



Вестник

ВОЛГОГРАДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

В. И. Петров, академик РАМН

Зам. главного редактора

М. Е. Стаценко, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. Р. Бабаева, профессор

А. Г. Бебуришвили, профессор

А. А. Воробьев, профессор

С. В. Дмитриенко, профессор

В. В. Жура, доцент

М. Ю. Капитонова, профессор
(научный редактор)

С. В. Клаучек, профессор

Н. И. Латышевская, профессор

В. Б. Мандриков, профессор

И. А. Петрова, профессор

В. И. Сабанов, профессор

Л. В. Ткаченко, профессор

С. В. Туркина (ответственный
секретарь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А. Б. Зборовский, академик РАМН
(Волгоград)

Н. Н. Седова, профессор
(Волгоград)

А. А. Спасов, чл.-кор. РАМН
(Волгоград)

В. П. Туманов, профессор
(Москва)

Г. П. Котельников, академик РАМН
(Самара)

П. В. Глыбочко, чл.-кор. РАМН
(Саратов)

В. А. Батулин, профессор
(Ставрополь)

4 (32)

**ОКТАБРЬ–
ДЕКАБРЬ
2009**



VOX
AUDITA LAETET,
LITTERA SCRIPTA
MANET

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ВОЛГМУ

ISSN 1994-9480



9 771994 948340 >

УДК 616-001-089.843:001

МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТЕЙ ВНУТРИКОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАНОТЕХНОЛОГИИ

***В. И. Калита, Д. А. Маланин, В. А. Мамаева, А. И. Мамеев, Д. А. Комлев,
И. В. Деревянко, В. В. Новочадов, Ю. А. Ланцов, И. А. Сучилин***

*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский научный центр РАМН и АВО,
Институт металлургии и материаловедения им. А. А. Байкова РАН, Москва,
Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск*

Представлен обзор, посвященный характеристикам и свойствам различных покрытий для имплантатов, используемых в травматологии и ортопедии. Освещены современные технологии получения текстурированных и биокерамических покрытий титановых имплантатов. Рассмотрены результаты экспериментальных исследований, подтверждающие остеоиндуктивные свойства пористых и биокерамических покрытий титановых имплантатов. По результатам последних исследований продемонстрированы возможности улучшения интеграции покрытий имплантатов с костной тканью на основе использования в технологиях их получения наноматериалов, коллагена, белков, а также придания покрытиям бактерицидных свойств.

Ключевые слова: имплантаты, пористые покрытия, наноматериалы, антимикробные свойства.

MODIFICATION OF INTRABONE IMPLANTS SURFACES: MODERN RESEARCH AND NANOTECHNOLOGIES

***V. I. Kalita, D. A. Malanin, V. A. Mamaeva, A. I. Mamaev, D. A. Komlev,
I. V. Derevyanko, V. V. Novochadov, Yu. A. Lantsov, I. A. Suchilin***

This review includes information about characteristics and properties of various coatings for implants used in traumatology and orthopedics. We discuss modern nanotechnologies of manufacturing textured and bioceramic coatings with antimicrobial properties for titanium implants. Results of experimental research confirm osteoinductional properties of porous and bioceramic coatings.

Key words: implants, porous coatings, nanomaterials, antimicrobial properties.

В последние годы в связи с более широким использованием эндопротезирования в лечении повреждений и заболеваний суставов особую актуальность приобретает создание внутрикостных имплантатов, отвечающих не только анатомо-биомеханическим требованиям, но и надежно фиксирующихся в костной ткани [3, 12, 13, 16, 28].

Применение цементной фиксации имеет сравнительно более высокий риск развития нестабильности компонентов эндопротеза и значительно затрудняет ревизионную артропластику. Рентгенологически выявляемая нестабильность чашки эндопротеза тазобедренного сустава при ее цементной фиксации в сроки до 20 лет достигает 48 % [46]. По данным мировых ортопедических центров, специализирующихся в области артропластики, процент ревизионных операций после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава составляет от 15 до 25 %. Поэтому подавляющее большинство

авторов предпочитает, особенно у молодых пациентов, бесцементное эндопротезирование [3, 10, 19, 31, 32, 55].

Стабильная фиксация бесцементных эндопротезов в костной ткани лежит в основе их долговечности и функциональности. Основным механизмом, обеспечивающим долгосрочную стабильность имплантата, признается биологическая интеграция, которая подразумевает возникновение анатомической и функциональной взаимосвязи между изменяющейся живой костью и поверхностью имплантата под влиянием физиологических нагрузок. Биологическая интеграция происходит путем врастания кости в поверхность имплантата. При плотном введении его достигается первичная механическая фиксация, которая в дальнейшем уступает первенство вторичной фиксации, наступающей в результате взаимодействия поверхности имплантата с костной тканью [16, 20, 25, 30, 52].

Известно, что использование эндопротезов без специальных покрытий не всегда обеспечивает надежную фиксацию [1, 11, 12, 24, 47]. Для улучшения механических характеристик и оптимизации биологических процессов взаимодействия между костной тканью и поверхностью имплантатов используются разнообразные текстурированные (пористые, шариковидные, коралловидные, волокнистые), а также биокерамические покрытия. Дальнейшее совершенствование их происходит по пути приближения к нормальной трехмерной структуре костной ткани на основе применения нанотехнологий и вызывает пристальный интерес со стороны ученых разных специальностей — материаловедов, врачей, биологов, химиков и др. [5, 6, 9, 18, 22, 33, 45].

Философия современного подхода к пониманию оптимального взаимодействия костной ткани и модифицированных поверхностей имплантатов основывается на достижении полного встраивания в сложный живой организм «кости, состоящей из семейства материалов, которые построены из минерализованных коллагеновых волокон» [22].

Мировые исследования по разработке структуры покрытий имплантатов с целью придания им биоактивных свойств связаны с несколькими направлениями:

- улучшение геометрии покрытий имплантатов, стимулирующей процесс костеобразования;
- изучение химического состава покрытий и его изменений при формировании границы раздела «костная ткань-имплантат»;
- совершенствование технологий формирования покрытий и изучение изменений их химического состава после нанесения на имплантаты;
- разработка покрытий с композитными материалами нового поколения;
- создание покрытий с бактерицидными свойствами.

Создание благоприятных условий для новообразования костной ткани на границе раздела с имплантатом за счет определенной формы и структурной организации (геометрии), а также оптимизация этого процесса в качественном и количественном отношении — основное требование к покрытиям. Выполнение его позволяет относить покрытия к категории биоактивных.

В экспериментальных исследованиях последних 10 лет были убедительно обоснованы преимущества пористой структуры покрытий для имплантатов, позволяющей беспрепятственное врастание костной ткани и поступление питательных веществ и кислорода, участвующих в ее строительстве. Биологические процессы, происходящие после введения имплантата с пористой поверхностью в кость, близки к заживлению переломов с характерными стадиями развития — воспалением, пролиферацией и моделированием. С наличием микронеровностей на поверх-

ности имплантатов связывают лучшую адгезию мезенхимальных клеток и более высокую активность, проявляемую остеогенными клетками, как это наблюдается в стадии пролиферации репаративного остеогенеза. При этом наиболее оптимальный размер пор у покрытий, формирующих так называемый микро-рельеф, не должен быть меньше или превышать 150—600 мкм [7, 8, 34, 35, 40, 51, 53].

Существенный объем покрытий формируется золь-гель методом, химическими методами, анодированием, микродуговым оксидированием. Такие покрытия имеют микро-рельеф, но макро-рельеф их выражен совсем незначительно. Более шероховатые поверхности покрытий на уровне макро-рельефа образуются при плазменном напылении из порошка или проволоки. Такие покрытия имеют кажущийся модуль упругости от 0,04 до 0,25 от модуля упругости исходного монолитного материала, что считается благоприятным для выравнивания разности модулей упругости металлического имплантата и костной ткани, различающихся в 10 раз. Если различие в модулях упругости сохраняется, то рано или поздно это приводит к возникновению подвижности на границе раздела «кость-имплантат», клиническим эквивалентом чего является нестабильность компонента эндопротеза. Необходимую прочность соединения костной ткани и имплантата, а также компенсацию разницы модулей упругости материала имплантата и кости обеспечивают напыленные плазмой покрытия, сочетающие в себе макро- и микронеровности, что было показано в специальных модельных исследованиях [5, 6].

Химический состав поверхности покрытий имеет принципиальное значение для формирования прочной связи имплантатов с костной тканью.

Керамические покрытия на основе гидроксиапатита и фосфата кальция способны улучшать взаимодействие поверхности имплантатов с костной тканью, особенно в ранние сроки после операций. Одной из причин биоактивности керамических материалов является электрический заряд их свободной поверхности, определяющий направленность осаждения ионов Са и Р из биологической жидкости. В последующем вступает в действие патофизиологический механизм постепенной резорбции керамических покрытий с освобождением ионов кальция, фосфора, стимулирующих первичное костеобразование и принимающих участие в минерализации очагов хондрогенеза с последующим их замещением костной тканью. Кроме этого в отдельных исследованиях отмечается не только прямое влияние гидроксиапатита на активность стволовых клеток и остеобластов, но и опосредованное — на ангиогенез и продукцию сигнальных молекул [7, 8, 27, 29, 33, 37, 42, 44, 56].

Подходы к химическому составу керамических покрытий претерпевают изменения. Первоначально в основном использовался чистый гидроксиапатит,

химический состав покрытий из которого ($\text{Ca/P} = 0,5—2,5$) в разной степени влиял на процесс соединения с костной тканью. При соотношении $\text{Ca/P} = 2,5$ отмечалась более высокая адгезия остеобластов. В литературе представлены исследования об остеоиндуктивных свойствах α - и β -трикальций фосфата, α - и β -пирофосфата кальция, бифазного фосфата кальция и некоторых других видов синтетической и полученной из биологических объектов керамики [27, 29, 44, 56].

Материалы типа трикальций фосфата применялись реже в силу их сравнительно быстрого растворения биологическими жидкостями, хотя они и обладали более выраженным остеоиндуктивным свойством. В то же время ранее экспериментально был установлен переход трикальций фосфата в гидроксиапатит в живом организме. В настоящее время активно исследуются композиционные материалы, такие как смесь гидроксиапатита и трикальций фосфата. При плазменном напылении такой композиционный состав фиксируется сразу после напыления и содержит 17—40 % трикальций фосфата. Температура последующей гидротермальной обработки покрытия определяется фазовым составом и способом получения покрытия [6].

Композиционные покрытия, состоящие из металлической основы и керамического гидроксиапатита, имеют преимущества перед покрытиями, состоящими только из металла или керамики (рис.). Металлические покрытия имеют более высокие прочностные свойства, и способ их получения более простой. Однако процесс минерализации и остеогенеза на поверхности металлических, чаще титановых покрытий растянут по времени. Можно предположить, что на начальной стадии «вживления» таких имплантатов происходит окисление титана и только потом активируется процесс образования новой костной ткани. Напротив, композиционные покрытия совмещают в себе прочностные свойства металлических и остеоиндуктивные свойства керамических покрытий, кристаллизация которых усиливается в присутствии титана. После остеокластической резорбции последних в более поздние сроки происходит известная биохимическая реакция взаимодействия оксида титана с ионами кальция, фосфатами с образованием биологически активного апатитного слоя, непосредственно вступающего во взаимодействие с костной тканью [7, 21, 51, 53].

Получение покрытий из наночастиц потребовало разработки новых методов нанесения их на имплантаты («IonTite» метод), причем в условиях деликатного температурного режима, сохраняющего наноструктуру. Композиционные покрытия на основе наногидроксиапатита/нанотитана (размер частиц менее 100 нм) показали *in vitro* гораздо более высокую способность к адгезии остеобластов по сравнению с покрытием только из нанотитана, напыленным плазмой покрытием только из гидроксиапатита и титано-

вого имплантата без покрытия [45]. Высокое сродство к нанослою из гидроксиапатита *in vitro* наблюдается у фибробластоподобных клеток, что связывают с абсорбирующимися на поверхности покрытий клеточными адгезивными протеинами (фибронектин, витронектин). Напротив, количество клеток воспаления вокруг имплантатов с наногидроксиапатитовым покрытием в тканях *in vivo* значительно уменьшается, что при прочих равных условиях может рассматриваться как лучшая биосовместимость, а возможно, и как проявление бактерицидных свойств [26].

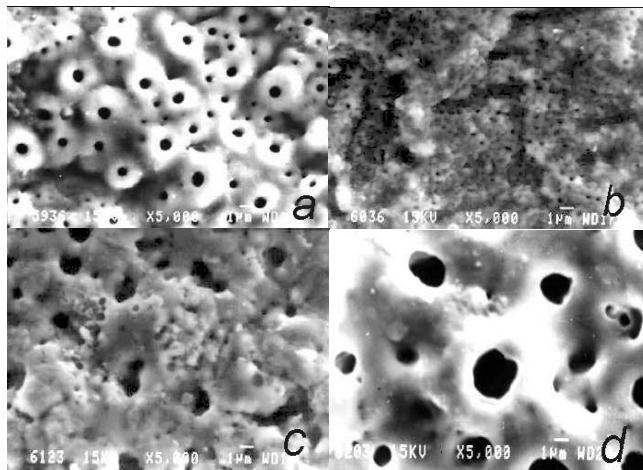


Рис. Поверхность оригинального отечественного композитного биокерамического нанопокрyтия поверх титанового трехмерного капиллярно-пористого. Сканирующая электронная микроскопия. Ув. 5000

За последние несколько лет выполнен существенный объем исследований, касающихся включения в состав покрытий имплантатов композитных биорезорбируемых материалов нового поколения. К таким композитам, стимулирующим своими физико-химическими и биологическими свойствами образование костной ткани, относятся: «коллаген — гидроксиапатит», «хитозан — гидроксиапатит», «коллаген — хитозан — гидроксиапатит», «коллаген — биостекло», «хитозан — желатин», «коллаген — фибрин», «гидроксиапатит — протеин», «волластонит — коллаген», «фибрин — апатит» и др. Для их изготовления наиболее часто используют природные полимеры [2, 15, 17, 38, 43].

Имеющиеся литературные данные показывают возможность применения имплантатов покрытых как чистым коллагеном, так и в сочетании его с гидроксиапатитом. К основным достоинствам коллагена относят низкую антигенность, высокую механическую прочность и устойчивость к тканевым протеазам. Коллаген способствует пролиферации фибробластов, васкуляризации окружающей ткани и формированию новой кости с последующей ее перестройкой. Также коллаген обладает свойством привлекать остеогенные клетки и способствовать их адгезии к поверхности гидроксиапатита [14].

Во многих исследованиях указывается и на тот факт, что коллаген и гидроксиапатит, взятые по отдельности, обладают остеокондуктивными свойствами. Однако при объединении этих материалов в композит появляется выраженный остеоиндуктивный эффект. Изменяются и физико-механические свойства исходных материалов в сторону увеличения прочности гидроксиапатит-коллагенового комплекса [50]. Примером совместного использования гидроксиапатита и коллагена могут служить препараты «Коллапан», «Коллапол», «Bigraf» и т. д. Разработанные в клинике варианты применения этих препаратов при установке различных типов металлоконструкций и эндопротезов показывают, что сочетание гидроксиапатита и коллагена снижает вероятность отторжения и увеличивает скорость «приживления» имплантатов [4].

По мнению ряда исследователей, значительное улучшение результатов интеграции имплантатов с костной тканью можно получить путем включения в состав покрытий факторов роста, таких как EGF (epidermal growth factor), FGF (fibroblast growth factor), BMP-2 (bone morphogenetic protein 2), SDF-1 (stromal-derived factor-1), N-CAM (neural cell adhesion molecule). Предполагается, что отдельные недостатки практического применения факторов роста, как, например, легкость вымывания током крови из места имплантации и связанная с этим кратковременность эффективного воздействия, могут быть компенсированы структурой наноматериалов [2, 36].

Биологические свойства хитозана давно известны в различных областях медицины и косметологии. Полисахарид хитозан обладает хорошей совместимостью с тканями с регенерирующими, гемостатическими и антибактериальными свойствами [15]. Последние исследования в биоматериаловедении показывают, что для композита «коллаген-хитозан-гидроксиапатит» характерны остеопластические свойства. Он стимулирует образование костного регенерата, причем соединительнотканная компонента регенерата активнее образуется на хитозане, костная — на гранулах гидроксиапатита [54].

Существующий при использовании имплантатов риск микробной контаминации на их поверхности является основанием для разработки покрытий с бактерицидными свойствами. В качестве антимикробных агентов в экспериментальных исследованиях используются Au, Ag, Cu, Pt, $\text{Ca}_8\text{La}(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ гидроксиапатит+5 % AgO, TiO_2 , гидроксиапатит+ TiO_2 [18].

Добавление Ag, Pt в небольших концентрациях к гидроксиапатитовому и α -трикальций фосфатному покрытию в процессе микродугового оксидирования демонстрирует появление антимикробных свойств по отношению *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* без какого-либо цитотоксического эффекта [49]. Включение в покрытия Ag не оказывает также влияния на их биоинертность и остеоиндуктивные свойства, в то

время как антибактериальная активность по сравнению с титановой поверхностью в качестве контроля достигает 99 % в отношении роста колоний *Pseudomonas aeruginosa* [23].

Точный механизм антибактериального воздействия Ag, Pt не известен, но участие в нем ионов, как и в случаях с другими соединениями, не вызывает сомнений. Так, в покрытии из наногидроксиапатита и ZnO действующим бактерицидным началом признаются ионы Zn^{2+} , но не исключается также разрушение бактерий оксигеном (OH^\cdot), активированным на свету ZnO [57].

TiO_2 уже более 20 лет известен как материал, обладающий выраженными антимикробными свойствами. Получение его нанокристаллической формы представило возможность для соединения с пленкообразующими биополимерами и использования в бактерицидных покрытиях имплантатов. Суспензия TiO_2 -поливинилхлорид после образования поверхностной пленки продемонстрировала бактерицидное действие, основанное на фотокаталитической активности и разрушении всех микроорганизмов на свету в течение 1,5 часов экспозиции [41].

Весьма интересной представляется гипотеза об усилении бактерицидных свойств у покрытий, модифицированных пептидами, улучшающими на конкурентной основе с микроорганизмами адгезию остеобластов на их поверхности. Быстрая колонизация клеток и интеграция покрытий с новообразованной костной тканью в более короткие сроки способна препятствовать адгезии бактерий и образованию устойчивой пленочной формы инфекции. Эта гипотеза находит подтверждение в ряде исследований *in vitro*, в частности с модификацией поверхности хитозанового покрытия на титановом имплантате клеточным адгезивным аргинин-глицин-аспартат пептидом [48].

Включение антибактериальных препаратов в состав композиционных покрытий из титана и биокерамики для пролонгированного местного воздействия на ткани встречает определенные технологические трудности, связанные, прежде всего, с использованием разрушающих лекарственных веществ высоких температур во время плазменного напыления. Однако нанесение на покрытия дополнительного коллагенового слоя, обладающего высокими депонирующими свойствами, по-видимому, позволяет приблизиться к решению этой проблемы. В эксперименте *in vitro* коллаген 1-го типа, смешанный с гентамицином, образует пленку на покрытии, из которой антибиотик в бактерицидных концентрациях освобождается в течение 11 дней, эффективно ингибируя рост колоний *Staphylococcus aureus*. Наряду с этим коллаген не утрачивает своих биоактивных свойств, стимулирующих пролиферацию остеобластов [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие современных биотехнологий и разработка наноматериалов предполагают достижение в ближайшие годы нового качественного уровня в конструкциях и характеристиках внутрикостных имплантатов, использующихся в ортопедии. Существенный прогресс можно ожидать в направлении оптимизации биологических процессов взаимодействия имплантатов с костной тканью, сокращения сроков их интеграции в костную систему, снижения риска инфекционных осложнений и увеличения продолжительности функционирования в организме человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берченко Г. Н., Кесян Г. А., Уразильдеев Р. З. и др. // Бюл. Восточно-сибирского научного центра РАМН. — 2006. — №4. — С. 327—332.
2. Булатов А. А., Савельев В. И., Калинин А. В. // Травматология и ортопедия России. — 2005. — № 1 (34). — С. 46—54.
3. Загородний Н. В., Макушин В. И., Пантелеева А. С. и др. // Всерос. монотематический сб. науч. ст. Эндопротезирование в России. — Вып. 5. — Казань, СПб., 2009. — С. 6—18.
4. Иванов С. Ю., Панасюк А. Ф., Панин А. М. и др. // Нижегородский медицинский журнал. — 2003 — № 1. — С. 244—250.
5. Калита В. И., Еременко В. И., Комлев Д. И. // Физика и химия обработки материалов. — 2001. — № 1. — С. 56—62.
6. Калита В. И., Комлев Д. И. Плазменные покрытия с нанокристаллической и аморфной структурой. — М.: Лидер М, 2008.
7. Карлов А. В., Шахов В. П. Системы внешней фиксации и регуляторные механизмы оптимальной биомеханики. — Томск, 2001.
8. Маланин Д. А., Писарев В. Б., Калита В. И. и др. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. — 2004. — № 3. — С. 20—24.
9. Мамаев А. И., Дорофеева Т. И., Борицов В. Н. и др. // Физика и химия обработки материалов. — 2004. — № 5. — С. 38—43.
10. Машков В. М., Городний И. П., Эпштейн Г. Г. Эндопротезирование крупных суставов. — М., 2000.
11. Москалев В. П., Корнилов Н. В., Шапиро К. И. и др. Медицинские и социальные проблемы эндопротезирования суставов конечностей. — СПб.: Морсар АВ, 2001.
12. Надеев А., Надев А., Иванников С. и др. Рациональное эндопротезирование тазобедренного сустава. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004.
13. Нуждин В. И., Кудинов О. А., Ерохин П. А. // Тезисы Всероссийской конференции «Эндопротезирование крупных суставов» / Под ред. С. П. Миронова. — СПб.: Человек и его здоровье, 2009. — С. 102—103.
14. Панасюк А. Ф., Ларионов Е. В., Савашук Д. А. // Клиническая стоматология. — 2004. — № 1. — С. 44—46.
15. Петрович Ю. А., Григорьянц Л. А., Гурин А. Н. и др. // Стоматология. — 2008. — Т. 87. — № 4. — С. 72—78.
16. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава / Под ред. Р. М. Тихилова, В. М. Шаповалова. — СПб.: ООО Алма-Лит, 2008. — С. 54—116.
17. Севостьянов В. И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2004. — № 2. — С. 47—52.
18. Сюсюкина Е. Ю. Разработка комбинированной технологии электрохимического и электроплазменного формирования биоактивных композиционных покрытий: автореф. дис. ... канд. техн. наук. — М., 2008. — С. 20.
19. Тихилов Р. М. // Травматология и ортопедия России. — 2007. — № 1. — С. 5—11.
20. Цваймюллер К. // Травматология и ортопедия в XXI веке: сб. тезисов докладов VIII съезда травматологов России. — Самара, 2006. — С. 642—643.
21. Barrere F., van der Valk C. M., Dalmeijer J. R. A., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2003. — № 64 A. — P. 378—387.
22. Borsari V., Fini M., Giavaresi G., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2009. — № 89 A. — P. 550—560.
23. Das K., Bose S., Bandyopadhyay A., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2008. — № 87 B. — P. 455—460.
24. Duparc J., Massin P. // J. Bone Joint. Surg. — 1992. — № 74 B. — P. 251—256.
25. Engh C. A., Bobyn J. D. Biological // Thorofare N. J. — Slack, 1985.
26. Furuzono T., Ueki M., Kitamura H., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2009. — № 89 B. — P. 77—85.
27. Gosain A. K., Song L., Riordan P., et al. // Plast. Reconstr. Surg. — 2002. — № 109 (2). — P. 619—630.
28. Gross K. A., Walsh W., Swarts E. // J. Traumatol. Spray Technology. — 2004. — Vol. 13, № 2. — P. 190—199.
29. Habibovic P., Li J., van der Valk C. M., et al. // Biomaterials. — 2005. — № 26 (1). — P. 23—36.
30. Haddad R. J., Jr., Cook S. D., Thomas K. A. // J. Bone Joint Surg. — 1987. — Vol. 69 A, № 9. — P. 1459—1466.
31. Hampton B. J., Harris W. H. // J. Bone Joint Surg. — 2006. — Vol. 88 A, № 7. — P. 1549—1552.
32. Herberts P., Malchan H. // Acta Ortoped. Scand. — 2000. — Vol. 71, № 2. — P. 111—121.
33. Hing K. A. // Phil. Trans. R. Soc. Lond. — 2004. — № 362. — P. 2821—2850.
34. Hing K. A., Best S. M., Tanner K. E., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2004. — № 68 A. — P. 187—200.
35. Hollister S. J. Porous // Nat. Mater. — 2005. — № 4 (7). — P. 518—524.
36. Kim S. S., Gwak S. J., Kim B. S. // J. Biomed. Mater. Res. — 2008. — № 87 A. — P. 245—253.
37. Klein C., de Groot K., Chen W., et al. // Biomaterials. — 1994. — № 15 (1). — P. 31—34.
38. Lee C. R., Grodzinsky A. J., Spector M. // Tissue Engineering. — 2003. — № 9 (1). — P. 27—36.
39. Li B., Liu X., Cao C., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2008. — № 87 A. — P. 84—90.
40. Li J. P., Habibovica P., van den Doel M., et al. // Biomaterials. — 2007. — № 28. — P. 2810—2820.
41. Lin H., Xu Z., Wang X., et al. // Biomed. Mater. Res. — № 87 B. — 2008. — P. 425—431.
42. Ohtsubo S., Matsuda M., Takekawa M. // Histol. Histopathol. — 2003. — 18. — P. 153—163.
43. Pulieri E., Chiono V., Ciardelli G., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2008. — № 86 A. — P. 311—322.
44. Ripamonti U. // Biomaterials. — 1996. — № 17 (1). — P. 31—35.

45. Sato M., Aslani A., Sambito M.A., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2008. — № 84 A. — P. 265—272.
46. Schulte K. R., Callighan J. J., Kelley S. S., et al. // J. Bone Joint Surg. — 1993. — 75 A. — P. 961—975.
47. Shalaby M. M., Gortemaker A., Van'thof M. A., et al. // J. Dent. Res. — 2006. — № 85. — P. 496—500.
48. Shi Z., Neoh K. G., Kang E. T., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2008. — № 86 A. — P. 865—872.
49. Song W.H., Ryu H. S., Hong S. H. // J. Biomed. Mater. Res. — 2009. — № 88 A. — P. 246—254.
50. Stanishevsky A., Chowdhury S., Chinoda P., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2008. — № 86 A. — P. 873—882.
51. Strangl R., Pries A., Loos B., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2004. — № 69 A. — P. 444—453.
52. Sumner P. D., Turner T. M., Urban R. M., et al. // J. Bone Joint Surg. — 1992. — № 74 A. — P. 239—250.
53. Thelen S., Barthelat F., Brinson C. L. // J. Biomed. Mater. Res. — 2004. — № 69 A. — P. 601—610.
54. Wang Y., Zhang L., Hu M., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2008. — № 86 A. — P. 244—252.
55. Wroblewski B. M., Siney P. D., Fleming P. A. // Acta Orthop. Scand. — 2007. — № 78 (2). — P. 206—210.
56. Yuan H., van den Doel M., Li S.H., et al. // J. Mater. Sci. Mater. Med. — 2002. — № 13. — P. 1271—1275.
57. Zhou G., Li Y., Xiao W., et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2008. — № 85 A. — P. 929—937.

Контактная информация

Маланин Дмитрий Александрович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ВолГМУ, e-mail: malanin@tele-kom.ru

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Андреева И. Л.</i> МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ ДОСТИЖЕНИЙ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ	3	<i>Andreeva I. L.</i> METHOD OF ESTIMATING EFFECTIVENESS OF IMPLEMENTING MEDICAL ADVANCES INTO PRACTICE	3
ЛЕКЦИЯ		LECTURE	
<i>Косолапов В. А., Спасов А. А.</i> ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ НАНОФАРМАКОЛОГИИ	12	<i>Kosolapov V. A., Spasov A. A.</i> PERSPECTIVES AND PROBLEMS OF NANOPHARMACOLOGY	12
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ		SURVEYS	
<i>Калита В. И., Маланин Д. А., Мамеева В. А., Мамеев А. И., Комлев Д. А., Деревянко И. В., Новошадов В. В., Ланцов Ю. А., Сучилин И. А.</i> МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТЕЙ ВНУТРИКОСТНЫХ ИМПЛАНТОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАНОТЕХНОЛОГИИ	17	<i>Kalita V. I., Malanin D. A., Mamaeva V. A., Mamaev A. I., Komlev D. A., Derevyanko I. V., Novochadov V. V., Lantsov Yu. A., Suchilin I. A.</i> MODIFICATION OF INTRABONE IMPLANTS SURFACES: MODERN RESEARCH AND NANOTECHNOLOGIES	17
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL PAPER	
<i>Андреева И. Л.</i> МОДЕЛЬ ОПТИМИЗАЦИИ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ПРАКТИКУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	23	<i>Andreeva I. L.</i> MODEL OF OPTIMIZING IMPLEMENTATION OF RESEARCH FINDINGS INTO HEALTH CARE	23
<i>Лиходеева В. А., Спасов А. А., Мандриков В. Б., Исапов И. Б.</i> ВЛИЯНИЕ АМИНАЛОНА НА ПАРАМЕТРЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВотоКА ДИЗАДАПТИРОВАННЫХ ПЛОВЦОВ В РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ	29	<i>Lichodeeva V. A., Spasov A. A., Mandrikov V. B., Isupov I. B.</i> IMPACT OF AMINALON ON PARAMETERS OF CEREBRAL MICROCIRCULATION OF DISADAPTED SWIMMERS IN VARIOUS TYPES OF SYSTEMIC HEMODYNAMICS	29
<i>Алексенко Е. Ю., Говорин А. В.</i> ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ	33	<i>Aleksenko E. Y., Govorin A. V.</i> PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION, ANTIOXIDANT PROTECTION IN OSTEOARTHRITIS	33
<i>Чернова С. И., Плохов В. Н.</i> ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ	36	<i>Chernova S. I., Plokhov V. N.</i> CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS	66
<i>Клочков В. В., Клочков А. В.</i> ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ УДАРНЫХ ВОЛН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	40	<i>Klochkov V. V., Klochkov A. V.</i> HISTOMORPHOLOGICAL CHANGES IN KIDNEYS UNDER IMPACT OF ELECTROMAGNETIC PULSE WAVE IN EXPERIMENT	40
<i>Стаценко М. Е., Калашникова Ю. С.</i> ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	44	<i>Statsenko M. E., Kalashnikova J. S.</i> 24-HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING PECULIARITIES IN ELDERLY PATIENTS WITH AFFECTIVE DISORDERS	44
<i>Овсянников В. Г., Каплиев А. В.</i> ДИНАМИКА КАТЕХОЛАМИНОВОЙ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ У КРЫС В ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА	47	<i>Ovsjannikov V. G., Kapliev A. V.</i> DYNAMICS OF CATECHOLAMINE INTERHEMISPHERE ASYMMETRY OF RATS IN FIRST MONTH OF POSTNATAL ONTOGENESIS	47
<i>Омельченко Н. В., Саламатина Л. В., Попов А. И., Свайкина Е. В.</i> СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ МИГРАНТОВ КРАЙНЕГО СЕВЕРА	51	<i>Omelchenko N. V., Salamatina L. V., Popov A. I., Svaikina E. V.</i> STRUCTURAL-FUNCTIONAL PECULIARITIES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN MIGRANTS OF THE FIRST GENERATION IN THE FAR NORTH	51
<i>Дронова Н. С., Симонян А. В.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ БАЛЬНЕОЛОГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА «ЭЛЬТОН»	54	<i>Dronova N. S., Simonyan A. V.</i> STUDY OF NEW ANTIOXIDANTS STABILIZING ELTON BALNEOLOGICAL REMEDY	54