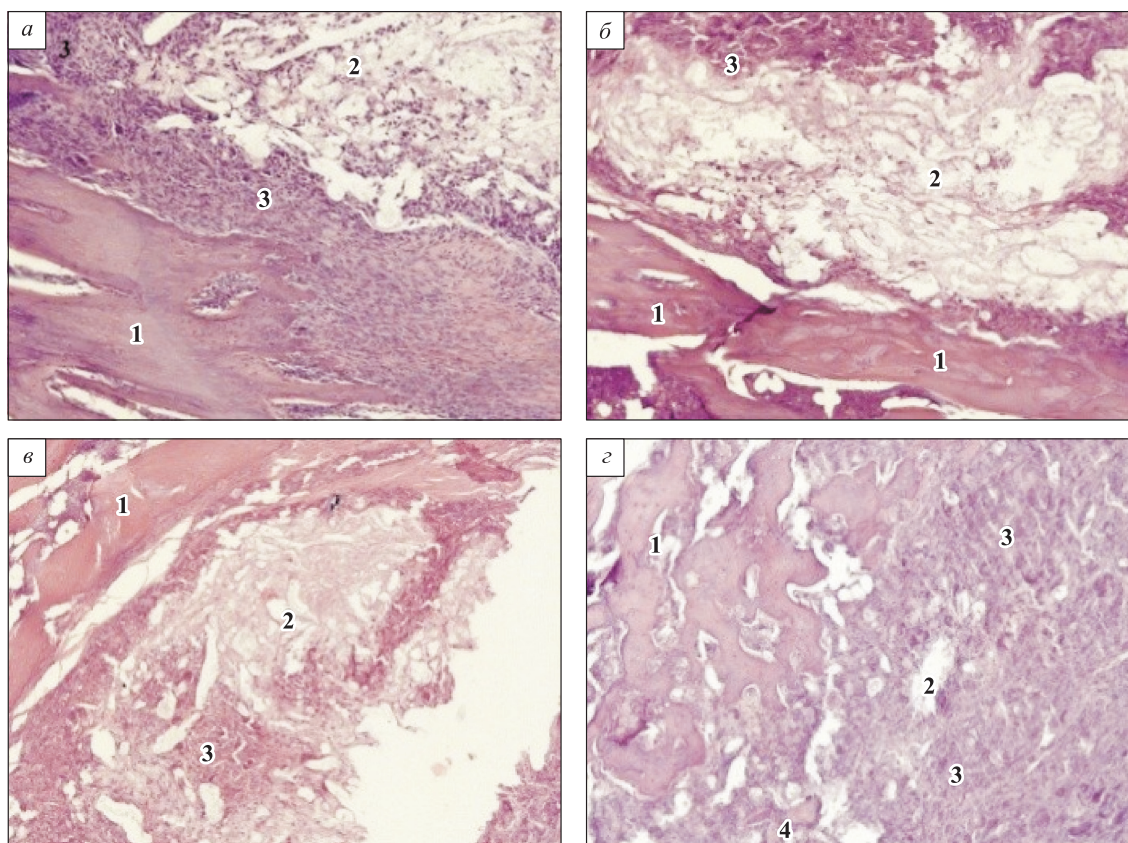


Рис. 5. Гистологические срезы препаратов животных третьей группы на 15-е (а), 30-е (б), 60-е (в) и 90-е (з) сутки после операции. 1 – костная ткань; 2 – сохранившаяся часть имплантата; 3 – воспалительный инфильтрат; 4 – новообразованные костные балки. Ув. $\times 100$

Fig. 5. Histological sections of specimens of the third group animals at 15 (a), 30 (б), 60 (в) and 90 (з) days after surgery. 1 – bone tissue; 2 – the implant remaining part; 3 – inflammable infiltrate with presence of multinucleate giant cells; 4 – newly formed bone rods

градируемость материала на 60–90-е сутки после операции. К 90 суткам в препаратах животных всех трех групп отмечено уменьшение воспалительного инфильтрата (количества гигантских клеток). Во всех случаях отсутствует замещение воспалительного инфильтрата фиброзной тканью. Следовательно, возникают более благоприятные условия для интеграции имплантируемого материала в окружающие ткани организма, есть возможность избежать явления инкапсуляции имплантата с вытекающими из этого осложнениями (нестабильность положения имплантата, отторжение). Получен важный вывод о связи степени выраженности остеогенеза с наличием повреждения костной ткани в зоне имплантации, который позволяет дать рекомендации по на-костной имплантации исследуемого материала: для улучшения интеграции имплантата с костной тканью в местах контакта с ним следует производить скарификацию наружной кортикальной пластинки. Основываясь на результатах, полу-

ченных при гистологическом исследовании ткани всех трех групп, следует отметить, что чем сильнее была выражена резорбция исследуемого материала, тем отчетливее определялся остеогенез. Биodeградируемый имплантат, изготовленный на основе полимера полимолочной кислоты марки PURASORB® PL-38 и органического минерального наполнителя, который получен методом лазерной абляции твердотельной мишени, изготовленной из КФК, индуцирует наиболее выраженный остеогенез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам морфологического исследования тканей крыс в месте имплантации трех типов исследуемых образцов лучшие интеграционные качества показал композитный биodeградируемый имплантат, изготовленный на основе полимера полимолочной кислоты марки PURASORB® PL-38 и ультрадисперсного органического мине-

рального наполнителя, полученного методом импульсной лазерной абляции коммерческого субмикронного порошка кальция фосфорнокислого двузамещенного водного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bol'basov E.N., Lapin I.N., Tverdokhlebov S.I., Svetlichnyi V.A. Aerodynamic synthesis of biocompatible matrices and their functionalization by nanoparticles obtained by the method of laser ablation. *Russ. Phys. J.* 2014; 57 (3): 293–300. doi: 10.1007/s11182-014-0238-2.
2. Bolbasov E.N., Lapin I.N., Svetlichnyi V.A., Lenivtseva Y.D., Malashicheva A., Malashichev Y., Golovkin A.S., Anissimov Y.G., Tverdokhlebov S.I. The formation of calcium phosphate coatings by pulse laser deposition on the surface of polymeric ferroelectric. *Appl. Surf. Sci.* 2015; 349: 420–429. doi: 10.1016/j.apsusc.2015.05.025.
3. Bolbasov E.N., Stankevich K.S., Sudarev E.A., Bouznic V.M., Kudryavtseva V.L., Antonova L.V., Matveeva V.G., Anissimov Y.G., Tverdokhlebov S.I. The investigation of the production method influence on the structure and properties of the ferroelectric nonwoven materials based on vinylidene fluoride – tetrafluoroethylene copolymer. *Mat. Chem. Phys.* 2016; 182: 338–346. doi: 10.1016/j.matchemphys.2016.07.041.
4. Daristotle J.L., Behrens A.M., Sandler A.D., Kofinas P. A review of the fundamental principles and applications of solution blow spinning. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016; 8 (51): 34951–34963. doi: 10.1021/acsami.6b12994.
5. Ishii D., Ying T.H., Mahara A., Murakami S., Yamaoka T., Lee W.-k., Iwata T. *In vivo* tissue response and degradation behavior of PLLA and stereocomplexed PLA nanofibers. *Biomacromolecules.* 2009; 10 (2): 237–242. doi: 10.1021/bm8009363.
6. Kansy K., Mueller A.A., Mücke T., Kopp J.-B., Koersgen F., Wolff K.D., Zeilhofer H.-F., Hölzle F., Pradel W., Schneider M., Kolk A., Smeets R., Acero J., Hoffmann J. Microsurgical reconstruction of the head and neck – Current concepts of maxillofacial surgery in Europe. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2014; 42 (8): 1610–1613. doi: 10.1016/j.jcms.2014.04.030.
7. Kulbakin D., Chekalkin T., Muhamedov M., Choynzonov E., Kang J.-h., Kang S.-b., Gunther V. Sparing surgery for the successful treatment of thyroid papillary carcinoma invading the trachea: A case report. *Case Rep. Oncol.* 2016; 9 (3): 772–780. doi: 10.1159/000452790.
8. Kulbakin D.E., Choynzonov E.L., Kulkov S.N., Buyakova S.P., Chernov V.I., Mukhamedov M.R., Buyakov A.S. Method of maxillofacial reconstruction using individualized implants made of bioactive ceramics. *Head Neck Tumors.* 2017; 7 (4): 29–34. doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-29-34.
9. Litviakov N.V., Tverdokhlebov S.I., Perelmuter V.M., Kulbakin D.E., Bolbasov E.N., Tsyganov M.M., Zheravin A.A., Svetlichnyi V.A., Cherdyntseva N.V. Composite implants coated with biodegradable polymers prevent stimulating tumor progression. *AIP Conf. Proc.* 2016; 1760 (1): 020043. doi: 10.1063/1.4960262.
10. Tamayol A., Akbari M., Annabi N., Paul A., Khademhosseini A., Juncker D. Fiber-based tissue engineering : Progress, challenges, and opportunities. *Biotechnol. Adv.* 2013; 31 (5): 669–687. doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.11.007.
11. Tian H., Tang Z., Zhuang X., Chen X., Jing X. Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application. *Prog. Polym. Sci.* 2012; 37: 237–280. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.004.

Сведения об авторах:

Кульбакин Д.Е., к.м.н., ORCID: 0000-0003-3089-5047, e-mail: kulbakin_d@mail.ru
Чойнзонов Е.Л., д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0002-3651-0665, e-mail: info@tnimc.ru
Чердынцева Н.В., д.б.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-1526-9013, e-mail: nvch@tnimc.ru
Большасов Е.Н., к.т.н., ORCID: 0000-0002-9789-2185, e-mail: ebolbasov@gmail.com
Светличный В.А., к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-3935-0871, e-mail: v_svetlichnyi@bk.ru
Лапин И.Н., ORCID: 0000-0001-5736-3791, e-mail: 201kiop@mail.ru
Твердохлебов С.И., к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-2242-6358, e-mail: tverd@tpu.ru
Жеравин А.А., к.м.н., ORCID: 0000-0003-3047-4613, e-mail: zheravin2010@yandex.ru
Бондарь Л.Н., ORCID: 0000-0001-6176-5486, e-mail: bondaroncology@mail.ru
Перельмутер В.М., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7633-9620, e-mail: pvm@ngs.ru

Information about authors:

Kulbakin D.E., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3089-5047, e-mail: kulbakin_d@mail.ru
Choynzonov E.L., doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, ORCID: 0000-0002-3651-0665,
e-mail: info@tnimc.ru
Cherdyntseva N.V., doctor of biological sciences, professor, corresponding member of RAS,
ORCID: 0000-0003-1526-9013, e-mail: nvch@tnimc.ru
Bolbasov E.N., candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0002-9789-2185, e-mail: ebolbasov@gmail.com
Svetlichnyi V.A., candidate of physico-mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-3935-0871,
e-mail: v_svetlichnyi@bk.ru
Lapin I.N., ORCID: 0000-0001-5736-3791, e-mail: 201kiop@mail.ru
Tverdokhlebov S.I., candidate of physico-mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-2242-6358,
e-mail: tverd@tpu.ru
Zheravin A.A., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3047-4613, e-mail: zheravin2010@yandex.ru
Bondar L.N., ORCID: 0000-0001-6176-5486, e-mail: bondaroncology@mail.ru
Perelmuter V.M., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7633-9620, e-mail: pvm@ngs.ru