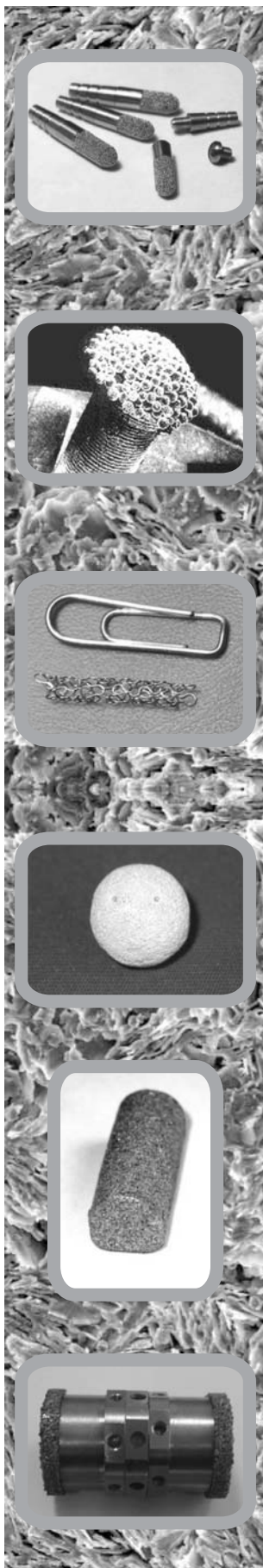


Глава 23

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ПОРОШКОВОЙ МЕТАЛЛУРГИИ, МОДИФИЦИРОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ И НАНЕСЕНИЯ ЗАЩИТНЫХ ПОКРЫТИЙ В ИЗДЕЛИЯХ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

А.Ф. ИЛЬЮЩЕНКО, В.В. САВИЧ



Широко используемые с середины XX века для лечения различного рода заболеваний в ортопедии, кардиологии, офтальмологии и других направлениях медицины имплантаты, зонды, эндоскопы и другие изделия медицинской техники производятся, как правило, традиционными методами: литьем; всеми видами обработки давлением; обработки материалов резанием [1-5]. Для повышения потребительских свойств изделий (в первую очередь, биосовместимости) используются различные виды финишной обработки поверхности в зависимости от ее назначения – полировка, струйно-абразивная обработка, пассивирование, нанесение покрытий из оксида титана, гидроксиапатита и т.п. [5-12].

В конце XX века для производства имплантатов стали использоваться методы порошковой металлургии, в первую очередь для нанесения пористых и биоактивных покрытий из порошков металлов и керамики на ортопедические и дентальные имплантаты [4, 5, 8, 9, 13-20].

Успехи бесцементного эндопротезирования в 70-е годы связаны с массовым применением пористых структур на поверхности имплантата – напыленных или припеченных слоев порошка, волокон, сетки и т.п. (вместо окон в системе Сиваша, Мовшовича или перфорации в системе Флаунгана), что экспериментально подтверждается врастанием – *ingrowths* в них костных тканей (системы Judet, Harris, Galante, Autophor 900S и др.). Для достижения остеоинтеграции требуется плотный контакт кости с металлической поверхностью и стабильная первичная фиксация [13]. На сегодняшний день бесцементные системы имплантируются больным любого возраста и получают все большее распространение. Имеются отдельные отдаленные положительные результаты бесцементного эндопротезирования до 20 лет без осложнений и ревизий. Однако через 5-7 лет после имплантации ранних бесцементных систем стали наблюдаться случаи отторжения имплантатов вместе с проросшей костной структурой, которая не получала адекватного питания [21]. В этой связи был проведен ряд исследований влияния среднего размера пор, объемной пористости, толщины пористого покрытия и других параметров на остеоинтеграцию имплантата [1, 13-18, 22].

Одновременно шли работы по поиску новых способов фиксации, биоактивных материалов, способных вступать в минеральный обмен с костной тканью [8, 19, 20], что позволило отказаться в ряде конструкций от идеи врастания и обеспечить, применив микротекстурирование поверхности имплантата, высокую адгезию костных структур и явление прирастания – *on-growths* (системы Zweimueller, Spotorno и др.).

1. Пористые структуры в конструкциях имплантатов

В 60-е годы пионеры применения пористых структур в ортопедии – Galante и Harris, а также другие авторы – исследовали различные пористые материалы – кобальт-хром-молибденовые сплавы, полиэтилен, керамику, коррозионно-стойкую сталь, титан. Образцы имплантатов исследовали как целиком пористые, так и в виде напыленных плазменных металлических покрытий. В результате исследований была установлена недостаточная стойкость в биологических средах коррозионно-стойкой стали типа 316L в пористом состоянии [23]. Ускоренной деструкции подвергается в организме и пористый полиэтилен. Керамика обладает слишком высоким модулем упругости, а пористая керамика – недостаточно прочна. По этим причинам в настоящее время в имплантационной технике используется только 2 группы пористых металлов – кобальт-хром-молибденовые сплавы и сплавы титана.

Врастание костных тканей в поры имплантата идет непрерывно, что приводит к образованию в конечном итоге трехмерной решетки, заполняющей полностью или частично объем порового пространства. У разных авторов имеются различные мнения по вопросу, какой же размер пор имплантата является оптимальным. На рисунке 1 представлены зависимости средних и максимальных размеров пор пористых материалов от размеров частиц порошков титана.

Как видно из рисунка 1, на размеры пор имплантата влияет, помимо собственно размеров частиц, их форма. Так, пористые имплантаты из сферических порошков имеют при равном размере частиц большие размеры пор, чем имплантаты из губчатых порошков. Это связано с технологией их получения – сферические порошки формируются, как правило, без приложения давления, а губчатые – прессованием при давлении 56-112 МПа.

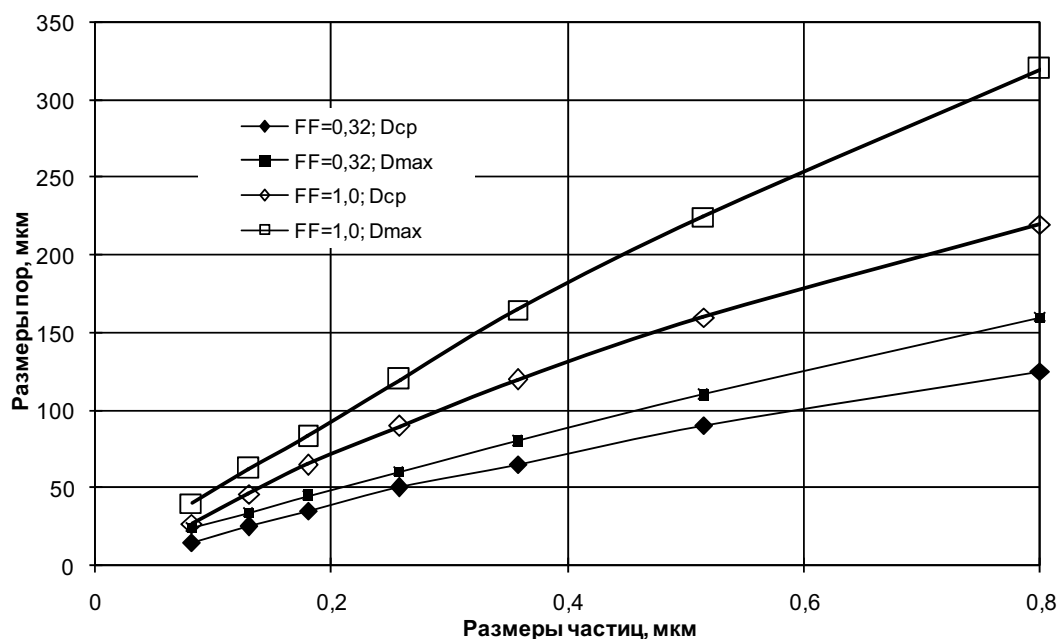


Рис. 1. Зависимости средних и максимальных размеров пор от размеров частиц для пористых материалов из сферических (FF=1,0) и губчатых (FF=0,32) порошков титана

В работе [15] проводились исследования на лабораторных животных, направленные на определение прочности сцепления цилиндрических имплантатов с пористым покрытием из порошка титана разного размера с прилежащими костными тканями. При этом исследовалось и влияние времени пребывания имплантата в организме животного.

На рисунке 2 представлена зависимость прочности на срез титановых пористых имплантатов от размеров пор и срока имплантации [15].

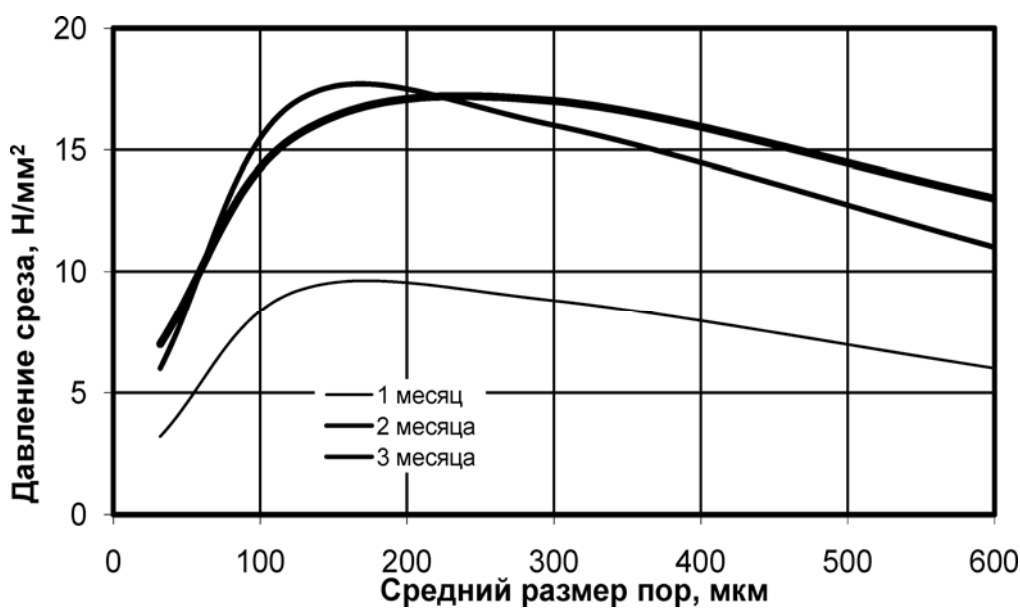


Рис. 2. Зависимость прочности сцепления с костной тканью титановых имплантатов от среднего размера пор и срока имплантации [15]

Из рисунка 2 видно, что уже через 2-3 месяца прочность на срез достигает максимума в 17-18 МПа, причем в диапазоне размеров пор 100-300 мкм [15]. При больших порах прочность сцепления кости имплантата уменьшается, что связано, по-видимому, с некоторым снижением суммарной площади сечений костных балок, выходящих из устья пор.

Аналогичные исследования под руководством академика НАН Беларуси, д.м.н., проф. А.В. Руцкого были проведены в 1995-1996 годах на кафедре ортопедии и травматологии БелМА-ПО с использованием пористых имплантатов из несферического порошка титана, изготовленных в ГНУ ИПМ. На рисунке 3 представлена зависимость прочности сцепления указанных имплантатов от среднего размера их пор [9]. Каждый имплантат находился в бедренной кости собак 3 месяца.

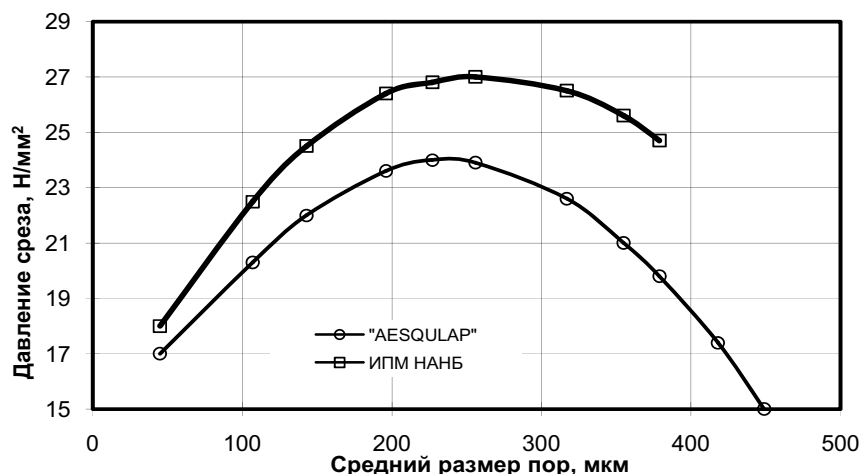
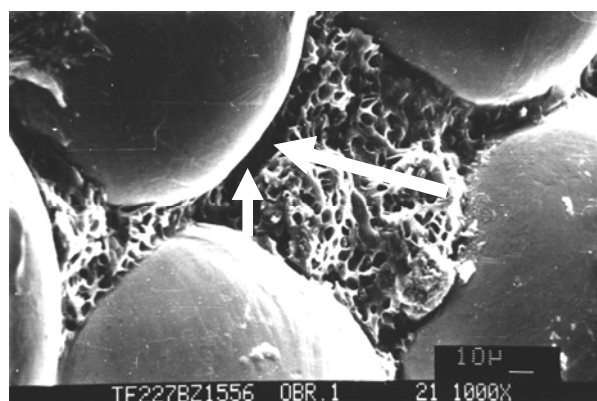
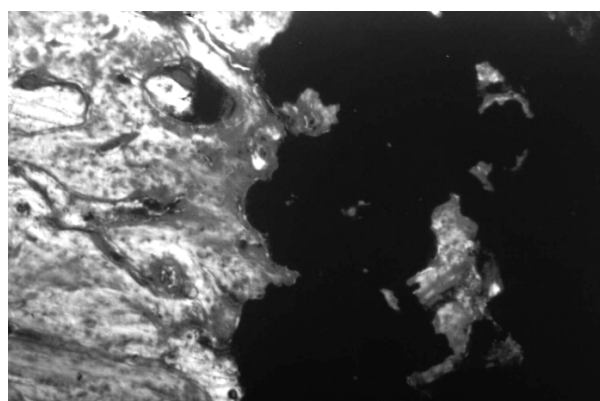


Рис. 3. Зависимость прочности на срез от среднего размера пор титановых имплантатов [9]

Как видно из рис. 3, максимум прочности сцепления для образцов пористых титановых имплантатов ГНУ ИПМ [9] оказался выше и достиг 26-27 МПа – почти в 2 раза больше, чем в работе [15]. Объяснение этому факту оказалось довольно простым: в работе [15] исследовались имплантаты из идеально сферического распыленного порошка, а нами – имплантаты из губчатого восстановленного порошка титана. Гистологические исследования титановых пористых имплантатов, проведенные как в БелМАПО, так и специалистами швейцарской фирмы Sulzer Medica [23], позволили установить эффект влияния состояния поверхности пор на процесс врастания – *ingrows* в них костных тканей.



а *250



б *100

Рис. 4. Остеоинтеграция пористых имплантатов из сферических (а) и губчатых порошков титана. Стрелками показано отслоение костных тканей от сферической частицы порошка титана.

В случае идеально гладких сферических частиц костные ткани просто заполняют поровое пространство, удерживаясь в нем преимущественно за счет переплетения и заклинивания из гофрированных пор. Только в случае губчатых частиц с шероховатой и микропористой поверхностью костные ткани образуют тесную интимную связь с металлической поверхностью. При этом стоит отметить наличие заметной пленки оксида титана на поверхности частиц восстановленного порошка.

На рисунке 4 представлены фотографии образцов пористых имплантатов из сферических и губчатых порошков титана, прошедших 3 месяца в лабораторных животных. Из фотографий хорошо видно, что если к поверхности губчатой частицы костные ткани плотно прирастают, то от гладкой поверхности сферической частицы легко отстают.

Несмотря на различие в типах остеоинтеграции, имплантаты с пористым покрытием из сферического порошка титана продолжают находить применение.

На рисунке 5 приведена фотография шлифа микроструктуры такого имплантата с костными тканями, подтверждающая представленные на рисунке 3 результаты (данные из проспекта фирмы Bio-Vac Inc., США). На рисунке 6 приведена фотография ножки и чашки эндопротеза тазобедренного сустава, выпускаемого фирмой Zimmer (США), а на рисунке 7 – дентальные имплантаты, созданные в ГНПО ПМ НАНБ.

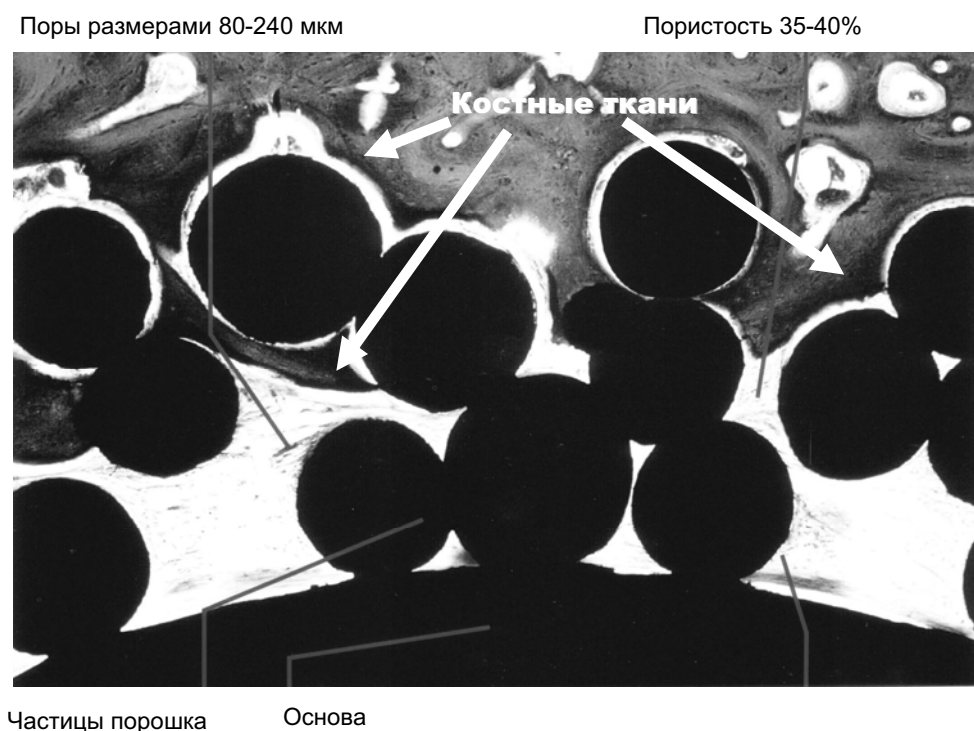


Рис. 5. Вращение костных тканей в пористое покрытие имплантата из сферического порошка титана (по данным фирмы Bio-Vac Inc., США)

В работах [24, 25] описана традиционная технология порошковой металлургии (прессование, спекание, горячее изостатическое прессование, штамповка порошковых заготовок) для производства имплантатов. В работе [24] приведены примеры получения имплантатов позвонков из порошков титана и тантала. Поверхность титановых имплантатов – гладкая, сами имплантаты – плотные, а поверхность танталовых – шероховатая, имплантаты – пористые. Физические и механические свойства имплантатов приведены в таблице 1 [24].

Авторами работы [26] предложена комбинированная конструкция внутрикостной пластинки. Пористый элемент получен из порошка титана серии ТПП по технологии холодного двустороннего прессования, компактная часть конструкции изготовлена из сплава ВТ1-0. Комбинированную структуру спекали в вакууме. Исследования показали, что вокруг имплантата не толь-

ко образуется костная ткань, но и активно проникает вглубь него, создавая тем самым биологическую фиксацию имплантата.



Рис. 6. Ножка и чашка эндопротеза тазобедренного сустава, выпускаемого фирмой Zimmer (США)

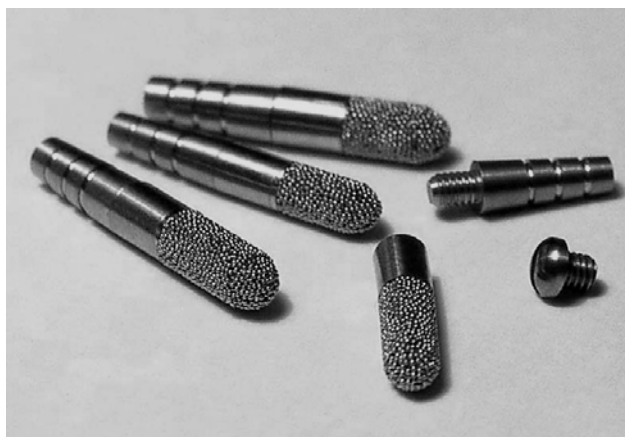


Рис. 7. Дентальные имплантаты, созданные в ГНПО ПМ НАНБ

Одним из популярных способов получения пористого покрытия является газотермическое (плазменное или газопламенное высокоскоростное) напыление порошков титана, титановых сплавов на поверхность имплантата [27]. Процесс ведется, как правило, в защитной атмосфере либо в динамическом вакууме.

Таблица 1. Физические и механические свойства имплантатов позвонков [24]

	Титановые	Танталовые
Пористость, %	0	80
Размеры пор, мкм	0	520-850
Объем, мл	0,81	1,12
Масса, г	3,13	3,13
Плотность, г/мл	3,86	2,79
Размеры, мм	14×14×7	14×14×8

Для модификации поверхности имплантатов путем нанесения пористых слоев также используется плазменно-искровое спекание [28], которое отечественные авторы более правильно называют электроимпульсное, поскольку процесс ведется при приложении небольшого давления и кратковременного (10^{-7} - 10^{-4} с) импульса тока высокой плотности (10^5 - 10^6 кА/м²). В качестве материала имплантата авторы работы [28] использовали сферический порошок технически чистого титана или титанового сплава Ti-6Al-4V. Режимы процесса спекания приведены в таблице 2.

Авторы работы [30] для получения дентальных имплантатов использовали метод однократного спекания порошка титана. Ими было показано, что, несмотря на применение различных температурных режимов, прочность таких имплантатов мала, поэтому был предложен метод двукратного спекания (данные приведены в таблице 3), который позволил повысить прочностные характеристики пористых образцов более чем в 2 раза без заметного уменьшения пористости и усадки.

Таблица 2. Условия спекания порошков титана и титановых сплавов
методом плазменно-искрового спекания [28]

	Температура спекания	Время спекания	Давление спекания	Плотность тока	Напряжение	Вакуум
<i>Образцы диаметром 5 мм и толщиной 10 мм</i>						
Ti	600°C	3 мин	30 МПа	1000 А	2-3 В	3-4 Па
Ti-6Al-4V	700°C	3 мин	30 МПа	1000 А	2-3 В	3-4 Па
<i>Образцы диаметром 50 мм и толщиной 1,5 мм</i>						
Ti	600°C	10 мин	20 МПа	2000 А	2 В	3-4 Па
Ti-6Al-4V	700°C	10 мин	20 МПа	3000 А	3 В	3-4 Па

В работе [31] описаны ортопедические, дентальные и кардиологические имплантаты с пористым поверхностным слоем, полученным традиционной технологией порошковой металлургии припеканием к компактной основе сферических порошков кобальт-хром-молибденовых сплавов, титановых сплавов, сплавов Pt-Ir.

Таблица 3. Режимы спекания, конечная пористость и предел прочности при сжатии образцов пористого титана [30]

Режим спекания	Конечная пористость при первом спекании, %	Второе спекание		Предел прочности, σ_b , МПа
		Температура, °C	Конечная пористость, %	
1	58	1100	57	73
2	56	1200	52	126
3	56	1300	51	168
4	58	1350	47	184
5	57	1400	51	183

В работе [31] показано, что использование пористых покрытий из различных материалов позволяет надежно фиксировать имплантат в тканях за счет увеличения площади соприкосновения с костными и мягкими тканями. Детали имплантатов, полученные припеканием пористых покрытий имеют в пять и более раз большую площадь поверхности, чем при механической обработке или литье. Такие имплантаты имеют структуру, подобную кости, что позволяет обеспечить прорастание костной ткани в имплантат.

В работе [32] конструкция дентальных имплантатов улучшена за счет нанесения плазменным напылением слоя губчатого порошка титана или порошка гидроксиапатита, который обеспечивает более быструю остеоинтеграцию. Показано, что ортопедические имплантаты с покрытием, имеющим пористую структуру, образованную губчатыми частицами порошка титана с развитой поверхностью имеют наиболее плотный, т.н. интимный контакт с вновь образованными костными клетками.

Для замещения крупных дефектов кости может использоваться естественный ячеистый материал – коралл, также могут использоваться ячеистые керамические материалы на основе оксида алюминия и оксида циркония. Рядом авторов [33, 34, 35] предложено использовать для изготовления имплантатов высокопористый ячеистый материал с различными типами структур, полученный методами порошковой металлургии, так как этот материал в отличие от компактного титана имеет структуру, подобную структуре кости, например, рисунок 8 [33].

В работе [34] показано, что с использованием классических приемов порошковой металлургии можно из порошка одного и того же материала (титана) получать различные пористые структуры материалов для имплантатов (рис. 9).

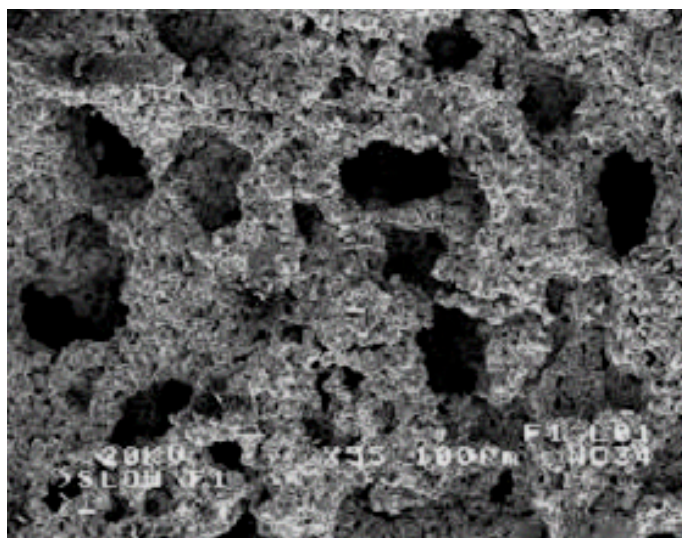


Рис. 8. Структура титанового ячеистого материала, полученная методом СЭМ. $\times 55$

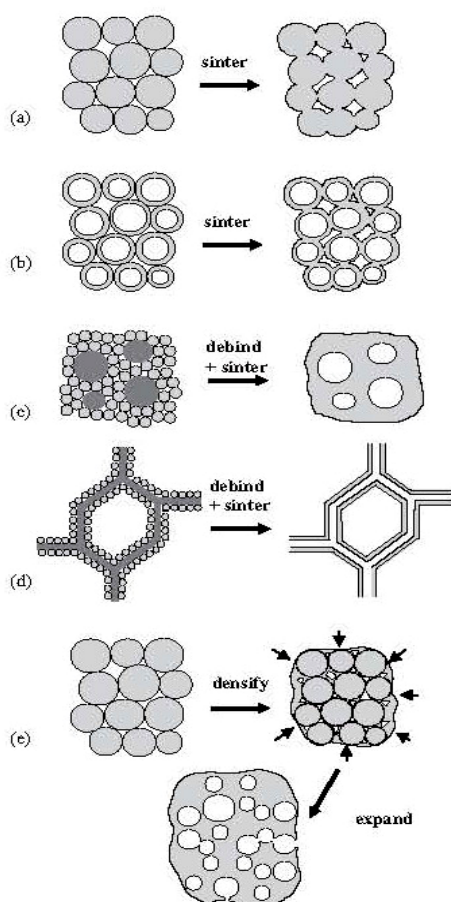


Рис. 9. Схемы процессов, используемых для получения титановой пены: а – спекание порошка; б – спекание порошка, имеющего отверстия внутри частиц; с – формирование вторичных пор при помощи расширения газа или при помощи добавления летучих веществ, посредством которых образуются поры; д – припекание порошков на сложную основу; е – уплотнение порошка в газовой среде с последующим расширением захваченных газовых пузырей

В работе [36] приведены параметры пористой структуры ячеистых материалов и возможные области их применения, в том числе и для имплантатов. Данные параметры представлены на рисунке 10 из упомянутой выше работы.

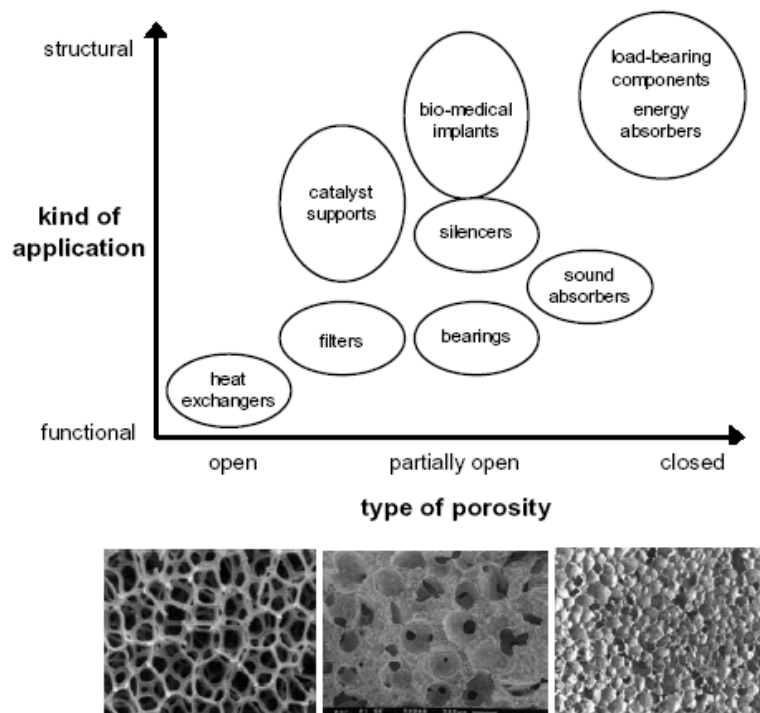


Рис. 10. Параметры пористой структуры ячеистых материалов и области их применения

Специалистами фирмы Zimmer для этих целей была разработана технология производства ячеистых имплантатов из тантала, которая позволяет создать металлическую структуру аналогичную спонгиозной костной ткани (рис. 11) [37]. Данный материал не только по своей структуре, но и по физико-механическим свойствам близок костным тканям, что открывает перед ним определенные перспективы.

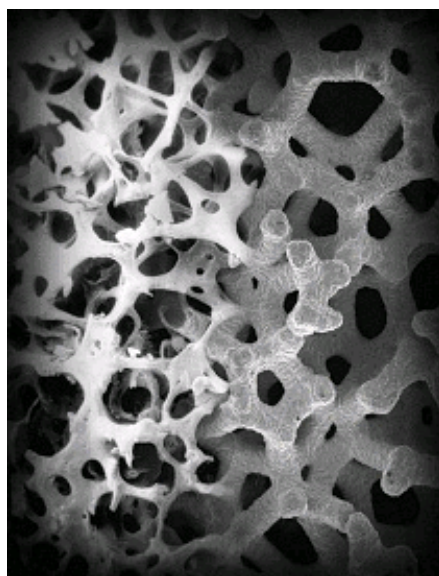


Рис. 11. Структура танталового ячеистого материала [37]

Авторы работы [38] также описывают имплантаты, имеющие структуру, сходную со структурой кости – трабекулярную. Имплантат состоит из ячеистого стеклообразного углерода, покрытого посредством напыления в вакууме танталом (99% - тантал и 1% - углерод). Полученные имплантаты имеют пористость 80,9%, размер пор 527 ± 27 мкм, средняя толщина балок 122 ± 6 мкм.

2. Методика исследования фрагментов пористых имплантатов с костными тканями с использованием сканирующей электронной микроскопии

Проведен ряд исследований влияния среднего размера пор, объемной пористости, толщины пористого покрытия и других параметров на остеоинтеграцию образцов имплантатов [1, 9, 10, 13-18], которая определялась гистологически просвечивающей оптической микроскопией на специально подготовленных препаратах, представляющих собой тонкий срез собственно имплантата, прилежащих и проросших в поры костных тканей, прикрепленных к предметному стеклу [9, 17, 18]. При этом одна из основных технических проблем состоит как раз в получении препарата имплантата, пригодного к гистологическим исследованиям. Типичная процедура трудоемка, длительна и представляет следующие операции [39]. Выпиливание костного фрагмента, содержащего имплантат, отделение мягких тканей и выдержка в течение 8-10 дней в 10% растворе формалина. Затем фиксация под отрицательным давлением (750 мм рт. столба) в эксикаторе в течение 3 суток. Следующий этап – дегидратация путем выдержки костных блоков последовательно в 70%, 80%, 90% и 100% этиловом спирте, после чего – в 100% ацетоне на 3 суток. Полная сушка осуществляется в вакууме в течение 24 часов. Окончательная подготовка блоков заключается в заливке их эпоксидной смолой и выдержке под вакуумом до момента прекращения выделения пузырьков газа. После полной полимеризации смолы (минимум 24 часа) из блоков делают тонкие срезы при помощи алмазной пилы, приклеивают стоматологическим циакриновым клеем к предметному стеклу и полируют абразивными пастами до необходимой толщины (как правило – меньше среднего размера пор). Окраску препаратов делают метиленовым – голубым – основным фуксином – светло-зеленым либо иным реактивом, выделяющим костные клетки – остеоны.

С учетом изложенного выше, изучение образцов пористых имплантатов, пористых деталей имплантатов совместно с вросшими в их поры костными и иными биологическими тканями традиционными и современными методами материаловедения, в первую очередь сканирующей электронной микроскопией (СЭМ), позволит повысить оперативность исследований, обеспечит получение результатов, которые могут в ряде случаев оказать решающее влияние на жизнь пациента. Гистологические исследования при этом помогут дополнительно уточнить диагноз, состояние костных тканей. Но предварительные исследования образцов методами СЭМ позволят сократить объем гистологических исследований, количество трудоемких препаратов, объективнее выбрать область в образце, представляющую наибольший объем специфических результатов.

В качестве материала для исследований были выбраны фрагменты пористых вставок (рис. 12) в ножку эндопротеза системы SLPS [9], удаленного в ходе ревизионной операции.

Вставки в ножку получены прессованием и спеканием в вакууме губчатого порошка технически чистого титана марки ТПП. Размеры пор вставок и пористость обеспечены соответствующим размером частиц, давлением прессования и другими технологическими параметрами. Толщина вставок – около 3 мм. Поверхность образцов была исследована методом сканирующей электронной микроскопии, микроструктура – методом металлографического анализа.

Для получения достоверных результатов исследований нами был использован сканирующий электронный микроскоп (СЭМ) высокого разрешения MIRA фирмы TeScan (Чехия) с приставкой микрорентгеноспектрального анализа INCA 350. Особенностью методики исследований в СЭМ было нанесение золотого токопроводящего слоя для получения качественных изображений структуры. Кроме того, методами микрорентгеноспектрального анализа был опреде-

лен химический состав выявленных компонентов по шлифу образца, на котором представлена и металлическая и неметаллическая составляющая.



а



б

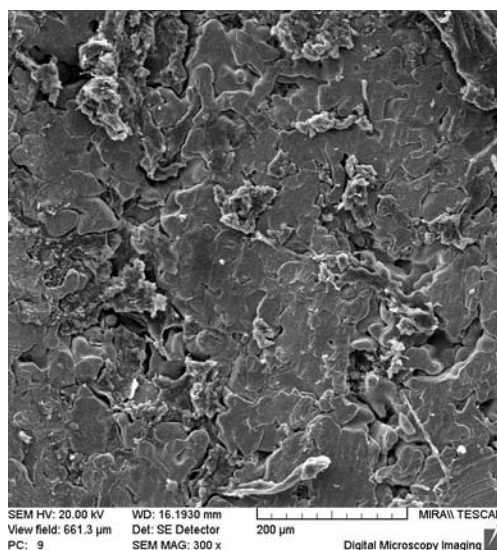
Рис. 12. Фрагмент ножки эндопротеза тазобедренного сустава системы SLPS в области пористой вставки (а) и фрагмент собственно пористой вставки (б) в ножку, на котором проводились дальнейшие исследования

Результаты исследований представлены на рисунках 13 - 16. Фотографии наружной поверхности вставки при различных увеличениях представлены на рисунке 13 а-г. На рисунке 14 а – показана морфология поверхности излома вставки в обычном режиме, а на рисунке 14 б – в режиме BSE (обратно рассеянных электронов). На рисунке 15 показана морфология поверхности излома вставки в режиме BSE при увеличении 80 (а) и 1300 (б). На рисунке 16 представлены фотографии шлифа пористой вставки: а – исходный; б - г – полученные методом МРСА (съемкой в характеристическом рентгеновском излучении) $\text{CaK}\alpha(\text{б})$, $\text{PK}\alpha(\text{в})$ и $\text{TiK}\alpha(\text{г})$.

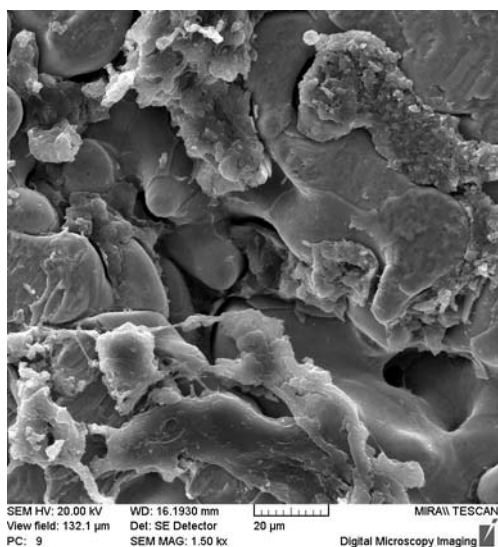
На рисунке 13 видны широкие технические возможности использованного СЭМ – увеличение от 32 до 5000 позволяет охватывать при исследованиях в одном поле зрения как довольно крупные объекты размерами 3-5 мм (рис. 13 а), так и наблюдать микронные и субмикронные структурные элементы, такие, например, как остеоны и фрагменты вросших в поры, интегрированных на поверхности отдельных частиц исходного порошка (рис. 13 г). При этом четко можно определить (рис. 13 а, б), что костные ткани заполняют практически весь объем пор вставки из губчатого порошка титана, а также морфология поверхности костной ткани, весьма похожа на поверхность губчатых частиц титана. По-видимому, данный факт и обуславливает лучшую интеграцию пористых имплантатов из губчатых частиц титана в костные ткани по сравнению с аналогичными имплантатами из сферических частиц. На рисунке 13 в, г особенно хорошо видно, как костные фрагменты буквально врастают, внедряются во все микронеровности губчатых частиц порошка титана, причем прочность сцепления клеток с поверхностью частиц порошка, покрытой слоем оксида титана выше, чем прочность собственно костных тканей.



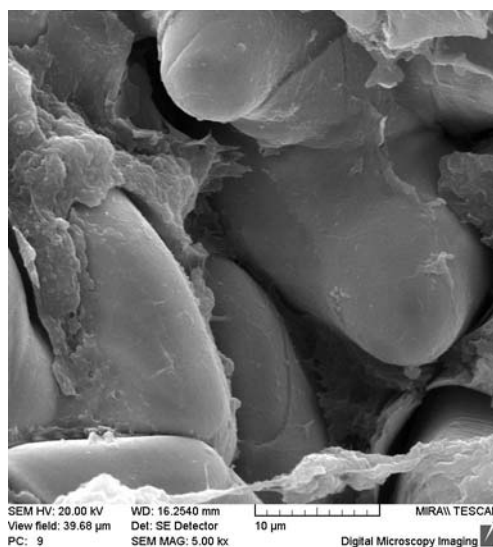
а



б



в



г

Рис. 13. Морфология наружной поверхности пористой вставки с фрагментами проросшей костной ткани:
а – $\times 32$; б – $\times 300$; в – $\times 1500$; г – $\times 5000$

На рисунке 14, представлено изображение, полученное с поверхности излома пористой вставки, примерно на равном удалении от ее внешней и внутренней сторон, из которого хорошо видно, что и на глубине костные ткани заполняют практически весь объем пор вставки. При этом на рисунке 14 б, полученном в режиме BSE, это особенно хорошо видно из-за повышенного контраста. При таком режиме съемки (BSE) цвет структурных составляющих определяется усредненным атомным номером каждой структурной составляющей. Так органический материал имеет темно-серый цвет, а губчатый титан светло-серый (почти белый). Такой режим съемки позволяет точно диагностировать присутствие костной ткани в губчатом титане.

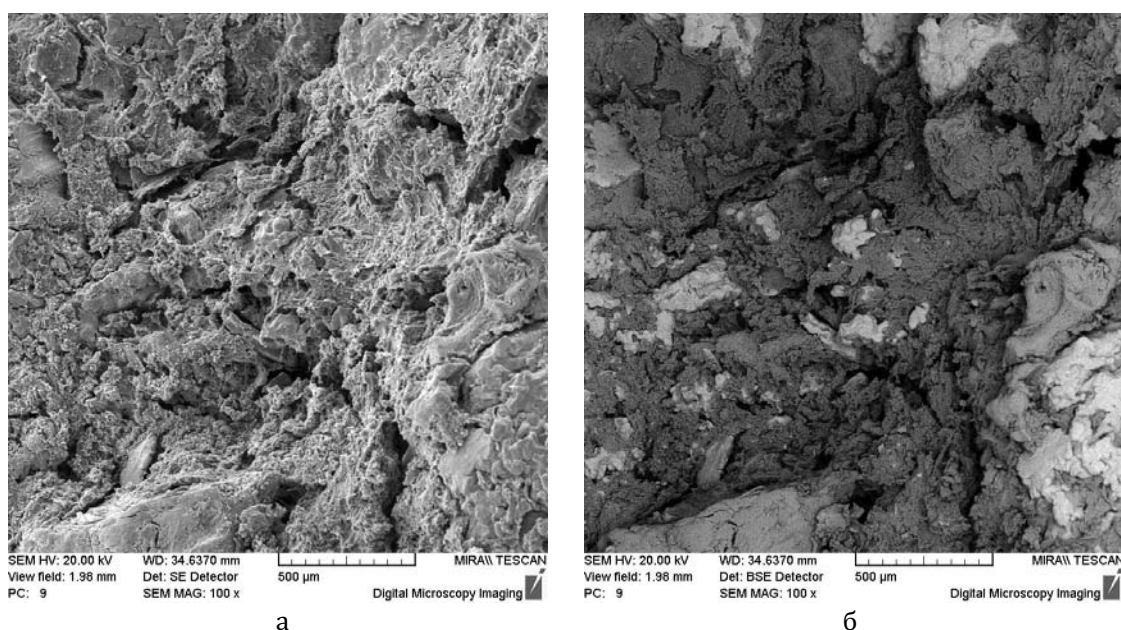


Рис. 14. Морфология поверхности излома пористой вставки с фрагментами проросшей костной ткани:
а - в обычном режиме, б - в режиме BSE. $\times 100$

Из рисунка 15 хорошо видно, что режим BSE одинаково полезен как при исследовании больших фрагментов пористых имплантатов (а), так и мелких деталей на поверхности металлического каркаса, костных тканей (б). Так в первом случае, четче можно идентифицировать металлическую и органическую фазы, имеющие при малом увеличении подобный рельеф. Во втором - можно четче фиксировать отдельные элементы тканей – остеоны фибриллы и т.п.

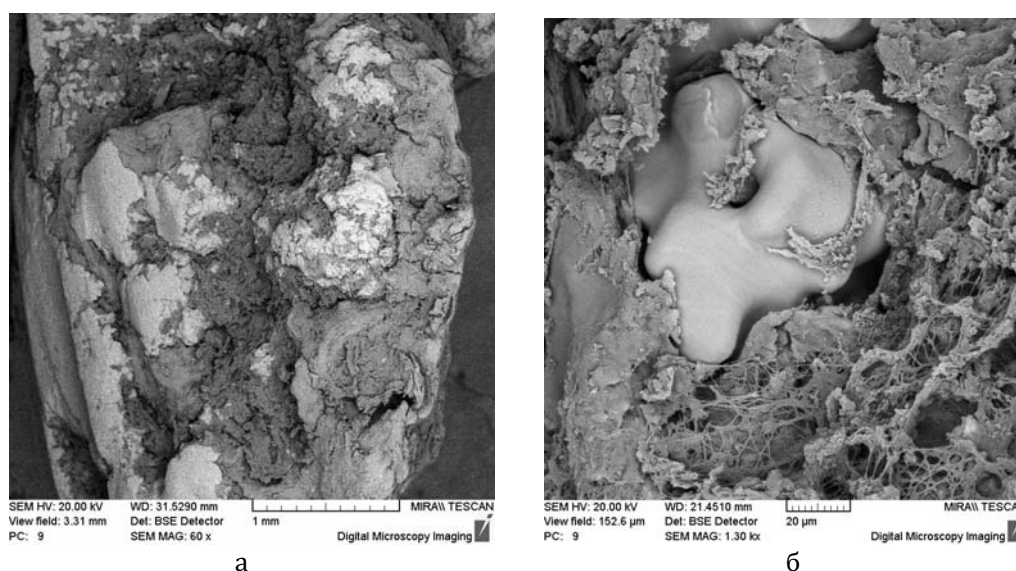


Рис. 15. Морфология поверхности излома в режиме BSE при увеличении 80 (а) и 1300 (б)

Использование метода МРСА и исследование с его помощью стандартного для пористых порошковых материалов шлифа позволяет четко устанавливать распределение химических элементов в плоскости шлифа и на некоторую глубину. Так из фотографий (рис. 16) хорошо видно, что Са и Р – основные неорганические компоненты костных тканей – занимают практически весь объем пор вставки (рис. 16 б, в), а металлическая компонента - это практически чистый ти-

тан (рис. 16 г). Определить это на исходной фотографии (без съемки в характеристическом рентгеновском излучении) шлифа практически невозможно и потребует проведения длительной и трудоемкой процедуры, описанной выше.

Исследования показали, что пористый фрагмент ортопедического имплантата, выполненный из губчатого порошка титана и имеющий параметры структуры пористость – 40-46% и средние размеры пор 150-200 мкм, являющийся составной частью ножки эндопротеза тазобедренного сустава модели SLPS, располагающийся в области большого вертела полностью заполняется костными тканями, визуально представляющими губчатое вещество. Это обеспечивает стабильную фиксацию ножки эндопротеза и длительное функционирование конструкции. Как на внешней стороне, так и на внутренней, и во всем объеме пористого фрагмента наблюдаются костные ткани близкой морфологии. Метод СЭМ, особенно в режиме BSE (обратно рассеянных электронов), позволяет четко идентифицировать поверхность губчатой частицы порошка титана и поверхность разрыва костных тканей, образованную в результате удаления ножки эндопротеза из тела пациента. При этом морфология поверхности губчатых частиц порошка титана и поверхности костных тканей весьма подобны. Это предопределяет преимущество пористых имплантатов из губчатых частиц титана перед аналогичными имплантатами из сферических частиц титана. Метод МРСА позволяет при съемке в характеристическом рентгеновском излучении, по ионам Ca и P идентифицировать объем и расположение костных тканей в пористом имплантате.

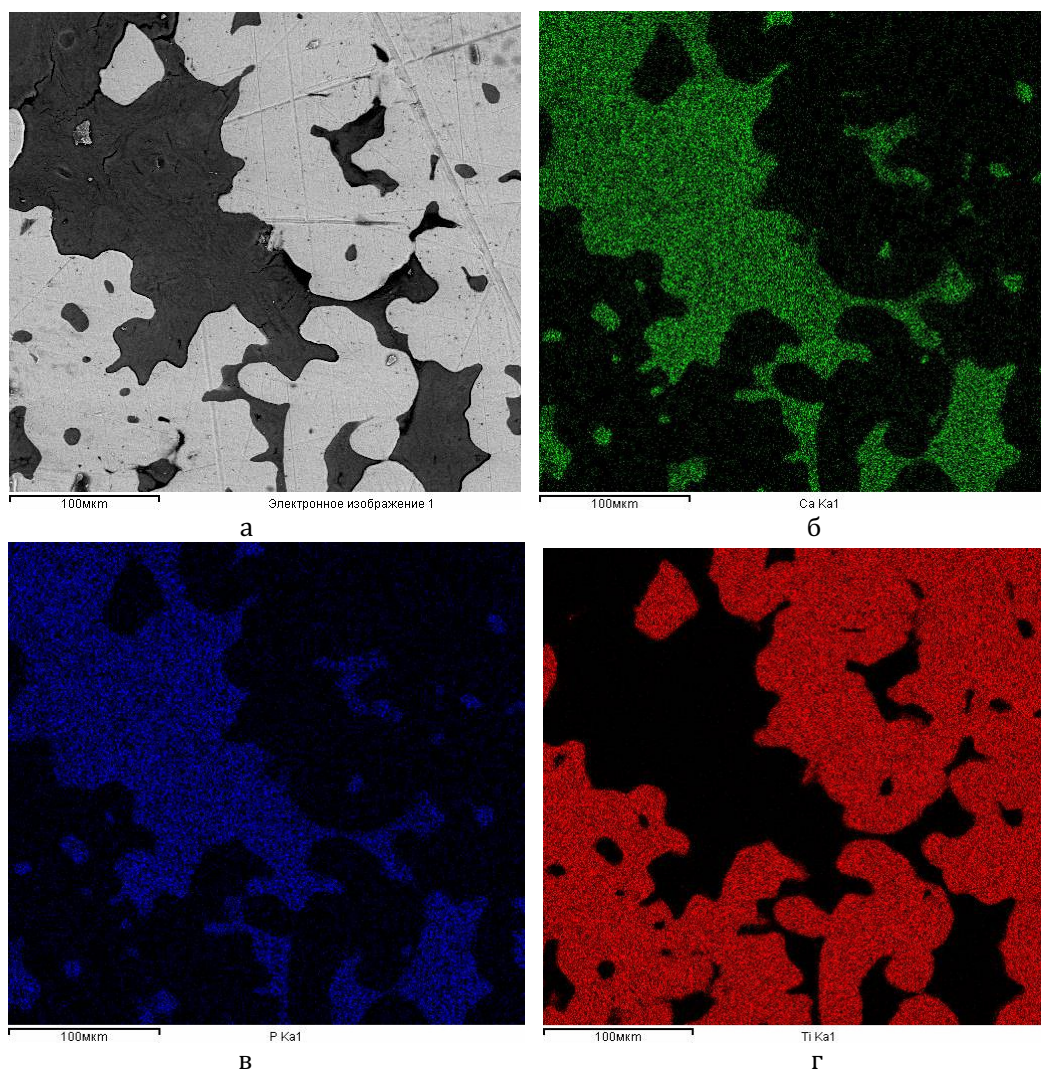


Рис. 16. Микроструктура шлифа пористой вставки: а – исходный; б – г - полученные съемкой в характеристическом рентгеновском излучении CaKα(б), PKα(в) и TiKα(г)

3. Имплантаты из порошковых материалов с повышенным комплексом свойств

Одна из главных проблем, касающаяся применения металлических имплантатов в ортопедической хирургии – несоответствие модуля упругости кости и имплантата. Модуль Юнга металлических материалов в 10-20 раз выше, чем у костной ткани, что замедляет реконструкцию и заживление костной ткани. Одним из способов смягчить проблему является снижение модуля упругости имплантата. Для решения проблемы авторы [40] предлагают использовать титановый сплав с повышенным содержанием азота, который при пористости 29% имеет модуль упругости сходный с модулем упругости кости – около 20 ГПа.

На рисунке 17 а представлена структура данного материала, а на рисунке 17 б – зависимость модуля Юнга от пористости нового титанового сплава [40].

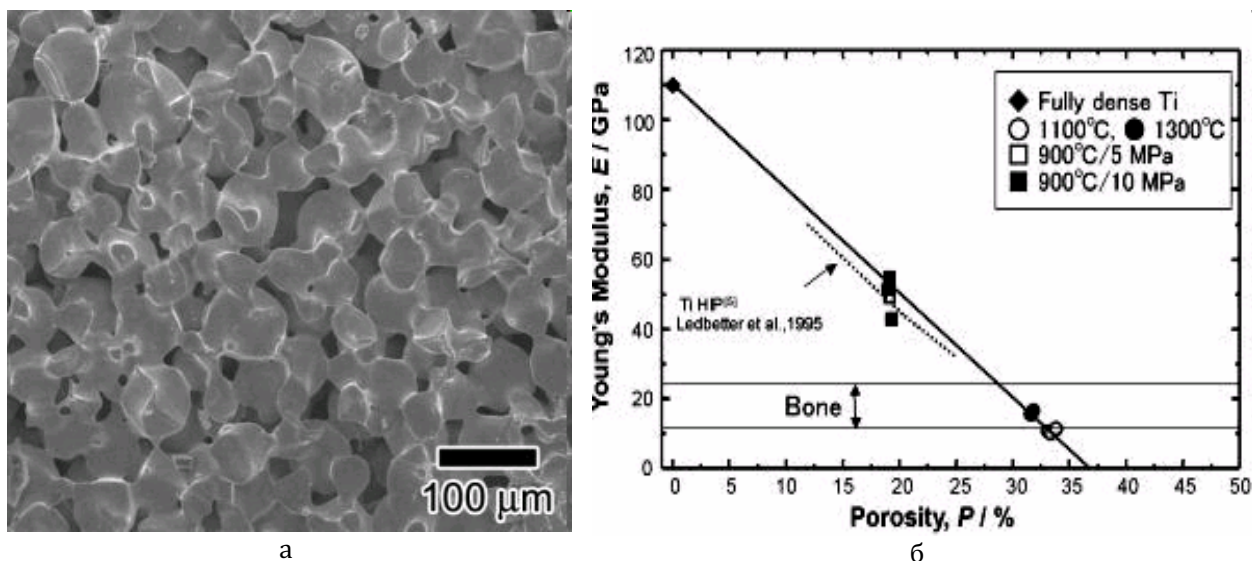


Рис. 17. Структура (а) пористого материала из порошка титана с повышенным содержанием азота, имеющего при пористости 29% значения модуля Юнга, близкие к костным тканям и зависимость модуля Юнга от пористости и режимов изготовления материалов из порошка титана с повышенным содержанием азота (б) [40]

Авторы работы [41] исследовали влияние различного содержания Nb, Ta и Zr в имплантатах из титанового сплава Ti-Nb-Ta-Zr, полученных методом порошковой металлургии на модуль упругости. Варьируя содержанием легирующих элементов в порошковой шихте на основе титана авторам удалось добиться выдающегося результата – плотные (пористость до 0,3-0,5%) образцы состава Ti-30Nb-10Ta-5Zr имеет наиболее низкий модуль упругости не только по сравнению с известными титановыми сплавами, но и другими металлическими материалами – 66,9 ГПа. Особенностью технологии является использование мелкого (средний размер частиц – 40 мкм) исходного порошка, холодное изостатическое формование образцов и спекание в вакууме.

В литературе появляются сведения о композиционных порошковых материалах на основе гидроксиапатита с добавками порошков титана, соединений системы (Ti, Si, Ca, Zr)-(C, N, O) [42-44].

Сотрудниками МИСИС (Москва) разработана технология получения методами СВС мишеней на основе гидроксиапатита с добавками соединений системы (Ti, Si, Ca, Zr)-(C, N, O) и нанесения методами вакуумного распыления покрытий на имплантаты [42]. По данным авторов указанной работы, ими разработаны новые классы многослойных биосовместимых покрытий. Покрытия имеют высокий уровень физико-механических свойств (твердость до 40-45 ГПа, износ- и коррозионную стойкость в агрессивных биологических средах), прочность, низкий коэффициент трения (узлы трения эндопротезов суставов), долговечность, стойкость к окислению и коррозии. Так, коэффициент трения составляет 0,19-0,22, упругое восстановление 75 %, износостойкость – до 9,5 мм³/Н·м.

Специалистами ИПМ и ИОНХ НАНБ совместно разработаны технологии синтеза композиционного порошка гидроксиапатита и его напыления на имплантаты. Порошок гидроксиапатита размером 0,5-45 мкм конгломерирован с частицами α -оксида алюминия размерами 10-15 мкм. Разработка защищена патентом РБ, а материал прошел все необходимые испытания и разрешен к применению в имплантологии. Введение α -оксида алюминия позволило на 30-50% повысить как прочность самого покрытия, так и его адгезию к поверхности титанового имплантата. Кроме того, дополнительно возросла и биоактивность за счет сохранения стехиометрического состава гидроксиапатита в напыленном покрытии. Из данного композиционного порошка можно получать прессованием и спеканием блоки композиционного материала для замещения крупных костных дефектов. В настоящее время активно ведутся работы по изменению структуры и состава композиционных материалов за счет введения и других керамических инертных добавок - ZrO_2 , TiO_2 и им подобных, которые обеспечивают сохранение жесткого трехмерного каркаса имплантата (покрытия на имплантате) после резорбции гидроксиапатита [43].

Авторы [44] получали образцы композиционного материала совместным размолотом – смешиванием порошка волластонитовой апатитсодержащей керамики (средний размер частиц 2,4 мкм) с порошком технически чистого титана в планетарной шаровой мельнице в течение 4-х часов, компактированием полученной шихты при давлении 450 МПа и спеканием при 1200 °С в аргоне в течение 2-х часов. Полученный композит при погружении в имитирующую биологическую среду жидкость уже через 7 дней покрыт трехмерной пленкой апатита, служащей основой для нарастания нативной костной ткани и успешного закрепления имплантата из такого композита в костных структурах.

4. Технология горячего изостатического прессования

Технология горячего изостатического прессования - HIP (hot isostatic pressing) используется для получения высокоплотных и прочных заготовок керамических головок эндопротезов тазобедренного сустава, заготовок металлических деталей ортопедических и дентальных имплантатов из сплавов новых поколений – безникелевых аустенитных сталей с повышенным содержанием азота, титановых сплавов, не содержащих ванадий и др.

Примеры применения технологии HIP приведены в работах [31, 45-47]: металлические медицинские имплантаты с улучшенным соединением биосовместимого покрытия и улучшенным качеством литья за счет исключения пористости (кобальт-хромовые имплантаты коленного и бедренного суставов) (рис. 18), керамические имплантаты (сферические головки эндопротезов тазобедренного сустава (рис. 19) и компоненты эндопротезов коленного сустава на основе оксида алюминия) (рис. 20).

Источники [48-50] описывают имплантаты из никель-титанового сплава, полученные технологией HIP. В последнее время большое внимание стало уделяться так называемой «никелевой проблеме» [51] – возрастанию с 1965 по 1995 г. чувствительности к никелю от 9 до 25% женщин и от 1 до 10% мужчин. Помимо аллергии, известно и канцерогенное влияние никеля. Директивой Европейского союза 94/27/ЕС (1994 г.) в сплавах, используемых в производстве имплантатов, концентрация никеля не должна превышать 0,05%. Данное жесткое требование основано на вполне достоверной статистике целого спектра заболеваний, вызванных применением имплантатов и зубных протезов из стали 316L.



Рис. 18. Кобальт-хром-молибденовые имплантаты коленного и бедренного суставов



Рис. 19. Сферические головки эндопротезов тазобедренного сустава



Рис. 20. Компонент эндопротезов коленного сустава на основе оксида алюминия

5. Технология инъекционного формования в производстве имплантатов

Технология инъекционного формования металлических порошков - MIM (metal powder injection molding) позволила освоить массовый выпуск недорогих деталей имплантатов нового поколения - корпуса искусственных клапанов сердца, детали «брэкет»-систем коррекции зубов, режущих элементов и захватов эндоскопов и т.п., имеющих сложную форму и точные размеры [52, 53].

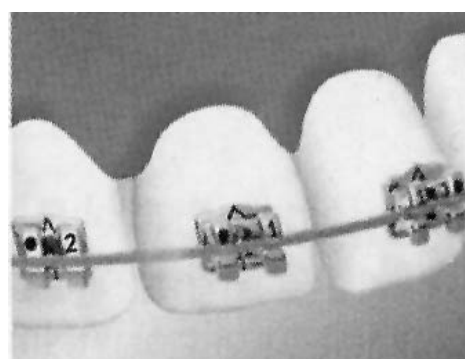


Рис. 21. «Брэкет»-система коррекции зубов, детали которой получены технологией MIM

Авторы работы [54] описывают порошковые материалы, пригодные для производства компонентов медицинских имплантатов, в том числе методом MIM. Перечень материалов, используемых для медицинских имплантатов приведен в таблице 4.

Таблица 4. Порошковые материалы, используемые для получения медицинских имплантатов методом MIM

Материал	Применение имплантатов
316L	Кости, пластины, винты, скобы, штифты, гвозди Стенты
Co-28Cr-6Mo	Имплантаты для замещения суставов: бедра, колена, локтевого сустава, плечевого сустава, лодыжки и пальцев Пластины, винты, скобы и прутки для остеосинтеза Сердечные клапана
Беспримесный Ti	Пластины, винты, скобы и прутки для остеосинтеза Сердечные клапана и оболочки для сердечных ритмоводителей
Ti-6Al-4V	Имплантаты для замещения суставов: бедра, колена, локтевого сустава, плечевого сустава, лодыжки и пальцев
Беспримесный Ta	Проволока, фольга, лист, скрепки, скобы и сетка Электроды

В работе [52] показано, что механические свойства деталей имплантатов, полученных методом МИМ, не только не хуже, чем полученных традиционными процессами порошковой металлургии или даже полученных литьем либо ковкой, но, в ряде случаев и превосходит их, что подтверждают данные таблицы 5. Высокий уровень механических свойств изделий, полученных методом МИМ, открывает широкие перспективы перед этой технологией в производстве имплантатов, инструментов и других изделий медицинской техники.

Таблица 5. Свойства образцов материалов, полученных различными методами [52]

Материал, обозначение по ASTM	Вид технологии	Прочность на растяжение		Предел текучести		Удлинение, %	Сужение, %
		МПа	ksi	МПа	ksi		
316L	МИМ	515	75	170	25	50	Нет
	Литье	>480	>70	>205	>30	>30	50
	Ковка	>490	>71	>190	>28	>40	-
Co28Cr6Mo	МИМ	1000	145	520	75	40	515
	Литье	>655	>95	>450	>65	>8	>480
	Ковка	>900	>130	>520	>75	>20	>490
Ti	МИМ	575	84	500	73	16	Нет
	Литье	>550	>80	>480	>70	>15	>25
Ti6Al4V	МИМ	910	132	800	116	11	Нет
	Литье	>860	>125	>760	>110	>8	>14
	Ковка	>930	>135	>860	>125	>10	>25

Так, технология МИМ применяется для производства дентальных и ортопедических имплантатов из порошка титана и титановых сплавов [53], искусственных клапанов сердца [54] (рис. 22). Технология МИМ используется также для производства микродеталей и целостных микросистем из одного и нескольких материалов, собираемых из двух-трех и более сформованных деталей в объединенном процессе спекания [55].

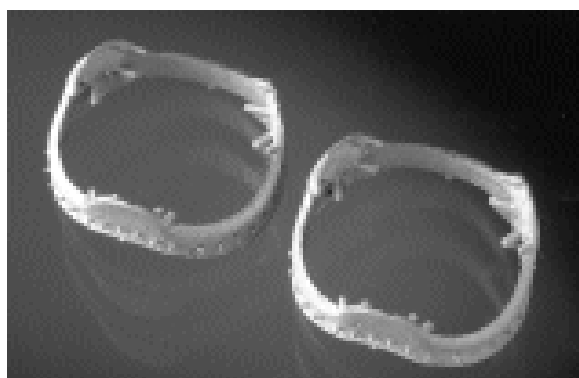
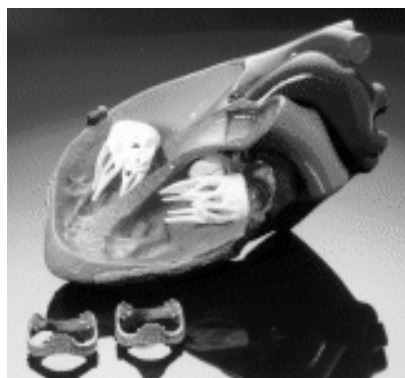


Рис. 22. Детали для искусственных клапанов сердца, полученные МИМ из порошка титана

Появились в последнее время сведения, что метод МИМ успешно применяется и для получения крупных деталей имплантатов, испытывающих в процессе своей эксплуатации значительные механические циклические нагрузки – ножек эндопротезов тазобедренного сустава из порошка стали 316L [56], канюлированных (полых) винтов для скрепления переломов шейки бедра из Ti6Al7Nb [57]. Это убедительно свидетельствует о том, что циклическая прочность образцов, полученных методом МИМ, сопоставима по своим значениям с прочностью кованных образцов и значительно превосходит циклическую прочность традиционных порошковых деталей.

6. Технология селективного лазерного спекания в производстве имплантатов

Технология SLS (selective laser sintering) применяется в последнее время все более широко для получения индивидуальных имплантатов, обладающих достаточной механической прочностью, биосовместимостью и замещающих значительные фрагменты костей черепа, челюсти, таза и т.п. [58-61]. В качестве исходных порошков – используются металлы (титан, коррозионно-стойкая сталь), биоактивная и бионертная керамика (гидроксиапатит, трикальцийфосфат, оксид циркония и т.п.), полимеры, а также композиции указанных металлов и керамики с полимерным либо другим легкоплавким связующим. Объектами процесса SLS являются, как правило, имплантаты для замещения средних и крупных дефектов костей таза, черепа, нижней челюсти и т.п., имеющих сложную трехмерную индивидуальную форму. Однако есть работы, в которых технология SLS используется для получения дентальных имплантатов, правда из композиционных материалов, пористых и т.п., получить которые традиционными методами затруднительно либо невозможно [62, 63]. Авторы работы [62] предлагают способ изготовления медицинских имплантатов из биосовместимых материалов методом селективного лазерного спекания, отличающийся тем, что с целью повышения биосовместимости в исходную смесь порошков никеля и титана добавляют гидроксиапатит (-акрилат). Технология лазерного синтеза объемных изделий позволяет вести скоростное изготовление из порошковых материалов точных биосовместимых пористых медицинских имплантатов [48]. В работе [58] технология селективного лазерного спекания применяется для производства бедренных протезов и протезов суставов пальцев.

На рисунке 23 приведена схема процесса SLS, разработанная специалистами ИТА (Витебск) совместно со специалистами ГНУ ИПМ [64]. Особенностью отечественной технологии является фиксированное (и расфокусированное определенным образом) положение луча лазера, использование вибрации для подачи мелкодисперсного луча в зону спекания, а также одностороннее перемещение платформы с деталью вниз по направлению луча. Кроме того, процесс SLS удалось реализовать при ограниченной подаче защитного газа (аргона) и даже без него. На рисунке 24 представлен внешний вид и микроструктура полученных данным методом из губчатого порошка титана экспериментальных образцов дентальных имплантатов.

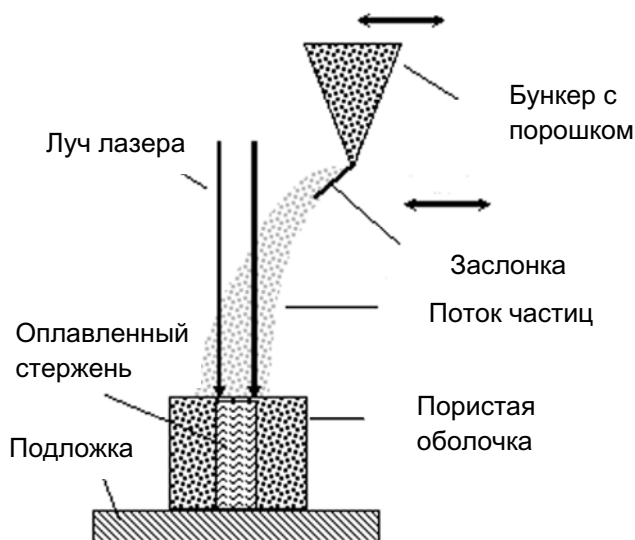


Рис. 23. Схема процесса SLS, разработанная специалистами ИТА и ГНУ ИПМ

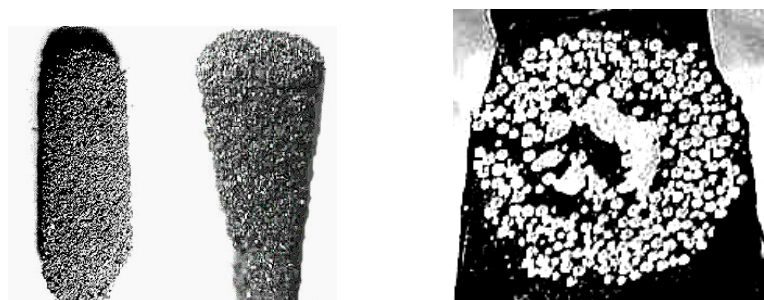


Рис. 24. Внешний вид и микроструктура полученных ИПМ и ИТА НАНБ экспериментальных образцов дентальных имплантатов из губчатого порошка титана методом SLS

7. Наноматериалы

Собственно наноматериалы известны и применяются для производства имплантатов, биоактивных покрытий на них довольно давно. Речь идет о синтетическом гидроксиапатите, частицы которого, в зависимости от способа получения, имеют средние размеры от 5-20 до 200-300 нм [65].

Разработан оригинальный метод лечения раковых заболеваний с использованием суспензии биоинертных наночастиц, на которые «привиты» антитела, биоактивные молекулы и лекарственные препараты [66]. За счет действия комплекса факторов при инъекции данной суспензии в область опухоли, ее частицы постепенно проникают в клетки и оказывают лечебное воздействие. Дополнительным фактором может явиться инфракрасное облучение пораженной области, которое приведет к разогреву частиц и термическому воздействию на раковые клетки. Ранее подобную методику лечения раковых заболеваний с использованием суспензии ферромагнитных наночастиц и генератора электромагнитного излучения разработали специалисты клиники Charite (Берлин).

С использованием нанотехнологий разработан образец имплантируемого сенсор-дозатора лекарственных препаратов [66]. Он выполнен в виде 100 и более наноемкостей с препаратом, которые сверху перекрыты клапанами. При изменении, например, содержания сахара в крови, сенсор дает команду на открытие определенного числа дозаторов и препарат, поступая в кровь, оказывает терапевтическое воздействие. При восстановлении уровня сахара до нормы сенсор вновь перекрывает выходы дозаторов. Такой чип уже имеется в коммерческой продаже.

Интересное техническое решение найдено специалистами фирмы Bio-Gate GmbH (Германия). Ими разработана технология производства наночастиц серебра размерами 50-100 нм, агрегаты которых (размеры 5-10 мкм), при введении в полимеры, придают им стойкие антимикробные свойства [67]. Специалистами фирмы уже разработаны композиции наносеребра с керамиками, ситаллами, испытываются образцы имплантатов и катетеров из композиционных материалов, содержащих наночастицы серебра.

Имеются сведения об использовании наночастиц магнетита (Fe_3O_4) размерами 4 нм, наночастиц рутила (TiO_2) для повышения контрастности и разрешения при тонких исследованиях (рентгенологических, томографических, микроскопических и т.п.), а также об эффекте прямой диффузии через кожу наночастиц титана размерами около 40 нм [68], что открывает широкие перспективы для их использования в медицинской технике.

Применение ультратонких порошков металлов, керамики или композиционных материалов в сочетании с различными видами глубокой пластической деформации позволяет получать высокопрочные имплантаты [69]. Фирмой Synmatix Corp. (США) производится аналог известного аппарата Илизарова, детали которого получены по описанной технологии и имеют 1,5 кратный запас прочности по сравнению с аналогом.

8. Влияние состояния поверхности титановых имплантатов на их взаимодействие с биологическими тканями и жидкостями

Успех имплантации в большой степени зависит от характера и степени взаимодействия живых биологических тканей и жидкостей с материалом имплантата, которое осуществляется по его поверхности. Например, для кардиологических имплантатов, контактирующих постоянно с потоком крови (стендов, ИКС), необходима гемосовместимость и тромборезистентность, минимальное взаимодействие с компонентами крови, а для ортопедических (эндопротезы суставов, пластины для остеосинтеза) и дентальных – максимальное скорое взаимодействие, обеспечивающее наиболее высокую силу сцепления (адгезии) имплантата с костной тканью. Стабильная остеоинтеграция зависит как от параметров макроструктуры, так и от химического и фазового состава поверхности [70]. При других значениях этих же параметров поверхности имплантата с ней уже может быть интегрирована не твердая костная ткань, а мягкая и эластичная соединительная (мышечная), что позволяет один и тот же биосовместимый материал, например титан, использовать, при соответствующих видах обработки его поверхности, для получения имплантатов различного назначения.

8.1. Влияние макроструктуры поверхности

Поиск новых способов фиксации имплантатов в костных тканях, применение микротекстурирования поверхности имплантата [7, 11] позволили еще в 80-е годы XX века отказаться в ряде конструкций от идеи врастания в пористые покрытия или фрагменты и обеспечить высокую адгезию костных структур и явление прирастания тканей к текстурированной поверхности имплантата - *ongrows* (системы *Zweimueller*, *Spotorno* и др.).

Макроструктура поверхности имплантатов, под которой понимаются геометрические параметры неровностей; физическое состояние, в первую очередь – величина свободной поверхностной энергии, наличие и величина зарядов; химический состав; механическое состояние; значительно влияет как на прикрепление, так и на силу сцепления с тканями организма. Эта сила определяется как произведение критических сдвиговых напряжений на границе раздела (при которых происходит отрыв имплантата от тканей) на площадь контакта имплантата с тканями, на которой действуют эти критические сдвиговые напряжения. Поэтому выдерживаемая имплантатом в процессе его эксплуатации нагрузка пропорциональна площади. Из этого следует, что гладкая поверхность имплантатов с меньшей площадью контакта с тканями имеет меньшую адгезионную прочность, чем при структурированной определенным образом или пористой поверхности. Эти данные были подтверждены экспериментами на лабораторных животных при имплантации модельных имплантатов - цилиндров из титанового сплава с различной шероховатостью поверхности в бедренные кости животных [70]. После пребывания имплантатов в организме они извлекались совместно с прилежащими участками бедренной кости животного. Затем измерялось усилие, с которым металлический имплантат отделялся от костного фрагмента, а затем – рассчитывалось напряжение. Результаты эксперимента приведены на рисунке 25 [70].

С увеличением параметра шероховатости сила сцепления имплантата с костью увеличивается. Усилие отрыва имплантата от кости увеличивается также и из-за увеличения площади контакта за счет поперечных отверстий на цилиндрических поверхностях имплантатов, что впервые было отмечено еще К.М. Сивашом [71] и впоследствии было использовано в конструкциях пористых имплантатов *Judet*, *Harris*, *Galante* и др. Костным тканям требуется значительное (до 3-6 месяцев) количество времени для заполнения пор имплантата и прорастания в них, посредством чего получается надежное механическое закрепление имплантата в костных тканях (интеграция). Это требование к имплантатам подтверждено в ряде более поздних исследований [72-75].

Пониманию эффекта влияния шероховатости и текстуры на адгезию имплантата в костных тканях способствовал анализ механизма влияния профиля резьбы, сделанный А.С.Смирновым в работе [76]. Исследовались цилиндрические винтовые модельные образцы имплантатов с пятью вариантами профиля резьбы: с прямоугольной; с трапецеидальной; с

упорной резьбой; с угловой резьбой; с круглой резьбой [76]. Модуль Юнга для титана и губчатой кости, по данным работы [76], составлял соответственно 103 и 1,3 ГПа, коэффициент Пуассона – 0,3 для обоих материалов. На верхнюю грань имплантата подавалась нагрузка 1 Н/мм². Костная ткань вокруг апикальной части имплантата фиксировалась по всем степеням свободы. Результаты исследования оценивались по величине критерия текучести Мизеса. Если критерий Мизеса меньше или равен пределу текучести при сжатии или растяжении, определенному при экспериментальном одноосном сжатии или растяжении исследуемого материала, то нагрузки, возникающие в этом материале, могут считаться допустимыми и безопасными.

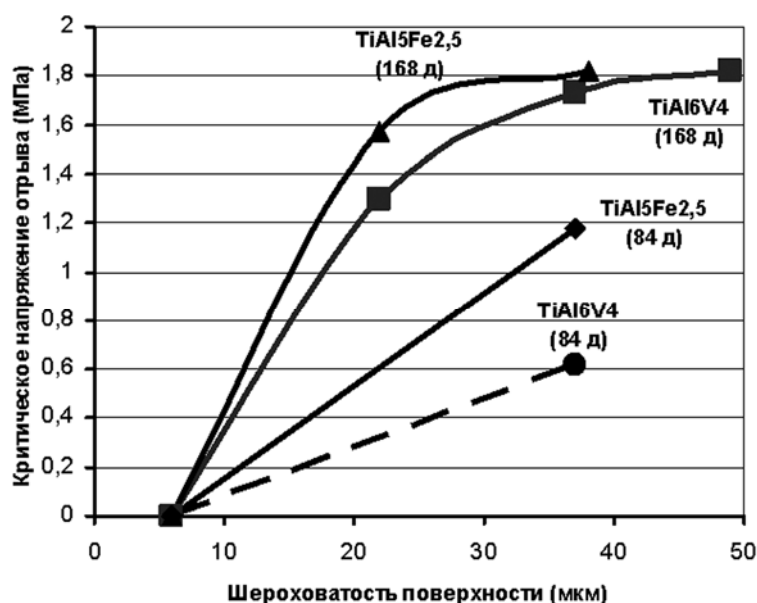


Рис. 25. Влияние шероховатости поверхности имплантатов на напряжение их отрыва от костного фрагмента [70]

Те участки костной ткани, где определяется наименьший компонент напряжения Мизеса, находятся в наиболее благоприятном состоянии относительно приложенной силы. Все модели показали схожее глобальное распределение напряжений. Значения напряжений в кости колебались от 10^{-3} до 10^{-5} МПа. Максимум напряжения в костной ткани возник у апикальной части и на первом витке резьбы имплантатов. Врастающая костная ткань, испытывающая нагрузки растяжения или сжатия, подвергается ремоделированию. Понятно, что проявление этого феномена будет увеличиваться при оптимизации передачи нагрузок. Как показано на рисунках 26 и 27, профиль резьбы может оказывать существенное влияние на этот процесс. В областях, где костная ткань не подвергается нагрузке, не будет механического напряжения (или оно будет незначительным) и, как следствие, декальцификация костной ткани будет происходить одновременно с образованием мягких тканей. Закон Вольфа гласит, что кость – это живая ткань, способная к ответу на ее биомеханическое нагружение. Определенное количество нагрузки необходимо для предотвращения атрофии кости, и в то же время повышенная нагрузка будет приводить к патологической резорбции костной ткани. Следовательно, профиль резьбы имплантата должен быть таким, чтобы максимальные напряжения в прилежащей костной ткани не вызывали ее перегрузки, а зоны, незадействованные в распределении нагрузок, были как можно меньше по площади. Отсюда делается вывод в работе [76] о том, что оптимальным является имплантат со скругленной формой резьбы, который наиболее равномерно распределяет нагрузку по всей поверхности.

С точки зрения применяемого механизма, прорастание кости в поры поверхности имеет положительное влияние. Механизм действия показан на рисунке 28 [70]. Поперечная нагрузка, которая возникает на границе раздела кость-имплантат при функциональных нагрузках, снижа-

ется (механизм действия сходен с механизмом действия винта). Нагрузка на границе раздела вызывается осевой нагрузкой, перпендикулярной к наклонной плоскости, и небольшой поперечной нагрузкой, действующей на наклонную плоскость.

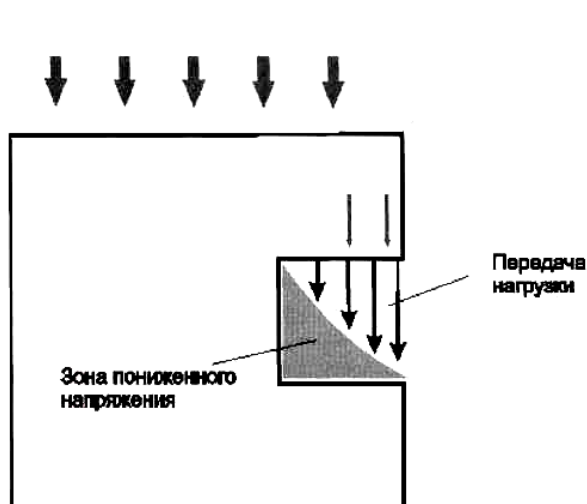


Рис. 26. Неблагоприятная структура поверхности рождает участки депрессии в прилежащих тканях

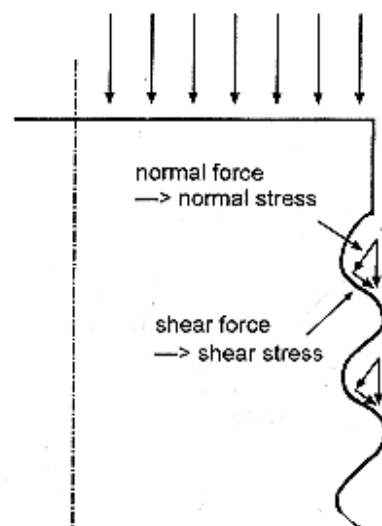


Рис. 27. Влияние профиля поверхности имплантата на распределение нагрузки (схема)

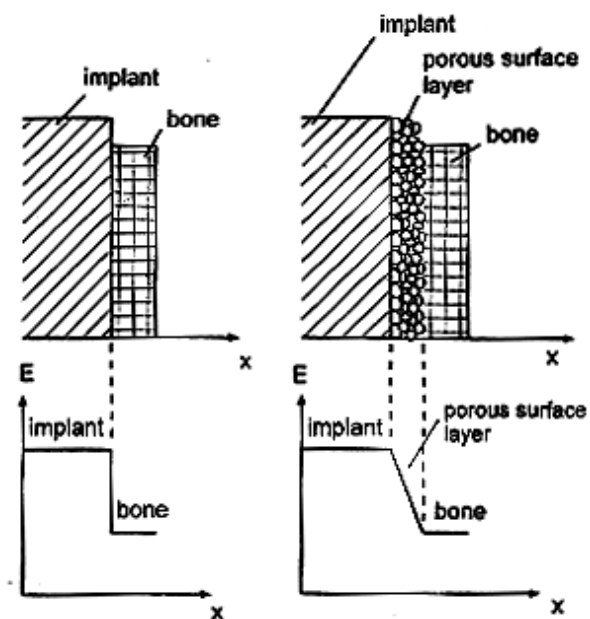


Рис. 28. Изменение модуля Юнга на границе раздела кость-имплантат с гладкой и пористой поверхностью имплантата соответственно [70]

Постепенное изменение модуля Юнга от кости к имплантату (рис. 28) за счет переходной зоны в пористом покрытии позволяет избежать возникновения расслаивающих напряжений. Кроме того, в дополнение к улучшению закрепления имплантата, снижение жесткости в этой области обеспечивает равномерное распределение нагрузки и стимуляцию формирования новой костной ткани.

8.2. Влияние состава поверхности на адсорбцию клеток

В последнее время для оценки и прогнозирования интеграции имплантатов в ткани организма используются методики исследования количества и скорости адсорбции (захвата) соответствующих клеток на их поверхности [70, 77, 78]. Для изучения влияния состава поверхности имплантата на адсорбцию клеток в работе [77] были подготовлены образцы, на которых были культивированы фибробласты, из технически чистого титана (cpTi), сплавов TiTa₃₀ и TiAl₆V₄, подвергнутые механической обработке для получения одинаковой шероховатости поверхности. Дополнительно для оценки морфологии адсорбированных клеток определялся фактор их формы S_f измерением их площади A , длины замкнутой кривой их периметра C и расчетом по следующей формуле:

$$S_f = \frac{C}{2\sqrt{\pi A}} - 1 \quad (1)$$

Для круглых клеток значение фактора формы равно нулю. Клетки продолговатой или вытянутой формы имеют более высокое значение S_f и, по утверждению авторов работы [77], наивысшую адгезию к подложке. Образование продолговатой или вытянутой формы клеток имеет место при потреблении метаболической энергии. Ухудшение метаболизма клеток из-за токсичности элементов сплава влияет на морфологию клеток и, поэтому, влияет на силу адгезии. Фибробласты, которые становятся округлыми по форме, имеют более низкую жизнеспособность и силу адгезии к поверхности, к которой прикреплены. После инкубации в течение 2 дней фактор формы был практически одинаковым для образцов всех материалов, однако на 14-й день разница стала весьма заметной (рис. 29) [77].

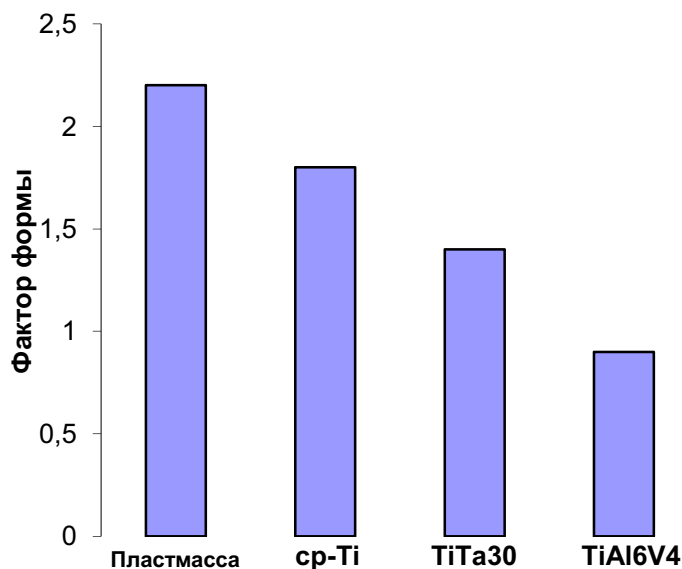


Рис. 29. Фактор формы фибробластов на образцах, выполненных из различных материалов

Клетки, выросшие на образцах из технически чистого титана и сплава TiTa₃₀ имели фактор формы 1,76 и 1,58 соответственно (рис. 30), в то время как для клеток на образцах из TiAl₆V₄ фактор формы составлял только 0,93 (рис. 31). Причиной такого угнетающего влияния на клетки фибробластов могут быть локально расположенные ионы ванадия, выход которых на поверхность ускоряется после 14 дней культивации образцов в биологической среде [77].



Рис. 30. Фибробласт на образце $TiTa_{30}$ после 14-ти дней культивирования [77]

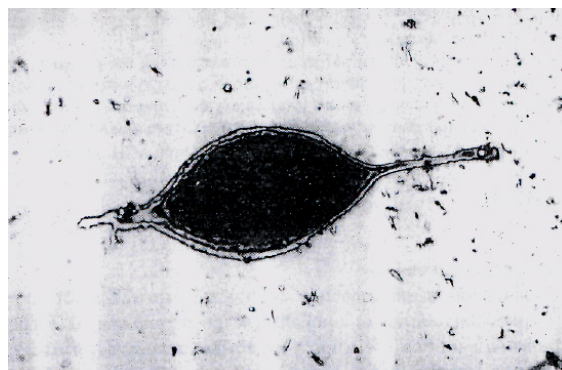


Рис. 31. Фибробласт на образце $TiAl_6V_4$ после 14-ти дней культивирования [77]

8.3. Влияние вида, состава и происхождения оксидного слоя на поверхности титана на его поведение в организме

Даже в пассивированной области общая коррозия совмещается с выходом ионов, который может вызывать нежелательные взаимодействия с организмом. Выход ионов может быть минимизирован изменением состава поверхности, например за счет нанесения поверхностного слоя из TiN . Так в работе [79] показано, что выход ионов Co и Cr в $CoCr$ сплаве с таким покрытием уменьшается и вместе с тем увеличивается точечный потенциал до 1,16 В, который для образцов без покрытия составляет 0,83 В. В аналогичных исследованиях для уменьшения выхода ионов из сплава $TiAl_6V_4$ на поверхность был нанесен слой TiO_2 , который имеет большую плотность и лучшую стехиометрию, чем слой TiN . Слой оксида титана в данной работе был получен отжигом в течение 45 мин при 400 °С. Для данного покрытия выход ионов снижается по сравнению с образцами, не прошедшими термообработку.

Образцы из технически чистого титана после термообработки имеют более низкий коэффициент коррозии [80]. Оксид титана может быть нанесен также золь-гель методом. На рис. 32 приведена схема такого процесса.

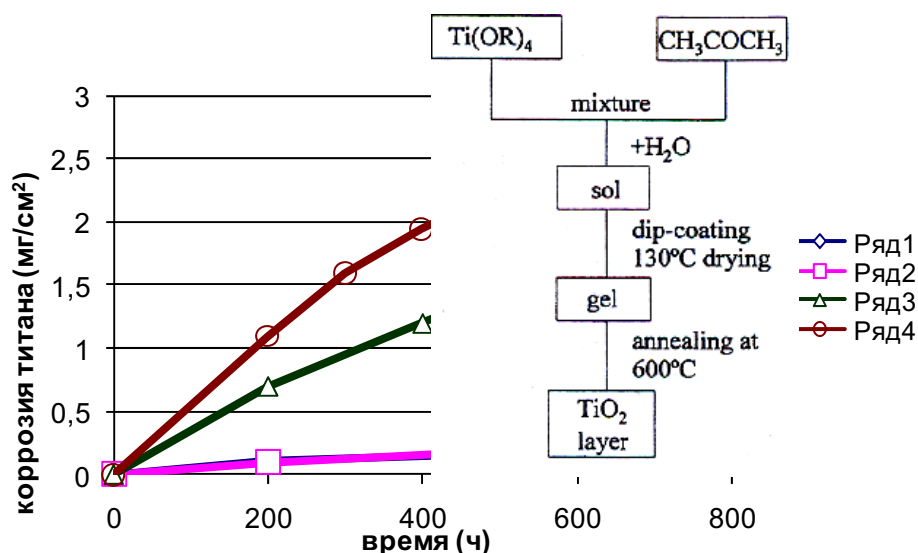


Рис. 32. Схема процесса осаждения TiO_2 золь-гель методом

После погружения в смесь органических веществ титановые образцы нагревали с CH_3COCH_3 при 120-150 °С для получения геля. После отжига при 600 °С было получено плотное покрытие из TiO_2 , имеющее высокую силу адгезии с поверхностью.

В работе [81] исследовалось влияние фазового состава слоя оксида титана (рутил и анатаз) на образцах из технически чистого титана и методов их получения на морфологию, размер, структуру покрытия и адгезию апатита, осажденного химическим способом из пересыщенного раствора CaPO_4 . Слой оксида титана был нанесен на образцы различными методами: термообработкой на воздухе при 750 °С; выдержкой в растворе H_2O_2 . После нанесения первичного слоя оксида титана образцы подвергались дополнительной обработке: погружению в смесь желатина и порошка рутила; погружению в смесь желатина и порошка анатаза с последующей сушкой и спеканием в течение 30 минут при 750 °С. Затем для осаждения апатита образцы из каждой группы были помещены в пересыщенный раствор CaPO_4 и выдержаны при 37 °С 2 недели. В результате получена устойчивая закономерность: процент площади поверхности покрытой апатитом выше на анатазе по сравнению с рутилом. Но покрытие рутила, полученное выдержкой в растворе H_2O_2 , имеет наиболее высокую адгезию к подложке. Таким образом, формирование оксидного слоя - рутила для имплантатов предпочтительно, хотя авторы работы [81] делают вывод, что предпочтительным является анатаз, что, на наш взгляд, вряд ли будет иметь решающее значение из-за того, что процесс интеграции имплантата в организм более сложен, тонок и многомерен, чем элементарное осаждение апатита из пересыщенного раствора.

В работе [82] исследовалась кинетика роста гидроксипатита (ГА) на поверхности рутила, полученного на поверхности титановых образцов термическим оксидированием (600 °С, 30 минут). Отмечено, что после термообработки следы абразивной обработки пластин Ti исчезли, а шероховатость поверхности уменьшилась с Ra 0,17 мм до Ra 0,06 мм. После обработки оксидированных пластин в растворе $\text{Ca}(\text{OH})_2$, их поверхностный слой содержал Са и состоял из небольшого количества CaCO_3 и CaTiO_3 и (OH^-) групп. После термической обработки в растворе $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и выдержки в растворе CaPO_4 в течение 24 часов покрытие, сформированное на подложке, можно было увидеть невооруженным глазом. После 7 дней выдержки – покрытие содержало мелкие и плотные кристаллы, а рельеф поверхности стал вогнуто-выпуклым. Компоненты покрытия – основа ГА, а также небольшое количество трикальцийфосфата и октакальцийфосфата. Термическое оксидирование увеличивает реакционную способность оксида титана в кальций-, фосфорсодержащих растворах вследствие роста шероховатости поверхности, поверхностной энергии и количества поверхностных гидроксил групп. После обработки раствором $\text{Ca}(\text{OH})_2$ на титане формируется поверхность, содержащая ионы Са и имеющая повышенную энергию активации, достаточную для образования ядер ГА на титановой поверхности. Поэтому данный вид обработки ускоряет интеграцию имплантата в костные ткани по сравнению с традиционным химическим оксидированием.

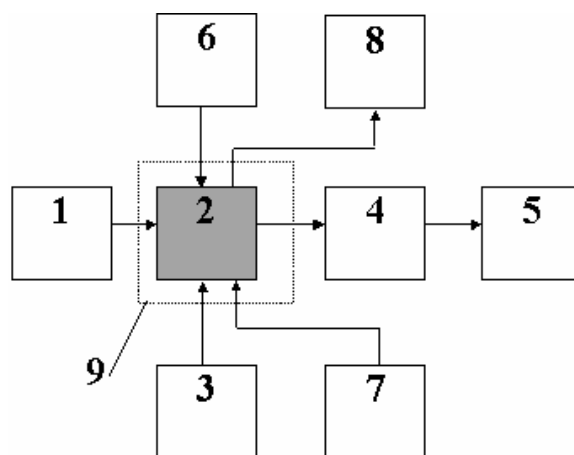


Рис. 33. Блок-схема технологического комплекса для нанесения АМДО-покрытий [83]: 1 - ванна очистки (обезжиривания) перед нанесением покрытий; 2 - водоохлаждаемая электролитная ванна для нанесения покрытий; 3 - источник технологического тока (трансформаторный, конденсаторный, тиристорный) для реализации анодного, анодно-катодного, катодного и/или смешанного режимов; 4 - ванна промывки в воде; 5 - сушильный шкаф для сушки готовой продукции; 6 - система перемешивания раствора электролита в ванне; 7 - система деминерализации воды (используется только на стадии заполнения и корректировки электролитной ванны для нанесения покрытий); 8 - вытяжная вентиляция; 9 - ограждение

В работе [83] для увеличения толщины окисной пленки использовался метод анодного микродугового оксидирования (АМДО). Схема АМДО приведена на рис. 33.

При этом целенаправленно формировались пористые покрытия в растворе H_2SO_4 . Размер пор покрытия увеличивался с увеличением прикладываемого напряжения от 100 до 180 В при постоянной концентрации H_2SO_4 0,5, 1,0 и 2,0 М и при увеличении концентрации от 0,5 до 2,0 М при постоянном напряжении 100, 150 и 180 В. Исследования способности формирования апатита на образцах, обработанных данным методом, в бесклеточной модельной органической жидкости показали, что наилучшей является поверхность, подвергаемая АМДО при напряжении 180 В в 2,0 М растворе H_2SO_4 . Полученный таким образом слой рутила на поверхности титана обладает высокой способностью формировать апатит.

В работе [84] проведены аналогичные исследования формирования апатита на титановых образцах, которые подвергались АМДО для формирования пористых покрытий. Исследования показали, что у образцов, подвергнутых АМДО в растворах CH_3COOH и H_3PO_4 , отсутствует способность формировать апатит, в то время как образцы, подвергавшиеся оксидированию в растворах H_2SO_4 и Na_2SO_4 , показывают хорошую способность к формированию апатита в модельной органической жидкости. Однако объяснения данному эффекту в работе не дано.

В работе [85] приведены результаты исследования механизма формирования апатита на титане в модельной органической жидкости. Исследуемые образцы были подвергнуты АМДО в 1 М растворе H_2SO_4 при напряжении 150 В при комнатной температуре. При погружении в модельную органическую жидкость на образце формируется аморфный титанат и фосфат кальция. Формирование титаната кальция вызвано Ti-OH^- группами, которые имеют отрицательный заряд и взаимодействуют с ионами Са в жидкости. Аморфный титанат кальция имеет положительный заряд, поэтому, взаимодействуя с фосфат-ионами, в жидкости формируется аморфный фосфат кальция, который, в конечном счете, кристаллизуется в остеоподобный апатит.

В работе [86] исследовалось влияние параметров АМДО на поверхностные характеристики и структуру окисной пленки, получаемой на титановых имплантатах. Пленка, сформированная с использованием смеси бета-глицерофосфата натрия и ацетата кальция, имела поры 1-2 мкм диаметром, среднюю шероховатость 0,6 – 1,5 мкм. С ростом напряжения или концентрации кальция степень кристалличности оксида увеличивалась, а с увеличением концентрации бета-глицерофосфата натрия кристалличность уменьшалась. Шероховатость поверхности, кристалличность оксида и состав поверхности зависят от напряжения, плотности тока и концентрации электролита.

В работе [87] титановые образцы были подвергнуты АМДО в растворе H_3PO_4 при постоянной плотности тока 70 А/м². Рентгеновская дифракция и энергетическая дисперсионная спектроскопия показали, что окисная пленка состояла из смеси анатаза и аморфного оксида с включениями фосфора. Степень кристалличности оксида увеличивается с увеличением напряжения, но снижается с уменьшением концентрации электролита. Концентрация фосфора также увеличивается с увеличением концентрации электролита и напряжения.

В работе [88] исследованы имплантаты следующих типов: полированные, шероховатые и анодно-оксидированные с последующей гидротермальной обработкой. Лабораторным животным (кроликам) в бедренные кости были установлены данные имплантаты и выдержаны 4, 8 и 16 недель. Граница кость-имплантат на извлеченных образцах была исследована при помощи светового микроскопа и СЭМ. Показано, что ретикулообразная кость быстрее всего образуется на 8 неделе для имплантатов, подвергнутых АМДО с последующей гидротермальной обработкой. Поэтому можно сделать выводы, что такая обработка может ускорить перенос материала губчатой кости на ранней стадии имплантации, что усилит восстановление кости на имплантируемом участке и сократит время реабилитации.

В работе [89] оксидный слой был получен при помощи термического оксидирования, АМДО и золь-гель методом на технически чистом титане и сплаве $\text{Ti}_6\text{Al}_4\text{V}$. Полученные при помощи термического оксидирования окисные пленки состояли из оксида титана в форме рутила. После АМДО структура окисной пленки представляла смесь аморфной фазы и анатаза. Структура покрытия, полученного золь-гель методом зависит от температуры и содержит аморфную фазу,

анатаз и рутил. Коррозионная стойкость резко увеличивается при толщине слоя 100 нм и более независимо от метода оксидирования. Однако объяснений данному явлению в этой работе нет.

В работе [90] для получения оксидной пленки на титановых имплантатах использовался метод АМДО (в качестве электролита использовался 0,03-0,04 М раствор бета-глицерофосфата натрия и 0,2-0,3 М раствор ацетата кальция) с последующей гидротермальной обработкой. В качестве контрольных образцов для изучения реакции костной ткани использовались полированные образцы и образцы, подвергнутые струйно-абразивной обработке. Имплантаты были установлены кроликам в бедренные кости и выдержаны 4, 8 и 16 недель. Результаты исследований извлеченных срезов показали, что содержание Са и Р на поверхности, подвергнутой гидротермальной обработке, значительно больше, чем на поверхности полированных образцов. Отсюда можно сделать выводы, что АМДО с последующей гидротермальной обработкой вызывает более активное осаждение ГА на поверхности, чем у образцов только с АМДО, что способствует формированию губчатой костной ткани и переносу ее к пластинчатой костной ткани при имплантации.

В работе [91] были проведены исследования коррозионной стойкости и выхода ионов из образцов технически чистого титана с различной шероховатостью поверхности: гладкие; после механической обработки с двумя различными параметрами шероховатости; макрошероховатой поверхностью. Каждая группа содержала 3 категории образцов с различной обработкой: нативно окисленные образцы, термически оксидированные (400 °С, 45 мин), термически оксидированные (700 °С, 45 мин). Исследования показали, что оксидирование при 400 °С улучшает коррозионную стойкость и резко снижает выход ионов. Коррозионная стойкость снижалась с увеличением шероховатости. По сравнению с образцами, подвергнутыми механической обработке и образцами с макрошероховатостью, образцы с микрошероховатостью обладали лучшей коррозионной стойкостью и более низким коэффициентом выхода ионов. Можно предположить, что термическое оксидирование, старение поверхности значительно увеличивают сопротивление коррозии и уменьшают выход ионов, улучшают структурную однородность и способность формировать компактную защитную пленку, эффективность которой растет при увеличении толщины.

В работе [92] исследовано *in vivo* поведение титановых имплантатов с тремя различными видами обработки: образцы с гладкой поверхностью; шероховатой поверхностью, полученной плазменным напылением; образцы, подвергнутые щелочной и термической обработке после плазменного напыления. Исследования образцов, после их извлечения через 4 недели из лабораторных животных (собак), показали, что сила отрыва костных тканей от образцов с гладкой поверхностью, шероховатой поверхностью и после щелочной и термической обработки была соответственно 235, 710 и 823 Н.

В работе [93] для увеличения толщины оксидного слоя использовался метод ионно-плазменной обработки. Потенциодинамические поляризационные измерения показали улучшение коррозионной стойкости. Гистоморфометрические исследования на лабораторных животных (кроликах) показали, что все имплантаты контактировали с костной тканью и костная ткань частично прорастала в них в течение 4 недель, однако значительной разницы по сравнению с механически обработанными имплантатами не наблюдалось. Результаты показали, что, несмотря на улучшение коррозионной стойкости *in vitro*, окисный слой, полученный при помощи метода ионно-плазменной обработки, не влияет на ранней стадии на формирование костной ткани вокруг имплантата *in vivo*.

В работе [94] для получения на поверхности титана окисной пленки, содержащей Са и Р, был использован метод АМДО в новом электролите – смеси растворов глицерофосфата кальция и ацетата кальция. Окисная пленка обогащена Са и Р по всей толщине без микротрещин (рис. 15.34 и 15.35). Для получения соответствующих поверхностных свойств окисной пленки, оптимальные условия – концентрация электролита 0,02 М глицерофосфата кальция и 0,15 М ацетата кальция, плотность тока и конечное напряжение разряда 70 мА/м² и 350 В. Окисная пленка, сформированная при данных условиях имела шероховатость Ra 0,98 мкм, толщину 5-7 мкм, связана с подложкой и коэффициент Са/Р около 1,67. Можно ожидать, что такое покрытие обладает улучшенным комплексом свойств по сравнению с АМДО в стандартных растворах.

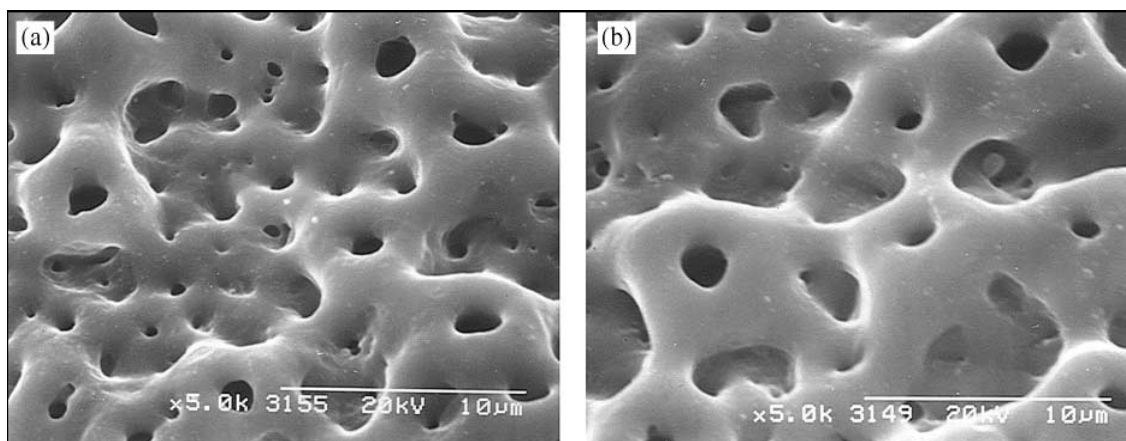


Рис. 34. Морфология пленки, нанесенной анодным оксидированием на титановую подложку при плотности тока 70 A/m^2 , напряжении 340 В: а – 0,02 М глицерофосфата кальция и 0,15 М ацетата кальция, б – 0,03 М глицерофосфата кальция и 0,15 М ацетата кальция

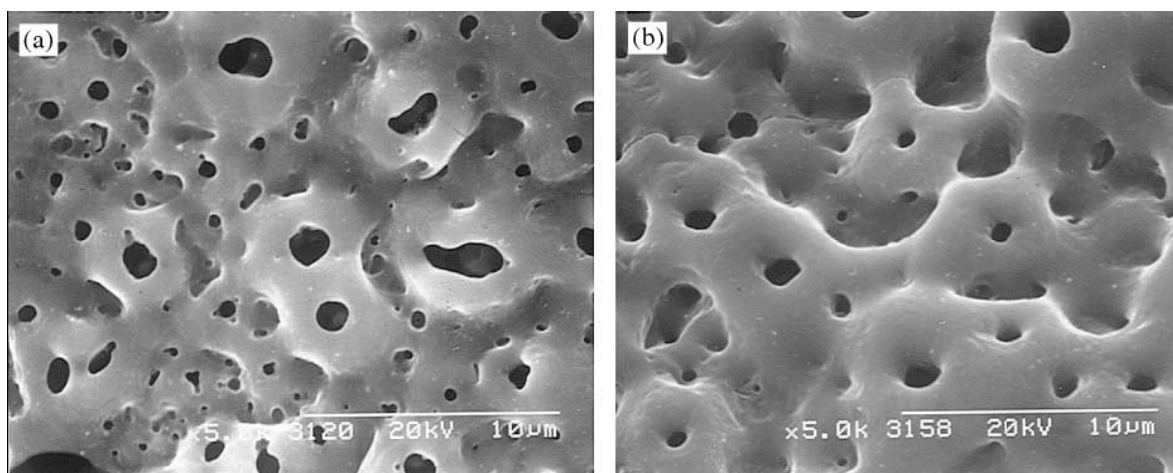


Рис. 35. Морфология пленки, нанесенной анодным оксидированием на титановую подложку при плотности тока 50 A/m^2 , напряжении 340 В в 0,02 М глицерофосфата кальция и (а) 0,1 М ацетата кальция, (б) 0,15 М ацетата кальция

В работе [95] проведены исследования влияния кристаллической структуры, толщины и кристалличности пленки TiO_2 на адсорбцию одного из белков системы иммунной защиты СЗ, полученных из плазмы крови человека. Исследовались следующие виды образцов с различными типами поверхности из TiO_2 : титановый с толщиной пленки 70 нм – анатаз и рутил, содержащие смесь аморфного и микрокристаллического оксида титана; титановый с толщиной пленки 140 нм – анатаз и рутил с большей кристалличностью, чем в пленке толщиной 70 нм; титановый с толщиной пленки 70 нм – выдержанные анатаз и рутил, с примерно той же кристалличностью, что в пленке толщиной 140 нм; спеченный TiO_2 без подложки – анатаз и рутил, представляющий полностью кристаллическую окисную пленку большой толщины; электрополированный титан. На анатазе и рутиле концентрация СЗ увеличивалась с увеличением толщины окисной пленки и ее кристалличности. В результате проведенных исследований сделаны выводы о том, что концентрация СЗ эквивалентна для одинакового вида обработки поверхности, за исключением более высокой концентрации плазмы и большего времени выдержки, при которых больше СЗ адсорбировалось на анатазе, что позволяет предположить, что кристаллическая структура не может являться значительным фактором, влияющим на остеоинтеграцию.

В работе [96] технически чистый титан подвергался АМДО в растворе бета-глицерофосфата натрия и ацетата кальция. Состав пленки, определяемый при помощи рентгеновского микроанализа, изменялся в соответствии с концентрацией бета-глицерофосфата натрия и ацетата кальция и электрическим напряжением. Са и Р в пленке были представлены в виде включений в матрицу оксида титана, полученных из бета-глицерофосфата натрия и ацетата кальция в процессе АМДО. Несмотря на наличие Са и Р в пленке, пик фосфата кальция не был обнаружен при рентгеновской дифракции, пленка состояла из анатаза и малой части рутила. При этом пленка с более низким содержанием Са и Р имела большую силу адгезии, что важно для практического использования и ставит под сомнение выводы работы [81].

В работе [97] авторы исследовали влияние состояния поверхности на ответ костных тканей и достоверность биохимической теории связывания кости с окисированными имплантатами. Методом АМДО были подготовлены две группы образцов, которые затем были имплантированы кроликам. На поверхность имплантатов одной группы были осаждены ионы магния ($MgTiO$), на поверхность другой группы – TiO_2 . Недостаточная связывающая способность наблюдалась в основном для костной ткани, расположенной удаленно от границы раздела кость-имплантат для образцов, поверхность которых содержала ионы Mg, а для имплантатов, поверхность которых представляла собой оксид титана – на границе раздела кость-имплантат.

В работе [98] проанализировано влияние топографии поверхности имплантата на пролиферацию остеобластоподобных клеток. Образцы трех групп, одна из которых подверглась струйно-абразивной обработке, вторая кислотному травлению, а на поверхности имплантатов третьей группы были нарезаны пазы, были помещены в суспензию, содержащую остеобластоподобные клетки и выдержаны в течение 1 – 7 дней. Исследования показали, что на структурированной поверхности присоединение клеток и пролиферация намного выше, по сравнению с обработанной кислотой поверхностью имплантатов.

8.4. Влияние биоактивных и микропористых покрытий

Вопросы влияния биоактивных покрытий гидроксиапатита на титановых имплантатах подробно рассмотрены в работах [99-104].

В работе [105] выдвинута гипотеза о том, что частицы гидроксиапатита, внедренные в поровое пространство имплантата с покрытием из припеченной титановой сетки, обеспечат улучшение прорастания кости. Частицы гидроксиапатита были осаждены на титан из суспензии гидроксиапатита с гидроксипропилцеллюлозой в растворе этанола. Образцы были имплантированы собакам на 3, 5 и 8 недель вместе с образцами, не содержащими гидроксиапатит. По сравнению с контрольными образцами заметна более высокая сила сцепления на 3-й и 5-ой неделе наблюдалась для имплантатов, содержащих гидроксиапатит. У этих же образцов отмечено на 3-й неделе и более глубокое прорастание кости внутрь титановой сетки. Предлагаемый метод модификации пористых титановых имплантатов не требует применения высокой температуры и может улучшить фиксацию имплантата в кости на начальной стадии после операции.

Целью работы [106] была оптимизация обработки поверхности пористых титановых имплантатов. Обработка раствором соляной кислоты пористых титановых образцов позволяет удалить ионы натрия из пор более эффективно по сравнению с традиционной обработкой горячей водой. Использовались три типа обработки поверхности: щелочная и термическая обработка; щелочная обработка, обработка горячей водой и термическая обработка; щелочная обработка, обработка разбавленной соляной кислотой, обработка горячей водой и термическая обработка. Пористые титановые имплантаты, обработанные при помощи последнего метода имели наилучшую остеоиндуктивность с образованием большего количества костной ткани при имплантации уже через 3 месяца. Сделан вывод, что обработка разбавленной соляной кислотой обеспечивает как химический эффект, так влияет и на топографию поверхности, хотя авторы работы не смогли определить какой фактор является доминирующим.

В работе [107] предложен метод получения пористой «титан-гидроксиапатит» структуры. Сырьем для получения данных имплантатов является порошок титана с размером частиц 63-100 мкм и золь-гель порошок гидроксиапатита. Смеси, содержащие от 5 до 50 % гидроксиапатита были спечены в жесткой форме под давлением в 400, 500 или 600 МПа. Спекание выполнялось в вакууме, при температуре 1160 °С. Полученные образцы имели взаимосвязанные поры, которые могут быть полезны для прорастания в них костных тканей.

В работе [108] исследованы два вида титановых имплантатов с нанесенным на них гидроксиапатитовым покрытием толщиной порядка микрометра. На образцы одной группы было нанесено покрытие из карбонизированного гидроксиапатита (Ca/P 1,71), на образцы другой – покрытие из стехиометрического гидроксиапатита (Ca/P 1,67). Результаты показали, что карбонизированное гидроксиапатитовое покрытие было практически полностью замещено молодой костной тканью и титановая подложка соприкасалась с костной структурой, тогда как слой стехиометрического гидроксиапатитового покрытия остался и был практически отсоединен от подложки. Отслоенные частицы покрытия патогенны и могут привести к необходимости повторной имплантации, поэтому карбонизированное гидроксиапатитовое покрытие является предпочтительным, даже при одинаковом индексе контакта покрытия с костной тканью.

В работе [109] рассмотрены методы модификации поверхности титановых имплантатов для улучшения их гемосовместимости. Исследования показали, что пленка оксида титана имеет хорошую гемосовместимость. Авторы предполагают, что значительно более низкое поверхностное натяжение между окисной пленкой и кровью, а также протеинами плазмы и полупроводниковая природа пленки оксида титана приводит к улучшению гемосовместимости имплантатов, модифицированных вышеупомянутыми методами. Этот вывод сделан впервые и имеет важное практическое значение, т.к. до сих пор к гемосовместимым покрытиям относили, в основном, углеродные, алмазоподобные и т.п. [110, 111].

В работе [112] исследована взаимосвязь между характеристиками поверхности титановых имплантатов и первичным взаимодействием с остеобластами. Остеобласты кроликов были культивированы на титановых подложках в течение 24 часов. Поверхностная энергия была определена измерением краевого угла смачивания и расчетом по уравнению Оуенса-Вендта-Каебля. Изменение энергии связывания некоторых элементов на поверхности подложки позволило предположить, что в процесс взаимодействия между клетками и титановой подложкой вовлечены химические реакции. При наибольшей шероховатости поверхности, большей поверхностной энергии и большем количестве гидроксил групп на поверхности и большее количество остеобластов наблюдалось на поверхности, а также наблюдалась их наибольшая активность. По сравнению с кислотными гидроксил группами и дисперсионными компонентами общей поверхностной энергии, основные гидроксил группы и основные компоненты в поверхностных гидроксил группах играют более важную роль во взаимодействии «остеобласты-титан».

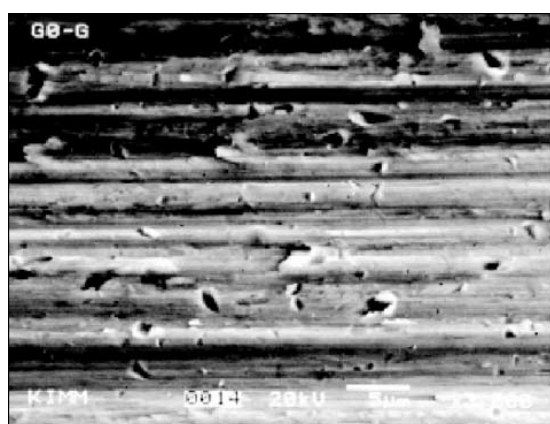
В работе [113] исследовано влияние шероховатости поверхности штампованных титановых имплантатов на присоединение костных тканей. Все имплантаты были подвергнуты струйно-абразивной обработке, затем одна группа оставалась без дальнейшей обработки, другие две группы подверглись травлению горячей соляной кислотой соответственно в 0,01М и 1М растворе. Через 8 недель после имплантации кроликам было определено давление отрыва костной ткани от образцов. Имплантаты, прошедшие только струйно-абразивную обработку, имели лучшую адгезию, чем имплантаты после травления. Поверхность имплантатов после травления в 1М растворе имела самое слабое закрепление в кости. Авторы делают вывод, что оптимальной для присоединения костной ткани является шероховатость порядка 3,62 – 3,90 мкм, и что дальнейшее присоединение зависит от механической взаимосвязи между костью и имплантатом.

В работе [114] *in vivo* проведена оценка оксидного покрытия, полученного на титане методом плазменного распыления в вакууме и модифицированного при помощи обработки поверхности щелочью (5М раствор NaOH). Полученные результаты показали, что поверхность титана, модифицированного обработкой щелочью напоминает микроскопическую сеть с соединенными между собой мелкими порами. Химический состав поверхности также изменился после обработки щелочью. Толщина покрытия увеличилась с 20 до 150 нм. На поверхности покрытия сформировался титанат натрия и заместил нативную пассивирующую окисную пленку. Гистологические исследования показали, что больше молодой костной ткани сформировалось на поверхности имплантатов, подвергавшихся щелочной обработке, в то время как у имплантатов без такой обработки на поверхности взаимодействия с костью наблюдался зазор. Таким образом, щелочная обработка может значительно улучшить и усилить раннее прорастание костной ткани и остеоинтеграцию.

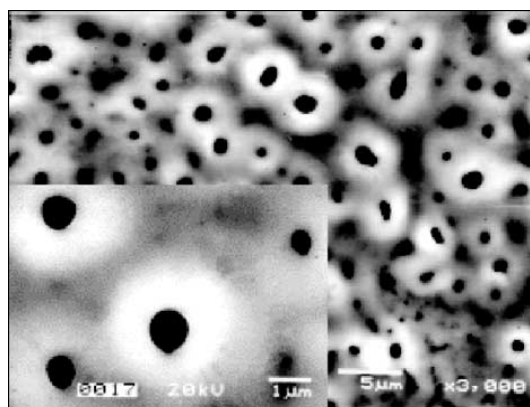
В работе [115] было исследовано композитное покрытие, состоящее из волластонита (CaSiO_3) и оксида титана (TiO_2), нанесенное на подложку (TiAl_6V_4) методом плазменного напыления. Основные кристаллические фазы покрытия – волластонит и рутил не реагировали между

собой в процессе плазменного напыления. Некоторое количество порошка рутила преобразовалось в анатаз под воздействием плазмы. Для определения биосовместимости образцы с композиционным покрытием были помещены в модельную органическую жидкость. Карбонатсодержащий слой гидроксиапатита был сформирован на подложках с покрытием из волластонита и покрытием, состоящим из 70% волластонита и 30% оксида титана, в то время как на подложках с покрытием из оксида титана и с покрытием, состоящим из 30% волластонита и 70% оксида титана, такой слой сформирован не был. Для изучения клеточной совместимости покрытий, на них были высеяны остеобласты. Результаты, полученные при сканировании на электронном микроскопе показали, что добавление волластонита содействует пролиферации остеобластов.

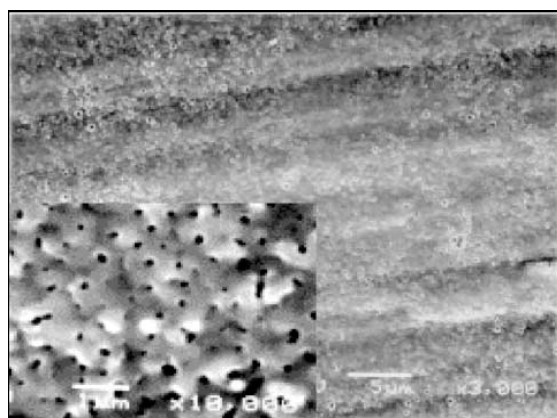
В работе [116] исследовалась реакция костной ткани на различный химический состав оксида поверхности титановых имплантатов четырех групп: имплантаты после токарной обработки - контрольная группа, имплантаты после АМДО с введением в оксидный слой ионов S, P, Ca (S, P и Ca-имплантаты соответственно), рис. 36. Для гистоморфометрической оценки имплантаты имели поверхность двух типов: одна половина имплантата имела АМДО-поверхность (тестируемая), другая - после токарной обработки (контрольная). Эксперимент был проведен на кроликах в течение 6 недель. При испытаниях по определению момента отрыва имплантата от костного блока максимальная величина вращающего момента при отрыве составляла 16,8 Н·см ($\pm 4,5$; при диапазоне 10 - 25 Н·см) для S имплантатов, 15,1 Н·см ($\pm 4,3$; при диапазоне 9 - 20 Н·см) для P имплантатов, 19,4 Н·см ($\pm 3,1$; при диапазоне 14 - 24 Н·см) для Ca имплантатов и 12,7 Н·см ($\pm 1,9$; при диапазоне 10 - 15 Н·см) для имплантатов контрольной группы. Таким образом, химический состав поверхности и топография отдельно или вместе играют важную роль в ответе кости на оксидированные имплантаты.



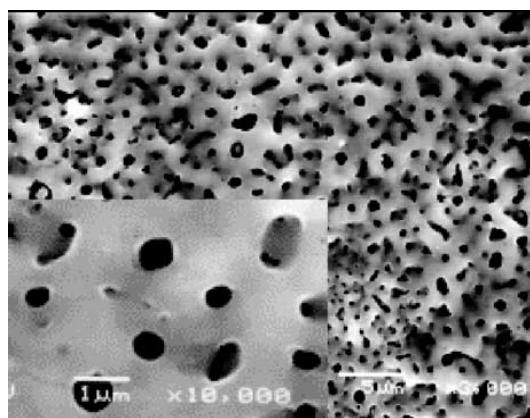
контрольный



Р-имплантат



S-имплантат



Ca-имплантат

Рис. 36. СЭМ фотографии при увеличении $\times 3000$ ($\times 10\,000$ в рамке) с непористой структурой имплантатов после токарной обработки и пористой структурой тестируемых имплантатов S, P и Ca-имплантатов [116]

В работе [117] для модифицирования поверхности имплантатов из титанового сплава TiAl_6Nb_7 использовалась струйно-абразивная обработка корундом с последующим травлением в 35% водном растворе азотной кислоты в течение 30 минут при комнатной температуре и/или щелочной обработке в 5М растворе NaOH в течение 24 часов при 60 °С. Затем имплантаты были подвергнуты двум видам термической обработки: на воздухе в течение 1 часа при 600 °С в стандартной электрической печи; в вакууме в течение 1 часа при 600 °С. Новизна технологии заключалась в обработке раствором азотной кислоты, затем обработке гидроксидом натрия и соответствующей термической обработке. Поверхности, модифицированные при помощи нового метода, представляют собой микротекстурированный оксид, обладающий высокой смачиваемостью и низким выходом ионов металла, хорошей способностью к формированию апатита. Их взаимодействие с фибробластами и остеобластоподобными клетками является комплексным, наблюдалось хорошее распространение клеток и отсутствие токсичности. В то же время наблюдалось хорошее химическое взаимодействие поверхности со средой культуры и высокая степень адгезии протеинов.

В работе [118] модификация поверхности титановых имплантатов, предварительно обработанных акриловой кислотой, обеспечена осаждением тонкой пленки коллагена из органического раствора. Оценка эффекта модификации поверхности на коэффициент остеоинтеграции проводилась по истечении месяца с момента имплантации кроликам. Выявлено значительное увеличение роста костных клеток и улучшение контакта кость-имплантат в случае модифицированных образцов, что позволило авторам сделать вывод, что биохимическая модификация поверхности титана может привести к усилению скорости роста костной ткани и заживлению кости по сравнению с титановыми образцами с нативной или наращенной традиционными методами оксидной пленкой.

В работе [119] проведена оценка остеоинтеграции титановых имплантатов с гладким кристаллическим покрытием из фосфата кальция и имплантатов, имеющих структурированную пористую поверхность из оксида титана (рис. 37).

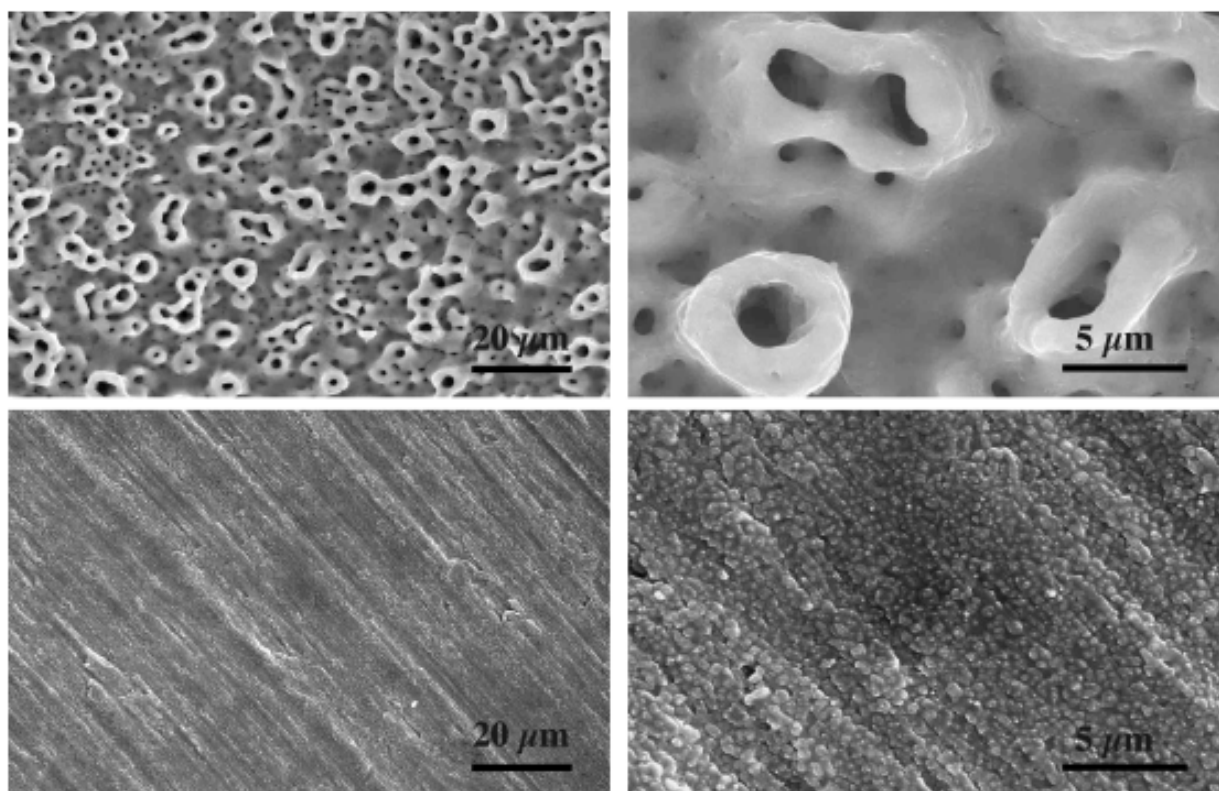


Рис. 37. Снимки имплантатов, полученные при помощи СЭМ: оксидированный титан (верхние снимки) и кальций фосфатное покрытие (нижние). $\times 1000$ (слева) и $\times 5000$ (справа) [119]

Полученные на лабораторных животных (собаках) результаты гистологического и гистометрического анализа не показали значительной разницы при формировании костной ткани на обеих группах имплантатов. Однако измеренное среднее значение контакта кость-имплантат для имплантатов с покрытием из оксида титана было 71%, а для имплантатов с кальций-фосфатным покрытием – 57%. Авторы [119] сделали вывод, что поверхность, содержащая оксид титана, обладает остеоиндуктивными свойствами, превосходящими свойства имплантатов с кальцийфосфатным покрытием.

В работе [120] исследовалась биосовместимость имплантатов из технически чистого титана пяти различных типов: спеченный пористый слой из сферических частиц титана; покрытие из губчатых частиц титана, нанесенное плазменным напылением; гидроксиапатитовое покрытие; струйно-абразивная обработка и последующее травление кислотой; струйно-абразивная обработка с использованием в качестве абразива среды, содержащей гидроксиапатит, с последующей пассивацией кислотой и очисткой в спирте. Имплантаты из спеченных сферических частиц и имплантаты, подвергавшиеся струйно-абразивной обработке с последующим кислотным травлением, показали более высокую коррозионную стойкость, меньшее значение коррозионных токов и более высокое поляризационное сопротивление, чем другие имплантаты. Присоединение клеток к поверхности имплантатов, морфология клеток, пролиферация и синтез щелочной фосфатазы зависел от способа обработки поверхности. Наиболее высокая активность остеобластов наблюдалась на имплантатах с пористой структурой поверхности обоих типов. Авторы [120] полагают, что пористая поверхность титана имеет значительно лучшую биосовместимость, чем поверхности, обработанные другими способами.

В работе [121] проведен анализ поведения остеобластов на поверхности титановых имплантатов: обработанных ленточным абразивом с зернистостью частиц SiC 600; струйно-абразивной обработкой частицами Al_2O_3 (размер частиц – 65 мкм) и струйно-абразивной обработкой Al_2O_3 с последующим травлением (4% HF + 4% HF / 8% H_2O_2). При помощи СЭМ были получены микрофотографии топографии поверхности образцов (рис. 38). Клетки остеобластов из бедренных костей мышей были высеяны на поверхность образцов. Остеобласты присоединились и распространились на всех образцах. Однако на шероховатых образцах остеобласты обнаружили полигональную морфологию. Кроме того, коэффициент пролиферации клеток уменьшился в начале инкубации на шероховатых поверхностях. Полученные результаты позволяют предположить, что на шероховатых поверхностях происходит скорее задержка, чем ухудшение активности остеобластов и щелочной фосфатазы. Кроме того, наличие инертных частиц оксида алюминия, шаржированных в поверхность, не влияет на поведение остеобластов. В то же время, как свидетельствуют данные работ [70, 72-75], шероховатые поверхности имплантатов обладают на поздних сроках (3-6 месяцев и более) повышенной адгезией к остеобластам.

Наиболее простым способом модификации поверхности титановых имплантатов является их струйно-абразивная обработка с последующим травлением [122]. Процесс травления изменяет состав поверхности, в которой, кроме титана, может содержаться до 20-40% гидрида титана. Были подготовлены три группы имплантатов: стандартная струйно-абразивная обработка и травление – контрольная группа (поверхность имплантатов содержала гидрид титана); группа имплантатов с глубоко измененной поверхностью имплантатов при помощи струйно-абразивной обработки и травления; группа имплантатов после струйно-абразивной обработки и травления (поверхность имплантатов не содержала гидрид титана). Гистоморфометрический анализ через 10 недель не показал значительных отличий между различными группами имплантатов. Полученные данные позволили предположить, что поверхность, подвергнутая струйно-абразивной обработке и травлению, обладает остеиндуктивными свойствами благодаря своей топографии, а не определенному составу поверхности.

В работе [123] приведены данные, полученные при исследовании дентальных титановых имплантатов, поверхность которых была обработана потоком частиц TiO_2 размером 25 мкм, и имплантатов, поверхность которых была получена токарной обработкой. Гистоморфометрическая оценка показала наличие значительно большей площади соединения «кость-имплантат» для имплантатов после струйно-абразивной обработки.

В работе [124] исследовано формирование костных тканей вокруг титановых имплантатов с состоянием поверхности после механической обработки и электрополировки с и без поверхностной окисной пленки, полученной АМДО. Наблюдалось значительное различие в толщи-

не окисной пленки, топографии поверхности и шероховатости образцов. Исследования морфологии поверхности показали, что все имплантаты находились в контакте с костными тканями, которые были распределены по поверхности имплантатов. Значительной разницы для имплантатов различных групп не наблюдалось. Данное исследование показывает, что высокая степень присоединения кости и формирование костной ткани достигается после 1-го года имплантации титановых образцов, модифицированных для увеличения толщины поверхностного окисного слоя и изменения топографии поверхности.

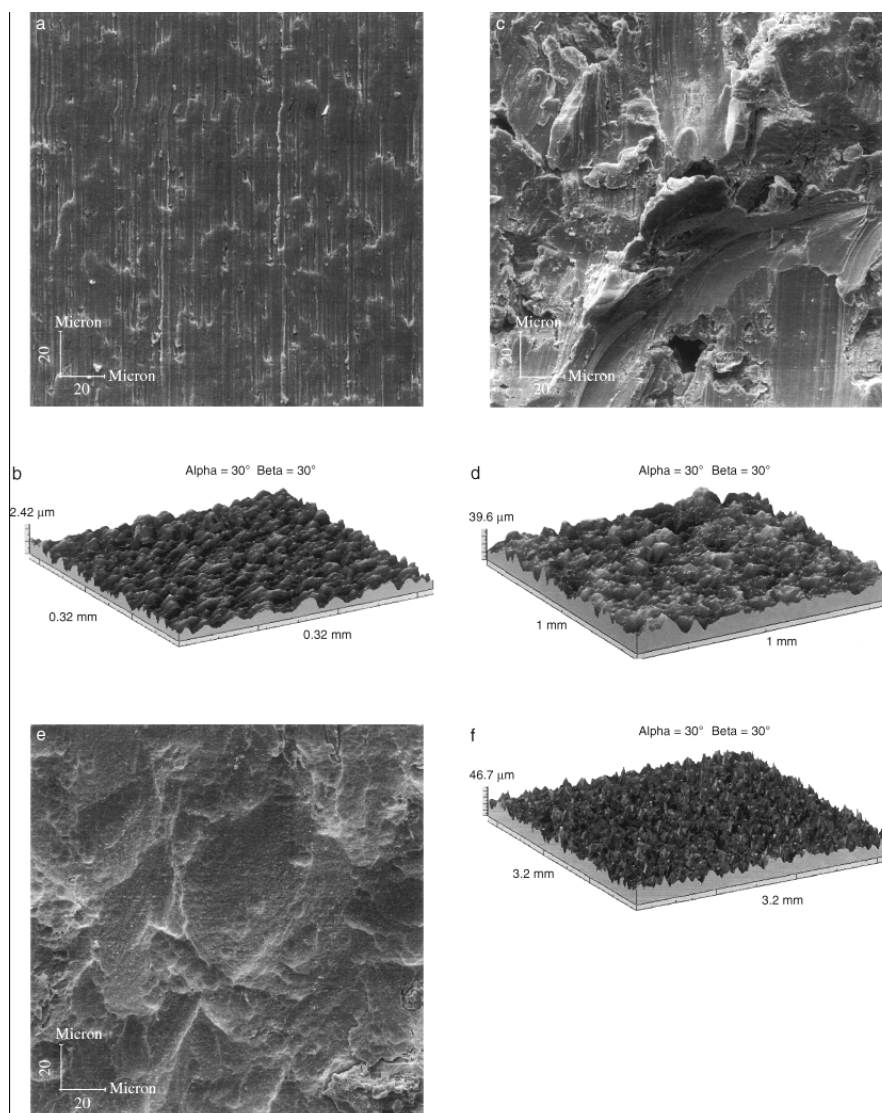


Рис. 49 Микрофотографии поверхности титановых имплантатов: обработка абразивной бумагой (а и b), струйно-абразивная обработка (с и d), струйно-абразивная обработка с последующим травлением (е и f)

В работе [125] были исследованы образцы из нового титанового сплава TiAl_6Nb_7 повышенной, за счет замены ванадия ниобием в качестве легирующего элемента, биосовместимости. Имплантаты без обработки и имплантаты с пассивированной поверхностью были взяты в качестве контрольных. Результаты показали, что возможно модифицировать поверхность титанового сплава TiAl_6Nb_7 также как и поверхность сплава TiAl_6V_4 , для получения биоактивного слоя и что повышение шероховатости поверхности также влияет на характеристики сформированного поверхностного слоя и адгезию остеобластов.

В работе [126] обобщены методы модификации поверхности имплантатов, применяемые с целью изменения состава поверхности и морфологии для улучшения контакта «кость-имплантат», а также повышения степени остеоинтеграции. Все исследованные виды обработки могут быть подразделены на три основные категории: физическая, химическая (электрохимическая) и биохимическая обработка. Физические методы обработки поверхности можно разделить на обработку резанием, полирование и струйно-абразивную обработку. Химическая обработка применяется для модификации химического состава основного материала имплантата, в особенности его поверхностного слоя. Можно получить защитный слой (пассивация), добиться растворения керамических составляющих, выравнивания поверхностных дефектов, а также сформировать микропоры. Из применяемых химических методов можно выделить кислотное и щелочное травление. В некоторых случаях химическая обработка применяется для снижения или предотвращения выхода токсичных ионов металла. Из электрохимических методов чаще всего применяется электроэрозионная обработка, электрополировка и АМДО. С 70-х годов XX века для улучшения интеграции имплантатов в качестве покрытия используется гидроксиапатит. Процесс осаждения гидроксиапатита обеспечивает получение поверхности с определенной шероховатостью, которая получается в результате образования вновь осажденного слоя, в дополнение гидроксиапатит является источником кальция, что также способствует остеоинтеграции. Методы биохимической обработки можно разделить на следующие три типа: физико-химическая адсорбция активных молекул на поверхности, ковалентное связывание, насыщение биосовместимого и биорезорбируемого носителя активными молекулами и их применение в качестве покрытия на поверхности имплантатов.

Проведенный анализ литературных данных, собственный опыт авторов, позволили сделать следующие выводы. В конце XX века для производства имплантатов стали использоваться методы порошковой металлургии, в первую очередь для нанесения пористых и биоактивных покрытий из порошков металлов и керамики на ортопедические и дентальные имплантаты.

Технология MIM позволила освоить массовый выпуск недорогих деталей имплантатов нового поколения - корпуса искусственных клапанов сердца, детали «брэкет»-систем коррекции зубов, режущих элементов и захватов эндоскопов и т.п., имеющих сложную форму и точные размеры.

Технология HIP используется для получения высокоплотных и прочных заготовок керамических головок эндопротезов тазобедренного сустава, заготовок металлических деталей ортопедических и дентальных имплантатов из сплавов новых поколений – безникелевых аустенитных сталей с повышенным содержанием азота, титановых сплавов, не содержащих ванадия и др.

Технология SLS применяется для получения индивидуальных имплантатов, обладающих достаточной механической прочностью, биосовместимостью и замещающих значительные фрагменты костей черепа, челюсти, таза и т.п.

Таким образом, современные и традиционные технологии порошковой металлургии в производстве имплантатов являются единственными либо наиболее эффективными методами получения новых титановых сплавов, коррозионно-стойких сталей повышенной биосовместимости (с пониженным содержанием токсичных компонентов, с модулем упругости, приближенным к модулю упругости костных тканей), новых композиционных биоактивных материалов (в первую очередь – на основе гидроксиапатита и ситаллов), единственными методами получения тонкостенных мелких деталей сложной формы, пористых имплантатов и покрытий, покрытий из биоактивных материалов, индивидуальных имплантатов.

По нашему мнению, можно выделить следующие основные физико-химические факторы, положительно влияющие на остеоинтеграцию:

1. структурированная поверхность имплантатов (в том числе пористые или перфорированные покрытия) улучшает распределение нагрузки, и как следствие стимулирует формирование новой костной ткани, а также обеспечивает плавное изменение модуля Юнга в пористом покрытии и позволяет избежать возникновения расслаивающих напряжений; на структурированной поверхности присоединение клеток и пролиферация намного выше, по сравнению с оксидированной, но не структурированной поверхностью;

2. пленка оксида титана, помимо стимулирования остеоинтеграции, имеет хорошую гемосовместимость, так как поверхностное натяжение крови на поверхности оксида титана значи-

тельно более низкое, чем на поверхности других биосовместимых металлических материалов; полупроводниковая природа пленки оксида титана приводит к улучшению гемосовместимости имплантатов также и за счет физического взаимодействия с протеинами плазмы; вид кристаллической структуры оксида титана не влияет на остеоинтеграцию;

3. гидроксипатит и другие кальций-фосфорсодержащие покрытия улучшают фиксацию имплантата в кости на начальной стадии после операции, однако есть отдаленные результаты позволяют утверждать, что поверхность, содержащая оксид титана, обладает остеоиндуктивными свойствами, превосходящими свойства имплантатов с кальцийфосфатным покрытием;

Для структурирования поверхности титановых имплантатов и увеличения толщины оксидного слоя наиболее широко используются следующие методы: термическое оксидирование; АМДО; АМДО с последующей гидротермальной обработкой; ионно-плазменная обработка; струйно-абразивная обработка; травление (кислотным или щелочным раствором).

Термическое оксидирование увеличивает реакционную способность оксида титана в кальций-, фосфорсодержащих растворах вследствие роста шероховатости поверхности, поверхностной энергии и количества поверхностных гидроксил групп. После обработки раствором $\text{Ca}(\text{OH})_2$ на титане формируется поверхность, содержащая ионы Са и имеющая повышенную энергию активации, достаточную для образования ядер ГА на титановой поверхности. Поэтому данный вид обработки ускоряет интеграцию имплантата в костные ткани по сравнению с традиционным химическим оксидированием. Термическое оксидирование, кроме того, значительно увеличивают сопротивление коррозии и уменьшают выход ионов, улучшают структурную однородность и способность формировать компактную защитную пленку, эффективность которой растет при увеличении толщины.

АМДО технически чистого титана в растворе бета-глицерофосфата натрия и ацетата кальция позволяет получить пленку, содержащую ионы Са и Р, наличие которых способствует формированию костных тканей на поверхности имплантатов.

Имплантаты, подвергнутые АМДО с последующей гидротермальной обработкой, обладают лучшей способностью формировать на своей поверхности ретикулообразную костную ткань, по сравнению с имплантатами после традиционной АМДО.

Окисный слой, полученный при помощи метода ионно-плазменной обработки, не влияет на ранней стадии на формирование костной ткани вокруг имплантата *in vivo*, но позволяет улучшить коррозионную стойкость имплантатов.

Обработка травлением обеспечивает как химический эффект, так влияет и на топографию поверхности. Однако имплантаты, подвергнутые только струйно-абразивной обработке имеют лучшую адгезию с костными тканями, чем имплантаты после травления, не подвергнутые ей.

Результаты сравнительных исследований имплантатов, подвергнутых такой обработке, позволяют сделать вывод, что химический состав поверхности и топография раздельно или вместе играют важную роль в ответе кости на имплантаты, что необходимо учитывать при конструировании имплантатов и разработке технологии их изготовления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вильямс Д.Ф., Роуф Р. Имплантаты в хирургии. – М.: Медицина, 1978. – 552 с.
2. Texhammer R., Colton C. AO/ ASIF Instrumente und Implantate. – Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg, 1995. – 564 s.
3. Линков Л. Без зубных протезов. – СПб.: Комета, 1993. – 288 с.
4. Petty W. Total joint replacement. – Philadelphia: W.B. Saunders Inc., 1991. – 814 p.
5. Савич В.В., Киселев М.Г., Воронович А.И. Современные материалы хирургических имплантатов и инструментов. 2-е изд. перераб. и доп. – Минск: ООО «ДокторДизайн», 2004. – 104 с.
6. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология: Основы теории и практики: Науч.-практ. пособие. – Минск: ООО «Юнипресс», 2002. – 368 с.

7. Semlitch M.: Stand der Werkstofftechnik des Zweymueller-Hueftprothesensystems nach 10 Jahren klinischer Praxis. In: 10 Jahre Zweymueller-Hueftendoprothese. Huber, Bern; Stuttgart; Toronto, 1990, - S. 14-22.
8. Stephensen P.K., Freeman M.A.R., Revell P.A. and all. The effect of hydroxyapatite coating on ingrowth of bone into cavities in an implant // J. of Arthroplasty. - 1991. - Vol. 6, №1. - P. 51-58.
9. Савич В.В. Разработка технологии изготовления и конструкции бесцементного тотального эндопротеза тазобедренного сустава системы SLPS (Self Locking Porous System) // I Symposium Inzynieria Ortopedyczna I Protetyczna - IOP-97. - Bialystok, 23-24 czerwca 1997. - S. 515-525.
10. Story B.J., Wagner W.R. New enhanced coating for dental implants // Sulzer Technical Review. - 1998. - №1. - P. 38-40.
11. Albrektsson T., Branemark P.I., Hansson H.A., Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants// Acta Orthop. Scand. - 1981. - B. 52. - P. 155-170.
12. Buser D., Schenk R.K., Steinemann S. Et al. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs// J. Biomed. Mater. Res. - 1991. - B.25. - P. 889-902.
13. Cameron H.U., Pillar R.M., Macnab I. The effect of movement on the bonding of porous metal to bone// J. Biomed. Mater. Res. - 1973. - V. 10. - P. 301-311.
14. Cameron H.U., Pillar R.M., Macnab I. The rate of bone ingrowth into porous metal// J. Biomed. Mater. Res. - 1976. - V.10 - P. 295-302.
15. Cook S.D., Georgette F.S., Skinner H.B., Haddad R.J. Fatigue properties of carbon- and porous-coated Ti-6Al-4V-alloy// J. Biomed. Mater. Res. - 1984. - V.18. - P. 497-512.
16. Galante J., Rostoker W., Lueck R., Ray R.D. Sintered fiber metal composites as a basis for attachment of implants to bone// J. of Bone and Joint Surg. - 1971. - V. 53A, №1. - P. 101-114.
17. Hahn H., Palich W. Preliminary evaluation of porous metal surfaced titanium for orthopedic implants// J. Biomed. Mater. Res. - 1970. - V.4. - P. 571-577.
18. Nilles J.L., Coletti J.R., Wilson C. Biomechanical evaluation of boneporous material interfaces// J. Biomed. Mater. Res. - 1973. - V.7. - P. 231-251.
19. Cook S.D., Thomas K.A., Kay J.F., Jarcho M. Hydroxyapatite-coated porous titanium for use as an orthopaedic biologic attachment system// Clin Orthop. - V. 303. - P. 230-237.
20. Jarcho M. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics// Clin Orthop. - V. 259. - P. 157-169.
21. Lord G.A. Erfahrungsbericht ueber 400 zementlose Huefttotalendoprothesen// Med. Ort. Technik, - 1980. - V.100. - S. 39-43.
22. Cook S.D., Walsh K.A., Haddad R.J. Interface mechanics and bone growth into porous Co-Cr-Mo-alloy implants. Clinical Orthopaedics and Related Research, - 1985, - V. 193. - P. 271-280.
23. Peterson C.D., Miles J.S., Solomons C. Union between bone and implants of open pore ceramic and stainless steel: a histologic study// J. Bone Joint Surg. - 1969. - B. 51 A. - P. 805-809.
24. Allan D.O., Won Gyu Choi, Paul J. Keller and all. The radiographic and imaging characteristics of porous tantalum implants within the human cervical spine. //Spine. - 1998, - Vol. 23, №11. - P. 1245-1251.
25. Михайлов О.В., Ткаченко Л.Н., Штерн М.Б., Дубок В.А. Оптимизация состава и геометрической формы имплантатов на основе компьютерного моделирования.// Порошковая металлургия. - 2003. - №12. - С. 10-16.
26. Сметкин А.А., Ярмонов А.Н., Конюхова С.Г. Порошковые материалы на основе титана в дентальной имплантологии// Новые материалы и технологии: Порошковая металлургия, композиционные материалы, защитные покрытия. 5-я междунар. науч.-техн. конф., Минск, 18-19 сентября 2002 г.: Материалы докладов. - Минск: «Топник» - 2002. - С. 30-31.
27. Калита В.И., Парамонов В.А. Структура и механические свойства трехмерных капиллярно пористых титановых покрытий// Физика и химия обработки материалов. - 2002, - №6. - С. 37-41.
28. Masayuki Kon, Luciana M. Hirakata, Kenzo Asaoka. Porous Ti-6Al-4V alloy fabricated by spark plasma sintering for biomimetic surface modification// Wiley Periodicals, Inc./ J. Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater 68B - 2003. - P. 88-93.
29. Теория и практика электроимпульсного спекания пористых порошковых материалов/ Белявин К.Е., Мазюк В.В., Минько Д.В., Шелег В.К. - Мн.: Ремико, 1997. - 180 с.
30. Итин В.И., Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Чобаян М.Л. и др. Прочностные свойства пористых проницаемых материалов на основе титана для стоматологии// Порошковая металлургия. - 1997. - №9/10. - С. 29-33.

31. Pilliar Robert M. PM processing of surgical implants: Sintered porous surfaces for tissue-to-implant fixation// Int. J. Powder Met. – 1998. – 34, №8 – P. 33-45.
32. Rooks, J. Story. New enhanced coating for dental implants// Sulzer technical review. - 1998. - №1 – P. 38-40.
33. Innovation in Biomaterials: Titanium Foams for Tissue Attachment// www.imi.cnr-cnrc.gc.ca – 2003.
34. David C. Dunand. Processing of titanium foams. // Advanced engineering materials. – 2004, 6, - №6. – P. 369-376.
35. Lev Tuchinskiy, R. Loutfy. Titanium foams for medical applications // Advanced materials&processing. – 2003. – P. 32-33.
36. J. Barhart. Service properties and exploitability// www.hmi.de
37. Trabecular metal technology// www.zimmer.com
38. D.J. Medlin, S. Charlebois, D. Swarts, R.Shetty. Metallurgical characterization of a porous tantalum biomaterial (trabecular metal) for orthopedic implant applications // Advanced materials&processing. – 2003. – P. 31-32.
39. Морфологические особенности заживления кости при использовании пористых титановых имплантатов в эксперименте/ Артюшкевич А.С., Швед И.А., Мишустина Е.В. и др.// Современная стоматология. – 2002. - №2. – С.43-45
40. Effect of nitrogen on mechanical properties of porous titanium compacts prepared by powder sintering// www.scientific.net
41. Effect of alloying elements on elastic modulus of Ti-Nb-Ta-Zr system alloy for biomedical applications// www.scientific.net
42. Разработка биосовместимых наноструктурных тонких пленок для медицинских целей// http://www.rfr-net.org/fr/profile_txt.php?id=5019
43. Исследование и оптимизация режимов нанесения покрытий из гидроксиапатита на титан и его композиции/ А.Ф. Ильющенко, В.С. Ивашко, В.А. Оковитый и др. // Порошковая металлургия. – Минск: вып. 21. – 1998, с. 52-54.
44. Synthesis and characterization of titanium – calcium phosphate composites for bio application/ D.K. Patanayak, V. Mathur, B.T.Rao, T.R. Rama Mohan// <http://www.sbaoi.org>.
45. The range of application s for hot isostatic pressing (HIP) is growing fast// www.bodycoat.com
46. Hot Isostatic Pressing - For your needs// www.sintec-keramik.com
47. CeramTec Medical Product// www.ceramtec.de
48. Новая технология изготовления медицинских имплантатов из биосовместимых материалов// sciteclibrary.ru – 2004.
49. Dimitris C. Lagoudas, Pavlin B. Entchev and Vandygriff Eric L. The effect of transformation induced plasticity on the mechanical behavior of porous SMAs// Proc. SPIE Smart Structures and Materials: Active Materials: Behavior and Mechanics – 2002. - Vol. 4699. - P. 224-234.
50. Bing-Yun Li, Li-jian Rong, Yi-Yi Li, V.E. Gjunter. A recent development in producing porous Ni-Ti shape memory alloys// Intermetallics – 2002. № 8. – P. 881-884. //www.elsevier.comWilliams B. Challenges for MIM titanium parts // J. Metal powder report. – 2003. - №10. - P. 30.
51. Проблемы применения хромоникелевых сталей в быту и в медицине. Ефименко С.П., Лещинская Е.М., Пановко В.М. и др.// Перспективные материалы. – 1999. - №2. – С. 44-48.
52. John L. Johnson. Mass production of medical devices by metal injection molding// MDDI. – 2002. - №11. // www.deviceslink.com
53. Williams B. Challenges for MIM titanium parts// J. Metal powder report. – 2003. - №10. - P. 30.
54. Medical engineering. Manufacturing technologies and materials for medical engineering// www.ifam.fhg – 2004.
55. Volker Pötter, Andreas E Guber, Matthias Hecke, Andreas Gerlach. Micro moulding of medical device components// Business briefing: Medical device manufacturing & technology. – 2004. – P. 1-7.
56. Powder Injection Moulding of Femoral Implant Stems/ D.Liksonov, Th.Barriere, N.Boudeau, J.-C.Gelin, L.Maslov// Proceedings of PM2004 World Congress. – Vienna, 17-21 October 2004. – B.5. P. 571-575.
57. Metal Injection Moulding of an Advanced Bone Screw 7Nb Alloy Powder/ W.Limberg, E.Aust, T.Ebel, R.Gerling, B.Oger// Proceedings of PM2004 World Congress. – Vienna, 17-21 October 2004. – B.4. P. 436-441.
58. Laser-sintered PM passes its medical. PM Report. July/Augus– 2002t// www.metal-powder.net.

59. Preparation of Calcium Phosphate Implants/ J. W. Barlow, G. H. Lee, T. M. Snyder and all // www.garpa.org/case-2000/us/joelbarlowpaper2000.pdf
60. Bone tissue engineering using polycaprolactone scaffolds fabricated via selective laser sintering / J.M. Williams, A. Adewunmib, R.M. Scheka, and all // *Biomaterials* 26 (2005) 4817–4827.
61. Rapid Prototyping: State of the Art/ D. Freitag // http://mtiac.alionscience.com/technical_files/Rapid.doc
62. Пат. России 99102751/02. МКИ В 22 F 3/23. Способ изготовления медицинских имплантатов из биосовместимых материалов/ Гуреев Д.М., Петров А.Л., Шишковский И.В. Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН; Оpubл. 11.02.99.
63. И.В. Шишковский. Фрактальная размерность распределения пор при лазерном спекании порошка Ti// *Физика и химия обработки материалов*. – 2004. – №6. – С.66-70.
64. Dental implants fabricated by selective laser processing of titanium powders/ Tolochko N.K. Artushkevich A.S., Savich V.V. and all// *Science for Materials in the Frontier Centuries: Advantages and Challenges*. 4-8 November 2002. Kyiv, Ukraine. Proceedings of Conference. P. 343-344.
65. nGimat Nanopowder Product List // <http://www.ngimat.com/nanotech/productlist.html>
66. Implanted semiconductors will allow drugs to be delivered exactly when and where they are needed /Carol Ezzell Webb// <http://www.spectrum.ieee.org>
67. Die Anwendungsmöglichkeiten von Bio-Gate Nanosilber// <http://www.bio-gate.de/nano4.html>
68. V.L. Colvin. The potential environmental impact of engineered nanomaterials // *Nature Biotechnology*. – V.21. – 2003. – N10. – P.1166-1170.
69. Ultrafine Powders Yield High-Strength Implants// www.technology.com – 2002.
70. Jef A. Helsen, H. Jurgen Breme Metals as biomaterial. – Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1998. – 335 p.
71. К.М. Сиваш. Аллопластика тазобедренного сустава. М.: Медицина, 1967 г. – 196 с.
72. Brunski J. B. et al. The influence of functional use of endosseous implants on the tissue-implant interface. Histological aspects.// *J. Dental Research*. – 1979. – V.58 – P. 1953-1961.
73. Kirsch A. Titan-spritzbeschichtetes Zahnwurzeimplantat unter physiologischer Belastung beim Menschen.// *Dtsch. Zahnärztl.* – 1980. – Z.35 – 112-118.
74. Hansson H.A. at al. Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants.// *J. Prosthet. Dent.* – 1983. – 50 – P. 108-116.
75. Krekeler G., Sotter F., and Schilli W. Das ITI-Implant Typ H: Technische Entwicklung; Tierexperiment und Klinische Erfahrung.// *Quintessenz*. – 1984. – Z. 35 – 2253-2263.
76. Смирнов А.С. Влияние профиля резьбы винтовых дентальных имплантатов на распределение нагрузок в костной ткани.// *Стоматологический журнал*. – 2002. – №3. – С. 24-29.
77. Eisenbarth E. et al. Influence of the surface structure of titanium materials on the adhesion of fibroblasts.// *J. Biomaterials*. – 1996. – 17. – P. 1399-1404.
78. Савич В.В. Критерии функциональности материалов имплантатов// «Современное материаловедение: достижения и проблемы»: труды междунар. конференции, Киев, 26-30 сентября 2005 г./ под ред. акад. НАН Украины В.В. Скорохода. – Киев, Академперіодика, 2005. – С.394-395.
79. Wisbey A. and Gregson R.J. Application of PVD TiN coating to Co-Cr-Mo based surgical implants.// *J. Biomaterials*. – 1987. – 96. – P. 477-480.
80. Browne M. and Gregson P.J. Surface modification of titanium alloy implants.// *J. Biomaterials*. – 1994. – 15. – P. 894-898.
81. Titanium oxide layers obtained by different methods: effect on apatite deposition// www.scientific.net
82. Fabrication of TiO₂-apatite composite coating on titanium by a chemical method// www.scientific.net
83. Effect of surface morphology and crystal structure on bioactivity of titanic films formed on titanium metal via anodic oxidation in sulphuric acid solution// www.scientific.net
84. Bonelike apatite formation on anodically oxidized titanium metal in simulated body fluid// www.scientific.net
85. Mechanism of apatite formation on anodically oxidised titanium metal in simulated body fluid// www.scientific.net
86. Zhy X., Ong J.L. et al. Surface characteristics and structure of anodic oxide films containing Ca and P on titanium implant material// *J. Biomed. Mater. Res.* – 2002. – May. – P. 333-338.
87. Zhy X., Ong J.L. et al. Surface analysis of anodic oxide films containing phosphorus on titanium// *J. Oral Maxillofac Implants*. – 2002. – May-Jun. – P. 331-336.

88. Wang J., Cheng X. et al. Study on anodic oxidation and hydrothermal treatment of titanium implants with thin hydroxyapatite layers: an implantational test in rabbits// *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2001. – Sep. – P. 351-353.
89. Velten D., Biehl V. et al. Preparation of TiO₂ layers on cp-Ti and Ti₆Al₄V by thermal and anodic oxidation and by sol-gel coating techniques and their characterization// *J. Biomed. Mater. Res.* – 2002. – Jan. – P. 18-28.
90. Cheng X., Wang J. et al. Preparation of thin hydroxyapatite layers on cp titanium through anodic oxidation followed with hydrothermal treatment// *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* – 2002. – Sep. – P. 378-382.
91. Chen G., Wen X. et al. Corrosion resistance and ion dissolution of titanium with different surface micro-roughness// *J. Biomed. Mater. Eng.* – 1998. – №8. – P. 61-74.
92. Sul YT., Johansson CB. et al. Characteristics of the surface oxides on turned and electrochemically oxidised pure titanium implants up to dielectric breakdown: the oxide thickness, micropore configurations, surface roughness, crystal structure and chemical composition// *J. Biomaterials.* – 2002. – Jan. – P. 491-501.
93. Sawase T., Wennerberg A. et al. Application of oxygen ion implantation to titanium surfaces: effect on surface characteristics, corrosion resistance, and bone response// *J. Clin Implant Dent Relat Res.* – 2001. – 3(4) – P. 221-229.
94. Zhy X., Kim KH. et al. Anodic oxide films containing Ca and P of titanium biomaterial// *J. Biomaterials.* – 2001. – Aug. – P. 2199-2206.
95. McAlarney ME., Oshiro MA. et al. Effect of titanium dioxide passive film crystal structure, thickness, and crystallinity on C3 adsorption// *J. Oral Maxillofac Implants.* – 1996. Jan-Feb. – P. 73-80.
96. Ishizawa H, Ogino M. Formation and characterization of anodic titanium oxide films containing Ca and P// *J. Biomed Mater Res.* – 1995. – Jan. – P. 65-72.
97. Sul YT., Johansson C. et al. The bone response of oxidized bioactive and non-bioactive titanium implants// *J. Biomaterials.* – 2005. – Nov. - P. 6720-6730.
98. Matsuzaka K., Walboomers X. F. et al. The attachment and growth behavior of osteoblast-like cells on microtextured surfaces// *J. Biomaterials.* – 2003. – P. 2711-2719.
99. Geesink R.G., de Groot K., Klein C.P.: Bonding of bone to apatitecoated implants.// *J. Bone Joint Surg.* – 1988. – B.70. – P. 17 – 22.
100. Strephensen P.K., Freeman M.A.R., Revell P.A. and all.: The effect of hydroxyapatite coating on ingrowth of bone into cavities in an implant// *J. of Arthroplasty.* – 1991. – V.6, №1. – P. 51 – 58.
101. Klein C/P., Driessen A., de Groot K.: Biodegradation behavior of various CaP materials in bone tissue// *J. Biomed. Mater. Res.* – 1984. – B.17. – P. 769 – 784.
102. Исследования и оптимизация режимов нанесения покрытий из гидроксиапатита на титан и его композиции/ А.Ф. Ильющенко, В.С. Ивашко, В.А. Оковитый и др. // Порошковая металлургия. – Минск: Вып. 21. – С. 52 – 54.
103. Синтез и свойства биосовместимого Ca₅(PO₄)₃OH высокой чистоты/ Н.А. Захаров, В.П. Орловский, В.А. Ключев, Ю.П. Топоров// *Материаловедение.* – 2002. - №8. – С. 22 – 26.
104. Современные материалы хирургических имплантатов и инструментов./ В.В. Савич, М.Г. Киселев, А.И. Воронович. – 2-е изд. перераб. и доп. – Минск: ООО «ДокторДизайн», 2004. – 104 с.
105. Tsukeoka T., Suzuki M. et al. Enhanced fixation of implants by bone ingrowth to titanium fiber mesh: effect of incorporation of hydroxyapatite powder// *J. Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2005. – Oct. - P. 168-176.
106. Takemoto M., Fujibayashi S. et al. Osteoinductive porous titanium implants: Effect of sodium removal by dilute HCl treatment// *J. Biomaterials.* – 2006. – P. 2682-2691.
107. Popa C., Simon V. et al. Titanium-hydroapatite porous structures for endosseous applications// *J. Mater Sci Mater Med.* – 2005. – Dec. - P. 1165-1171.
108. Yamamoto H., Shibata Y. et al. In vivo performance of two different hydroxyapatite coatings on titanium prepared by discharging in electrolytes// *J. Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2005. – Dec.
109. Huang N., Yang P. et al. Hemocompatibility of titanium oxide films// *J. Biomaterials.* – 2003. – Jan. - P. 2177-2187.
110. Получение пористых и компактных деталей имплантатов из губчатого порошка титана/ Савич В.В., Пилиневич Л.П., Тумилович М.В. и др.// Тезисы докладов международной конференции

- «Новейшие технологии в порошковой металлургии и керамике». Киев, 8-12 сентября 2003 г. – С.122-123.
- 111.Титушкин И.А., Васин С.Л., Алехин А.П. Влияние структурных и энергетических свойств углеродных покрытий на адгезию тромбоцитов человека. - Перспективные материалы, № 4, 1999, с. 43-51.
- 112.Feng B., Weng J. et al. Characterization of surface oxide films on titanium and adhesion of osteoblast// J. Biomaterials. – 2003. – May. - P. 4663-4670.
- 113.Ronold H.J., Lyngstadaas S.P. et al. Analysis the optimal value for titanium implant roughness in bone attachment using a tensile test// J. Biomaterials. – 2003. – Apr. - P. 4559-4564.
- 114.Xue W., Liu X. et al. In vivo evaluation of plasma-sprayed titanium coating after alkali modification// J. Biomaterials. – 2005. – P. 3029-3037.
- 115.Liu X., Ding C. et al. Plasma sprayed wollastonite/TiO₂ composite coatings on titanium alloys// J. Biomaterials. – 2002. – Apr. - P. 4065-4077.
- 116.Sul YT. The significance of the surface properties of oxidized titanium to the bone response: special emphasis on potential biochemical bonding of oxidized titanium implant// J. Biomaterials. – 2003. – P. 3893-3907.
- 117.Spirano S. et al. Surface properties and cell response of low metal ion release Ti-6Al-7Nb alloy after multi-step chemical and thermal treatments// J. Biomaterials. – 2005. – P. 1219-1229.
- 118.Morra M. et al. Surface engineering of titanium by collagen immobilization. Surface characterization and in vitro and in vivo studies// J. Biomaterials. – 2003. – P. 4639-4654.
- 119.Xiropaidis A.V., Qahash M. et al. Bone-implant contact at calcium phosphate-coated and porous titanium oxide (TiUnite)-modified oral implants// J. Clinical Oral Implants Research – 2005. - Oct. – V. 16 – P. 532 – 539.
- 120.Simon M., Lagneau C. et al. Corrosion resistance and biocompatibility of a new porous surface for titanium implants// Eur J Oral Sci- 2005. – V. 113 – P. 537-545.
- 121.Sader M.S., Balduino A. et al. Effect of three distinct treatments of titanium surface on osteoblast attachment, proliferation, and differentiation.// J.Clin. Oral Impl. Res. – 2005. – Dec. - V. 16 – P. 667 – 675.
- 122.Perrin D. Szmukler-Moncler S. et al. Bone response to alteration of surface topography and surface composition of sandblasted and acid etched (SLA) implants.// J.Clin. Oral Impl. Res. – 2002. – Oct. - V. 13 – P. 465 – 469.
- 123.Ivanoff C-J, Widmark G. et al. Histologic evaluation of the bone integration of TiO₂ blasted and turned titanium microimplants in humans.// J.Clin. Oral Impl. Res. – 2001. – Apr. - V. 12 – P. 128 – 134.
- 124.Larsson C., Emanuelsson L. et al. Bone response to surface modified titanium implants – studies on the tissue response after 1 year to machined and electropolished implants with different oxide thicknesses.// Journal of Material Science: Materials in Medicine – 1997. – Dec. - V. 8 – № 12 – P. 721 – 729.
- 125.Spirano S., Bronzoni M. et al. New chemical treatment for bioactive titanium alloy with high corrosion resistance.// Journal of Material Science: Materials in Medicine – 2005. – March. - V. 16 – № 3 – P. 203 – 211.
- 126.Andrea Bagno, Carlo Di Bello. Surface treatments and roughness properties of Ti-based biomaterials.// Journal of Material Science: Materials in Medicine – 2004. – Sep. - V. 15 – № 9 – P. 935 – 949.