

АНАЛИЗ ПРИЖИЗНЕННОЙ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИМПЛАНТАТОВ С БИОАКТИВНЫМ НАПЫЛЕНИЕМ

Кононович Наталья Андреевна, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник
Попков Арнольд Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова» Минздрава России
640014, Курган, ул. М.Ульяновой, д. 6; e-mail: n.a.kononovich@mail.ru

Ключевые слова: доклинические исследования, кальцийфосфатное напыление, температура, масса тела, частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, кровообращение.

В статье представлены результаты анализа прижизненных наблюдений за животными для определения безопасности имплантатов с гидроксиапатитным покрытием, нанесенным разными способами. Выполнили доклинические исследования на собаках. Животным под надкостницу большеберцовой кости помещали имплантаты в виде тонких пластин из титанового сплава Ti6Al 4V с кальцийфосфатным напылением (опыт) и без биоактивного слоя (контроль). Напыление наносили: в группе 1 методом микродугового оксидирования, в группе 2 – высокочастотным магнетронным распылением, в группе 3 – плазменным распылением. За животными наблюдали в течение 4 недель. Оценивали общее состояние, двигательную активность, характер потребления корма и воды. Регистрировали частоту дыхательных движений и сердечных сокращений, общую температуру и массу тела, локально изучали кровообращение в тканях. В течение эксперимента во всех группах со стороны основных систем организма патологии или серьезных отклонений в состоянии здоровья собак выявлено не было. Не зарегистрировали достоверных изменений изучаемых показателей. В опытных группах локально определили усиление кровотока как следствие умеренного повышения тонуса сосудистой стенки. Результаты исследования подтверждают и дополняют имеющиеся сведения о биологической совместимости кальцийфосфатных покрытий на металлических подложках. Отсутствие патологической реакции организма свидетельствует о безопасности использования таких имплантатов при клинических исследованиях. Полученные результаты могут быть использованы как дополнительные и в качестве контрольных, при изучении степени безопасности биоактивных покрытий с различными физико-химическими свойствами их поверхности.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований, в рамках программы НИР Государственного задания на 2018-2020 гг «Разработка и экспериментальное обоснование биоактивного костомиметризованного остеосинтеза».

Введение

В настоящее время специалистами в области травматологии и ортопедии ведется активный поиск имплантационных материалов искусственного происхождения, которые могут создать достойную альтернативу костным ауто- и аллотрансплантатам. Они должны обладать биосовместимостью с костной и окружающими тканями, иметь остеоиндуктивные и остеоиндуктивные свойства, являться матриksom для прорастания сосудов либо индукторами ангиогенеза [1, 2, 3].

Необходимыми критериями обоснования использования новых видов имплантационных материалов являются результаты их доклинических испытаний. Основная цель таких иссле-

дований заключается в выявлении местной реакции тканей и общего биологического ответа организма на тестируемые образцы [4].

Определение степени безопасности использования таких изделий и материалов предполагает прижизненное наблюдение за животными на протяжении всего эксперимента и регистрацию сведений о возникновении каких-либо патологических отклонений, включая системные и местные реакции. Достаточно информативными в этом плане являются данные, касающиеся общего состояния экспериментальных животных, их двигательной активности, характера потребления корма и воды, динамики изменения массы и общей температуры тела, а также основных параметров, отражающих

функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

В доступной литературе нет сведений о результатах комплексной оценки общего биологического ответа организма на имплантаты с кальцийфосфатным напылением, в том числе в зависимости от способа его нанесения.

Цель настоящего исследования: выполнить анализ прижизненных наблюдений за животными для определения безопасности имплантатов с кальцийфосфатным покрытием, нанесенным разными способами.

Объекты и методы исследований

В рамках доклинических исследований были выполнены 4 группы экспериментов (3-опытных, 1- контрольный). В качестве биологической тест-системы были выбраны взрослые клинически здоровые беспородные собаки обоего пола в возрасте 1,5-2 года. Всем животным в условиях операционной под надкостницу большеберцовой кости помещали пластины из титанового сплава Ti6Al 4V. Размер тестируемых образцов составлял 2,0x1,0 см, толщиной 1,0 мм. Дополнительную иммобилизацию костей голени не выполняли.

В опытных группах поверхность пластин была покрыта слоем гидроксиапатита. Для этого в группе 1 (n=5) применяли метод микродугового оксидирования (МДО), толщина покрытия составила 40 мкм. В группе 2 (n=5) – метод высокочастотного магнетронного распыления (ВЧМР) с толщиной покрытия 1,5 мкм. В группе 3 (n=5) на поверхность пластин был нанесен полимерный композит на основе фторуглеродного пластика, наполненного мелкодисперсными фосфатами кальция (PL+CaP), толщина слоя была 100 мкм. Для его формирования применяли метод пневматического распыления. В контрольной группе (n=5) использовали пластины без биоактивного покрытия. Тестируемые образцы были изготовлены на базе ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Для достижения поставленной цели у животных перед оперативным вмешательством, а также через 7, 14, 21 и 28 суток эксперимента отмечали внешний вид, поведенческие реакции, интенсивность и характер двигательной активности, состояние волосяного и кожного покрова, окраску слизистых оболочек. Локально, в проекции имплантации тестируемых образцов визуально оценивали состояние мягких тканей и методом фотоплетизмографии (ФПГ) изучали их кровоснабжение.

Дополнительно в эти же периоды регистрировали частоту дыхательных движений (ЧДД; дв/мин), частоту сердечных сокращений (ЧСС; уд/мин), общую температуру тела (t; °C) и массу тела животных (кг). Показатель ЧДД определяли путем наблюдения за экскурсией грудной клетки и подсчетом дыхательных движений в течение 1 минуты. Показатель ЧСС регистрировали путем выполнения ЭКГ- исследования и одновременно выполняли ФПГ с использованием реографа-полианализатора РГПА-6/12 «РЕАН-ПОЛИ» (НПКФ «МЕДИКОМ-МТД», Россия) и входящих в комплект принадлежностей. Электроды для снятия ЭКГ-потенциалов устанавливали во втором стандартном отведении. Общую температуру тела измеряли при помощи электронного термометра DT-622. Массу тела животных регистрировали с использованием весов электронных ТВ_А.

Исследования проводили в утренние часы перед первым кормлением. Температура воздуха в помещении во время проведения исследований составляла $28,8 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

При анализе параметров t, ЧДД и ЧСС в качестве физиологической нормы использовали результаты исследований, полученные перед началом эксперимента и известные литературные данные (интактная норма), соответствующие животным аналогичного возраста и конституции (собаки средних пород). Таким образом, за норму были приняты значения: t – $38,3-39,1^\circ\text{C}$, ЧДД – 10-25 дыхательных движений в минуту, ЧСС – 60-120 ударов в минуту. При анализе изменения массы тела животных в качестве нормы принимали значения, полученные перед выполнением оперативного вмешательства.

Полученные количественные данные подвергали статистической обработке с использованием программы AtteStat 13.1 (Россия). Для каждого анализируемого параметра определяли средние значения (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона. Различия показателей считали достоверными при $p \leq 0,05$.

При выборе основных периодов обследования руководствовались регламентирующими стандартами, относящимися к времени кратковременной имплантации биостабильных материалов, которое в норме составляет от 1 до 4 недель по «ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации», пункт

5.3. «Продолжительность эксперимента».

Животные содержались в одинаковых условиях. Получали стандартные, сбалансированные по питательным веществам корма и чистую питьевую воду.

Содержание и уход за животными выполняли в соответствии с требованиями СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей.

Результаты исследований

В процессе эксперимента у всех животных общее состояние было удовлетворительным. Со стороны основных систем организма патологии или серьезных отклонений в состоянии здоровья собак выявлено не было. Случаи гибели животных не были зарегистрированы. Не было обнаружено отклонений в потреблении корма и воды, а также осложнений инфекционного и неврологического характера. Состояние кожного и волосяного покровов, окраска слизистых оболочек не изменялись. Особенности поведения животных и их общее состояние соответствовали ожидаемой клинической картине. Во время покоя и при движении собаки принимали естественное физиологическое положение.

В ходе выполнения экспериментов на разных этапах у всех животных, как правило, определяли реберный тип дыхания. Не было отмечено достоверных изменений ЧДД в сравнении с дооперационными значениями и физиологической нормой (1 группа – $p=0,7$; 2 группа – $p=0,84$; 3 группа – $p=1,0$; 4 группа – $p=0,9$). Не наблюдали асимметричного дыхания и патологически выраженного нарушения его ритма.

Не выявили нарушений функциональной деятельности сердечно-сосудистой системы. Во всех наблюдениях частота сердечного ритма на разных сроках эксперимента варьировала в диапазоне нормы. Значения ЧСС как в отдельных выделенных группах, так и между группами достоверных различий не имели.

Не происходило резкого снижения либо увеличения массы тела животных. Изменения данного показателя в пределах каждой экспериментальной группы в разные периоды обследования не превышали 4% от дооперационных данных.

Анализ динамики общей температуры тела показал, что через 7 суток после имплантации во всех группах происходило слабое повы-

шение общей температуры тела (не более чем на $0,7^{\circ}\text{C}$), что мы связываем с реакцией организма непосредственно на оперативное вмешательство. При этом, значения данного показателя достоверной разницы с дооперационным периодом не имели (1 группа – $p=0,09$; 2 группа – $p=0,21$; 3 группа – $p=0,4$; 4 группа – $p=0,25$). В последующем у всех животных значения температуры тела варьировали в диапазоне физиологической нормы и какой-либо закономерности изменения этого параметра не наблюдали. Также не выявили четкой зависимости между колебаниями параметра t и значениями массы тела, ЧСС и ЧДД на разных сроках эксперимента.

Динамика изучаемых параметров физиологического обследования животных выделенных групп представлена в таблицах 1-4.

При изучении особенностей кровообращения в проекции имплантации через 7 суток эксперимента в опытных группах определили усиление притока крови к тканям. Это происходило в результате повышения тонуса сосудов крупного и мелкого калибра в 1,3-1,5 раза ($p=0,05$) по сравнению с дооперационным периодом. В контрольной группе, напротив, регистрировали понижение сосудистого тонуса, но данные изменения достоверно от нормы не отличались. В этот период во всех группах наблюдали затруднение венозного оттока, что было сильнее выражено при нанесении кальцийфосфатного напыления методом ВЧМР.

К 14 суткам эксперимента тонус артерий в опытных группах сохранялся на достигнутом уровне, а в контрольной – продолжал снижаться. Венозный отток в группах 1, 3 и контрольной нормализовался. В группе 2 происходило его улучшение, но в сравнении с дооперационным уровнем еще сохранялись признаки незначительного затруднения.

Через 21 сутки во всех опытных группах регистрировали максимально выраженное повышение тонуса артерий (в 2 раза по отношению к норме). В контроле кровенаполнение сосудов сохранялось заметно сниженным. На данном этапе во всех группах венозный отток обеспечивался в достаточной степени и в последующем не изменялся.

К окончанию эксперимента в опытных группах тонус сосудов как крупного, так и мелкого калибра понижался до уровня, соответствующего 14 суткам. В контроле наблюдали признаки улучшения кровообращения, что характеризовалось незначительным увеличением скорости притока крови к тканям.

Таблица 1

Динамика параметров t , ЧСС, ЧДД и массы тела, 1 группа ($M \pm s$)

Параметр	Этап эксперимента				
	Фон	1 неделя	2 недели	3 недели	4 недели
t ($^{\circ}C$)	38,7 \pm 0,41	39,2 \pm 0,25	39,0 \pm 0,4	38,6 \pm 0,3	38,8 \pm 0,4
ЧДД (дв/мин)	14,2 \pm 1,3	11,7 \pm 1,8	14,4 \pm 2,0	15,4 \pm 1,3	12,8 \pm 1,2
ЧСС (уд/мин)	109,7 \pm 11,4	115,3 \pm 14,4	96,5 \pm 8,5	101,2 \pm 11,1	103,6 \pm 9,1
Масса (кг)	12,9 \pm 1,5	13,4 \pm 0,9	13,2 \pm 1,1	13,0 \pm 0,7	13,4 \pm 0,7

Таблица 2

Динамика параметров t , ЧСС, ЧДД и массы тела, 2 группа ($M \pm s$)

Параметр	Этап эксперимента				
	Фон	1 неделя	2 недели	3 недели	4 недели
t ($^{\circ}C$)	38,8 \pm 0,29	39,02 \pm 0,19	39 \pm 0,37	38,7 \pm 0,21	38,5 \pm 0,33
ЧДД (дв/мин)	17,2 \pm 0,4	19,7 \pm 0,22	15,4 \pm 0,41	16,9 \pm 0,5	16,4 \pm 0,26
ЧСС (уд/мин)	110,7 \pm 12,4	94,9 \pm 10,05	99,6 \pm 7,11	96,6 \pm 11,3	102,7 \pm 10,21
Масса (кг)	15,3 \pm 2,7	14,9 \pm 1,3	15,0 \pm 1,7	15,3 \pm 0,9	14,9 \pm 1,4

Таблица 3

Динамика параметров t , ЧСС, ЧДД и массы тела, 3 группа ($M \pm s$)

Параметр	Этап эксперимента				
	Фон	1 неделя	2 недели	3 недели	4 недели
t ($^{\circ}C$)	38,8 \pm 0,29	39,1 \pm 0,4	38,6 \pm 0,35	38,8 \pm 0,4	39,0 \pm 0,53
ЧДД (дв/мин)	12,6 \pm 0,7	15,7 \pm 1,3	13,4 \pm 1,3	16,4 \pm 2,0	15,3 \pm 1,3
ЧСС (уд/мин)	117,2 \pm 6,8	101,6 \pm 9,4	112,5 \pm 10,6	98,3 \pm 13,7	100,7 \pm 13,2
Масса (кг)	13,6 \pm 1,9	14,1 \pm 1,6	13,8 \pm 0,7	13,8 \pm 1,1	14,1 \pm 0,8

Таблица 4

Динамика параметров t , ЧСС, ЧДД и массы тела, контроль ($M \pm s$)

Параметр	Этап эксперимента				
	Фон	1 неделя	2 недели	3 недели	4 недели
t ($^{\circ}C$)	38,9 \pm 0,32	39,4 \pm 0,28	39 \pm 0,21	38,8 \pm 0,5	38,9 \pm 0,13
ЧДД (дв/мин)	15,6 \pm 2,4	17,3 \pm 1,9	15,8 \pm 2,1	14,6 \pm 2,5	16,0 \pm 1,7
ЧСС (уд/мин)	108,6 \pm 10,1	114,4 \pm 9,5	101,3 \pm 9,2	118,7 \pm 11,1	105,3 \pm 7,2
Масса (кг)	14,3 \pm 2,1	14,6 \pm 2,5	14,5 \pm 1,9	14,6 \pm 2,2	14,5 \pm 1,7

При изучении безопасности и эффективности использования различного рода костно-замещающих материалов исследователи обращают более пристальное внимание на местную реакцию тканей.

Известно, что сформированные на титановой подложке, кальцийфосфатные покрытия являются практически биоинертными [5]. Их использование не оказывает негативного влияния на ткани в области имплантации [6]. При этом степень остеогенной активности может зависеть от способа нанесения биоактивного слоя [7, 8, 9].

В данной работе выполнили комплексную оценку результатов прижизненных наблюдений за животными при тестировании имплантатов из титанового сплава Ti6Al 4V без биоактивного слоя и с гидроксипатитным напылением, нане-

сенным методами микродугового оксидирования, высокочастотного магнетронного распыления и пневматического распыления.

На протяжении опыта отмечали внешний вид и двигательную активность животных. Также провели количественный анализ динамики показателей ЧСС, ЧДД, массы тела и общей температура тела. Локально изучили динамику кровообращения в прилежащих мягких тканях.

Известно, что при изучении общей биологической реакции на имплантаты, изготовленные из практически биоинертных материалов (сталь, титан и его сплавов, наноструктурированный углерод и другие), как правило, общее состояние животных сохраняется удовлетворительным на протяжении всего периода эксперимента. Аппетит и двигательная активность не

изменяются. Нередко регистрируют увеличение массы тела по отношению к фоновым значениям [10, 11].

В некоторых случаях в ранний послеоперационный период наблюдают снижение аппетита и изменение общей температуры тела с последующей нормализацией этих клинико-физиологических показателей [12, 13].

Несмотря на то, что известные данные позволяют получить представление о влиянии тестируемых материалов и изделий на общее состояние экспериментальных животных, сведений, касающихся реакции со стороны в частности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в доступной литературе мы не встретили.

В выполненном исследовании при тестировании образцов из титанового сплава Ti6Al 4V без напыления и с кальцийфосфатным слоем, нанесенным методами МДО, ВЧМР и пневматическим распылением, животные сохраняли нормальную двигательную активность. Объем принимаемой пищи и воды, а также масса тела собак не изменялись. Не зарегистрировано признаков развития патологии со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Об этом свидетельствовало отсутствие достоверно значимых изменений ЧСС и ЧДД в сравнении с дооперационным уровнем и физиологической нормой.

Наблюдаемое во всех экспериментальных группах незначительное повышение общей температуры тела в ранний послеоперационный период было связано непосредственно с оперативным вмешательством и не повлияло негативным образом на результаты опыта.

Наличие на титансодержащей подложке кальцийфосфатного слоя способствовало усилению кровообращения в области имплантации в результате повышения тонуса сосудистой стенки. Подобного рода эффект мог быть следствием диффузии ионов Ca с поверхности изделий. Однако до настоящего времени нет сведений о кинетике высвобождения остеотропных элементов из биоактивного слоя, нанесенного на металлическую основу изучаемыми способами. Определение биодоступности кальция и фосфата для имплантатов с разной технологией нанесения таких покрытий позволят конкретизировать показания к их применению в зависимости от вида и степени выраженности патологического состояния.

Последнее обстоятельство свидетельствует о необходимости проведения соответствующих испытаний как *in vitro* так и *in vivo*.

Выводы

Результаты выполненных доклинических испытаний дополняют и подтверждают уже имеющиеся сведения о биологической совместимости кальцийфосфатного напыления, нанесенного на металлические изделия.

Использование имплантатов из титанового сплава Ti6Al 4V с кальцийфосфатным слоем толщиной 1,5-100 мкм не приводит к нарушению процессов терморегуляции и энергетического обмена в организме экспериментальных животных. Не изменяется функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Сохраняются без изменений двигательная активность и поведенческие реакции.

Отсутствие патологической реакции организма на такие имплантаты, в частности при поднадкостничном их расположении, свидетельствует о высокой степени их безопасности в плане дальнейшего клинического использования, в том числе в ветеринарной практике.

Результаты, полученные в ходе выполнения экспериментов, в дальнейшем могут быть использованы как дополнительные и в качестве контрольных при изучении степени безопасности биоактивных покрытий с различными физико-химическими свойствами их поверхности.

Библиографический список

1. Вишневецкий, А.А. Перспективы применения титановых имплантатов с заданными остеогенными свойствами / А.А. Вишневецкий, В.В. Казбанов, М.С. Баталов // Хирургия позвоночника. – 2016. – Том 13, № 1. – С. 50-58.
2. Музыченко, П.Ф. Проблемы материаловедения в травматологии и ортопедии / П.Ф. Музыченко // Травма. – 2012. – Т. 13 (1) – С. 94-98.
3. Enhanced osteogenesis and angiogenesis by mesoporous hydroxyapatite microspheres-derived simvastatin sustained release system for superior bone regeneration / Yu Wei-Lin, Tuan-Wei Sun, Chao Qi, Hua-Kun Zhao, [et al] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7 – P. 44129.
4. Реакция мягких тканей на введение имплантатов из различных металлов / В.В. Трубин, С.П. Лиштван, Р.Р. Мансуров, Р.С. Матвеев [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2009. – №4. – С. 112-114.
5. Определение сроков остеоинтеграции винтовых дентальных имплантатов с биоактивным бонитовым покрытием *in vivo* / С.В. Сирак, М.Г. Перикова, Б.А. Кодзоков, И.Э. Казиева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6 (141). – С. 169-172.

6. Клеточно-молекулярные аспекты иммунологической совместимости имплантатов с наноструктурным кальцийфосфатным покрытием / И.А. Хлусов, М.А. Сурменева, Р.А. Сурменев, Н.В. Рязанцева // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – №4. – С. 78-85.

7. Возможности остеогенной активности интрамедуллярных имплантатов в зависимости от технологии нанесения кальцийфосфатного покрытия (экспериментальное исследование) / А.В. Попков, Д.А. Попков, Н.А. Кононович, Е.Н. Горбач, С.И. Твердохлебов // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 5. – С. 142-145.

8. Research of the surface properties of the thermoplastic copolymer of Vinilidene Fluoride and Tetrafluoroethylene modified with radio-frequency magnetron sputtering for medical application / S.I. Tverdokhlebov, E.N. Bolbasov, E.V. Shesterikov, A.I. Malchikhina, V.A. Novikov, Y.G. Anissimov // Applied surface science. – 2012. – Vol. 263 – P. 187-194.

9. Hydroxyapatite and fluorapatite coatings on dental screws: effects of blast coating process and biological response / F.C. Dunne, B. Twomey, C. Kelly, J. C. Simpson, K. T. Stanton // Acta Biomater. – 2011. – Vol. Nov;7 (11). – P. 3813-28.

10. Сравнительная оценка остеоинтеграции винтовых конических и цилиндрических титановых имплантатов, обработанных методом микродугового оксидирования / А.Н. Митрошин, П.В. Иванов, Е.Н. Розен, И.А. Казанцев, М.А. Розен, В.В. Розен // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 447-451.

11. Экспериментальное исследование эффективности применения имплантатов с покрытиями на основе сверхтвердых соединений / Ж.К. Манирамбона, Ф.В. Шакирова, И.Ф. Ахтямов, Э.Б. Гатина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2013. – Т. 215. – С. 218-221.

12. Оценка приживаемости и безопасности применения оссеоинтегрированных чрескожных имплантатов из разных сплавов / А.А. Еманов, М.В. Стогов, В.П. Кузнецов [и др.] // Биомедицина. – 2017. – № 4. – С. 77-84.

13. Резник Л.Б. Результаты применения различных видов имплантов при замещении остеомиелитических дефектов длинных костей в эксперименте / Л.Б. Резник, И.В. Стасенко, Д.А. Негров // Гений Ортопедии. – 2016. – №4. – С. 81-87.

ANALYSIS OF INTRA-VITAM SAFETY USAGE EVALUATION OF IMPANTANTS WITH BIOACTIVE COATING

Kononovich N.A., Popkov A.V.
FSBI Russian Research Center of Restorative Traumatology and Orthopedics
name after acad. G.A. Ilizarov of Ministry of Health of Russia
640014, Kurgan, M.Ulyanovoy st, 6
e-mail: n.a.kononovich@mail.ru

Key words: preclinical studies, calcium phosphate spraying, temperature, body weight, frequency of respiratory movements, heart rate, blood circulation.

The article presents results of an analysis of intravital animal observations to determine the safety of implants with hydroxyapatite coating applied in different ways. Pre-clinical studies on dogs were performed. Implants were placed under the periosteum of the tibia in the form of thin plates of titanium alloy Ti6Al 4V with calcium phosphate spraying (experiment) and without bioactive layer (control). Coating was applied: by microarc oxidation in group 1, in group 2 - by high-frequency magnetron spraying, in group 3 - by plasma spraying. The animals were observed for 4 weeks. The general condition, motor activity, feed and water intake were assessed. The frequency of respiratory movements and heart rate, the overall temperature and body weight were recorded, and the blood circulation in the tissues was locally studied. There were no pathologies or serious deviations in the health status of dogs in all groups during the experiment. We did not record significant changes in the studied parameters. An increase of blood flow was locally determined as a consequence of moderate hypertension of vascular wall in the experimental groups. The results of the study confirm and supplement the available information on the biological compatibility of calcium phosphate coatings on metal base. No pathological body reaction proves the safety of application of such implants in clinical studies. The obtained results can be used as additional and as control ones when studying the safety degree of bioactive coatings with different physical and chemical properties of their surface.

Bibliography

1. Vishnevsky A.A. Prospects of titanium implants with prescribed osteogenic properties / A.A. Vishnevsky, V.V. Kazbanov, M.S. Batalov // Surgery of the spine. - 2016. - Volume 13, No. 1. - P. 50-58.
2. Muzychenko P.F. Problems of materials science in traumatology and orthopedics / P.F. Muzychenko // Trauma. - 2012. - V. 13 (1) - P. 94-98.
3. Enhanced osteogenesis and angiogenesis by mesoporous hydroxyapatite microspheres-derived simvastatin sustained release system for superior bone regeneration / Yu Wei-Lin, Tuan-Wei Sun, Chao Qi, Hua-Kun Zhao, [et al] // Sci Rep. - 2017. - Vol. 7 - P. 44129.
4. Reaction of soft tissues to introduction of implants made of various metals / V.V. Trubin, S.P. Lishtvan, R.R. Mansurov, R.S. Matveev [et alt] // Vestnik of the Peoples' Friendship University of Russia, series Medicine. - 2009. - №4. - P. 112-114.
5. Specification of the time periods of osteointegration of screw dental implants with bioactive bonit coating in vivo /S.V. Sirak, M.G. Perikova, B.A. Kodzokov, I.E. Kazieva // Kuban scientific medical vestnik. - 2013. - No. 6 (141). - P. 169-172.
6. Cellular-molecular aspects of immunological compatibility of implants with a nanostructured calcium-phosphate coating / I.A. Khlusov, M.A. Surmeneva, R.A. Surmenev, N.V. Ryazantseva // Vestnik of Siberian Medicine. - 2012. - №4. - P. 78-85.
7. Possibilities of osteogenic activity of intramedullary implants depending on the technology of applying calcium-phosphate coating (experimental study) / A.V. Popkov, D.A. Popkov, N.A. Kononovich, E.N. Gorbach, S.I. Tverdokhlebov // Achievements of modern natural science. - 2015. - No. 5. - P. 142-145.
8. Research of the surface properties of the thermoplastic copolymer of Vinilidene Fluoride and Tetrafluoroethylene modified with radio-frequency magnetron sputtering for medical application / S.I. Tverdokhlebov, E.N. Bolbasov, E.V. Shesterikov, A.I. Malchikhina, V.A. Novikov, Y.G. Anissimov // Applied

surface science. - 2012. - Vol. 263 - P. 187-194.

9. Hydroxyapatite and fluorapatite coatings on dental screws: effects of blast coating process and biological response. Dunne, B. Twomey, C. Kelly, J. C. Simpson, K. T. Stanton // *Acta Biomater.* - 2011. - Vol. Nov; 7 (11). - P. 3813-28.

10. Comparative evaluation of osseointegration of screw conical and cylindrical titanium implants treated with microarc oxidation / A.N. Mitroshin, P.V. Ivanov, E.N. Rozen, I.A. Kazantsev, M.A. Rozen, V.V. Rosen // *Fundamental research.* - 2011. - No. 9. - P. 447-451.

11. Experimental study of effectiveness of implants with coatings based on superhard compounds / Zh.K. Manirambona, F.V. Shakirova, I.F. Akhtyamov, E.B. Gatina // *Scientific notes of Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman.* - 2013. - V. 215. - P. 218-221.

12. Evaluation of survival and safety of osseointegrated transdermal implants made of different alloys / A.A. Emanov, M.V. Stogov, V.P. Kuznetsov [et al] // *Biomedicine.* - 2017. - No. 4. - P. 77-84.

13. Reznik L.B. Results of application of different types of implants in the replacement of osteomyelitis defects of long bones in the experiment / L.B. Reznik, I.V. Stasenko, D.A. Negrov // *Genius of Orthopedics.* - 2016. - №4. - P. 81-87.