

Характеристика костной ткани при имплантации керамического материала на основе цирконата лантана в эксперименте

М.Ю. Измоденова¹, М.В. Гилев^{1,2}, М.В. Ананьев², Д.В. Зайцев^{2,3}, И.П. Антропова^{1,2}, А.С. Фарленков^{2,3}, Е.С. Тропин^{2,3}, Е.А. Волокитина¹, С.М. Кутепов¹, Б.Г. Юшков⁴

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

² ФГБУН «Институт высокотемпературной электрохимии» Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

⁴ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Введение. Керамика на основе цирконата лантана отличается оптимальными механическими характеристиками, низким коррозионным потенциалом и отсутствием цитотоксичности, поэтому в настоящее время изучается возможность ее применения в качестве остеозамещающего материала. **Цель исследования** — определить механические, морфологические, рентгеноспектральные характеристики костной ткани при имплантации керамического материала на основе цирконата лантана. **Материал и методы.** Эксперимент проведен на 27 линейных морских свинок, разделенных на 3 группы по 9 животных в каждой: в основной (ЦЛ) группе проводилась имплантация стержней из цирконата лантана, в группе сравнения фиксация производилась аналогичным стержнем из β-ТКФ, в группе нативного контроля (НК) хирургические манипуляции не проводились. Перелом создавался в области дистального метадиафиза бедренной кости методом открытой остеоклазии. Животные выводились из эксперимента через 4, 10 и 25 нед. после его начала. Исследованы особенности костной ткани перифокальной области. Использовали метод одноосного сжатия, метод растровой электронной микроскопии (РЭМ), метод рентгеновского спектрального микроанализа. Статистический анализ проводили с использованием критерия Манна – Уитни. **Результаты.** Архитектоника новообразованной кости в группе ЦЛ представляла собой развитую лакунарно-канальцевую сеть, компоненты структуры внеклеточного матрикса ориентированы вдоль векторов функциональной нагрузки кости. Соотношение Са/Р в периимплантной области кости в группе ЦЛ было существенно выше, чем в группах β-ТКФ и НК, что может свидетельствовать о высокой прочности новообразованной кости. Механические испытания показали, что система «цирконат лантана — кость» при одноосном сжатии превышает по прочности неповрежденную костную ткань и имеет лучшие показатели по сравнению с использованием β-ТКФ для армирования повреждения. **Заключение.** Синтезированный новый материал на основе цирконата лантана представляется перспективным для использования в травматологии и ортопедии, однако необходимы дополнительные исследования для оптимизации интеграции имплантатов из этого материала в костную ткань.

Ключевые слова: костная ткань, аугментация, керамика, цирконат лантана, механические свойства.

Измоденова М.Ю., Гилев М.В., Ананьев М.В., Зайцев Д.В., Антропова И.П., Фарленков А.С., Тропин Е.С., Волокитина Е.А., Кутепов С.М., Юшков Б.Г. Характеристика костной ткани при имплантации керамического материала на основе цирконата лантана в эксперименте. *Травматология и ортопедия России*. 2020;26(3):130-140. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-130-140.

Cite as: Izmodenova M.Yu., Gilev M.V., Ananyev M.V., Zaytsev D.V., Antropova I.P., Farlenkov A.S., Tropin E.S., Volokitina E.A., Kutepov S.M., Yushkov B.G. [Bone Tissue Properties after Lanthanum Zirconate Ceramics Implantation: Experimental Study]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2020;26(3):130-140. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-130-140.

✉ Измоденова Мария Юрьевна / Maria Yu. Izmodenova; e-mail: izmodenova96@gmail.com

Рукопись поступила/Received: 30.12.2019. Принята в печать/Accepted for publication: 14.04.2020.

Bone Tissue Properties after Lanthanum Zirconate Ceramics Implantation: Experimental Study

M.Yu. Izmodenova¹, M.V. Gilev^{1,2}, M.V. Ananyev², D.V. Zaytsev^{2,3}, I.P. Antropova^{1,2}, A.S. Farlenkov^{2,3}, E.S. Tropin^{2,3}, E.A. Volokitina¹, S.M. Kutepov¹, B.G. Yushkov⁴

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Institute of High Temperature Electrochemistry, Ekaterinburg, Russian Federation

³ Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract

Background. The ceramic based on lanthanum zirconate is characterized by optimal mechanical characteristics, low corrosion potential and the absence of cytotoxicity. Thus, the possibility of its use as bone substituting material is currently studied. **The purpose of the study** was to determine the mechanical, morphological and X-ray spectral characteristics of bone tissue after implantation of ceramic material based on lanthanum zirconate. **Materials and methods.** The experiment was conducted on 27 female guinea pigs of a single line, divided into 3 groups of 9 animals each. In the main group (LZ), lanthanum zirconate rods were implanted. In the comparison group (β -TCP), fixation was performed with β -tricalcium phosphate rods. In the native control group (NC) no surgical procedures were performed. A fracture was created in distal metadiaphysis area of femur using open osteoclasia. Animals were hatched 4, 10, and 25 weeks after the start of the experiment. Bone tissue features were studied in the perifocal region. The following methods were used: uniaxial compression, scanning electron microscopy (SEM), energy dispersive X-ray microanalysis (EDXMA). The statistical analysis was performed using the Mann-Whitney test. **Results.** The architectonics of the newly formed bone in the LZ group appeared as a developed lacunar tubular network. The structural components of the extracellular matrix were oriented along the bone functional load vectors. The Ca/P ratio in the periimplant region of the bone in the LZ group was significantly higher than in the β -TCP and NC groups. This may indicate a high strength of the newly formed bone. Mechanical testing showed that the strength and performance of the system of “lanthanum zirconate – bone” under uniaxial compression exceeded the similar indicators in the β -TCP group. **Conclusion.** The synthesized new material based on lanthanum zirconate seems promising for use in traumatology and orthopedics. Although, additional studies are needed to optimize these implants integration into bone tissue.

Keywords: bone tissue, augmentation, ceramics, lanthanum zirconate, mechanical properties.

Введение

Процесс взаимодействия имплантата и воспринимающего костного ложа сложен и зависит от витальных функций кости в зоне дефекта, площади контакта имплантата с костью, а также от совместимости остеозамещающего материала с окружающей тканью по физико-химическим, биологическим и механическим свойствам [1, 2, 3]. На сегодняшний день керамика на основе соединений циркония успешно применяется в стоматологии в качестве облицовочного материала и как основа для изготовления зубных протезов [4, 5]. Также этот вид керамики нашел применение в оперативной травматологии и ортопедии для изготовления компонентов пар трения, демонстрируя лучшую износостойкость по сравнению с другими материалами [6]. Циркониевая керамика отличается хорошими механическими характеристиками [7, 8], низким коррозионным потенциалом [9], отсутствием цитотоксичности и минимальной тропностью к бактериальной

адгезии [10, 11, 12], что определяет возможность ее изучения в качестве остеозамещающего материала.

Цель исследования — определить механические, морфологические, рентгеноспектральные характеристики костной ткани при имплантации керамического материала на основе цирконата лантана.

Материал и методы

Материал

Синтез цирконата лантана ($\text{La}_{1,95}\text{Ca}_{0,05}\text{Zr}_2\text{O}_7$) проведен в лаборатории твердооксидных топливных элементов Института высокотемпературной электрохимии УрО РАН цитрат-нитратным методом. Из данного материала были изготовлены стержни длиной 25 мм квадратного (1,5×1,5 мм) сечения. Аналогичные стержни были изготовлены из β -трикальцийфосфата ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$).

Объект исследования. Исследование проведено на 27 линейных морских свинок женского пола.

Животные содержались в виварии Института иммунологии и физиологии УрО РАН, имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Морские свинки находились в идентичных условиях кормления и содержания. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Исследование проводили в соответствии с «Методическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» РД-АПК 3.10.07.02-09 и Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях.

Дизайн исследования

Экспериментальные животные были разделены на 3 группы по 9 особей в каждой:

- животным основной группы (ЦЛ) проводилась имплантация стержней из цирконата лантана;
- в группе сравнения (β -ТКФ) фиксация производилась аналогичным стержнем из β -ТКФ;
- в группе нативного контроля (НК) хирургические манипуляции не проводились.

Животным ЦЛ и β -ТКФ групп создавалась модель перелома оригинальным способом (патент РФ № 2688944). В области дистального метадиафиза бедренной кости методом открытой остеоклазии создавался перелом, остеосинтез которого был выполнен путем интрамедуллярного штифтования прутком остеопластического материала в зависимости от группы животного. Животные выводились через 4, 10 и 25 нед. после начала эксперимента (по три животных для каждой группы в каждой временной точке).

Методы исследования

Для проведения механических испытаний на одноосное сжатие из диафиза бедренной кости изготавливались образцы высотой 8 мм (по 2 образца от каждого животного, включенного в эксперимент). Торцевые стороны образцов полировали на алмазном диске для достижения их плоскопа-

раллельности. Для предотвращения повреждения органических компонентов кости полировка осуществлялась в водной среде. Окончательная высота образцов составила 6 мм. Механические испытания образцов на одноосное сжатие проводили на испытательной машине Shimadzu AG-X 50kN (Shimadzu, Япония) со скоростью нагружения 1 мм/мин. При испытаниях контролировали две величины: нагрузку (Н) и относительную деформацию в процентах. Испытания останавливали при значительном снижении нагрузки, что соответствовало перелому (изменению хода) на деформационной кривой и зарождению трещин в образце. Морфологическую диагностику методом растровой электронной микроскопии (РЭМ), а также определение рентгеноспектральных характеристик периимплантной кости (содержания Са, Р и соотношения Са/Р) методом энергодисперсионного микроанализа осуществляли на растровом электронном микроскопе MIRA3 LMU (TESCAN, Чехия). Образцы костной ткани забирались из области дистального эпиметафиза, а также диафиза бедренной кости, обезжиривались в ацетоне, затем производилась их заливка в эпоксидную смолу с последующей шлифовкой и полировкой поверхности (патент РФ № 2684356).

Статистический анализ

Для определения значимости различий между исследуемыми группами по изучаемым показателям использовался критерий Манна–Уитни. Статистически значимым принимался уровень $p < 0,05$. Данные представлены как медиана [интерквартильный диапазон].

Результаты

По данным РЭМ, цирконат лантана представляет собой материал с закрытым типом пористости, объемная доля пор около 15% (рис. 1). Поры сложной формы размером от 1–2 до 30 мкм. В составе материала преобладают четыре основных элемента: цирконий 19,92±0,2 ат. %, лантан 21,24±0,16 ат. %, кислород 58,54±0,33 ат. %, кальций 0,3±0,03 ат. %.

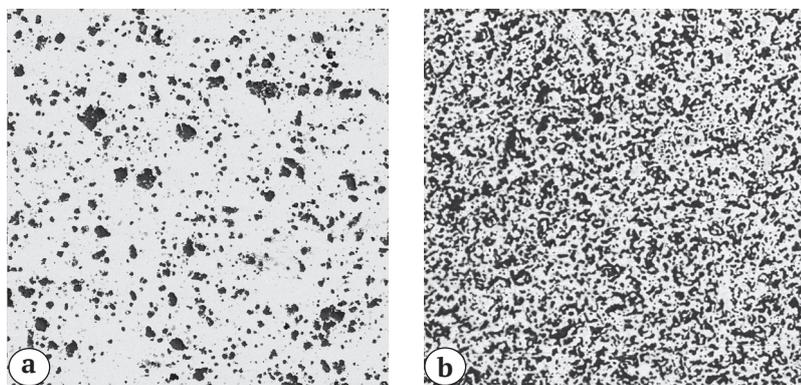


Рис. 1. Структура имплантируемых материалов:

a — цирконат лантана;
b — β -трикальцийфосфат (β -ТКФ).
РЭМ; ув. $\times 200$

Fig. 1. The structure of implantable materials:

a — lanthanum zirconate;
b — β -TCP.
SEM, $\times 200$

В течение всего срока наблюдения как в группе ЦЛ, так и в группе β -ТКФ рост костной ткани происходил только периимплантно, новообразованная кость не проникала в поры имплантатов.

Через 4 нед. после операции в группе ЦЛ костные трабекулы плотно прилежат к имплантату (рис. 2а). В группе β -ТКФ трабекулы новообразованной костной ткани непосредственно прилежат к материалу, в перифокальной зоне видны отдельные очаги неоостеогенеза (рис. 2б).

Спустя 10 нед. после хирургического вмешательства в группе ЦЛ вокруг имплантата определяются островки новообразованной кости (рис. 3а). Архитектоника периимплантной области представляет собой развитую лакунарно-канальцевую сеть, компоненты структуры внеклеточного матрикса в виде комплексов минерализованного коллагена в слоях ламелл и костных трабекулах ориентированы вдоль векторов функциональной нагрузки кости, что позволяет эффективно противостоять действию механических напряжений. В группе β -ТКФ имплантат по всему периметру

окружен молодой костной тканью (рис. 3б). Отмечаются признаки резорбции материала в виде уменьшения плотности поверхностного слоя и неровности контуров имплантата.

Через 25 нед. после операции в группе ЦЛ костная ткань имеет зрелую иерархическую структуру: хорошо видны лакуны остеоцитов, слои ламелл, в крупных трабекулах представлены гаверсовы системы (рис. 4а). В группе β -ТКФ имплантат по всему периметру окружен неопластической костной тканью, контур имплантата фестончатый (рис. 4б). Костная ткань содержит большее количество остеоцитов, цвет кости темный за счет большего содержания органической фазы. Структура кости неоднородная, определяются отдельные гаверсовы системы, в них хорошо прослеживаются концентрические слои ламелл.

Изучение костной ткани группы НК показало, что на микрофотографии она светлая благодаря большому содержанию неорганических веществ (рис. 5). Структура кости однородная, с развитой остеоцитарной сетью.

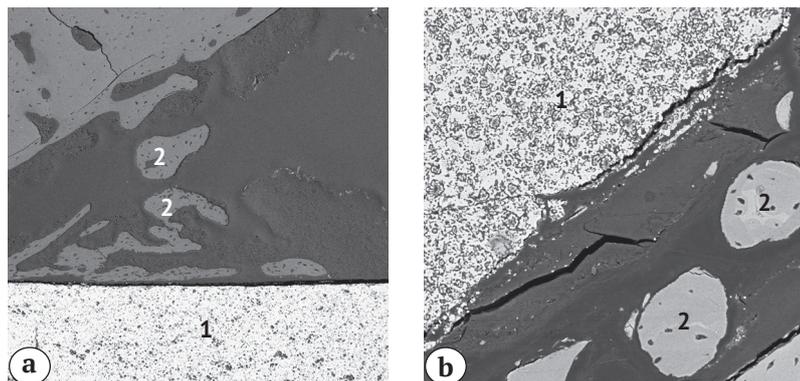


Рис. 2. Структура материала и новообразованной костной ткани через 4 нед. после операции: а — стержень из цирконата лантана, имплантированный в область диафиза бедренной кости; б — стержень из β -ТКФ, имплантированный в область диафиза бедренной кости. Цифрами обозначены: 1 — остеозамещающий материал; 2 — неопластическая кость. РЭМ; ув. $\times 200$

Fig. 2. The structure of the material and newly formed bone in 4 weeks after surgery: а — LZ rod implanted in the femoral diaphysis; б — β -TCP rod implanted in the femoral diaphysis. The numbers denote: 1 — bone substituting material; 2 — newly formed bone. SEM, $\times 200$

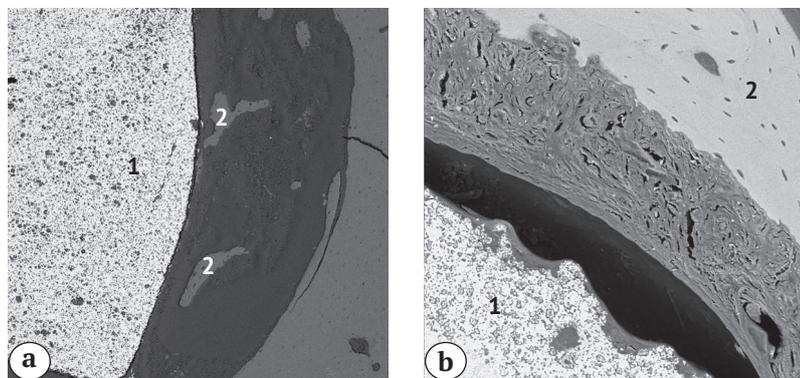


Рис. 3. Структура материала и новообразованной костной ткани в 10 нед. после операции: а — стержень из цирконата лантана, имплантированный в область диафиза бедренной кости; б — стержень из β -ТКФ, имплантированный в область диафиза бедренной кости. Цифрами обозначены: 1 — остеозамещающий материал; 2 — неопластическая кость. РЭМ; ув. $\times 200$

Fig. 3. The structure of the material and newly formed bone after surgery: а — LZ rod implanted in the femoral diaphysis; б — β -TCP rod implanted in the femoral diaphysis. The numbers denote: 1 — bone substituting material; 2 — newly formed bone. SEM, $\times 200$

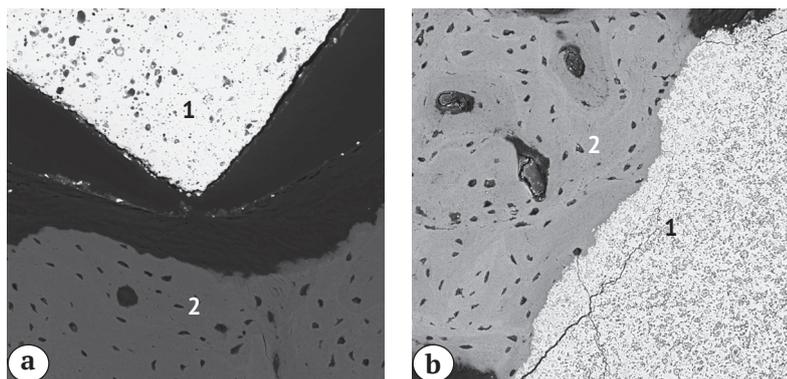


Рис. 4. Структура материала и новообразованной костной ткани в 25 нед. после операции: а — стержень из цирконата лантана, имплантированный в область диафиза бедренной кости; б — стержень из β-ТКФ, имплантированный в область диафиза бедренной кости. Цифрами обозначены: 1 — остеозамещающий материал; 2 — неопластическая кость. РЭМ; ув. ×500

Fig. 4. The structure of the material and newly formed bone in 25 weeks after surgery: a — LZ rod implanted in the femoral diaphysis; b — β-TCP rod implanted in the femoral diaphysis. The numbers denote: 1 — bone substituting material; 2 — newly formed bone. SEM, ×500

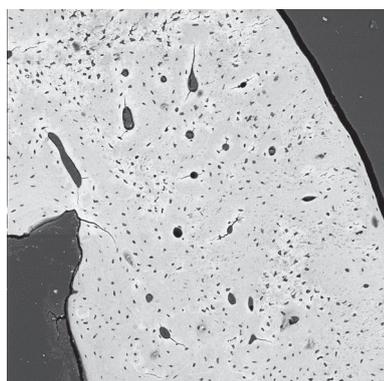


Рис. 5. Нативный контроль. Диафиз бедренной кости. РЭМ; ув. ×200

Fig. 5. Native control (NC). The diaphysis of the femur. SEM, ×200

Результаты определения Ca, P и соотношения Ca/P в периимплантной кости методом рентгенодисперсионного микроанализа в исследуемых группах приведены в таблице 1. Содержание кальция в периимплантной зоне в группе ЦЛ и в группе β-ТКФ спустя 4 нед. после операции существенно ниже, чем в группе НК. Однако к 10-й нед. послеоперационного периода в обеих группах уровень Ca значительно превышает данный показатель в группе НК. Спустя 25 нед. после операции в группе ЦЛ содержание Ca в периимплантной зоне было сопоставимо с таковым в группе НК. В противоположность этому, в группе β-ТКФ содержание Ca превышает данный показатель в группе НК, что, по-видимому, связано с высоким содержанием Ca в имплантируемом β-трикальцийфосфате.

По содержанию фосфора в периимплантной зоне спустя 4 нед. после операции группы ЦЛ и β-ТКФ не различаются между собой и существенно уступают группе НК. К 10-й нед. после операции между группами ЦЛ и β-ТКФ появляются значительные различия: в группе ЦЛ уровень фосфора становится ниже, чем в группе НК, в группе β-ТКФ — существенно повышается относительно нативного контроля. Данные различия сохраняются до конца периода исследования и связаны, очевидно, с высоким содержанием P в составе имплантата на основе β-трикальцийфосфата.

Соотношение Ca/P через 4 нед. после операции в группах ЦЛ и β-ТКФ имело близкие значения и было существенно выше, чем в группе НК. Через 10 нед. после операции между группами ЦЛ и β-ТКФ наблюдались значительные различия: если в группе ЦЛ соотношение Ca/P повышалось относительно нативного контроля, то в группе β-ТКФ наблюдалось значительное понижение, то есть формировался кальций-дефицитный гидроксипатит с соотношением Ca/P ниже стехиометрического, характерного для минеральной фазы зрелого костного матрикса. Данная закономерность проявлялась и спустя 25 нед. после операции.

Проведение механических испытаний показало, что в процессе одноосного сжатия образцов костной ткани происходило постепенное уменьшение высоты образца. Максимальная нагрузка системы «костная ткань — цирконат лантана» в группе ЦЛ была сопоставима с таковой в группе НК и выше, чем в группе β-ТКФ, причем спустя 10 нед. после операции данные различия имели статистическую значимость (табл. 2). Не выявлено статистически значимых различий между группами по показателю деформации в течение срока наблюдения (табл. 3).

Поведение образцов при одноосном сжатии в экспериментальных группах было различно, что отражают деформационные кривые, представленные на рисунках 6, 7, 8. В группе ЦЛ при механическом воздействии на систему «кость — имплантат» сначала происходило появление множества трещин на боковых поверхностях образца, что приводило к расслоению костной ткани на тонкие пластинки различного размера (чешуйчатое расслоение). В костной ткани группы β-ТКФ наблюдалось постепенное накопление необратимой деформации, распада образца на части при этом не отмечалось. Деформационное поведение образцов группы НК было сходно с группой β-ТКФ.

Таблица 1

Содержание кальция, фосфора и отношение Са/Р в образцах периимплантной кости в различные сроки после операции

Срок от операции	Са, %			Р, %			Отношение Са/Р		
	Группа			Группа			Группа		
	ЦЛ	β-ТКФ	НК	ЦЛ	β-ТКФ	НК	ЦЛ	β-ТКФ	НК
4 нед.	18,82 [18,47; 19,09] [§]	18,01 [17,43; 19,31] [§]		10,71 [10,47; 11,02] [§]	10,19 [10,02; 11,16] [§]		1,77 [1,72; 1,78] [§]	1,76 [1,74; 1,80] [§]	
10 нед.	20,87 [20,57; 21,41] ^{§*}	26,02 [25,91; 26,24] [§]	19,51 [19,40; 19,97]	10,92 [10,88; 1,14] ^{§*}	17,73 [17,50; 17,86] [§]	12,18 [11,98; 12,30]	1,90 [1,90; 1,91] ^{§*}	1,48 [1,47; 1,49] [§]	1,61 [1,59; 1,63]
25 нед.	19,23* [18,85; 19,89]	26,67 [26,24; 27,06] [§]		11,12 [10,80; 11,48] ^{§*}	17,54 [17,31; 17,65] [§]		1,74 [1,73; 1,76] ^{§*}	1,52 [1,51; 1,55] [§]	

Результаты представлены как медиана [интерквартильный диапазон]; * — различия между группами ЦЛ и β-ТКФ имеют статистическую значимость, $p < 0,05$; § — отличия от группы НК имеют статистическую значимость, $p < 0,05$.

Таблица 2

Максимальная нагрузка системы «костная ткань – цирконат лантана» в различные сроки после имплантации

Срок от операции	Максимальная нагрузка, Н			p^1	p^2	p^3
	Группа					
	ЦЛ	β-ТКФ	НК			
4 нед.	1064 [870; 1464]	978 [754; 1229]		0,52	0,66	0,23
10 нед.	1138 [562; 1450]	781 [663; 846]	1024 [670; 1187]	0,02	0,23	0,28
25 нед.	977 [773; 1700]	885 [865; 901]		0,63	0,32	0,91

Данные представлены как медиана [интерквартильный диапазон]; p^1 — статистическая значимость различий между группами ЦЛ и β-ТКФ; p^2 — статистическая значимость различий между группами ЦЛ и НК; p^3 — статистическая значимость различий между группами β-ТКФ и НК.

Таблица 3

Деформация системы «костная ткань – цирконат лантана» в различные сроки после имплантации

Срок от операции	Деформация, %			p^1	p^2	p^3
	Группа					
	ЦЛ	β-ТКФ	НК			
4 нед.	3,7 [3,02; 6,06]	2,9 [2,2; 4,5]		0,52	0,59	0,45
10 нед.	3,7 [2,1; 5,09]	3,9 [2,9; 5,5]	3,3 [2,4; 4,6]	0,33	0,45	0,52
25 нед.	4,0 [1,8; 4,7]	2,2 [2,0; 4,5]		0,62	1,00	0,45

Данные представлены как медиана [интерквартильный диапазон]; p^1 — статистическая значимость различий между группами ЦЛ и β-ТКФ; p^2 — статистическая значимость различий между группами ЦЛ и НК; p^3 — статистическая значимость различий между группами β-ТКФ и НК.

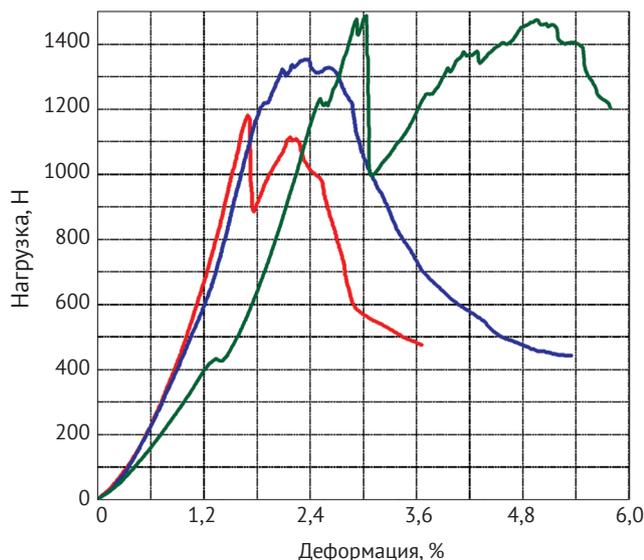


Рис. 6. Деформационные кривые образца группы ЦЛ (зеленый), группы β -ТКФ (синий), группы НК (красный), 4 нед. после операции

Fig. 6. The deformation curves of a sample of the LZ group (green), β -TCP group (blue), NC group (red), 4 weeks after surgery

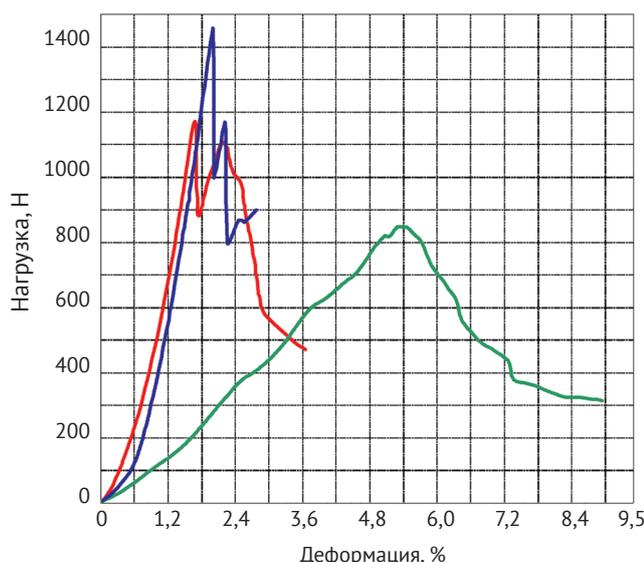


Рис. 7. Деформационные кривые образца группы ЦЛ (синий), группы β -ТКФ (зеленый), группы НК (красный), 10 нед. после операции

Fig. 7. The deformation curves of a sample of the LZ group (green), β -TCP group (blue), NC group (red), 6 weeks after surgery

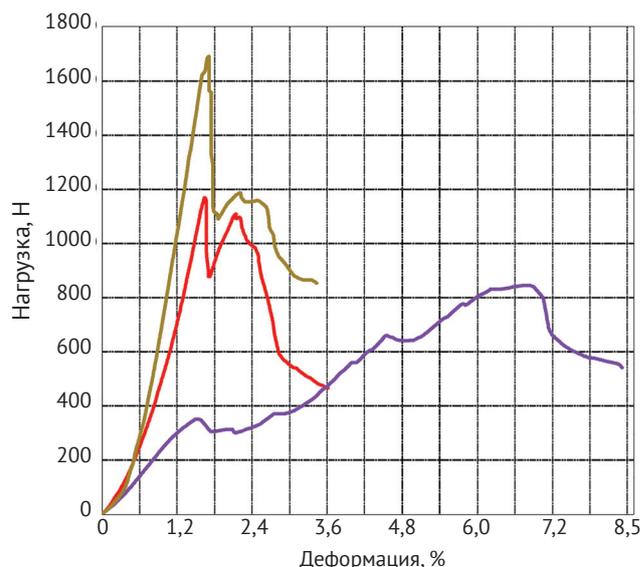


Рис. 8. Деформационные кривые образца группы ЦЛ (зеленый), группы β -ТКФ (фиолетовый), группы НК (красный), 25 нед. после операции

Fig. 8. The deformation curves of a sample of the LZ group (green), β -TCP group (blue), NC group (red), 25 weeks after surgery

Приведенные выше закономерности были характерны для всех сроков наблюдения. Согласно полученным деформационным кривым, в группе ЦЛ образцы разрушались ступенчато (циклические подъемы и спады напряжения на графике), модуль продольной упругости системы «кость – цирконат лантана» превышал таковой в группе β -ТКФ (угол подъема деформационной кривой более острый). Образцы группы β -ТКФ при одноосном сжатии постепенно уменьшаются в высоту и теряют в прочности, вторичного увеличения прочности в данной группе не наблюдается. Образцы группы НК уступают по прочности образцам группы ЦЛ и также разрушаются ступенчато, но превосходят по механическим характеристикам образцы группы β -ТКФ.

Обсуждение

Циркониевая керамика, наряду с отсутствием цитотоксичности [10], имеет хорошие механические характеристики [8], делающие ее привлекательной для использования в травматологии и ортопедии. В связи с этим предпринимаются попытки модифицировать химическую структуру циркониевой керамики и получить соединения с лучшими механическими характеристиками [13]. Частично стабилизированный иттрием поликристаллический тетрагональный диоксид циркония показал более высокую стойкость к разрушению по сравнению с другими керамическими материалами [14, 15, 16]. Кроме того, ста-

билизованные церием поликристаллические наноккомпозиты на основе оксида циркония обладали самой высокой вязкостью разрушения и устойчивостью к разрушению при старении в условиях низких температур [17]. Другая группа авторов сообщает о разработке нового материала — закаленного глинозема, легированного хромовым оксидом циркония, демонстрирующего механические свойства, подходящие для имплантатов, подверженных значительным осевым нагрузкам [18]. Рентгенологическое исследование показало отсутствие признаков ослабления имплантата до 12 мес., также материал продемонстрировал отсутствие какого-либо долгосрочного патогенного эффекта *in vivo* и долгосрочного канцерогенного эффекта *in vitro* [18]. В исследованиях *in vitro* также было показано, что диоксид циркония не оказывает токсического влияния на остеобласты и способствует их умеренной пролиферации [19].

В нашем исследовании использовался вновь синтезированный материал ($\text{La}_{1,95}\text{Ca}_{0,05}\text{Zr}_2\text{O}_7$), в составе которого преобладают четыре основных элемента: цирконий, лантан, кислород и кальций. Полученный материал имеет закрытый тип пористости с объемной долей пор около 15%, поры сложной формы размером от 1–2 до 30 мкм.

Эффективность имплантации зависит не только от химического состава, но и, в значительной степени, от дизайна имплантата [20], реализуется так называемый «эффект формы» — зависимость механических характеристик от продольных и поперечных размеров имплантата [21] и наличия концентраторов напряжения в виде неоднородностей структуры [22]. Нами использовались стержни длиной 25 мм квадратного (1,5×1,5 мм) сечения.

По данным РЭМ, наблюдался активный периимплантный (без прорастания в материал имплантата) рост новообразованной костной ткани как в случае использования нового материала на основе циркония, так и при использовании β -ТКФ. Однако если при имплантации стержня из цирконата лантана не наблюдалось резорбции армирующего материала в течение всего срока наблюдения, то при использовании β -ТКФ уже спустя 10 нед. после операции наблюдались выраженные признаки резорбции имплантата. Резорбция β -ТКФ приводила к увеличению содержания кальция и фосфора в периимплантной области, однако их соотношение (Ca/P) оказалось значительно ниже, чем в нативной зрелой костной ткани, то есть, по видимому, формировался кальций-дефицитный гидроксипатит. В то же время соотношение Ca/P в периимплантной области кости, армированной цирконатом лантана, демонстрировало существенное повышение относительно нативной кости до 25-й нед. исследования, что может сви-

детельствовать о высокой прочности новообразованной кости.

Керамика на основе диоксида циркония подвержена хрупкому разрушению, тогда как кость ведет себя как упруго-пластичный материал и разрушается вязко [23, 24, 25]. Наиболее механически уязвимой является область контакта цирконата лантана с костью, что связано с большим различием в их механических свойствах и возникновением опасных растягивающих напряжений в данной области [26, 27].

Введение цирконата лантана значительно повышает модуль продольной упругости системы по сравнению с образцами группы сравнения, делает систему более жесткой и менее восприимчивой к ударным нагрузкам. Для такой системы характерно ступенчатое разрушение. После разрушения слоя костной ткани происходит вторичное увеличение прочности, затем снова ее снижение, так проходит несколько циклов (несколько пиков на деформационной кривой).

Поверхность циркониевого внутрикостного имплантата важна для процесса остеоинтеграции [28]. Искусственное усиление рельефа поверхности и другие формы модификации ее топографии улучшают процесс остеоинтеграции и создают более прочное соединение имплантата с костной тканью [29, 30, 31]. Кроме того, имплантация аугмента на основе диоксида циркония совместно с остеокондуктивным препаратом Bio-Oss (Geistlich, Швейцария) и коллагеновой мембраной приводила к заполнению дефекта нижней челюсти кролика соединительной тканью, признаков воспаления и макрофагальной реакции на материал в динамике не отмечалось, что свидетельствует о высокой биосовместимости циркониевых аугментов [32]. Проведение исследований по модификации внешнего дизайна, а также микроструктуры имплантатов позволит повысить их остеоинтегративность и улучшить механические свойства. Перспективным является также создание композитных материалов на основе цирконата лантана.

Использование нового материала на основе цирконата лантана в качестве имплантата при армировании костного повреждения показало:

1) в периимплантной области формируется полноценная костная ткань, архитектура которой позволяет эффективно противостоять действию механических напряжений, что может свидетельствовать о совместимости материала и костной ткани по физико-химическим и структурным характеристикам;

2) вновь образующаяся кость приобретает высокие прочностные характеристики в периимплантной области уже в раннем послеоперационном периоде, о чем свидетельствует высокое соотношение Ca/P;

3) система «цирконат лантана — кость» при одноосном сжатии превышает по прочности неповрежденную костную ткань и имеет лучшие показатели по сравнению с использованием β -ТКФ для армирования повреждения.

Синтезированный новый материал на основе цирконата лантана представляется перспективным для использования в травматологии и ортопедии, вместе с тем необходимы дополнительные исследования для оптимизации интеграции имплантатов из данного материала в костную ткань.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: государственное бюджетное финансирование.

Вклад авторов

Измодедова М.Ю. — проведение экспериментальной работы, обработка и анализ данных, написание статьи.

Гилев М.В. — разработка концепции и дизайна, участие в проведении экспериментальной работы, анализ данных, участие в написании статьи.

Ананьев М.В. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Зайцев Д.В. — проведение экспериментальной работы, анализ данных, участие в написании статьи.

Антропова И.П. — проведение экспериментальной работы, обработка данных, анализ данных, участие в написании статьи.

Фарленков А.С. — проведение экспериментальной работы, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Тропин Е.С. — проведение экспериментальной работы, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Волокитина Е.А. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Кутепов С.М. — общее руководство, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Юшков Б.Г. — общее руководство, разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Литература [References]

1. Гилев М.В., Зайцев Д.В., Измодедова М.Ю., Киселева Д.В., Волокитина Е.А. Влияние типа остеозамещающего материала на основные механические параметры трабекулярной костной ткани при аугментации импрессионного внутрисуставного перелома. Экспериментальное исследование. *Гений ортопедии*. 2018;24(4):492-499. doi:10.18019/1028-4427-2018-24-4-492-499.

Gilev M.V., Zaytsev D.V., Izmodenova M.Yu., Kiseleva D.V., Volokitina E.A. The influence of bone substitute material on mechanical properties of trabecular bone augmentation of intra-articular impression fractures. Experimental study. *Genij Ortopedii*. 2018;24(4):492-499. doi:10.18019/1028-4427-2018-24-4-492-499.

2. Гилев М.В., Зайцев Д.В., Измодедова М.Ю., Киселева Д.В., Силаев В.И. Сравнительная характеристика методов аттестации деформированной микроструктуры трабекулярной костной ткани. *Российский журнал биомеханики*. 2019;23(2):242-250. doi: 10.15593/RJBiomech/2019.2.06.

Gilev M.V., Zaitsev D.V., Izmodenova M.Y., Kiseleva D.V., Silaev V.I. Comparative characteristic of the methods of certification of deformed microstructure of trabecular bone tissue. *R J Biomech*. 2019;23(2):202-208. (In Russian). doi: 10.15593/RJBiomech/2019.2.06.

3. Дубров В.Э., Щербakov И.М., Сапрыкина К.А., Кузькин И.А., Зюзин Д.А., Яшин Д.В. Математическое моделирование состояния системы «кость-металлофиксатор» в процессе лечения чрезвертельных переломов бедренной кости. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(1):113-121. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-1-113-121.

Dubrov V.E., Shcherbakov I.M., Saprykina K.A., Kuzkin I.A., Zyuzin D.A., Yashin D.V. [Mathematical Modeling of the «Bone-Fixator» System during the Treatment of Intertrochanteric Fractures]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2019;25(1):113-121. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-1-113-121.

4. Depprich R., Naujoks C., Ommerborn M., Schwarz F., Kübler N.R., Handschel J. Current findings regarding zirconia implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014;16(1):124-137. doi: 10.1111/j.1708-8208.2012.00454.x.

5. Bankoğlu Güngör M., Aydın C., Yılmaz H., Gül E.B. An overview of zirconia dental implants: basic properties and clinical application of three cases. *J Oral Implantol*. 2014;40(4):485-494. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-12-00109.

6. Gremillard L., Chevalier J., Martin L., Douillard T., Begand S., Hans K. et al. Sub-surface assessment of hydrothermal ageing in zirconia-containing femoralheads for hip joint applications. *Acta Biomater*. 2018;68:286-295. doi: 10.1016/j.actbio.2017.12.021.

7. Larsson C. Zirconium dioxide based dental restorations. Studies on clinical performance and fracture behavior. *Swed Dent J Suppl*. 2011;(213):9-84.

8. Aboushelib M.N. Influence of surface nano-roughness on osseointegration of zirconia implants in rabbit femur heads using selective infiltration etching technique. *J Oral Implantol*. 2013;39(5):583-590. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00075.

9. Larsson C., El Madhoun S., Wennerberg A., Vult von Steyern P. Fracture strength of yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystals crowns with different design: an in vitro study. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(7):820-826. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02224.x.

10. Schubert O., Nold E., Obermeier M., Erdelt K., Stimmelmayer M., Beuer F. Load bearing capacity, fracture mode, and wear performance of digitally veneered full-ceramic single crowns. *Int J Comput Dent*. 2017;20(3):245-262.

11. Miyazaki T., Nakamura T., Matsumura H., Ban S., Kobayashi T. Current status of zirconia restoration. *J Prosthodont Res*. 2013;57(4):236-261. doi: 10.1186/s12903-019-0838-x.

12. Arena A., Prete F., Rambaldi E., Bignozzi M.C., Monaco C., Di Fiore A. et al. Nanostructured zirconia-based ceramics and composites in dentistry: a state-of-the-art review. *Nanomaterials (Basel)*. 2019;9(10). pii: E1393. doi: 10.3390/nano9101393.
13. Zarone F., Russo S., Sorrentino R. From porcelain-fused-to-metal to zirconia: clinical and experimental considerations. *Dent Mater*. 2011;27(1):83-96. doi: 10.1016/j.dental.2010.10.024.
14. Zhang Y., Lawn B.R. Novel zirconia materials in dentistry. *J Dent Res*. 2018;97(2):140-147. doi: 10.1177/0022034517737483.
15. Pereira G.K.R., Fraga S., Montagner A.F., Soares F.Z.M., Kleverlaan C.J., Valandro L.F. The effect of grinding on the mechanical behavior of Y-TZP ceramics: A systematic review and meta-analysis. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2016;63:417-442. doi: 10.1016/j.jmbbm.2016.06.028.
16. Ferrari M., Vichi A., Zarone F. Zirconia abutments and restorations: from laboratory to clinical investigations. *Dent Mater*. 2015;31(3):e63-76. doi: 10.1016/j.dental.2014.11.015.
17. Manicone P.F., Rossi Iommetti P., Raffaelli L. An overview of zirconia ceramics: basic properties and clinical applications. *J Dent*. 2007;35(11):819-826.
18. Le M., Papia E., Larsson C. The clinical success of tooth- and implant-supported zirconia-based fixed dental prostheses. A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2015;42(6):467-480. doi: 10.1111/joor.12272.
19. Zarone F., Di Mauro M.I., Ausiello P., Ruggiero G., Sorrentino R. Current status on lithium disilicate and zirconia: a narrative review. *BMC Oral Health*. 2019;4; 19(1):134.
20. Lawson N.C., Burgess J.O. Dental ceramics: a current review. *Compend Contin Educ Dent*. 2014;35(3):161-166; quiz 168.
21. Siddiqi A., Khan A.S., Zafar S. Thirty years of translational research in zirconia dental implants: a systematic review of the literature. *J Oral Implantol*. 2017;43(4):314-325. doi: 10.1563/aaaid-joi-D-17-00016.
22. Tabatabaian F. Color in zirconia-based restorations and related factors: literature review. *J Prosthodont*. 2018;27(2):201-211. doi: 10.1111/jopr.12740.
23. Chen Y.W., Moussi J., Drury J.L., Wataha J.C. Zirconia in biomedical applications. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(10):945-963.
24. Cavalcanti A.N., Foxton R.M., Watson T.F., Oliveira M.T., Giannini M., Marchi G.M. Y-TZP ceramics: key concepts for clinical application. *Oper Dent*. 2009;34(3):344-51. doi: 10.2341/08-79.
25. Shahmiri R., Standard O.C., Hart J.N., Sorrell C.C. Optical properties of zirconia ceramics for esthetic dental restorations: a systematic review. *J Prosthet Dent*. 2018;119(1):36-46. doi: 10.1016/j.prosdent.2017.07.009.
26. Özcan M., Bernasconi M. Adhesion to zirconia used for dental restorations: a systematic review and meta-analysis. *J Adhes Dent*. 2015;17(1):7-26. doi: 10.3290/j.jad.a35525.
27. Turon-Vinas M., Anglada M. Strength and fracture toughness of zirconia dental ceramics. *Dent Mater*. 2018;34(3):365-375. doi: 10.1016/j.dental.2017.12.007.
28. Piconi C., Maccauro G. Zirconia as a ceramic biomaterial. *Biomaterials*. 1999;20(1):1-25. doi: 10.1111/joor.12272.
29. Gredes T. et al. Comparison of surface modified zirconia implants with commercially available zirconium and titanium implants. *Implant Dent*. 2014;23(4):1-15.
30. Koutayas S.O., Vagkopoulou T., Pelekanos S., Koidis P., Strub J.R. Zirconia in dentistry: part 2. Evidence-based clinical breakthrough. *Eur J Esthet Dent*. 2009;4(4):348-380.
31. Арутюнов С.Д., Шехтер А.Б., Степанов А.Г. Оценка эффективности остеоинтеграции фрезерованных трансдентальных имплантатов из диоксида циркония по результатам эксперимента in vivo. *Вестник КазНМУ*. 2018;(1):533-535.
- Arutyunov S.D., Shekhter A.B., Stepanov A.G. [Estimation of efficiency of osteointegration of milled transdental implants from dioxide zirconia on the results of the in vivo experiment]. *Vestnik KazNMU*. 2018;(1):533-535. (In Russian).
32. Blatz M.B., Vonderheide M., Conejo J. The effect of resin bonding on long-term success of high-strength ceramics. *J Dent Res*. 2018;97(2):132-139. doi: 10.1177/0022034517729134.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Измоденова Мария Юрьевна — студент VI курса, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-4012>

Гилев Михаил Васильевич — д-р мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий лабораторией медицинского материаловедения и биокерамики, ФГБУН «Институт высокотемпературной электрохимии» Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4623-5190>

Ананьев Максим Васильевич — д-р хим. наук, директор ФГБУН «Институт высокотемпературной электрохимии» Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-1221>

AUTHORS' INFORMATION:

Maria Yu. Izmodenova — Student, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-4012>

Mikhail V. Gilev — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Ural State Medical University, Institute of High Temperature Electrochemistry, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4623-5190>

Maxim V. Ananyev — Dr. Sci. (Chem.), Director, Institute of High Temperature Electrochemistry, Ekaterinburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-1221>

Зайцев Дмитрий Викторович — д-р физ.-мат. наук, доцент кафедры физики конденсированного состояния и наноразмерных систем, Институт естественных наук и математики, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»; ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт высокотемпературной электрохимии» Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8045-5309>

Антропова Ирина Петровна — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт высокотемпературной электрохимии» Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

Фарленков Андрей Сергеевич — младший научный сотрудник, отдел электрохимии твердого тела, лаборатория ТОТЭ, ФГБУН «Институт высокотемпературной электрохимии» Уральского отделения РАН; младший научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5507-7783>

Тропин Евгений Сергеевич — младший научный сотрудник, отдел электрохимии твердого тела, лаборатория ТОТЭ, ФГБУН «Институт высокотемпературной электрохимии» Уральского отделения РАН; младший научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-6054>

Волокитина Елена Александровна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>

Кутепов Сергей Михайлович — д-р мед. наук, чл.-кор. РАН, профессор, президент ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>

Юшков Борис Германович — д-р мед. наук, чл.-кор. РАН, профессор, ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4641-7322>

Dmitry V. Zaytsev — Dr. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University; Leading Researcher, Institute of High Temperature Electrochemistry Ekaterinburg, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8045-5309>

Irina P. Antropova — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Ural State Medical University, Institute of High Temperature Electrochemistry, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

Andrei S. Farlenkov — Researcher, Solid State Electrochemistry Department, Laboratory of SOFC, Institute of High Temperature Electrochemistry; Researcher, Ural Federal University Ekaterinburg, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5507-7783>

Evgenii S. Tropin — Researcher, Solid State Electrochemistry Department, Laboratory of SOFC, Institute of High Temperature Electrochemistry; Researcher, Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-6054>

Elena A. Volokitina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>

Sergey M. Kutepov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>

Boris G. Yushkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4641-7322>