

УДК 611.018.4:615.446:669.295.017

Остеоінтеграція кісткової тканини з титановими імплантатами

Н.В. Дєдх, С.В. Малишкіна

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМН України», Харків

Ключові слова: кісткова тканина, остеогенез, титанові імплантати

Вступ

Успіхи в галузі матеріалознавства, поряд з підвищенням хірургічної майстерності, дозволили значно розширити обсяг складних реконструктивно-відновлювальних оперативних втручань на скелеті з використанням штучних замінників кістки. В ортопедії, травматології та дентальній стоматології широко використовуються імплантати та фіксуючі засоби на основі чистого титану (BT1-0), його сплавів — BT5-1, BT6, BT16 та ін. Титан відносять до біоінертних матеріалів. Проте деякі дослідники вважають, що не існує «абсолютно» інертних біоматеріалів [2, 25, 36]. Усі вони мають здатність викликати виражену різною мірою реакцію з боку навколишніх клітин і тканин та, у свою чергу, по-різному реагують на мікрооточення. Є повідомлення і про негативну дію титану на навколишню кісткову тканину, яка була виявлена дослідниками в експерименті *in vivo* та *in vitro* [16, 48, 59, 61], а також під час аналізу стану кісткової тканини у разі його тривалого перебування в організмі людини [11, 21, 41]. Для запобігання негативної дії титану на кісткову тканину ведуться розробки в напрямку модифікації поверхні титану та його сплавів, а також нанесення біоактивних покриттів з метою створення таких імплантів, які могли б виконувати не тільки фіксуючу та замісну функцію, але й, поступово інтегруючись у навколишню кістку, сприяти формуванню та ремодельованню кісткової тканини [3, 4, 31, 42, 44, 86]. Останнім часом активізувались розробки щодо створення і дослідження «об'ємних» наноструктурних титанових матеріалів, для яких встановлено унікальні якості, у тому числі — надміцність (у 2–3 рази перевищує традиційну) і довговічність [9, 51]. Проте і дотепер проблема тривалого функціонування ендопротезів, а також остеоінтеграції титану в кістку залишається актуальною.

Мета повідомлення — на підставі аналізу та узагальнення даних інформаційних джерел розкрити особливості впливу фізичних характеристик титанових біоматеріалів на медико-біологічні ефекти їх імплантації, а саме остеоінтеграцію та її складові — адгезію клітин, остеокондукцію та остеоіндукцію та визначити можливості їх покращення.

Результати досліджень

Вплив структури поверхні титанових імплантів на остеоінтеграцію

Як відомо, навколо біоінертних матеріалів, особливо з гладкою поверхнею, найчастіше утворюється фіброзна капсула, за допомогою якої організм захищається від стороннього тіла. Товщина та клітинний склад капсули є «мірою» біосумісності матеріалу [14, 26]. Модифікація гладкої структури поверхні імплантів із металів і їхніх сплавів у шорстку та пористу надає їм остеокондуктивних та остеоінтеграційних властивостей [6, 7]. Такі матеріали можуть безпосередньо (без фіброзної капсули) контактувати з кістковою тканиною. Уперше феномен остеоінтеграції (безпосереднього «прямого» контакту) титану з кістковою тканиною був досліджений Thomsen P. et. al. та Albrektsson T. на світловому та електронно-мікроскопічному рівнях [14, 79]. Автори пов'язували процес остеоінтеграції з появою між кісткою і титаном аморфного шару товщиною 50–400 нм, що був представлений остеокальцином і фібрилами колагену. Пізніше було встановлено, що в цьому шарі виявляються і протеоглікани, важливість яких у здійсненні остеоінтеграції була незрозумілою [13]. Проте добре відома роль протеогліканів у мінералізації кісткової тканини, тому автори припускають, що в процесі остеоінтеграції титану з кісткою протеоглікани постають як медіаторний механізм утворення кісткової тканини [56]. Наявність протеогліканів поблизу

поверхні титану (у разі імплантації в кістку) може характеризувати остеокондуктивні якості титану та сприяти його остеоінтеграції.

У культурі остеобластів щура було перевірено гіпотезу щодо ролі глікозаміногліканів (компонентів протеогліканів) у формуванні зв'язувальної зони між кісткою та титаном [55]. Експресію гена, селективного до сполучного білка протеогліканів, досліджували під час культивування остеобластів на титані, під час порівняння з культурою клітин на полістеролі. Сульфатовані глікозаміноглікани на поверхні титану визначали імуногістохімічними методами. Було встановлено, що підвищення вмісту глікозаміногліканів на титані супроводжувалося мінералізацією тканин і збільшенням сили, необхідної для відриву титанового імплантата від утвореної кістки. Навпаки, зменшення вмісту глікозаміногліканів призводило до зниження показників цієї сили. Цікаві дослідження провів L. Cooreg, який оцінював показники сили прикріплення остеобластів і колагену I типу до титану [23]. З'ясувалося, що сила приєднання остеобластів до чистого титану в 5–10 разів слабкіша, ніж колагену I типу.

Під час електронно-мікроскопічного аналізу тканин, що оточували титанові імплантати у пацієнтів через 2 роки після операції, було встановлено, що в їх складі виявляються як мінералізовані, так і немінералізовані тканини [15]. У результаті виконаних подібних досліджень A. Piattelli припустив, що гетерогенність контактної шару між кісткою та титановими імплантатами відображає багатоступінчасті стадії безперервного процесу ремоделювання кісткової тканини [62]. Автори зазначають, що реальна морфологічна біосумісність являє собою одночасне сполучення різних варіантів тканин на поверхні імплантата і кістки. F. Nociti, вивчаючи кісткоутворення навколо імплантованих зразків титану в стегнову кістку кролів, встановив, що в ранні терміни навколо імплантів визначалася грануляційна тканина, пухка сполучна та фіброретикулярна тканина, яка в подальшому перебудовувалася в кісткову, тобто репаративний остеогенез, що спостерігається навколо титанових імплантів, відповідний репаративному процесу в разі травматичного ушкодження кістки [57]. Автор вказує на інтенсивне кісткоутворення в ділянці ендосту та періосту, що сприяло значному потовщенню кортексу навколо титанового імплантата.

Щодо вираженості остеоінтеграції, а саме розмірів остеоінтеграційного (безпосереднього) контакту титанових імплантів із кісткою, у лі-

тературі подано різні дані. У деяких експериментальних роботах стверджується, що до моменту завершення процесу остеоінтеграції відсоток безпосереднього контакту кістки з поверхнею титанових імплантів перебував на рівні 65–85 [28, 72], інші автори наводять значно менші показники 29–39% та 35,8–46,3% [18, 45]. На наш погляд, різний відсоток показників остеоінтеграції титанових імплантів залежить від типу використаного матеріалу, тобто структури його поверхні — гладка чи пориста, показників загальної пористості, розмірів пор, їх архітекtonіки та взаємної проникності.

На процес остеоінтеграції титанових імплантів чинять вплив не тільки властивості самого імплантата, але й стан кісткової тканини, а саме навантаження в ділянці його введення. У разі імплантації титанових зразків у ділянки нижньої щелепи мавп з різним ступенем навантаження було встановлено, що достовірної різниці в темпах кісткоутворення та вираженості остеоінтеграції навколо зразків у ділянках зі слабким і середнім навантаженням не було. У разі імплантації титану у виражено навантажені ділянки щелепи відмічали затримку кісткоутворення та достовірне зниження показників остеоінтеграції під час порівняння з менш навантаженими ділянками [64].

Вплив шорсткості поверхні імплантів на остеоінтеграцію. Топографія поверхні відіграє домінуючу роль у формуванні безпосереднього зв'язку клітин з поверхнею імплантованого матеріалу. Підвищити відсоток території безпосереднього контакту титанових імплантів з кісткою вдалося T. Albrektsson et al. шляхом модифікації їх поверхні — надання їй шорсткості або пористості [12]. Автори стверджують, що вплив стану поверхні імплантата на характер остеогенезу настільки значний, що за певних умов навіть біоінертні матеріали можуть виявляти як остеокондуктивні, так і остеоіндуктивні властивості [13]. Так, перетворення гладкої структури поверхні імплантів з титану в шорстку підвищувало її остеокондуктивні властивості, що впливало на характер взаємозв'язку між імплантатом і кісткою. Навколо імплантів із гладкою поверхнею утворювалася фіброзна тканина, а на шорсткій поверхні мало місце аппозиційне формування кістки [22]. Найвність вираженої остеоінтеграції титану було зафіксовано у разі кислотної обробки його поверхні, яка призводила до формування шорсткості з різними розмірами горбинок — від 0,063 до 0,159 мкм [31, 58]. Більш вираженою спорідненістю кістки

(у разі імплантації вказаних зразків у стегнову кістку щурів) була зі зразками, які мали горбинки розмірами 0,159 мкм, що було зафіксовано під час використання спеціального тесту (push-in test) на всі терміни дослідження (2, 4 та 8 тижнів). На перевагу шорсткої (створеної різними способами) поверхні титану в разі імплантації в кістку від гладкої свідчать і дослідження К. Suzuki [75], виконані на кролях, і М. Franchi [29] — на вівцях, які показали, що обсяги новоутвореної кістки завжди були більшими в разі застосування титанових зразків із шорсткою поверхнею. Було також встановлено, що в ранні терміни після імплантації навколо шорсткого титану території кісткової тканини з ділянками резорбції були значно меншими, ніж поблизу зразків із гладкою поверхнею.

Значення шорсткості поверхні титанових імплантатів для їх остеоінтеграції вивчали і в культурі клітин. Експеримент з культурою остеобластів людини було виконано під час дослідження титанових зразків, поверхню яких було модифіковано за рахунок створення шорсткості шляхом нанесення частинок титану розміром 45–63 мкм та 63–90 мкм [53]. Культивування клітин зі зразками полірованого та шорсткого титану відбувалося протягом 6 та 24 годин. Встановлено, що адгезія клітин спостерігалася на всіх титанових зразках. Проте темпи приросту клітин на полірованій поверхні титану (після 24 годин культивування) були достовірно меншими за показники шорсткого титану. Найбільші показники проліферації клітин було відзначено на зразку титану з частинками розміром 63–90 мкм. Спостерігалася також різниця в орієнтації та формі клітин на різних поверхнях. На полірованій поверхні клітини були сплюснені та мали короткі відростки. На шорсткій поверхні клітини формували колонії. Одержані дані свідчать, що модифікація поверхні титану зі створенням шорсткості сприяє не тільки адгезії клітин, але й їх вираженій проліферації. Це опосередковано може вказувати на хороші остеоінтеграційні якості титану з такою поверхнею.

На вираженість остеоінтеграції шорсткого титану чинять вплив не тільки розміри шорсткості, але й її топографія. У дослідженнях М. Jayaraman, виконаних у культурі остеогенних клітин, було доведено, що адгезія, проліферація клітин, їх диференціація та експресія білків у ділянці клітинного матриксу були вищими в культурі остеогенних клітин, що культивувалися з титаном, поверхня якого мала штучно створені неглибокі рівномірні канавки, на відміну від титану з нерівномірною грубою шорсткістю, яку було створено кислотною обробкою [43].

Вплив пористості поверхні титанових імплантатів на остеоінтеграцію

Покращити остеоінтеграцію титанових імплантатів можливо не тільки надаючи їх поверхні шорсткості, але й перетворюючи гладку поверхню в пористу. Водночас важливим є забезпечення адгезії клітин і можливості їх проліферації на пористій поверхні.

У культурі остеогенних клітин у разі дослідження пористого (пористість — 60–70% і розміри пор від 100 мкм до 700 мкм) і гладкого титану було зафіксовано виражену адгезію клітин на поверхні пористого титану вже через 3 години. У процесі культивування клітини набували типовий остеогенний фенотип, що було оцінено за експресією лужної фосфатази [17]. Під час культивування остеогенних клітин з високопористим титаном впродовж 24 годин відмічали виражену експресію клітинами не тільки лужної фосфатази, а й остеокальцину [52]. Це свідчить не тільки про життєздатність клітин на пористій поверхні титану, але і про їх високу проліферативну активність, диференціацію в остеобласти та специфічний для остеогенних клітин біосинтез.

Переконливі результати щодо підвищення остеокондуктивних та остеоінтеграційних якостей пористого титану були одержані М. Takemoto, який досліджував пористий (40%) титан, оброблений методом плазмового напилення з подальшою хімічною (NaOH при 60° C) і термічною (600° C) обробкою [77]. Сила компресії та пружності такого титану становила 280 МПа та 101 МПа відповідно. Під час дослідження результатів імплантації у стегнову кістку кролів зразків пористого титану з додатковою обробкою та пористого титану без обробки було встановлено, що на всі терміни дослідження (2, 4, 8 і 16 тижнів) площа новоутвореної кісткової тканини навколо та в порах пористого титану зі спеціальною обробкою була достовірно вищою за показники необробленого титану (через 16 тижнів — більш ніж вдвічі). Вищим, на всі терміни дослідження, був і індекс остеоінтеграції.

Важливим у разі використання пористих зразків титану є такі показники, як загальна пористість і величина пор. Порівняльні гістоморфометричні дослідження було виконано під час імплантації в кістку щурам титанових імплантатів з різною пористістю: 259 мкм (загальна пористість 66,1%) і 505 мкм із загальною пористістю 46,6% [45]. Через 30 діб після операції було встановлено, що найбільший відсоток (51%) безпосереднього контакту кісткової тканини з титаном спостерігався для зразків з меншими порами та більшою загальною пористістю. У разі застосування імплантатів

з великими порами показники остеоінтеграції були значно менші — 29%. Деякі інші результати були одержані в експериментальних дослідженнях J. Li et al., виконаних на козах, у разі імплантації в остисті відростки тіл хребців (LIV, LV) пластинок титану з різнопористою поверхнею [47]. Особливістю пор було те, що вони були сформовані волокнами титану, які розташовувалися під кутом 45° одне до одного, що створювало взаємопов'язані пори: малопористі — 160 мкм (загальна пористість — 39%); середньопористі — 396 мкм (загальна пористість — 55%) і великопористі — 680 мкм з загальною пористістю 68%. Було використано також імплантати з подібними до середньопористих зразків (розмір пор 400 мкм і пористість 56%), але волокна титану формували складну архітектоніку пори, що створювало більшу (за середньопористі) поверхню взаємної проникності пор. Зміну архітектоніки пор було досягнуто за рахунок використання різної товщини волокон титану та різного кута їх укладки. Гістологічними та морфометричними дослідженнями через 3, 6, 9 та 12 тижнів було встановлено, що площа новоутвореної кісткової тканини навколо титанових зразків та в їх порах була найбільшою в разі використання зразків титану з макропорами, а найменшою — з малими порами. Під час порівняння території кісткової тканини навколо перших трьох зразків з четвертим (складною архітектонікою пор) відзначено, що через 12 тижнів території новоутвореної кістки навколо зразків зі складною архітектонікою пор були достовірно вищими за зразки із середніми порами, що свідчить про вплив на формування кісткової тканини не тільки розмірів пор і пористості, але й архітектоніки самих пор. Автори підкреслюють, що саме поєднання оптимальних розмірів пор біоматеріалу та їх архітектоніки надає титану остеокондуктивності, що підвищує його остеоінтеграційні якості. На значимість архітектоніки пор та їх взаємного зв'язку (проникності) для прискорення остеогенезу в пористих імплантатах вказують і дослідження V. Matin, J. Simon [50, 70].

На сьогодні існує чимало досліджень щодо впливу розмірів пор і величини пористості на кісткоутворення, проте і дотепер немає узгодженої думки відносно оптимальних розмірів пор для штучних біоматеріалів. У дослідженнях S. Hollister виражене формування кісткової тканини фіксували в разі розміру пор імплантатів від 400 мкм до 1200 мкм. У цьому випадку автор не виявив впливу форми пор на кісткоутворення [38]. У протилежність вказаним дослідженням, інші автори вважають, що розміри оптимальних пор лежать у межах

від 150–300 мкм до 500–710 мкм, а мінімальні пори, які ще дозволяють одержати формування кісткової тканини, мають розміри 100–150 мкм [18, 24, 40, 63]. Проте дослідженнями J. Li (як було представлено вище) встановлено, що в разі використання пористого титану з розмірами пор, які лежать у межах оптимальних, було одержано різні результати щодо площі новоутвореної кісткової тканини [47]. Навколо титану з порами 160 мкм площа новоутвореної кісткової тканини була найменшою, а навколо титану з порами 680 мкм — найбільшою. Ці дані свідчать, що переважними розмірами пор, очевидно, є 500–700 мкм. Автори вважають, що саме пори з більшими розмірами (680 мкм) забезпечують можливість хорошої васкуляризації імплантата, що створює сприятливі умови для остеогенезу [47]. Ці дані співпадають з дослідженнями, де стверджується, що виражена пористість і з'єднані пори біоматеріалів є запорукою вrostання кровонесних судин у пори та активного остеогенезу [38, 49, 69].

З огляду на важливість наявності пористості імплантатів вважають, що чим більша пористість (40–60%), тим більша площа сформованої кісткової тканини [37]. Проте значне підвищення об'єму пор призводить до зменшення міцності імплантатів, тому до збільшення загальної пористості імплантатів деякі дослідники ставляться обережно [24].

Пористий шар на титані можливо створити в разі використання порошку титану. Пористі порошоків матеріали вигідно відрізняються від монолітних, забезпечуючи хорошу біологічну сумісність. Маючи малу вагу, вони характеризуються достатньою конструкційною міцністю. Кісткова тканина добре проростає у пористу структуру на поверхні титанових імплантатів [1, 8]. Автори вважають, що пористість покриття повинна бути не менш 30% від загального обсягу, а розмір пор — від 230 мкм до 350 мкм. Переважними є відкриті та з'єднані між собою пори.

Остеоідуктивні якості титанових імплантатів. Тривалий час вважалося, що титанові імплантати, які не містять додаткових речовин, що стимулюють остеогенез, не здатні самостійно індукувати кісткоутворення, і їхня функція зводиться до чисто механічної. Проте з удосконаленням титанових імплантатів було доведено, що титан може самостійно індукувати остеогенез у тому випадку, коли модифікують його поверхню за рахунок специфічної зміни рельєфу (шорсткості та пористості) або нанесення біоактивного покриття. У цьому разі видозмінена поверхня імплантата, його мікротекстура служить пусковим сигналом для клітинної

адгезії з подальшою проліферацією та диференціацією остеопрогеніторних клітин [20, 66].

Остеоіндуктивні якості біоматеріалів вивчають у дослідках щодо ектопічного кісткоутворення без додаткового введення остеогенних клітин та остеоіндуктивних речовин на дослідні зразки. Перші повідомлення щодо можливого ектопічного кісткоутворення на титанових зразках пов'язано з дослідженнями S. Fujibayashi et al. [30]. У м'язи спини собак імплантували диски з макропористого титану; макропористого титану після спеціальної хімічної та термічної обробки, що призводило до формування мікропористості стінок великих пор; гладкого титану та титану, що мав волокнисто-коміркову поверхню. Через 12 місяців формування кісткової тканини пластинчастої структури з характерною для норми будовою, зі значною щільністю остеоцитів у лакунах було зафіксовано тільки на зразках макропористого титану після комплексної хімічної та термічної модифікації поверхні. Автори роблять висновок, що такий титан є біоактивним і остеоіндуктивним.

Подібні дослідження були виконані пізніше M. Takemoto [78]. Автори модифікували свою ж [77] технологію хімічної та термічної обробки пористого титану, використовуючи одночасно лужну і кислотну обробку у поєднанні з термічною. Зразки титану з різними обробками поверхні (окремо лужна, кислотна та поєднана — лужна+кислотна+термічна) було імплантовано в м'язи спини собак і досліджено гістологічно з морфометрією через 3, 6 та 12 місяців. Новоутворення кісткової тканини було зафіксовано тільки на зразках пористого титану з комплексною обробкою вже через 3 місяці. Автори пов'язують появу остеоіндуктивних якостей у титану з комплексною (лужною, кислотною та термічною) модифікацією пористої поверхні титану, що призводить до формування на ній анатази (модифікованої форми двоокису титану) і біоактивного шару з функціональними гідроксильними групами, які ефективні до зв'язування апатитів. Ектопічне формування кісткової тканини було зафіксовано через 12 місяців після імплантації в м'язи спини собак пористих титанових зразків, які піддавалися хімічній і термічній обробці [35, 54]. Під час порівняння можливого кісткоутворення на імплантованих під шкіру шурам дисках із кальцій-фосфатної кераміки і титану з волокнисто-комірковою поверхнею було встановлено, що новоутворення кісткової тканини спостерігалось на всіх зразках. Через 1 та 2 тижні спостереження площі кісткової тканини не відрізнялися, а через 6 тижнів площа ектопічно сформованої кістки була достовірно більшою на

керамічних зразках. Необхідно відзначити, що кальцій-фосфатні кераміки є виражено біоактивними матеріалами, і ектопічне формування кісткової тканини на титанових зразках хоча і менше за територією від керамічних, зате є позитивною якістю титану. Як підкреслюють автори, механізм ектопічного остеогенезу на титанових імплантатах недостатньо зрозумілий і потребує подальшого вивчення. Останнім часом спостерігається активізація розробок у цьому напрямку [33, 44], а в літературі з'явилося таке поняття, як «біоактивний» титан. Дослідники вживають його, коли хочуть підкреслити остеоіндуктивні якості титану з модифікованою поверхнею [60, 68, 71, 77].

Вплив на остеointegraцію пасивованого шару із двоокису титану. У випадку титану та його сплавів важлива роль у забезпеченні безпосереднього контакту матеріалу з кісткою (остеоінтеграції) належить здатності титану до пасивування — утворення в біологічному середовищі тонкої захисної плівки з окисів [27, 46, 80]. Штучні оксидні плівки (анодні оксидні покриття) одержують електрохімічним методом. Вони товщі за природні окисні плівки, що дозволяє суттєво знизити електрохімічну (корозійну) активність титанових виробів.

Дослідженнями В.А. Філіпенка та ін. встановлено, що наявність анодного оксидного покриття на титановому сплаві VT-16 зсуває на 200–300 мВ у ділянку позитивних значень потенціал корозії у фізіологічному розчині, що свідчить про підвищення термодинамічної стійкості матеріалу [10]. Оксидні покриття, одержані шляхом анодування, мають аморфну форму, а в разі використання анодно-іскрового методу покриття набувають кристалічної структури із включенням компонентів використаного електроліту. Такі покриття відрізняються пористістю, високою твердістю та стійкістю до зношування.

Наявність на титані оксидного покриття (анодна оксидация) супроводжується більш раннім формуванням кісткової тканини навколо імплантів і більшими площами новоутвореної кісткової тканини під час порівняння з титаном без покриття [67]. Про високі остеоінтеграційні якості оксидних покриттів свідчать роботи N. Velich [83], який досліджував поверхню титанових пластинок із нанесеним (анодне окислення) оксидним покриттям товщиною 200 мкм, видалених із кістки людини через 3 роки. Було встановлено, що на поверхні видалених пластинок виявлялися катіони вуглецю, кальцію та фосфору. Автор припускає можливість безпосередньої біологічної взаємодії між кістковою тканиною і титаном [82]. Ознак корозії покриття не було виявлено. Виражену остеоінте-

грацію було відзначено і в разі нанесення на титан оксидної плівки меншої товщини — (120–150) мкм [73]. Під час дослідження титанових пластинок (видалених із організму 3 пацієнтів через 15 років) з оксидною плівкою вказаної товщини автори встановили, що протягом зазначеного терміну покриття чинить протекторну дію хімічному та фізичному впливу організму. На титанових пластинках виявлялася кісткова тканина, а в сполучній зоні (безпосередньо на поверхні імплантатів) за допомогою аналітичних методів визначали іони кальцію та фосфору. Концентрація вказаних іонів була вищою на поверхні пластин, що знаходилися в організмі людини протягом більшого терміну. Подібні результати щодо активізації остеоінтеграції було одержано і в експерименті на кролях під час дослідження титанових зразків з оксидною плівкою товщиною 110–200 мкм і глибиною пор 70 мкм [34]. Водночас автори довели, що імплантати з оксидною плівкою вказаної товщини характеризуються високою механічною резистентністю та формують міцне з'єднання із кісткою.

Дослідження в культурі остеогенних клітин з титановими зразками, обробленими механічно та покритими двоокисом титану з різною товщиною 63–90 мкм, 106–180 мкм і 180–300 мкм), показало, що адгезію клітин, їх проліферацію та диференціацію було виражено здебільшого на зразках з оксидною плівкою [53]. Під час порівняння зразка з покриттям із двоокису титану встановлено, що найвищі показники відмічено на зразках з товщиною плівки 106–180 мкм. Саме на таких зразках були найвищими показники включення [^3H]–тимідину та експресії клітинами остеокальцину.

Покращення остеоінтеграційних якостей титану в разі нанесення оксидних покриттів супроводжується і підвищенням міцності зрощення таких імплантатів з кісткою. Під час імплантації в нижню щелепу дорослих нечистокровних собак титанових гвинтів і циліндричних імплантатів з різними поверхнями (покриття із двоокису титану та шліфувана поверхня) досліджували обертальний момент видалення цих зразків із щелепи через 12 тижнів [32]. Було встановлено, що для видалення імплантатів, покритих двоокисом титану, була необхідна достовірно більша сила обертального моменту, ніж для видалення імплантатів зі шліфованою поверхнею. Електронно-мікроскопічні дослідження продемонстрували значну нерегулярність поверхні, покритої оксидною плівкою, у порівнянні з механічно обробленою гладкою поверхнею зразків.

Створення пор в оксидному покритті покращує остеоінтеграційні якості титану [71]. Під

час дослідження структури поверхні титанових імплантатів з мікропористим оксидним покриттям (після видалення із щелепи людини через 9 місяців після операції) та самої кісткової тканини було встановлено, що відбувалося аппозиційне формування кістки на поверхні імплантата. Новоутворені кісткові трабекули спостерігалися як безпосередньо на поверхні імплантатів, так і в порах оксидного покриття, навіть у найменших — з діаметром менше 2 мкм. Наявність кісткової тканини у порах оксидного покриття сприяла міцному з'єднанню імплантатів з кісткою, що є позитивним для клінічної практики.

Щодо оптимальної товщини оксидної плівки на титані існують різні твердження. J. Hall et al. [34] вважають, що оптимальна товщина оксидної плівки становить (110–200) мкм. Інші дослідники, а саме С. Suba et al. [74] і N. Velich et al. [82], вважають за доцільне використання більш товстих оксидних плівок, бо стверджують, що тонкі оксидні плівки мають незначну міцність і можуть швидко руйнуватися в організмі. Аналогічної думки дотримується і R. Thull, який стверджує, що існує проблема незначного опору на зношування пасивованого оксидного шару, який утворюється на титані, його істотної фракційної корозії, а також послаблення з часом фіксації таких імплантатів [81]. Виходом із подібної ситуації дослідники вбачають збільшення товщини оксидного покриття, що зміцнює його, та нанесення на оксидну плівку додаткового покриття з метою покращення їх остеоінтеграційних властивостей [39].

Позитивною якістю оксидного покриття на титані є його протизапальна дія [76]. Ця властивість оксидованого титану пов'язана з тим, що оксид титану відіграє критичну роль у пригніченні реактивних кисневих радикалів, таких як пероксинітрил, що продукуються клітинами під час запалення. Зменшення клітин запалення в період імплантації шурам під шкіру зразків титану з покриттям із оксидної плівки встановили за допомогою гістологічних досліджень S. Rossi et al. [65].

Групою дослідників нашого інституту разом з фахівцями Харківського Фізико-технічного інституту проводяться розробки (підтримані УНТЦ), які спрямовано на модифікацію поверхні титану за рахунок нанесення оксидного покриття, активованого рентгенівським опроміненням, що призводить до підвищення бактерицидної дії покриття. Одержано попередні позитивні результати, що надає оптимістичного прогнозу цьому напрямку.

Таким чином, аналіз та узагальнення інформаційно-патентних досліджень стосовно покращення остеоінтеграційних якостей титанових

імплантатів і фіксуєчих пристроїв для ортопедії та травматології свідчать про те, що до теперішнього часу цю проблему не вирішено, незважаючи на численні технологічні розробки, спрямовані на модифікацію поверхні титану. Як і всі біоматеріали, титанові імплантати в разі введення в кістку характеризуються такими показниками, як адгезія клітин, остеоіндукція, остеоіндуція і, як результат, вираженістю остеоінтеграції, що забезпечує формування довготривалого міцного контакту імплантата з кісткою. Доведено, що вказані характеристики медико-біологічних ефектів імплантованого титану залежать від його фізико-хімічних характеристик, а саме топографії поверхні титану (пористості, розмірів та архітектоники пор). Налагодження контролю за фізико-хімічними показниками біоматеріалів під час їх синтезу дозволило б спрямовувати технологічні розробки в необхідному напрямку — забезпечення високих остеоінтеграційних якостей. На підставі аналізу джерел літератури та результатів власних досліджень нами визначені деякі першочергові напрямки досліджень, спрямовані на покращення медико-біологічних ефектів титанових імплантатів і розкриття механізмів їх прояву:

1. Визначення оптимального дизайну (рельєфу, топографії, розмірів пор і пористості) структури поверхні титанових імплантатів, що забезпечувало б виражену остеоінтеграцію та високі якості міцності зрощення кістки з імплантатом.
2. Створення оптимальної товщини та архітектоники оксидної плівки на титані, що гарантувало б високі остеоіндуктивні властивості.
3. Розробка нових технологій нанесення оксидної плівки на титанові поверхні, які дозволяли б одержати високоякісні міцні покриття.
4. Виконання медико-біологічних досліджень титанових імплантатів з покриттями та без них, спрямованих на одержання порівняльної об'єктивної інформації щодо їх остеоіндуктивності, остеоіндуктивності та остеоінтеграції.

Дослідження у вказаних напрямках дасть можливість через фізико-хімічні характеристики поверхні титанових імплантатів контролювати та регулювати процеси остеогенезу на рівні проліферації, диференціації та функціональної активності остеогенних клітин, тобто впливати на процеси остеоінтеграції та біологічної фіксації імплантатів із титану в клінічній практиці. Це дозволить забезпечити покращення віддалених результатів реконструктивно-відновлювальних операцій на скелеті з застосуванням імплантатів і фіксаторів на основі титану.

Література

1. Применение имплантатов в стоматологии [Текст] / Н.В. Бекренев, С.Г. Калганова, Л.А. Верещагина и др. // Новое в стоматологии. — 1995. — Вып. 2. — С. 19–22.
2. Гаврюшенко Н.С. Влияние различных физико-механических факторов на судьбу эндопротеза сустава и его функциональные возможности [Текст] / Н.С. Гаврюшенко // Вест. травмат. ортопед. им. Н.Н. Приорова. — 1994. — №4. — С. 30–34.
3. Калита В.И. Физика и химия формирования биоинертных и биоактивных поверхностей на имплантатах. Обзор [Текст] / В.И. Калита // Физика и химия обработки материалов. — 2000. — № 5. — С. 28–45.
4. Карлов А.В. Зависимость процессов репаративного остеогенеза от поверхностных свойств имплантатов для остеосинтеза [Текст] / А.В. Карлов, И.А. Хлусов // Гений ортопедии. — 2003. — № 3. — С. 46–51.
5. Остеоиндуктивные, остеоиндуктивные и электрохимические свойства кальцийфосфатных покрытий на титановых имплантатах и влияние их на минеральный обмен при переломах трубчатых костей в эксперименте [Текст] / А.В. Карлов, В.И. Верещагин, В.П. Шахов и др. // Гений ортопедии. — 1999. — № 4. — С. 28–33.
6. Корж Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез [Текст] / Н.А. Корж, В.А. Радченко, Л.А. Кладченко // Ортопед. травматол. — 2003. — № 1. — С. 41–47.
7. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеоинтеграции в реконструкции кости [Текст] / Н.А. Корж, С.В. Малышкина, Л.А. Кладченко, И.Б. Тимченко // Ортопед. травматол. — 2005. — № 4. — С. 118–127.
8. Лясников В.Н. Свойства плазменных титановых покрытий [Текст] / Обзор по электронной технике / В.Н. Лясников, А.А. Курдюмов. — М., 1983. — Вып. 1.
9. Экспериментально-морфологическое исследование эффективности применения титана с наноструктурой в качестве имплантатов для ортопедии и травматологии [Текст] / Ф.Ф. Мухаметов, В.Ш. Вагапова, В.В. Латыш и др. // Вест. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. — 2008. — № 4. — С. 78–83.
10. О рациональности использования покрытий на биоинженерных объектах [Текст] / В.А. Филиппенко, Е.К. Севидова, И.И. Степанова и др. // Ортопед. травматол. — 2008. — № 4. — С. 98–111.
11. Corrosion in titanium dental implants: literature review [Text] / N. Adya, M. Alam, T. Ravindranath et al. // The Journal of Indian Prosthodontic Society. — 2005. — Vol. 5, № 3. — P. 126–131.
12. Experimental studies on oxidized implants. A histomorphometrical and biomechanical analysis [Text] / T. Albrektsson, C. Johansson, A. Lundgren et al. // Appl. Osseointegration Res. — 2000. — № 1. — P. 21–24.
13. Albrektsson T. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration [Text] / T. Albrektsson, C. Johansson // Eur. Spine J. — 2001. — № 10. — P. 96–101.
14. Albrektsson T. Osseointegration of bone implants [Text] / T. Albrektsson, B. Albrektsson // Acta Orthop. Scand. — 1987. — № 58. — P. 567–577.
15. Bagambisa F. The interaction of osseogenic cells with hydroxyapatite implant materials in vitro and in vivo [Text] / F. Bagambisa, U. Joos, W. Schilli // Int J Oral Maxillofac Implant. — 1990. — Vol. 5. — P. 217–226.
16. Titanium particles stimulate bone resorption by inducing differentiation of murine osteoclasts [Text] / Y. Bi, R.R. VanDeMotte, A.A. Ragab et al. // J. Bone Joint Surg. — 2001. — Vol. 83A. — P. 501–508.
17. Porous titanium obtained by a new powder metallurgy technique. Preliminary results of human osteoblast adhesion on surface polished substrates [Text] / M. Biasotto, R. Ricceri,

- N. Scuor et al. // *J. Appl. Biomater. Biomech.* — 2003. — № 1. — P. 172–177.
18. The optimum pore size for the fixation of porous-surfaced metal implants by the ingrowth of bone [Text] / J.D. Bobyn, R.M. Pilliar, H.U. Cameron, G.C. Weatherly // *Clin. Orthop.* — 1980. — Vol. 150. — P. 263–270.
 19. Biological and biomechanical evaluation of interface reaction at conical screw-type implants [Text] / A. Büchter, U. Joos, H. Wiesmann et al. // *Head & Face Medicine.* — 2006. — Vol. 2, № 5. — P. 1–9.
 20. **Enhanced mineralized tissue adhesion to titanium over polystyrene** assessed by the nano-scratch test [Text] / F. Butz, H. Aita, K. Takeuchi, T. Ogawa // *J Biomed Mater Res A.* — 2005. — Vol. 74. — P. 164–170.
 21. Chaturvedi T.P. An overview of the corrosion aspect of dental implants (titanium and its alloys) [Text] / T.P. Chaturvedi // *Indian J Dent Res.* — 2009. — Vol. 20, № 1. — P. 91–98.
 22. Cook S.D. The effect of demineralized bone matrix gel on bone ingrowth and fixation of porous implants [Text] / S.D. Cook, S.L. Salkeld, L.P. Tatton, R.L. Barrack // *J Arthroplasty.* — 2002. — Vol. 17. — № 4. — P. 402–408.
 23. Cooper L. Binding of murine osteoblastic cells to titanium disks and collagen I gels: implications for alternative interpretations of osseointegration [Text] / L. Cooper, B. Handelman, S. McCormack, A. Guckes // *Int J Oral Maxillofac Implant.* — 1993. — Vol. 8, № 3. — P. 264–272.
 24. Porous titanium scaffolds produced by powder metallurgy for biomedical applications [Text] / L.M.R. de Vasconcellos, M.V. de Oliveira, M.L. de Alencastro et al. // *Mat. Res.* — 2008. — Vol. 11, № 3.
 25. Duguay N. Biomaterials and osseous regeneration [Text] / N. Duguay, H. Petite, E. Arnaud // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* — 2000. — Vol. 45, № 3. — P. 364–376.
 26. Cell orientation and cytoskeleton organisation on ground titanium surfaces [Text] / E. Eisenbarth, P. Linez, V. Biehl et al. // *Biomolecular Eng.* — 2002. — № 19. — P.233–237.
 27. Interactions between cells and titanium surfaces [Text] / E. Eisenbarth, D. Velten, K. Schenk-Meuser et al. // *Biomolecular Eng.* — 2002. — №19. — P. 243–249.
 28. Measurement of the interface between bone and immediate endosseous implants: A pilot study in dogs [Text] / R. Ettinger, J. Spivey, D.-H. Han, G. Koobusch // *Int J Oral Maxillofac Implant.* — 1993. — Vol. 8. — P. 420–426.
 29. Osteogenesis and morphology of the peri-implant bone facing dental implants [Text] / M. Franchi, E. Orsini, A. Trire et al. // *Scientific World Journal.* — 2004. — Vol. 14, № 4. — P. 1083–1095.
 30. Osteoinduction of porous bioactive titanium metal [Text] / S. Fujibayashi, M. Neo, H. Kim et al. // *Biomaterials.* — 2004. — Vol. 25, № 3. — P. 443–450.
 31. Gabbi C. Osteogenesis and bone integration: the effect of new titanium surface treatments [Text] / C. Gabbi, A. Cacchioli, F. Ravanetti et al. // *Ann. Fac. Med. Vet. Di Parma.* — 2005. — Vol. XXV. — P. 307–318.
 32. Histomorphometric and removal torque analysis for TiO₂-blasted titanium implants. An experimental study on dogs [Text] / K. Gotfredsen, L. Nimb, E. Hjørting-Hansen et al. // *Clin Oral Implants Res.* — 1992. — Vol. 3, № 2. — P. 77–84.
 33. Habibovic P. Osteoinductive biomaterials — properties and relevance in bone repair [Text] / P. Habibovic, K. de Groot // *J. of Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* — Vol. 1, № 1. — P. 25–32.
 34. **Hall J. Stimulation of directed bone growth at oxidized titanium implants by macroscopic grooves: an in vivo study** [Text] / J. Hall, P. Miranda-Burgos, L. Sennerby // *Clin Implant Dent relat res.* — 2005. — Vol. 7 (Suppl. 1). — P. 76–82.
 35. Ectopic bone formation in rats: the importance of the carrier [Text] / H.M. Hartman, W.M. Vehof, H.M. Spauwen, A. Jansen // *Biomaterials.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1829–1835.
 36. Hensch L.L. The challenge of orthopaedic materials [Text] // *Current Orthop.* — 2000. — № 14. — P. 7–15.
 37. Quantification on bone ingrowth within bone-derived porous hydroxyapatite implants of varying density / K.A. Hing, S.M. Best, K.E. Tanner et al. // *J Mater Sci: Mater Med.* — 1999. — Vol. 10, № 11. — P. 663–670.
 38. Engineering craniofacial scaffolds / S. Hollister, C. Lin, E. Saito et al. // *Orthod Craniofac Res.* — 2005. — Vol. 8, № 3. — P. 162–173.
 39. Imam M.A. Titanium alloys as implant materials [Text] / M.A. Imam, A.C. Fraker // *ISTM 0-8031-2010-9, American Society for testing materials, Ann Harbor, USA.* — 1996. — P. 3–16.
 40. Three-dimensional culture of rat calvarial osteoblasts in porous biodegradable polymers [Text] / S.L. Ishaug-Riley, G.M. Crane-Kruger, M.J. Yaszemski, A.G. Mikos // *Biomaterials.* — 1998. — Vol. 19, № 15. — P. 1405–1412.
 41. Jacobs J.J. Corrosion of metal orthopaedic implants [Text] / J.J. Jacobs, J.L. Gilbert, R.M. Urbani // *J. Bone Joint Surg Am.* — 1988. — Vol. 80. — P. 268–282.
 42. Jaffe W.L. Total hip arthroplasty with hydroxyapatite-coated prostheses [Text] / W.L. Jaffe, D.F. Scott // *J. Bone Jt. Surg.* — 1996. — Vol.78-A, № 12. — P. 1918–1934.
 43. Influence of titanium surfaces on attachment of osteoblast-like cells in vitro [Text] / M. Jayaraman, U. Meyer, M. Bühner et al. // *Biomaterials.* — 2004. — Vol. 25, № 4. — P. 625–631.
 44. Development of bioactive materials based on surface chemistry [Text] / T. Kokubo, T. Matsushita, H. Takadama, T. Kizuki // *Journal of the European Ceramic Society.* — 2009. — Vol. 29, № 7.- P. 1267–1274.
 45. Effect of porosity on the osteointegration and bone ingrowth of a weight-bearing nickel- titanium bone graft substitute [Text] / S. Kujala, J. Ryhanen, A. Danilov, J. Tuukkanen // *Biomaterials.* — 2003. — Vol. 24, № 25. — P. 4691–4697.
 46. Lee T.M. Attachment and proliferation of neonatal rat calvarial osteoblasts on Ti6Al4V: effect of surface chemistries of the alloy [Text] / T.M. Lee, E. Chang, C.Y. Yang // *Biomaterials.* — 2004. — Vol. 25, № 1. — P. 23–32.
 47. Bone ingrowth in porous titanium implants produced by 3D fiber deposition [Text] / J. Li, P. Habibovic, M. van den Doel et al. // *Biomaterials.* — 2004. — Vol. 28. — P. 2810–2820.
 48. Maloney W.J. Human macrophage response to retrieved titanium alloy particles in vitro [Text] / W.J. Maloney, R.E. James, R.L. Smith // *Clinical Orthopaedics.* — 1996. — Vol. 322. — P. 268–278.
 49. Role of scaffold internal structure on in vivo bone formation in macroporous calcium phosphate bioceramics [Text] / M. Mastrogiacomo, S. Scaglione, R. Martinetti et al. // *Biomaterials.* — 2006. — Vol. 27, № 17. — P. 3230–3233.
 50. High-porosity titanium, stainless steel, and superalloy parts [Text] / B. Matin, S. Cornelia, H.P. Bronkremmer, H. Baur // *Adv Eng Mater.* — 2000. — Vol. 2, № 4. — P. 196–199.
 51. Montanaro L. Nanostructured materials for inhibition of bacterial adhesion in orthopedic implants; a minireview [Text] / L. Montanaro, D. Campoccia, C.R. Arciola // *Int. J. Artif Organs.* — 2008. — Vol. 31, № 9. — P. 771–786.
 52. Do human osteoblasts grow into open-porous titanium? [Text] / U. Müller, T. Imwinkelried, M. Horst et al. // *European Cells and Materials.* — 2006. — Vol. 11. — P. 8–15.
 53. Determining optimal surface roughness of TiO₂ blasted titanium implant material for attachment, proliferation and differentiation of cells derived from human mandibular alveolar bone [Text] / K. Mustafa, J. Wroblewski, B.S. Lopez et al. // *Clinical Oral Implants Research.* — 2009. — Vol. 12. — P. 515–525.
 54. Nakamura H.K. Development of bone-forming titanium-osteinduction of alkaline-heart treated porous titanium implanted in canine muscle [Text] / H.K. Nakamura // *Titanium*

- Japan. — 2004. — Vol. 52, № 2. — P. 100–104.
55. A role for proteoglycans in mineralized tissue-titanium adhesion [Text] / H.K. Nakamura, F. Butz, L. Saruwatari, T. Ogawa // *J. Dent Res.* — 2007. — Vol. 86, № 2. — P. 147–152.
56. Molecular and biomechanical characterization of mineralized tissue by dental pulp cells on titan [Text] / H.K. Nakamura, L. Saruwatari, H. Aita et al. // *J. Dent Res.* — 2005. — Vol. 84, № 6. — P. 515–520.
57. Titanium implants in rabbit femur: a histologic evaluation [Text] / F.H. Nociti Jr., A.W. Sallum, E.A. Sallum, L. Bozzo // *Braz Dent J.* — 1997. — Vol. 8, № 2. — P. 105–111.
58. Biomechanical evaluation of osseous implants having different surface topographies in rats [Text] / T. Ogawa, S. Ozawa, J.H. Shih et al. // *J. Dent Res.* — 2000. — Vol. 79, № 11. — P. 1857–1863.
59. Local effect of titanium implant corrosion: an experimental study in rats [Text] / D.G. Olmedo, G. Duffö, R.L. Cabrini, M.B. Guglielmotti // *Int J Oral Maxillofac Surg.* — 2008. — Vol. 37, № 11. — P. 1032–1038.
60. Otsuki B. Pore throat size and connectivity determine bone and tissue ingrowth into porous implants: Three-dimensional micro-CT based structural analyses of porous bioactive titanium implants [Text] / B. Otsuki, M. Takemoto, S. Fujibayashi // *Biomaterials.* — 2006. — Vol. 27, № 35. — P. 589.
61. Effects of a cell adhesion molecule coating on the blasted surface of titanium implants on bone healing in the rabbit femur [Text] / J.W. Park, S.G. Lee, B.J. Choi, J.Y. Suh // *Int J Oral maxillofac Implants.* — 1997. — Vol. 22, № 4. — P. 533–541.
62. Piattelli A. An histologic and histomorphometric study of bone reactions to unloaded and loaded non-submerged single implants in monkeys: A pilot study [Text] / A. Piattelli, A. Ruggeri, M. Franchi // *J. Oral Implantol.* — 1993. — Vol. 19, № 4. — P. 314–320.
63. Pilliar R.M. Overview of surface variability of metallic endosseous dental implants: textured and porous surface-structured designs [Text] / R.M. Pilliar // *Implant Dent.* — 1998. — Vol. 7, № 4. — P. 305–314.
64. Bone-implant interface around titanium implants under different loading conditions: a histomorphometrical analysis in the Macaca fascicularis monkey [Text] / G.E. Romanos, C.G. Toh, C.H. Siar et al. // *J Periodontol.* — 2003. — Vol. 74, № 10. — P. 1483–1490.
65. Formation of peri-implant soft-tissue attachment on sol-gel-derived TiO₂-coated titanium implants [Text] / S. Rossi, T. Tirri, N. Moritz et al. // *Implant-Host Interface in vivo.* — 2005.
66. Osteoblasts generate harder, stiffer, and more delamination-resistant mineralized tissue on titanium than on polystyrene, associated with distinct tissue micro- and ultrastructure [Text] / L. Saruwatari, H. Aita, F. Butz et al. // *J. Bone Miner Res.* — 2005. — Vol. 20. — P. 2002–2016.
67. The human bone-oxidized titanium implant interface: a light microscopic, scanning electron microscopic, back-scatter scanning electron microscopic, and energy-dispersive x-ray study of clinically retrieved dental implants [Text] / P. Schüpbach, R. Glauser, A. Rocci et al. // *Clin. Implant. Dent relat res.* — 2005. — Vol. 7 (Suppl. 1). — P. 36–43.
68. Bioactive titanium implant surface with bacterial inhibition and osteoblast function enhancement properties [Text] / Z.L. Shi, P.H. Chua, K.G. Neoh et al. // *Int J Artif Organs.* — 2008. — Vol. 31, № 9. — P. 777–785.
69. Effect of porosity on the fluid flow characteristics and mechanical properties of tantalum scaffolds [Text] / D.A. Shimko, V.F. Shimko, E.A. Sander et al. // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* — 2005. — Vol. 73, № 2. — P. 315–324.
70. Engineered cellular response to scaffold architecture in a rabbit trephine defect [Text] / J.L. Simon, T.D. Roy, J.R. Parsons et al. // *J Biomed Mater Res.* — 2003. — Vol. 66, № 2. — P. 275–82.
71. A bioactive titanium foam scaffold for bone repair [Text] / E.D. Spoerke, N.G. Murray, H. Li et al. // *Acta Biomater.* — 2005. — Vol. 1, № 5. — P. 523–533.
72. Composite morphology of the bone and associated support-tissue interfaces to osseointegrated dental implants: TEM and HVEM analyses [Text] / D. Steflik, R. Corpe, F. Lake et al. // *Int J Oral Maxillofac Implant.* — 1997.
73. Surface analysis methods of biomaterials used in oral surgery: literature review [Text] / C. Suba, N. Velich, C. Turi, G. Szabo // *J Craniofac Surg.* — 2005. — Vol. 16, № 1. — P. 31–36.
74. Surface analysis of interaction between titan implants treated with anod oxidation and the human organism [Text] / C. Suba, G. Kiss, N. Velich et al. // *J Craniofac Surg.* — 2004. — Vol. 145, № 41. — P. 2085–2091.
75. Suzuki K. Effects of surface roughness of titanium implants on bone remodeling activity of femur in rabbits [Text] / K. Suzuki, K. Aoki, K. Ohya // *Bone.* — 1997. — Vol. 21, № 6. — P. 507–514.
76. Reactive oxygen species inhibited by titanium oxide coatings [Text] / R. Suzuki, J. Muyo, J. McKittrick, J.A. Frangos // *J Biomed Mater Res.* — 2003. — Vol. 66-A. — P. 396–402.
77. Mechanical properties and osteoconductivity of porous bioactive titanium [Text] / M. Takemoto, S. Fujibayashi, M. Neo et al. // *Biomaterials.* — 2005. — Vol. 26, № 30. — P. 6014–6023.
78. Osteoinductive porous titanium implants: Effect of sodium removal by dilute HCl treatment [Text] / M. Takemoto, S. Fujibayashi, M. Neo et al. // *Biomaterials.* — 2006. — Vol. 27, № 13. — P. 2682–2691.
79. Thomsen P. Light and transmission electron microscopy used to study the tissue morphology close to implants [Text] / P. Thomsen, L.E. Ericson // *Biomaterials.* — 1985. — Vol. 6, № 6. — P. 421–424.
80. Thull R. Physicochemical principles of tissue material interactions [Text] / R. Thull // *Biomolecular Eng.* -2002. — №19. — P.43–50.
81. Thull R. Werkstoffkundliche Oberflächeneigenschaften knochenimplantierbarer Biomaterialien [Text] / R. Thull // *Jahrbuch für orale Implantologie.* — 1994. — P. 55–69.
82. Effect of human organism on the oxide layer formed on titanium osteosynthesis plates: a surface analytical study [Text] / N. Velich, B. Kadar, G. Kiss, K. Kovacs // *J Craniofac Surg.* — 2006. — Vol. 17, № 6. — P. 1144–1149.
83. Removal of titanium plates coated with anodic titanium oxide ceramic: retrospective study [Text] / N. Velich, Z. Nemeth, C. Suba, G. Szabo // *J Craniofac Surg.* — 2002. — Vol. 13, № 5. — P. 636–640.
84. Incorporation of titanium into calcium silicate improved their chemical stability and biological properties [Text] / C. Wu, Y. Ramaswamy, A. Soeparto, H. Zreiqat // *J Biomed Mater Res A.* — 2007.
85. Histomorphometric analyses of bone interface with titanium-aluminum-vanadium and hydroxyapatite-coated implants by biomimetic process [Text] / R. Zagury, N.D. Harari, M.B. Conz et al. // *Implant Dent.* — 2007. — Vol. 16, № 3. — P. 290–296.
86. Zhu X. Anodic oxide films containing Ca and P of titanium biomaterial [Text] / X. Zhu, K-H. Kim, Y. Jeong // *Biomaterials.* — 2001. — Vol. 22. — P. 2199–2206.