



УДК 616.311.2-002.153-085

А. М. Потапчук, д. мед. н., В. М. Криванич

Ужгородський національний університет

**ВПЛИВ СТРУКТУРИ ПОВЕРХНІ ІМПЛАНТАТІВ
НА ПРОЦЕСИ ОСТЕОІНТЕГРАЦІЇ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

В оглядовій статті узагальнено дані сучасної літератури щодо особливостей впливу фізичних характеристик біоматеріалів, з яких виготовляються дентальні імплантати, на медико-біологічні ефекти їх імплантації, зокрема, на адгезію клітин, остеокондукцію і остеоіндукцію. Особлива увага приділена аналізу даних щодо впливу модифікації поверхні імплантатів на динаміку процесів остеоінтеграції.

Ключові слова: імплантологія, остеоінтеграція, структура поверхні імплантатів.

А. М. Потапчук, В. М. Криванич

Ужгородский национальный университет

**ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ ПОВЕРХНОСТИ ИМПЛАНТАТОВ
НА ПРОЦЕССЫ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

В обзорной статье обобщены данные современной литературы об особенностях влияния физических характеристик биоматериалов, из которых изготовлены дентальные имплантаты, на медико-биологические эффекты их имплантации, в частности, на адгезию клеток, остеокондукцию и остеоиндукцию. Особое внимание уделено анализу влияния модификации поверхности имплантатов на динамику процессов остеоинтеграции.

Ключевые слова: имплантология, остеоинтеграция, структура поверхности имплантатов.

A. M. Potapchuk, V. M. Kryvanich

Uzhhorod National University

**INFLUENCE OF THE SURFACE STRUCTURE
OF THE IMPLANTS ON THE OSSEOINTEGRATION PROCESSES
(REVIEW OF LITERATURE)**

The article presents summarizing data of modern literature about the peculiarities of influence of the physical characteristics of biomaterials material from which the dental implant is made on the medical and biological effects of implantation, in particular, on the cells adhesion, osteoconduction and osteoinduction. Particular attention is focused on the influence of implants surface structure on the dynamics of osteointegration.

A conclusion was made that modern implantology has a wide range of materials, which gained a strong reputation. The most widely used material is titanium and its alloys, which have demonstrated satisfactory biological properties. At the same time new innovative materials, such as zirconium implants are widely used for today. Furthermore, a method of controlled formation of nano-structured surface with micro-heterogenic transition layer, which includes calcium phosphate compounds, was received on the base impulse laser processing. Under these conditions phases with high mechanical and chemical stability were created. A fundamentally new technology of gradient bioactive ceramic coating creation on dental implants was developed, with determined distribution of components concentrations that allows introducing coatings with different porosity along its endossal part.

The results of the present analytical research have showed the advantages of the innovative materials and underlined the important role of implants surface modification on the process of osteointegration.

Keywords: *implantology, osteointegration, structure of the implants surface.*

Як відомо, навколо біоінертних матеріалів, особливо із гладкою поверхнею, найчастіше утворюється фіброзна капсула, за допомогою якої організм захищається від стороннього тіла. Товщина та клітинний склад капсули є "мірою" біосумісності матеріалу [19, 28]. Модифікація гладкої структури поверхні імплантатів із металів і їхніх сплавів у шорстку та пористу надає їм остеокондуктивних та остеointegraційних властивостей [7, 8]. Такі матеріали можуть безпосередньо (без фіброзної капсули) контактувати з кістковою тканиною. Вперше феномен остеointegraції (безпосереднього «прямого» контакту) титану з кістковою тканиною був досліджений Thomson P. et al. та Albrektsson T. на світловому та електронно-мікроскопічному рівнях [19, 62]. Автори пов'язували процес остеointegraції з появою між кісткою і титаном аморфного шару товщиною 50-400 нм, що представлений остеокальцином і фібрилами колагену. Пізніше було встановлено, що в цьому шарі виявляються і протеоглікани, важливість котрих у здійсненні остеointegraції була не зрозумілою [18]. Проте добре відома роль протеогліканів у мінералізації кісткової тканини, тому автори припускають, що в процесі остеointegraції титану з кісткою протеоглікани виступають як медіаторний механізм утворення кісткової тканини [45]. Наявність протеогліканів поблизу поверхні титану (при імплантації у кістку) може характеризувати остеокондуктивні якості титану та сприяти його остеointegraції. Цікаві дослідження провів Соорер L., який оцінював показники сили прикріплення остеобластів та колагену I типу до титану [25]. З'ясувалося, що сила приєднання остеобластів до чистого титану в 5-10 разів слабкіша, ніж колагену I типу до титану.

При електронно-мікроскопічному аналізі тканин, що оточували титанові імплантати у пацієнтів через 2 роки після імплантації, було встановлено, що у їх складі виявляються як мінералізовані, так і не мінералізовані тканини [20]. В результаті виконаних подібних досліджень Piattelli A. припустив, що гетерогенність контактного шару між кісткою та титановими імплантатами

відбиває багатоступінчасті стадії безперервного процесу ремоделювання кісткової тканини [47].

Щодо вираженості остеointegraції, а саме розмірів остеointegraційного (безпосереднього) контакту титанових імплантатів із кісткою, у літературі представлені різні дані. У деяких експериментальних роботах стверджується, що до моменту завершення процесу остеointegraції відсоток безпосереднього контакту кістки з поверхнею титанових імплантатів перебував на рівні 65-85 % [30, 58], інші автори приводять значно менші показники (29 –39% та 35,8 – 46,3%) [22, 36].

На процес остеointegraції дентальних імплантатів чинять вплив не тільки властивості самого імплантату, але й стан кісткової тканини, а саме навантаження в ділянці його введення [49].

Топографія поверхні відіграє домінуючу роль у формуванні безпосереднього зв'язку клітин з поверхнею імплантованого матеріалу. Підвищити відсоток території безпосереднього контакту імплантатів з кісткою вдалося Albrektsson T. et al. шляхом модифікації їх поверхні – надання їй шорсткості або пористості [17]. Albrektsson T. et al. стверджує, що вплив стану поверхні імплантату на характер остеогенезу настільки значний, що за певних умов навіть біоінертні матеріали можуть виявляти як остеокондуктивні, так і остеоіндуктивні властивості [18]. Так, перетворення гладкої структури поверхні імплантатів у шорстку підвищувало її остеокондуктивні властивості, що відбивалося на характері взаємозв'язку між імплантатом і кісткою. Навколо імплантатів із гладкою поверхнею утворювалася фіброзна тканина, а на шорсткій поверхні мало місце аппозиційне формування кістки [24].

На перевагу шорсткої (створеною різними способами) поверхні титану від гладкої при імплантації у кістку свідчать і дослідження Suzuki K. [59].

Значення шорсткості поверхні титанових імплантатів для їх остеointegraції вивчали і в культурі клітин. Експеримент з культурою остеобластів людини було виконано при дослідженні титанових зразків, поверхня котрих була модифікована за рахунок створення шорсткості шляхом

нанесення частинок титану розміром 45-63 мкм та 63-90 мкм. [44]. Культивування клітин зі зразками полірованого та шорсткого титану відбувалося протягом 6 та 24 годин. Встановлено, що адгезія клітин спостерігалася на всіх титанових зразках.

На вираженість остеоінтеграції шорсткуватого титану чинять вплив не тільки розміри шорсткості, але й її топографія. У дослідженнях Jaugaman M., виконаних у культурі остеогенних клітин, було доведено, що адгезія, проліферація клітин, їх диференціювання та експресія білків у ділянці клітинного матриксу були вищими у культурі остеогенних клітин, що культивувалися з титаном, поверхня котрого мала неглибокі рівномірні канавки штучно створені на відміну від титану з нерівномірною грубою шорсткістю, котра була створена кислотною обробкою [34].

Поліпшити остеоінтеграцію титанових імплантатів можливо не тільки надаючи їх поверхні шорсткості, але й перетворюючи гладку поверхню у пористу. При цьому важливе значення має адгезія клітин і можливість їх проліферації на пористій поверхні.

У культурі остеогенних клітин при дослідженні пористого (пористість - 60-70% і розміри пор від 100 до 700 мкм) титану та гладкого була зафіксована виражена адгезія клітин на поверхні пористого титану вже через 3 години. В процесі культивування клітини набували типовий остеогенний фенотип, що було оцінено за експресією лужної фосфатази [21]. При культивуванні остеогенних клітин з високо пористим титаном впродовж 24 годин відмічали виражену експресію клітинами не тільки лужної фосфатази, а й остеокальцину [43]. Це свідчить не тільки про життєздатність клітин на пористій поверхні титану, але і про їх високу проліферативну активність, диференціювання в остеоласти та специфічний для остеогенних клітин біосинтез.

Переконливі результати щодо підвищення остеокондуктивних та остеоінтеграційних якостей пористого титану були одержані Takemoto M., який досліджував пористий (40%) титан, оброблений методом плазменного напилення з наступною хімічною (NaOH при 60 °C) та термічною (600 °C) обробкою [61]. Сила компресії та пружності такого титану становили 280 МПа та 101 МПа, відповідно.

Важливим при використанні пористих зразків титану є такі показники як загальна пористість та величина пор. Автори підкреслюють, що саме поєднання оптимальних розмірів пор біоматеріалу та їх архітектоники надає титану остеоко-ндуктивності, що підвищує його остеоінтеграційні якості. На значимість архітектоники пор та

їх взаємного зв'язку (проникливості) для прискорення остеогенезу в пористих імплантатах вказують і дослідження Matin B.; Simon J.[41, 56].

На цей час існує чимало досліджень щодо впливу розмірів пор та величини пористості на кісткоутворення, проте і до тепер не має узгодженої думки відносно оптимальних розмірів пор для штучних біоматеріалів. У дослідженнях Hollister S. виражене формування кісткової тканини фіксували при розмірі пор імплантатів від 400 до 1200 мкм. Ці дані свідчать, що переважними розмірами пор, очевидно, є 500-700 мкм. Автори Li J. вважають, що саме пори з більшими розмірами (680 мкм) забезпечують можливість доброї васкуляризації імплантату, що створює сприятливі умови для остеогенезу [39]. Ці дані співпадають з дослідженнями, де стверджується що виражена пористість та з'єднані пори біоматеріалів є запорукою вrostання кровоносних судин у пори та активного остеогенезу [33, 40, 54].

З огляду на важливість наявності пористості імплантатів вважається, що чим більша пористість (40-60 %), тим більша площа сформованої кісткової тканини [32]. Проте значне підвищення об'єму пор призводить до зменшення міцності імплантатів, тому до збільшення загальної пористості імплантатів деякі дослідники відносяться обережно [26].

Тривалий час вважалося, що імплантати, котрі не містять додаткових стимулюючих остеогенез речовин, не здатні самостійно індукувати кісткоутворення, і їхня функція зводиться до чисто біомеханічної. Проте з удосконаленням поверхні 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. При цьому видозмінена поверхня імплантату, його мікротекстура служить пусковим сигналом для клітинної адгезії з наступною проліферацією та диференціацією остеопротеніторних клітин [23, 52].

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 окислів [29, 38, 63]. Штучні оксидні плівки (анодні оксидні покриття) одержують електрохімічним методом. Вони товщі за природні оксидні плівки, що дозволяє суттєво знизити електрохімічну (корозійну) активність титанових виробів.

Наявність на титані оксидного покриття (анодна оксидация) супроводжується більш раннім формуванням кісткової тканини навколо ім-

плантатів та більшими площами новоутвореної кісткової тканини при порівнянні з титаном без покриття [55].

Дослідження в культурі остеогенних клітин з титановими зразками, оброблених механічно та покритих двоокисом титану з різною товщиною (63-90 мкм; 106-180 мкм і 180-300 мкм) показало, що адгезія клітин, їх проліферація та диференціація була виражена в більшій мірі на зразках з оксидною плівкою [44]. При порівнянні зразків з покриттям із двоокису титану встановлено, що найвищі показники відмічені на зразках з товщиною плівки 106-180 мкм. Саме на таких зразках були найвищими показники включення [³H]-тимідину та експресії клітинами остеокальцину.

Створення пор у оксидному покритті покращує остеointegraційні якості титану [57].

Щодо оптимальної товщини оксидної плівки на титані існують різні ствердження. Hall J. et al. [31] вважають, що оптимальна товщина оксидної плівки становить 110-200 мкм. Інші дослідники, а саме - Suba C. et al. і Velich N et al. [65] – 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 тримається і Thull R., який стверджує, що існує проблема незначного опору на зношування пасивованого оксидного шару, котрий утворюється на титані, його істотної фракційної корозії, а також послаблення із часом фіксації таких імплантатів [64].

Позитивною якістю оксидного покриття на титані є його протизапальна дія [60]. Ця властивість оксидованого титану пов'язана з тим, що оксид титану відіграє критичну роль в пригніченні реактивних кисневих радикалів, таких як пероксинітрил, що продукуються клітинами при запаленні. Зменшення клітин запалення при імплантації шурам під шкіру зразків титану з покриттям із оксидної плівки встановив за допомогою гістологічних досліджень Rossi S. et al. [50].

Групою дослідників Харківського Інституту травматології та ортопедії сумісно з фахівцями Харківського Фізико-технічного інституту проводяться розробки (підтримані УНТЦ), котрі спрямовані на модифікацію поверхні титану за рахунок нанесення оксидного покриття, активованого рентгенівським опроміненням, що призводить до підвищення бактерицидної дії. Одержані попередні позитивні результати, що надає оптимістичного прогнозу цьому напрямку [2].

Прагнення одержати максимально міцний контакт між імплантатом обумовило активацію у напрямку розробки різних варіантів покриттів, серед котрих керамічним біоматеріалам нале-

жить перше місце [5, 6, 66-68, 12-13, 53, 9]. При використанні керамічних покриттів досліджується їх спроможність до підвищення остеointegraції та надання імплантатам із титану остеокондуктивних та остеоіндуктивних якостей. Тому розробки спрямовуються не тільки на вивчення медико-біологічних характеристик покриттів, але й на створення покриттів із різних керамік та їх композитів, на синтез нових видів керамік та на удосконалення технології їх нанесення.

На залежність ступеню остеointegraції титанових імплантатів від структури поверхні, а саме шорсткості, вказують і дослідження Juehennes J. [35].

Не вирішеною до теперішнього часу є проблема підвищення міцності зчеплення біоактивного кальцій-фосфатного покриття з титаном. Підвищити цей показник вдалося при застосуванні нових технологій нанесення гідроксилапатитного покриття [1].

Покращення властивостей кальцій-фосфатних покриттів на титан деякі дослідники пов'язують зі створенням наноструктурних форм гідроксилапатиту чи трикальційфосфату [4]. Перспективним для подальшого використання у якості біоматеріалу вбачаються алмазоподібні вуглецеві покриття, котрі одержують хімічним розкладом вуглеводів у вакуумі або електродуговим напиленням [14].

Запропонований метод керованого формування нано-структурованої поверхні з мікрогетерогеним перехідним шаром, що включає кальцій-фосфатні сполуки, на основі лазерно-імпульсної обробки. При таких умовах проходить розширена реакція Ti з ГА й ТКФ із створенням фаз з високою механічною та хімічною стабільністю. Запропонований механізм формування імпульсним Nd-YAG лазером перехідних шарів на поверхні титану покритого ГА й ТКФ. Новий метод підходить також для впровадження в широкому діапазоні інших керамічних часток у поверхню Ti [10].

Розроблено принципово нову технологію виготовлення зубних імплантатів з градієнтним біоактивним керамічним покриттям із заданим розподілом концентрації компонентів за товщиною, яка дає змогу наносити покриття змінної пористості вздовж його ендосальної частини у відповідності до індивідуальних особливостей змін пружно-еластичних параметрів кістки в напрямку від кортикальної до губчастого шару [10-11].

В експерименті методами порівняльного морфологічного та морфометричного аналізу, біомеханічних досліджень встановлено, що в процесі остеointegraції навколо імплантатів з граді-

ентним біоактивним покриттям спостерігається прискорене, вже з 14 доби, утворення зрілої кісткової тканини, з відсутністю занурювання епітелію між матеріалом покриття та кісткою, а міцність контакту імплантат-кістка, починаючи з 30 доби, була вищою в 1,66 рази порівняно з контролем [11].

Встановлено, що на межі біоактивне керамічне покриття-кістка, завдяки активному перебігу клітинно-опосередкованих процесів, перебудові кісткової тканини та реорганізації керамічного матеріалу утворюється „зв'язуюча реактивна зона”. Цим забезпечується вже на ранніх етапах імплантації формування кістково-керамічного блоку. Саме ці процеси лежать в основі таких важливих властивостей гідроксиапатитної кераміки, як остеотропізм, остеокондуктивність та остеointegraційність [11].

Останнім часом активізувались розробки покриттів на титанову поверхню із біологічного матеріалу – компонентів кісткового матриксу, біологічно активних речовин [27, 37, 46, 48, 51]. Автори вбачають значні перспективи таких покриттів саме у підвищення остеointegraційних та остеіндуктивних якостей титанових імплантатів.

Таким чином, аналіз та узагальнення інформаційно-патентних досліджень стосовно покращення остеointegraційних якостей титанових імплантатів свідчить про те, що до теперішнього часу ця проблема не вирішена, не зважаючи на численні технологічні розробки спрямовані на модифікацію поверхні титану та створення нових біоактивних покриттів. Як і всі біоматеріали титанові імплантати, при введенні у кістку, характеризуються такими показниками, як адгезія клітин, остеокондукція, остеіндукція і, як результат, вираженістю остеointegraції, що забезпечує формування довготривалого міцного контакту імплантату 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), складу та структури покриття, топографії його рельєфу, пористості та ін.

Прогрес в багатьох галузях сучасної техніки і медицини в даний час значною мірою визначається створенням нових конструкційних матеріалів. У зв'язку з цим велике значення мають науково-технічні розробки, пов'язані з використанням рідкісних металів і їх сплавів [3].

У восьмидесяті роки минулого століття з'явилися дані літератури про використання нового імплантаційного та конструкційного матеріалу в стоматологічній практиці – сплаву цирконію [15, 16, 42].

Список літератури

1. **Гайко Г. В.** Пористе титанове та титан-гідроксиапатитне покриття для безцементного ендопротеза кульшового суглоба (експериментальне дослідження) / Г. В. Гайко, В. М. Підгаєцький // Ортопедія, травматологи і протезирование. – 2008. – №4. – С. 47-54.
2. **Дєдх Н. В.** Остеointegraція кісткової тканини з титановими імплантатами / Н. В. Дєдх, С. В. Малишкіна // Ортопедія, травматология и протезирование. – 2010. – № 1. – С. 115-123.
3. **Износостойкость** и механические свойства сплавов медицинского назначения / М. И. Петрижик, М. Р. Филонов, К. А. Печёркин [и др.] // Известия ВУЗов: Цветная металлургия. – 2005. – № 6. – С. 33-41.
4. **Карлов А. В.** Биологическая активность наноструктурных кальцийфосфатных покрытий и ее модификация посредством электронного облучения / А. В. Карлов, И. А. Хлусов, Д. Дронов, Г. Розенман // Геній ортопедії. – 2007. – № 4. – С. 76-82.
5. **Карлов А. В.** Зависимость процессов репаративного остеогенеза от поверхностных свойств имплантатов для остеосинтеза / А. В. Карлов, И. А. Хлусов // Геній ортопедії. – 2003. – № 3. – С. 46-51.
6. **Карлов А. В.** Остеоиндуктивные, остеокондуктивные и электрохимические свойства кальцийфосфатных покрытий на титановых имплантатах и влияние их на минеральный обмен при переломах трубчатых костей в эксперимента / А. В. Карлов, В. И. Верещагин, В. П. Шахов // Геній ортопедії. – 1999. – № 4. – С. 28-33.
7. **Корж Н. А.** Имплантационные материалы и остеогенез / Н. А. Корж, В. А. Радченко, Л. А. Кладченко // Ортопедія, травматология и протезирование. – 2003. – № 1. – С. 41-47.
8. **Корж Н. А.** Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеointegraции в реконструкции кости / Н. А. Корж, С. В. Малышкіна, Л. А. Кладченко, И. Б. Тимченко // Ортопедія, травматологи і протезирование. – 2005. – № 4. – С. 118-127.
9. **Остеотропні** градієнтні керамічні покриття на металевих імплантатах / Й. П. Шаркань, А. М. Потапчук, І. П. Горзов [та ін.] // Новини стоматології. – 1997. – № 4. – С. 71-75.
10. **Модифікації** поверхні титанових імплантатів високоінтенсивними концентрованими джерелами нагріву / Й. П. Шаркань, М. Ю. Січка, А. М. Потапчук [та ін.] // Стоматологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2007. – № 2. – С. 79-84.
11. **Потапчук А. М.** Застосування кальцій-фосфатних керамік та їх композитів при ендосальній імплантації (експериментально-клінічне обґрунтування) ; автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук ; спец. 14.01.22 «Стоматологія» / А. М. Потапчук. – Львів, 2000. – 27 с.
12. **Потапчук А. М.** Експериментальна оцінка остеоіндуктивних властивостей біокерамічного покриття на титанових імплантатах / А. М. Потапчук // Новини стоматології. – 1997. – №4. – С. 59-62.
13. **Потапчук А. М.** Біоактивні градієнтні керамічні покриття для ендосальних імплантатів / А. М. Потапчук // Ортопедія, травматология и протезирование. – 1998. – № 3. – С. 34-38.
14. **Филиппенко В. А.** О рациональности использования покрытий на биоинженерных объектах / В. А. Филиппенко, Е. К. Севидова, И. И. Степанова [и др.] // Ортопедія, травматологи і протезирование. – 2008. – № 4. – С. 98-111.
15. **Цирконий и титан** / Е. В. Безгина, О. Б. Кулаков, Л. В. Чиликин, К. И. Головин // Институт стоматологии. – 2001. – № 3 (12). – С. 50-52.

16. **Ярковий В. В.** Обґрунтування застосування кальційтермічного цирконію в стоматологічній імплантології (експериментально-клінічні дослідження) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / В. В. Ярковий. – Полтава, 2001. – 15 с.
17. **Albrektsson T.** Experimental studies on oxidized implants. A histomorphometrical and biomechanical analysis / T. Albrektsson, C. Johansson, A. Lundgren [et al.] // *Appl. Osseointegration Res.* – 2000. – № 1. – P. 21–24.
18. **Albrektsson T.** Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration / T. Albrektsson, C. Johansson // *Eur. Spine J.* – 2001. – № 10. – P. 96–101.
19. **Albrektsson T.** Osseointegration of bone implants / T. Albrektsson, B. Albrektsson // *Acta Orthop. Scand.* – 1987. – № 58. – P. 567–577.
20. **Bagambisa F.** The interaction of osseogenic cells with hydroxyapatite implant materials in vitro and in vivo / F. Bagambisa, U. Joos, W. Schilli // *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* – 1990. – Vol. 5. – P. 217–226.
21. **Biasotto M.** Porous titanium obtained by a new powder metallurgy technique. Preliminary results of human osteoblast adhesion on surface polished substrates / M. Biasotto, R. Ricceri, N. Scuur // *J. Appl. Biomater. Biomech.* – 2003. – № 1. – P. 172–177.
22. **Büchter A.** Biological and biomechanical evaluation of interface reaction at conical screw-type implants / A. Büchter, U. Joos, H. Wiesmann, L. Seper // *Head & Face Medicine.* – 2006. – Vol. 2. – № 5. – P. 1–9.
23. **Butz F.** Enhanced mineralized tissue adhesion to titanium over polystyrene assessed by the nano-scratch test / F. Butz, H. Aita, K. Takeuchi, T. Ogawa // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2005. – Vol. 74. – P. 164–170.
24. **Cook S. D.** The effect of demineralized bone matrix gel on bone ingrowth and fixation of porous implants / S.D. Cook, S.L. Salkeld, L.P. Tatron, R.L. Barrack // *J. Arthroplasty.* – 2002. – Vol. 17. – № 4. – P. 402–408.
25. **Cooper L.** Binding of murine osteoblastic cells to titanium disks and collagen I gels: implications for alternative interpretations of osseointegration / L. Cooper, B. Handelman, S. McCormack, A. Guckes // *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* – 1993. – Vol. 8. – № 3. – P. 264–272.
26. **De Vasconcellos L. M. R.** Porous titanium scaffolds produced by powder metallurgy for biomedical applications / L. M. R. de Vasconcellos, M. V. de Oliveira, M. L. de Alencastro // *Med. Oral Pathol.* – 2010. – Vol. 15 (2). – P. 407–412.
27. **Douglas T.** Fibrils of different collagen types containing immobilized proteoglycans (PGs) as coatings: characterisation and influence on osteoblast behavior / T. Douglas, U. Hempel, C. Mietchak // *Biomol. Eng.* – 2007. – Vol. 24. – № 5. – P. 455–458.
28. **Eisenbarth E.** Cell orientation and cytoskeleton organization on ground titanium surfaces / E. Eisenbarth, P. Linez, V. Biehl // *Biomolecular Eng.* – 2002. – № 19. – P. 233–237.
29. **Eisenbarth E.** Interactions between cells and titanium surfaces / E. Eisenbarth, D. Velten, K. Schenk-Meuser // *Biomolecular Eng.* – 2002. – № 19. – P. 243–249.
30. **Ettinger R.** Measurement of the interface between bone and immediate endosseous implants: A pilot study in dogs / R. Ettinger, J. Spivey, D.-H. Han, G. Koorbusch // *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* – 1993. – Vol. 8. – P. 420–426.
31. **Hall J.** Stimulation of directed bone growth at oxidized titanium implants by macroscopic grooves: an in vivo study / J. Hall, P. Miranda-Burgos, L. Sennerby // *Clin. Implant. Dent.* – 2005. – Vol. 7. – Suppl. 1. – P. 76–82.
32. **Hing K. A.** Quantification on bone ingrowth within bone-derived porous hydroxyapatite implants of varying density / K. A. Hing, S. M. Best, K. E. Tanner // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 1999. – Vol. 10. – № 11. – P. 663–670.
33. **Hollister S.** Engineering craniofacial scaffolds / S. Hollister, C. Lin, E. Saito // *Orthod. Craniofac. Res.* – 2005. – Vol. 8. – № 3. – P. 162–173.
34. **Jayaraman M.** Influence of titanium surfaces on attachment of osteoblast-like cells in vitro / M. Jayaraman, U. Meyer, M. Bühner // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25. – № 4. – P. 625–631.
35. **Juehenec J.** Histomorphometric analysis of the osseointegration of different implants surfaces in the femoral epiphyses of rabbit / J. Juehenec, E. Goyenville, M. Lopez-Heredia // *Clin. oral implant res.* – 2008. – Vol. 19. – № 11. – P. 1103–1110.
36. **Kujala S.** Effect of porosity on the osteointegration and bone ingrowth of a weight-bearing nickel- titanium bone graft substitute / S. Kujala, J. Ryhanen, A. Danilov, J. Tuukkanen // *Biomaterials.* – 2003. – Vol. 24. – № 25. – P. 4691–4697.
37. **Lamberg A.** Locally delivered TGF- β 1 and IGF-1 enhance the fixation of titanium implants. A study in dogs / A. Lamberg, G. Schmidmaier, K. Søballe, B. Elmengaard // *Acta Orthopaedica.* – 2006. – Vol. 77. – № 5. – P. 799–805.
38. **Lee T. M.** Attachment and proliferation of neonatal rat calvarial osteoblasts on Ti6Al4V: effect of surface chemistries of the alloy / T. M. Lee, E. Chang, C. Y. Yang // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25. – № 1. – P. 23–32.
39. **Li J.** Bone ingrowth in porous titanium implants produced by 3D fiber deposition / J. Li, P. Habibovic, M. van den Doel // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 28. – P. 2810–2820.
40. **Mastrogiacomo M.** Role of scaffold internal structure on in vivo bone formation in macroporous calcium phosphate bioceramics / M. Mastrogiacomo, S. Scaglione, R. Martinetti // *Biomaterials.* – 2006. – Vol. 27. – № 17. – P. 3230–3233.
41. **Matin B.** High-porosity titanium, stainless steel, and superalloy parts / B. Matin, S. Cornelia, H.P. Bronkremmer, H. Baur // *Adv. Eng. Mater.* – 2000. – Vol. 2. – № 4. – P. 196–199.
42. **Morphological Estimation of Bone Tissue in Peri-implant Zone if Using Dental Implants of Different Composition** / O. N. Mishenko, I. N. Babich, N. V. Zaytceva, M. V. Pogorielov // *European Journal of Medicine.* – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 72–86.
43. **Müller U.** Do human osteoblasts grow into open-porous titanium? / U. Müller, T. Imwinkelried, M. Horst // *European Cells and Materials.* – 2006. – Vol. 11. – P. 8–15.
44. **Mustafa K.** Determining optimal surface roughness of TiO₂ blasted titanium implant material for attachment, proliferation and differentiation of cells derived from human mandibular alveolar bone / K. Mustafa, J. Wroblewski, B. S. Lopez // *Clinical Oral Implants Research.* – 2009. – Vol. 12. – P. 515–525.
45. **Nakamura H. K.** Molecular and biomechanical characterization of mineralized tissue by dental pulp cells on titan / H. K. Nakamura, L. Saruwatari, H. Aita // *J. Dent. Res.* – 2005. – Vol. 84. – № 6. – P. 515–520.
46. **Peng L.** Implanting hydroxyapatite-coated porous titanium with bone morphogenetic protein-2 and hyaluronic acid into distal femoral metaphysis of rabbit / L. Peng, W. Bian, F. Liang, H. Xu // *Chinese Journal of Traumatology.* – 2008. – Vol. 11. – № 3. – P. 179–185.
47. **Piattelli A.** An histologic and histomorphometric study of bone reactions to unloaded and loaded non-submerged single implants in monkeys: A pilot study / A. Piattelli, A. Ruggeri, M. Franchi // *J. Oral Implantol.* – 1993. – Vol. 19. – № 4. – P. 314–320.
48. **Rammelt S.** Coating of titanium implants with collagen, RGD-peptide and chondroitin sulfate / S. Rammelt, T. Illert, S. Bierbaum // *Biomaterials.* – 2006. – Vol. 27. – P. 5561–5571.
49. **Romanos G. E.** Bone-implant interface around titanium implants under different loading conditions: a histomorphometrical analysis in the Macaca fascicularis monkey / G.

- E. Romanos, C. G. Toh, C. H. Siar // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol. 74. – № 10. – P. 1483-1490.
50. **Rossi S.** Formation of peri-implant soft-tissue attachment on sol-gel-derived TiO₂-coated titanium implants / S. Rossi, T. Tirri, N. Moritz // *Implant-Host Interface in vivo.* – 2005.
51. **Santin M.** Calcium-binding phospholipids as a coating material for implant osteointegration / M. Santin, W. Rhys-Williams, J. O'Reilly // *J. R. Soc. Interface.* – 2006. – Vol. 3. – P. 277-281.
52. **Saruwatari L.** Osteoblasts generate harder, stiffer, and more delamination-resistant mineralized tissue on titanium than on polystyrene, associated with distinct tissue micro- and ultrastructure / L. Saruwatari, H. Aita, F. Butz // *J. Bone Miner. Res.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2002-2016.
53. **Sharkany J. P.** Osteotropic gradient ceramic coatings on the metallic implants / J. P. Sharkany, A. M. Potapchuk, I.P. Horzov [et al.] // 12th Congress of the prosthetic society and 3rd Congress of the Society of dental implantology of the Hungarian dental association. - Szeged (Hungary). – 1997. – P. 67.
54. **Shimko D. A.** Effect of porosity on the fluid flow characteristics and mechanical properties of tantalum scaffolds / D. A. Shimko, V. F. Shimko, E. A. Sander // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* – 2005. – Vol. 73. – № 2. – P. 315-324.
55. **Schüpbach P.** 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 / P. Schüpbach, R. Glauser, A. Rocci // *Clin. Implant. Dent. Res.* – 2005. – Vol. 7. – Suppl. 1. – P. 36-43.
56. **Simon J. L.** Engineered cellular response to scaffold architecture in a rabbit trephine defect / J. L. Simon, T. D. Roy, J. R. Parsons // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2003. – Vol. 66. – № 2. – P. 275-282.
57. **Spoerke E. D.** A bioactive titanium foam scaffold for bone repair / E. D. Spoerke, N. G. Murray, H. Li // *Acta Biomater.* – 2005. – Vol. 1. – № 5. – P. 523-533.
58. **Steflik D.** Composite morphology of the bone and associated support-tissue interfaces to osseointegrated dental implants: TEM and HVEM analyses / D. Steflik, R. Corpe, F. Lake // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 1997. – Vol. 12(4). – P. 443-53.
59. **Suzuki K.** Effects of surface roughness of titanium implants on bone remodeling activity of femur in rabbits / K. Suzuki, K. Aoki, K. Ohya // *Bone.* – 1997. – Vol. 21. – № 6. – P. 507-514.
60. **Suzuki R.** Reactive oxygen species inhibited by titanium oxide coatings / R. Suzuki, J. Muiyco, J. McKittrick, J.A. Frangos // *J. Biomed. Materials.* – 2003. – Vol. 66-A. – P. 396-402.
61. **Takemodo M.** Mechanical properties and osteoconductivity of porous bioactive titanium / M. Takemodo, S. Fujibayashi, M. Neo // *Biomaterials.* – 2005. – Vol. 26. – № 30. – P. 6014-6023.
62. **Thomsen P.** Light and transmission electron microscopy used to study the tissue morphology close to implants / P. Thomsen, L.E. Ericson // *Biomaterials.* – 1985. – Vol. 6. – № 6. – P. 421-424.
63. **Thull R.** Physicochemical principles of tissue material interactions / R. Thull // *Biomolecular Engin.* – 2002. – №19. – P. 43-50.
64. **Thull R.** Werkstoffkundliche Oberflächeneigenschaften knochenimplantierbarer Biomaterialien / R. Thull // *Jahrbuch for orale Implantologie.* – 1994. – P. 55-69.
65. **Velich N.** Effect of human organism on the oxide layer formed on titanium osteosynthesis plates: a surface analytical study / N. Velich, B. Kadar, G. Kiss, K. Kovacs // *J. Craniofac. Surg.* – 2006. – Vol. 17. – № 6. – P. 1144-1149.
66. **Velich N.** Removal of titanium plates coated with anodic titanium oxide ceramic: retrospective study / N. Velich, Z. Nemeth, C. Suba, G. Szabo // *J. Craniofac. Surg.* – 2002. – Vol. 13. – № 5. – P. 636-640.
67. **Wu C.** Incorporation of titanium into calcium silicate improved their chemical stability and biological properties / C. Wu, Y. Ramaswamy, A. Soeparto, H. Zreiqat // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2008. – Vol. 86. – P. 402-410.
68. **Zagury R.** Histomorphometric analyses of bone interface with titanium-aluminum-vanadium and hydroxyapatite-coated implants by biomimetic process / R. Zagury, N. D. Harari, M. B. Conz // *Implant. Dent.* – 2007. – Vol. 16. – № 3. – P. 290-296.

Надійшла 16.02.15

