

МЕТОДЫ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗОВ НА ОСНОВЕ ТИТАНОВЫХ СПЛАВОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕТСКОЙ ОНКОПЕДИАТРИИ

Е.К. Горохова, Н.М. Марков, Н.С. Грачев, А.В. Лопатин, И.Н. Ворожцов, А.А. Дудаева

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Реабилитация пациентов детского возраста с онкопатологией, локализованной в челюстно-лицевой области, — сложный и длительный процесс. Чаще всего резекция затрагивает верхнюю или нижнюю челюсть, что в свою очередь нарушает функционирование всей зубочелюстной системы. Восстановление целостности лицевых структур является ключевой задачей при лечении таких пациентов. Одним из основных материалов для реконструкции челюсти является сплав титана. Однако, несмотря на его положительные свойства и характеристики, велик риск воспаления, инкапсуляции и отторжения эндопротеза. Целью исследования был анализ существующих на сегодняшний день данных по методикам усовершенствования поверхности титановых эндопротезов на основании опубликованных работ. Проанализировав статьи по модификации поверхности конструкций из титана, применяемых для эндопротезирования, за период с 2008 по 2022 год (n=41), мы пришли к выводу, что модификация поверхности титановых эндопротезов ведёт к повышению их остеоинтеграции, что снижает риски отторжения конструкций.

Ключевые слова: сплав титана; эндопротез; детская онкология; реабилитация; резекция челюсти; плазменно-электролитическое оксидирование.

Для цитирования:

Горохова Е.К., Марков Н.М., Грачев Н.С., Лопатин А.В., Ворожцов И.Н., Дудаева А.А. Методы усовершенствования поверхности эндопротезов на основе титановых сплавов, применяемых в детской онкопедиатрии. *Клиническая практика*. 2024;15(3):68–74. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract609557>

Поступила 16.10.2023

Принята 07.08.2024

Опубликована online 29.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год в мире растёт число онкологических заболеваний. По нашим данным, в ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) за период 2017–2022 годов обратились 118 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет с различными новообразованиями в челюстно-лицевой области, из них злокачественных новообразований было 49%, доброкачественных — 51%, при этом локализация процесса в верхней челюсти зафиксирована в 66% случаев, в нижней — в 34%.

Как правило, хирургическое лечение при онкологической патологии в челюстно-лицевой области сопровождается не только нарушением функции (дыхание, жевание, глотание, речь), но и ведёт к существенным эстетическим проблемам [1]. Удаление опухолевого очага вместе с центром роста может вызвать недоразвитие челюстей и тяжёлую вторичную деформацию.

Рост и развитие верхней и нижней челюстей, лицевого скелета в целом, по мнению ряда авторов, зависят от правильного анатомического соотно-

шения между ними [2]. В детском и подростковом возрасте, когда ещё не закончено формирование лицевого скелета, наиболее важны восстановление непрерывности челюстей и стимуляция роста оставшихся костных фрагментов. Ранняя челюстно-лицевая реабилитация, проводимая своевременно, помогает снизить объём вторичной деформации, связанной с поливисцеральными резекциями [3]. Именно поэтому раннее замещение дефекта после удаления опухолевого очага является важным аспектом в реконструктивной хирургии.

Существует множество материалов для восстановления целостности челюстей: естественные (ауто-, алло- и ксенотрансплантаты) и синтетические (гидроксиапатит, трикальцийфосфат, хирулен, сплавы металлов и прочее), также используются смешанные синтетические материалы с органическими субстанциями. Основная цель поиска новых искусственных материалов — избежать использования аутокостных трансплантатов в детской челюстно-лицевой хирургии, чтобы сохранить донорскую область и предотвратить возникновение осложнений. К тому же существенным недостатком ауто-трансплантатов является отсутствие

THE METHODS OF PERFECTING THE SURFACE OF TITANIUM ALLOY-BASED ENDOPROSTHESES USED IN PEDIATRIC ONCOLOGY

E.K. Gorokhova, N.M. Markov, N.S. Grachev, A.V. Lopatin, I.N. Vorozhtsov, A.A. Dudaeva

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The rehabilitation of pediatric patients with oncology diseases localized in the maxillofacial area is a complex and long-term process. Most frequently, the resection area involves the maxilla or the mandible, which, in turn, impairs the functioning of the whole dentofacial system. The restoration of the integrity of the facial structures is the key task in the treatment of such patients. One of the main materials used for reconstructing the jaws is the titanium alloy. However, despite its beneficial properties and characteristics, there is a high risk of inflammation, encapsulation or failure of the endoprosthesis. The aim of the research was to analyze the data available up to date on the methods of perfecting the surfaces of titanium endoprostheses based on the published research works. After analyzing the articles devoted to the modification of the surface of titanium constructions used for endoprosthetics, for the period from 2008 until 2022 (n=41), we came to a conclusion that the modification of the surface of titanium endoprostheses results in an increase in its osteointegration, which decreases the risks of failure for the constructions.

Keywords: titanium alloy; endoprosthesis; pediatric oncology; rehabilitation; jaw resection; plasma-electrolytic oxidation.

For citation:

Gorokhova EK, Markov NM, Grachev NS, Lopatin AV, Vorozhtsov IN, Dudaeva AA. The methods of perfecting the surface of titanium alloy-based endoprostheses used in pediatric oncology. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):68–74. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract609557>

Submitted 16.10.2023

Revised 07.08.2024

Published online 29.09.2024

потенции костного лоскута к росту, при этом индивидуальные конструкции из искусственных материалов, например «растущие» эндопротезы, не будут препятствовать росту лицевого скелета ребёнка и подвергаться атрофии со временем [4, 5].

На базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева активно применяются индивидуальные титановые конструкции для замещения дефектов челюстей. Так, в случае отторжения васкуляризованного костного лоскута повторное замещение дефекта производится с использованием титанового протеза.

Нами проведён анализ 41 статьи, посвящённых модификации поверхности конструкций из титана, применяемых для эндопротезирования, за период с 2008 по 2022 год.

СПЛАВ ТI-6AL-4V

Основной сплав, используемый для эндопротезов, — Ti-6Al-4V. Его преимущество в том, что он может использоваться в 3D-принтерах для создания эндопротезов любой формы.

Ортопедические имплантаты должны быть биосовместимыми, обладать соответствующими механическими свойствами, коррозионной и износостойкостью, а также обеспечивать остеоин-

теграцию для безопасного и эффективного использования [6].

Титан является чрезвычайно реакционноспособным материалом. За счёт окисления при взаимодействии с водой или воздухом он сохраняет свои основные характеристики и устойчивость к воздействию окружающей среды. Оксидная плёнка обуславливает биосовместимость титана. За счёт отрицательно заряженного кислорода происходит фиксация морфогенетических протеинов (bone morphogenetic proteins, BMP), белков крови и свободного кальция, способствующих построению матрикса костной ткани. Сплав Ti-6Al-4V обладает высокой механопрочностью с торсионно-аксиальными характеристиками, близкими к параметрам нормальной кости [7]. Однако, несмотря на все положительные свойства и характеристики этого металла, титановый эндопротез является инородным телом в организме пациента, что в свою очередь может привести к острому или хроническому воспалению, фиброзной инкапсуляции и образованию грануляций. Для решения этой проблемы используют биомиметический подход: изменяют структуру и состав поверхности имплантата, делая его более совместимым с тканью человека. Это позво-

ляет достичь биохимической и биомеханической совместимости и стимулирует остеоинтеграцию эндопротеза в костную ткань [8].

ПЛАЗМЕННО-ЭЛЕКТРОЛИТИЧЕСКОЕ ОКСИДИРОВАНИЕ

К перспективным методам формирования неорганических слоёв на поверхности имплантата относятся технологии электрохимического анодирования, в ряду которых выделяется плазменно-электролитическое оксидирование (ПЭО), формирующее на поверхности титана и его сплавов конверсионный оксидный слой, обладающий высокой степенью адгезии [9]. Механизм ПЭО включает действие микроразрядов, многократно пробивающих и переплавляющих оксидный слой, что приводит к формированию развитой пористой поверхности [10]. Данный подход позволяет получать покрытия с уникальной морфологией, что обеспечивает плавное изменение модуля упругости от металлического имплантата к кости, повышающего механическую совместимость. При обработке поверхности металла в среде, содержащей кальций и фосфор, удаётся получить поверхность, содержащую биоактивные неорганические кристаллические фазы — гидроксиапатит, трикальцийфосфат, тетракальцийфосфат, перовскит [11]. Высокофрактальная структура ПЭО-покрытия позволяет наносить различные функциональные органические компоненты, действующие как подслой, повышающий адгезию, и как носитель органического вещества. Для формирования пористого поверхностного слоя с соединениями фосфата кальция на поверхности в качестве компонентов электролита используют кальцийсодержащие соли с соотношением Ca/P, близким к таковому в костной ткани человека [12, 13].

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ RGD

Совместно с ПЭО для улучшения остеоинтеграции имплантата используют биологически активные покрытия на основе трипептида RGD (arginine-glycine-aspartic acid — аргинин-глицин-аспарагиновая кислота), который является лигандом интегринов — одних из основных белков межклеточного матрикса. Введение фосфонатных групп повышает адгезию молекул к поверхности, но гладкая металлическая поверхность не может обеспечить длительного удержания биомолекул [14].

Сплав Ti, ПЭО-покрытие и наполнитель пор RGD могут обеспечить необходимые механические, физические и химические свойства имплантата [15].

В исследовании Е.В. Парфенова и соавт. [15] показано, что комбинация ПЭО-покрытия и RGD-модифицированной бисфосфоновой кислоты на нано-Ti даёт увеличение числа пролиферирующих клеток на 45% по сравнению с непокрытым нано-Ti и на 66% по сравнению с крупнозернистым Ti. Хотелось бы отметить, что в данном исследовании использовались клеточные линии фибробластов лёгких человека, мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека, клеток остеосаркомы человека, которые очень устойчивы к токсическому воздействию, что может не в полной мере отражать взаимодействие клеток нормальной костной ткани с данным материалом.

Исследования *in vitro* показали, что биоактивность молекулы зависит от структуры якоря и линкера. Например, производные RGD с короткими бисфосфонатными якорями и линкером морфогенетических белков костной ткани (bone morphogenetic proteins, BMPs), а также молекулы с линкером, содержащим циклогексильный фрагмент, усиливают пролиферацию клеток на ПЭО-модифицированном титане [10]. При анализе литературы не было выявлено патологических эффектов при взаимодействии с RGD.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПОКРЫТИЯ

Применение эндопротезов нередко приводит к осложнениям, обуславливающим их нестабильность. Наиболее частой причиной утраты имплантата и тканей вокруг является инфекция, вызванная образованием биоплёнок на его поверхности, при развитии которой почти в половине случаев (51%) может потребоваться удаление эндопротеза [16].

Инфицирование зависит от многих факторов: вида микроорганизма, состояния иммунитета пациента, процедуры и техники хирургического вмешательства, конструкции имплантата и применяемой антибактериальной профилактики.

Доказано, что даже при плановой операции стерильность операционной снижается в течение первых нескольких часов операции [17, 18], в то время как в большинстве случаев довольно низкая бактериальная нагрузка, в конечном итоге, присутствующая при операции, может быть в целом преодолена иммунологической защитой пациента и системной профилактикой с использованием антибиотиков [19]. Однако у некоторых пациентов после хирургического вмешательства возможно развитие инфекции, особенно у тех, у кого имеются сопутствующие заболевания, повышающие риск заражения в 20 раз по сравнению с популяцией условно здоровых пациентов [20]. Аналогичным

образом показано, что наиболее сложные хирургические процедуры и методы более опасны септическими осложнениями [21].

Характеристики имплантата, например его размер, форма, материал и предполагаемое использование, также играют важную роль [22]. Чтобы снизить частоту инфекций, связанных с имплантацией, можно использовать местную антибактериальную профилактику, например обогащённый антибиотиками костный цемент [23].

На этом фоне были предложены методики создания поверхностей из биоматериала, способного предотвращать бактериальную инфекцию, с помощью биофункционализации поверхности на основе сконструированных химерных пептидов с антибиотиками.

Эффективность бифункциональных пептидов TiBP1-GGG-AMP и TiBP2-GGG-AMP была оценена как в растворе, так и на твёрдой поверхности титановой подложки против *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli*. Обнаружено, что поверхности, модифицированные химерными пептидами, значительно снижают бактериальную адгезию ко всем трём бактериям по сравнению с чистым титаном. Результаты исследования указывают, что модификация поверхности с помощью сконструированных биомолекул, состоящих из антимикробных и титансвязывающих пептидных доменов, является многообещающим подходом для предотвращения бактериальной инфекции на поверхностях имплантатов [24].

Ещё одним перспективным подходом к профилактике и лечению инфекций, связанных с имплантацией, является покрытие эндопротезов ванкомицином. Покрытие с антибиотиком высвобождало 82,7% общего содержания ванкомицина в покрытии *in vitro*. Был продемонстрирован двухфазный характер высвобождения антибиотика с начальным всплеском в первый день, за которым следовало медленное и контролируемое высвобождение в течение 28 дней. Цитотоксичности покрытия, содержащего ванкомицин, *in vitro* не наблюдалось. Титановые имплантаты, покрытые ванкомицином, были активны при лечении инфекции, связанной с имплантацией, *in vivo* [25]. Однако следует принять во внимание микробную резистентность, а также аллергические реакции восприимчивых людей. В этих случаях в контексте индивидуальной медицины оптимальным вариантом может стать покрытие титанового эндопротеза матрицей, в которую внесено противомикробное средство непосредственно перед операцией. Для решения этой проблемы в последние годы были исследованы модификации

поверхности материалов для имплантатов, в частности покрытия из углеродных нанотрубок [26]. Однако существуют данные, что они могут нести риск токсичности, обусловленный их размером, поверхностным зарядом, химическим составом, реакционной способностью, химической и кристаллической структурой, формой, растворимостью и степенью агломерации. Более того, наноматериалы могут вызывать окислительный стресс и нарушать фагоцитоз внутри клеток, снижать жизнеспособность клеток и подавлять их рост [27].

Альтернативой применению антибиотиков может являться цинк (Zn). Хорошо известно, что цинк является важным микроэлементом для человека, выполняющим разнообразные функции в костной ткани, такие как участие в синтезе ДНК, активности ферментов, метаболизме нуклеиновых кислот, биоминерализации и гормональной активности, при этом цинк обладает превосходными антибактериальными свойствами [28]. Включение цинка в биостекло, биокерамику систем Ca-P и Ca-Si для улучшения их механических свойств и взаимодействия клеток с материалами представляется весьма перспективным [29–32]. Исследование Н. Zhang и соавт. [33] показало, что покрытия TiO₂, содержащие цинк, полученные методом ПЭО, обладают антибактериальной активностью против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Цинк был равномерно распределён по поверхности, не влияя на микроструктуру, шероховатость, фазовый состав и химическое состояние покрытий TiO₂. Продемонстрирована высокая эффективность покрытий TiO₂, содержащих цинк, в ингибировании бактерий благодаря медленному высвобождению ионов цинка. В свою очередь, исследование М. Shimabukuro [34] показало, что антибактериальный эффект цинка на поверхности имплантата проявляется после 28 дней инкубации в физиологическом растворе. Эти специфические результаты могут помочь контролировать антибактериальное воздействие на поверхность имплантата в долгосрочной перспективе.

Пористые и наноструктурированные покрытия TiO₂ с добавлением цинка обладают превосходной антибактериальной активностью и способностью стимулировать остеогенную дифференцировку и могут считаться перспективным материалом для проведения реконструктивных операций в челюстно-лицевой хирургии. В то же время влияние цинка на опухолевые клетки изучено недостаточно, а также неправильно подобранная дозировка цинка может быть цитотоксична [35]. Данный метод требует дальнейшего изучения, особенно при его использовании у пациентов с онкопатологией.

КОСТНЫЕ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ БЕЛКИ

Ещё одним перспективным направлением повышения остеоиндуктивности костных имплантатов и усиления регенерации соединительной ткани является создание биокompозитных материалов, в составе которых присутствуют факторы роста. Костные морфогенетические белки (BMP) считаются важнейшим фактором регенерации кости и хряща. Они действуют на клеточную мембрану, регулируя рост, дифференцирование и апоптоз различных типов клеток, включая остеобласты, хондробласты, нервные и эпителиальные клетки. BMP находятся в не клеточном соединительнотканном матриксе, содержащем остеопрогениторные и мезенхимальные клетки. Для фиксации белков на поверхности имплантата используют синтетические, биологические, минеральные или биокompозитные полимеры в качестве «носителя». Главная роль «носителя» BMP после имплантации заключается в сохранении этих остеоиндукторов на участке их биологического действия в течение длительного, клинически обоснованного времени. Длительный выход малых или начальный выброс значительного количества BMP крайне отрицательно сказывается на регенераторных процессах [36].

В исследовании Z. Liu и соавт. [37] были разработаны микросферы, содержащие факторы роста эндотелия сосудов и костного морфогенетического белка 2, и нанесены на пористый титановый сплав, напечатанный на 3D-принтере. Микросферы были заключены в желатиновое покрытие и использованы для создания композитного каркаса, который показал хорошие результаты при испытаниях на кроликах. Система обеспечивает последовательное высвобождение факторов роста, способствуя остеогенной дифференцировке и остеointegrации.

Несмотря на положительные результаты научно-клинических исследований по изучению костных морфогенетических белков, ряд вопросов этой проблемы остаётся нерешённым. Главными из них являются выбор эффективной технологии получения BMP; выбор адекватного биodeградируемого носителя для BMP; определение вариантов химической фиксации BMP на биodeградируемом носителе; определение клинически эффективной дозы BMP в зависимости от этиологии, локализации, выраженности патологического процесса; пути снижения коммерческой стоимости BMP. Экспериментальные и клинические исследования BMP в настоящее время проводятся практически во всех странах мира. Участие большого числа ведущих зарубежных научно-исследовательских центров, а также подключение значительных ма-

териально-финансовых ресурсов позволяют надеяться на дальнейшую эффективную разработку проблемы и успешное применение данного остеоиндуктора в практической медицине [38]. Однако стоит отметить невозможность использования BMP при онкопатологии: существуют данные, что BMP высокоэкспрессивен при различных видах рака и способствует пролиферации, миграции, метастазированию и инвазивности различных типов раковых клеток [39, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав отечественную и зарубежную литературу, можно сделать вывод, что одним из перспективных направлений является развитие костно-тканевой инженерии, что позволяет изучать применение биоактивных материалов с противовоспалительными и регенераторными свойствами. Однако это длительный процесс, требующий большего количества дорогостоящих научных исследований, разработки сложных технологических протоколов. Пройдёт много времени, пока подобные материалы допустят к использованию в онкопедиатрии. При этом немаловажными будут доступность подобных технологий и возможность реализации в лечебных учреждениях.

Использование на современном этапе реконструктивных материалов из сплавов титана, в том числе у детей с онкологическими заболеваниями, уже показало хорошие результаты. Модификация поверхности титановых реконструктивных материалов с целью повышения остеоиндуктивных, остеокондуктивных и антимикробных свойств позволит уменьшить число хирургических повторных вмешательств, снизить риски возникновения инфекции и отторжения имплантатов, предотвратить развитие вторичной деформации и, соответственно, улучшить качество жизни маленького пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. *Е.К. Горохова, Н.М. Марков* — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *И.Н. Ворожцов, А.А. Дудаева* — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *Н.С. Грачев, А.В. Лопатин* — руководство лечением пациентов и обсуждение ре-

зультатов исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. E.K. Gorokhova, N.M. Markov — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; I.N. Vorozhtsov, A.A. Dudaeva — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the article; N.S. Grachev, A.V. Lopatin — management of patient treatment and discussion of the results of the study. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кропотов М.А., Соболевский В.А. Первичные опухоли нижней челюсти. Лечение, реконструкция и прогноз // *Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи*. 2010. № 2. С. 9–21. [Kropotov MA, Sobolevskiy VA. Primary mandibular tumors, treatment, reconstruction and prognosis. *Bone Soft Tissue Sarcomas Tumors Skin*. 2010;(2):9–21]. EDN: TWKHID
2. Martinez-Maza C, Rosas A, Nieto-Diaz M. Postnatal changes in the growth dynamics of the human face revealed from bone modelling patterns. *J Anat*. 2013;223(3):228–241. doi: 10.1111/joa.12075
3. Марков Н.М., Грачев Н.С., Бабаскина Н.В., и др. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении детей и подростков с новообразованиями челюстно-лицевой области // *Стоматология*. 2020. Т. 99, № 6-2. С. 44–62. [Markov NM, Grachev NS, Babaskina NV, et al. Dental rehabilitation in the complex treatment of children and adolescents with maxillofacial neoplasms. *Stomatologiya*. 2020;99(6-2):44–62]. EDN: SNSPAH doi: 10.17116/stomat20209906244
4. Aydin S, Kucukyuruk B, Abuzayed B, et al. Cranioplasty: Review of materials and techniques. *J Neurosci Rural Pract*. 2011;2(2):162–167. doi: 10.4103/0976-3147.83584
5. Афанасов М.В., Лопатин А.В., Ясонов С.А., Косырева Т.Ф. Лечение пострезекционных дефектов нижней челюсти у детей // *Детская хирургия*. 2016. Т. 20, № 6. С. 314–319. [Afanasov MV, Lopatin AV, Yasonov SA, Kosyreva TF. Treatment of post-resection mandibular defects in children. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)*. 2016;20(6):314–319]. EDN: XRFZCH doi: 10.18821/1560-9510-2016-20-6-314-319
6. Kaur M, Singh K. Review on titanium and titanium based alloys as biomaterials for orthopaedic applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;102:844–862. EDN: KGICSX doi: 10.1016/j.msec.2019.04.064
7. Cvijović-Alagić Z, Cvijović J, Maletaškić M. Rakin, initial microstructure effect on the mechanical properties of Ti-6Al-4V ELI alloy processed by high-pressure torsion. *Materials Science and Engineering: A*. 2018;736(6):175–192. doi: 10.1016/j.msea.2018.08.094

8. Парфенов Е.В., Парфенова Л.В. Биомиметические покрытия на основе плазменно-электролитического оксидирования и функциональных органических молекул для имплантатов из титановых сплавов // *Гены и клетки*. 2022. Т. 17, № 3. С. 173–174. [Parfenov EV, Parfenova LV. Biomimetic coatings based on plasma electrolytic oxidation and functional organic molecules for implants from titanium alloy. *Genes Cells*. 2022;17(3):173–174]. EDN: KGJAWG
9. Yerokhin AL, Nie X, Leyland A, et al. Plasma electrolysis for surface engineering: Materials engineering. *Surface Coatings Technology*. 1999;122(2-3):73–93. doi: 10.1016/S0257-8972(99)00441-7
10. Mosab K, Siti F, Nisa N, Young GK. Recent progress in surface modification of metals coated by plasma electrolytic oxidation: Principle, structure, and performance. *Progress Materials Science*. 2020;117(29):100735. EDN: IRZGBE doi: 10.1016/j.pmatsci.2020.100735
11. Zhang LC, Chen LY, Wang L. Surface modification of titanium and titanium alloys: Technologies, developments, and future interests. *Advanced Engineering Materials*. 2020;22(5):2070017. EDN: KEXUWL doi: 10.1002/adem.202070017
12. Yerokhin A, Parfenov EV, Matthews A, in situ impedance spectroscopy of the plasma electrolytic oxidation process for deposition of Ca- and P-containing coatings on Ti. *Surface Coatings Technology*. 2016;301:54–62. EDN: YUUVDL doi: 10.1016/j.surfcoat.2016.02.035
13. Гнеденков С.В., Шаркеев Ю.П., Синябрюхов С.Л., и др. Кальций-фосфатные биоактивные покрытия на титане // *Вестник ДВО РАН*. 2010. № 5. С. 47–57. [Gnedenkov SV, Sharkeyev YP, Sinebryukhov SL, et al. Calcium-phosphate bioactive coatings on titanium. *Vestnik Far East Branch Russ Acad Sci*. 2010;(5):47–57]. EDN: OWPYCR
14. Parfenova LV, Lukina ES, Galimshina ZR, et al. Biocompatible organic coatings based on bisphosphonic acid RGD-derivatives for PEO-modified titanium implants. *Molecules*. 2020;25(1):229. EDN: NQSAWM doi: 10.3390/molecules25010229
15. Parfenov EV, Parfenova LV, Dyakonov GS, et al. Surface functionalization via PEO coating and RGD peptide for nanostructured titanium implants and there in vitro assessment. *Surface Coatings Technology*. 2019;357(B):669–683. EDN: GPTPDP doi: 10.1016/j.surfcoat.2018.10.068
16. Shehadeh A, Noveau J, Malawer M, et al. Late complications and survival of endoprosthetic reconstruction after resection of bone tumors. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:2885–2895. doi: 10.1007/s11999-010-1454-x
17. Bohara S, Suthakorn J. Surface coating of orthopedic implant to enhance the osseointegration and reduction of bacterial colonization: A review. *Biomater Res*. 2022;26(1):26. EDN: EVDWWR doi: 10.1186/s40824-022-00269-3
18. Humphreys H. Surgical site infection, ultraclean ventilated operating theatres and prosthetic joint surgery: Where now? *J Hospital Infection*. 2012;81(2):71–72. doi: 10.1016/j.jhin.2012.03.007
19. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al.; American Society of Health-System Pharmacists (ASHP); Infectious Diseases Society of America (IDSA); Surgical Infection Society (SIS); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(1):73–156. doi: 10.1089/sur.2013.9999
20. Illingworth KD, Mihalko WM, Parvizi J, et al. How to minimize infection and thereby maximize patient outcomes in total joint arthroplasty: A multicenter approach. AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(8):e50. doi: 10.2106/JBJS.L.00596
21. Namba RS. Risk factors associated with surgical site infection in 30,491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surgery. British*. 2012;94(10):1330–1338. doi: 10.1302/0301-620X.94B10.29184
22. Moriarty TF, Schlegel U, Perren S, Richards RG. Infection in fracture fixation: Can we influence infection rates through implant design? *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21(3):1031–1035. EDN: NSCTNG doi: 10.1007/s10856-009-3907-x
23. Jämsen E, Furnes O, Engesaeter LB, et al. Prevention of deep infection in joint replacement surgery. *Acta Orthopaedica*. 2010;81(6):660–666. doi: 10.3109/17453674.2010.537805

24. Yazici H, O'Neill MB, Kacar T, et al. Engineered chimeric peptides as antimicrobial surface coating agents toward infection-free implants. *ACS Applied Materials Interfaces*. 2016;8(6):5070–5081. doi: 10.1021/acsami.5b03697
25. Zhang L, Yan J, Yin Z, et al. Electrospun vancomycin-loaded coating on titanium implants for the prevention of implant-associated infections. *Int J Nanomedicine*. 2014;9(1):3027–3036. doi: 10.2147/IJN.S63991
26. Hirschfeld J, Akinoglu EM, Wirtz DC, et al. Long-term release of antibiotics by carbon nanotube-coated titanium alloy surfaces diminish biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis*. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology Medicine*. 2017;13(4):1587–1593. EDN: YGQVVGJ doi: 10.1016/j.nano.2017.01.002
27. Ranjous Y, Regdon G, Pintye-Hódi K, Sovány T. Standpoint on the priority of TNTs and CNTs as targeted drug delivery systems. *Drug Discovery Today*. 2019;24(9):1704–1709. doi: 10.1016/j.drudis.2019.05.019
28. Applerot G, Lipovsky A, Dror R, et al. Enhanced antibacterial activity of nanocrystalline ZnO due to increased ROS-mediated cell injury. *Adv Funct Mater*. 2009;19(6):842–852. doi: 10.1002/adfm.200801081
29. Miao S, Cheng K, Weng W, et al. Fabrication and evaluation of Zn containing fluoridated hydroxyapatite layer with Zn release ability. *Acta Biomater*. 2008;4(2):441–446. EDN: KOGUGD doi: 10.1016/j.actbio.2007.08.013
30. Zreiqat H, Ramaswamy Y, Wu C, et al. The incorporation of strontium and zinc into a calcium-silicon ceramic for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2010;31(12):3175–3184. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.024
31. Wu C, Ramaswamy Y, Chang J, et al. The effect of Zn contents on phase composition, chemical stability and cellular bioactivity in Zn-Ca-Si system ceramics. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;87(2):346–353. doi: 10.1002/jbm.b.31109
32. Ramaswamy Y, Wu C, Zhou H, Zreiqat H. Biological response of human bone cells to zinc-modified Ca-Si-based ceramics. *Acta Biomater*. 2008;4(5):1487–1497. EDN: KOGSQP doi: 10.1016/j.actbio.2008.04.014
33. Zhang HW, Qiao Y, Jiang X, et al. Ding, Antibacterial activity and increased bone marrow stem cell functions of Zn-incorporated TiO₂ coatings on titanium. *Acta Biomaterialia*. 2012;8(2):904–915. doi: 10.1016/j.actbio.2011.09.031
34. Shimabukuro M. Antibacterial property and biocompatibility of silver, copper, and zinc in titanium dioxide layers incorporated by one-step micro-arc oxidation: A review. *Antibiotics*. 2020;9(10):716. doi: 10.3390/antibiotics9100716
35. Shearier ER, Bowen PK, He W, et al. In vitro cytotoxicity, adhesion, and proliferation of human vascular cells exposed to zinc. *ACS Biomater Sci Eng*. 2016;2(4):634–642. doi: 10.1021/acsbomaterials.6b00035
36. Зайцев В.В., Карягина А.С., Лунин В.Г. Костные морфогенетические белки (BMP): общая характеристика, перспективы клинического применения в травматологии и ортопедии // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2009. № 4. С. 79–84. [Zaitsev VV, Karyagina AS, Lunin VG. Bone morphogenetic proteins (BMPs): General characteristics, prospects of clinical application in traumatology and orthopaedics. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2009;(4):79–84. (In Russ.)]
37. Liu Z, Xu Z, Wang X, et al. Construction and osteogenic effects of 3D-printed porous titanium alloy loaded with VEGF/BMP-2 shell-core microspheres in a sustained-release system. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:1028278. EDN: MCLUHL doi: 10.3389/fbioe.2022.1028278
38. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Bigham-Sadegh A. Bone morphogenetic proteins: A powerful osteoinductive compound with non-negligible side effects and limitations. *Biofactors*. 2014;40(5):459–481. doi: 10.1002/biof.1177
39. Ning J, Zhao Y, Ye Y, Yu J. Opposing roles and potential antagonistic mechanism between TGF- β and BMP pathways: Implications for cancer progression. *EBio Medicine*. 2019;41:702–710. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.033
40. Wang MH, Zhou XM, Zhang MY, et al. BMP2 promotes proliferation and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells via mTORC1 pathway. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(4):1326–1340. doi: 10.18632/aging.101230

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Горохова Елизавета Константиновна;

адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела д. 1;

ORCID: 0000-0003-1237-0802;

e-mail: elizavetagorokhova@yandex.ru

Соавторы:

Марков Николай Михайлович, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0003-1063-6590;

eLibrary SPIN: 2202-2448;

e-mail: markovnm@mail.ru

Грачев Николай Сергеевич, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-4451-3233;

e-mail: nick-grachev@yandex.ru

Лопатин Андрей Вячеславович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-7600-6191;

eLibrary SPIN: 6341-8912;

e-mail: and-lopatin@yandex.ru

Ворожцов Игорь Николаевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-3932-6257;

eLibrary SPIN: 6155-9348;

e-mail: Dr.Vorozhtsov@gmail.com

Дудаева Анна Ахмедовна;

ORCID: 0000-0002-2438-1202;

eLibrary SPIN: 1719-7756;

e-mail: dudaeva.dr@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Elizaveta K. Gorokhova;

address: 1 Samory Mashela street, 117997 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0003-1237-0802;

e-mail: elizavetagorokhova@yandex.ru

Co-authors:

Nikolay M. Markov, MD, PhD;

ORCID: 0000-0003-1063-6590;

eLibrary SPIN: 2202-2448;

e-mail: markovnm@mail.ru

Nikolai S. Grachev, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-4451-3233;

e-mail: nick-grachev@yandex.ru

Andrey V. Lopatin, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0001-7600-6191;

eLibrary SPIN: 6341-8912;

e-mail: and-lopatin@yandex.ru

Igor N. Vorozhtsov, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-3932-6257;

eLibrary SPIN: 6155-9348;

e-mail: Dr.Vorozhtsov@gmail.com

Anna A. Dudaeva;

ORCID: 0000-0002-2438-1202;

eLibrary SPIN: 1719-7756;

e-mail: dudaeva.dr@gmail.com