

19. **Muhlestein J.B.** The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combination therapy Regimen) study/ J.B. Muhlestein, H.T. May, J.R. Jensen [et all.]/ J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. - № 48. - P. 396-401.
20. **Okopien B.** Pleotropic effects of micronized fenofibrate in patients with combined hyperlipidaemia/ B. Okopien, I. Cwalina, M. Lebek [et all.]/ Pol. Merkurizus. Lek. - 2002. №13. – P.465 - 469.
21. **Robins S.J.** Fibrates and coronary heart disease reduction in diabetes/ S.J. Robins// Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. – 2002. - №9. – P.312-322.
22. **Ryan K.E.** Fenofibrate and pioglitazone improve endothelial function and reduce arterial stiffness in obese glucose tolerant men/ K.E. Ryan, D.R. McCance, L. Powell [et all.]/ Atherosclerosis. - 2007. - №194. – P.123 – 130.
23. **Turpin G.** Efficacy and safety of ciprofibrate in hyperlipoproteinaemias/ G. Turpin, E. Bruckert// Atherosclerosis. – 1996. - № 124. – P. 83-87.
24. **Vakkilainen J.** Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DIAS)/ J. Vakkilainen, G. Steiner, J.C. Ansquer [et all.]/ Circulation. - 2003. - №107. – P.1733 – 1737.
25. **Valdes A.** Reproducible genetic associations between candidate genes and clinical knee osteoarthritis in men and women/ A. Valdes, M. VanOene, D.J. Hart, G.L. Surdulescu [et all.]/ Arthritis and Rheumatism. – 2006 - №54 (2) – P. 533-539.

Туровская Т.В., Ткаченко О.Ю., Ткаченко Л.И., Ананченко О.В., Астахова Н.Ю. Место фибратов в комплексном лечении больных с остеоартрозом на фоне ишемической болезни сердца // Украинский медицинский альманах. – 2010. – Том 13, №5. – С. 236-239.

В работе приведен обзор отечественной и зарубежной литературы посвященный современным аспектам патогенеза и особенностям патогенетической терапии остеоартроза. В обзоре особое внимание обращено на комплексное лечение остеоартроза с учетом сопутствующей патологии, в частности, ишемической болезни сердца. Показано, что использование фибратов при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата имеет большое практическое значение для выбора оптимальных схем патогенетической терапии и профилактики развития заболеваний данной группы

Ключевые слова: остеоартроз, фибраты

Туровська Т.В., Ткаченко О.Ю., Ткаченко Л.І., Ананченко О.В., Астахова Н.Ю. Ефективність фібратів в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, №5. – С. 236-239.

У роботі наведений обзор вітчизняної та закордонної літератури присвячений сучасним аспектам патогенеза та особливостям патогенетичної терапії остеоартроза. У обзорі особлива увага приділена комплексному лікуванню остеоартроза з урахуванням супутньої патології, в частности, ішемічної хвороби серця. Показано, що використання фібратів у лікуванні захворювань опорно-рухового апарату має велике практичне значення для вибору оптимальних схем патогенетичної терапії та профілактики розвитку захворювань даної групи

Ключові слова: остеоартроз, фібрати

Turovskaya T.V., Tkachenko O.Yu., Tkachenko L.I. Effectiveness of the fibrates in a complex treatment of the patients with osteoarthritis // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, №5. – С. 236-239.

In work is given the review of the domestic and foreign literature devoted with-time aspects of the pathogenesis and to features of pathogenetic therapy of osteoarthritis. In the review the special attention is turned on complex treatment of the osteoarthritis taking into account an accompanying pathology, in particular, an ischemic cardiac disease. It is shown that use of fibrates at treatment of diseases of the locomotor apparatus has the big practical value for a choice of optimum schemes of pathogenetic therapy and prophylaxis of development of diseases of the given group

Key words: osteoarthritis, fibrates

Надійшла 24.09.2010 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін

УДК 611.018.4:615.446:669.295.017

© Шимон В.М., Малишкіна С.В., Дєдх Н.В., 2010

ПОКРИТТЯ НА ТИТАНОВІ ІМПЛАНТАТИ ТА ОСТЕОІНТЕГРАЦІЯ

*Шимон В.М., Малишкіна С.В., Дєдх Н.В.

ДУ «Інститут патології хребта і суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМНУ», м. Харків: * Ужгородський національний університет, медичний факультет

Вступ. У реконструктивно-відновних оперативних втручаннях на кістці широко використовуються різні металеві фіксуючі засоби, які мають високі показники фізико-механічних якостей, проте часто характеризуються незадовільною корозійною стійкістю у фізіологічному середовищі [10, 13, 29, 35]. При цьому металеві фіксатори та імплантати значно відрізняються від кісткової тканини своїми фізико-хімічними та механічними властивостями, що призводить до порушень біофізичних, біохімічних та електрохімічних процесів у кістці [2, 6, 27]. Це обумовлює зміну архітектоники кісткової тканини на межі «кістка-імплантат» і, у подальшому, призводить до нестабільності фіксуючих засобів, їх розхитування і, як наслідок, до розвитку різних ускладнень. Зменшення впливу приведених факторів дослідники вбачають у зміні хімічного складу

імплантатів (введення легуючих добавок – азоту, хрому, молібдену) [31, 59], у зміні структури поверхні [5, 7, 18, 30, 57], а також у створенні між кісткою та імплантатом перехідної зони, котра поряд із міцним хімічним зв'язком мала б оптимальну макро- і мікроструктуру, а також сприяла б формуванню кісткової тканини на своїй поверхні, тобто виявляла виражені остеоінтеграційні якості [4, 8, 38, 40, 47, 49]. Покрытия різного складу наносять на елементи апаратів зовнішньої черевної фіксації - спиці, стержні, гвинти, а також ніжки ендопротезів та інші.

З огляду на зазначене метою даного повідомлення є узагальнення результатів досліджень викладених у літературних джерелах та власних розробок щодо впливу покриттів, нанесених на титанові імплантати, на вираженість їх остеоінтеграції.

Керамічні покриття

Склад покриття. Прагнення одержати максимально міцний контакт між кісткою та імплантатом (ендопротезом, фіксатором) обумовило активацію розробок різних варіантів покриттів, серед котрих керамічним біоматеріалам належить перше місце, бо численними дослідженнями доведена виражена їх біосумісність та остеокондуктивність [7, 45, 63, 65]. Важливою якістю кальцій фосфатних (КФ) керамік є остеоінтеграція, яка пов'язана з утворенням хімічного зв'язку з кістковою тканиною за рахунок формування на поверхні кераміки карбонат апатитного шару, котрий ідентичний мінеральному компоненту кістки [26, 55]. Карбонат апатитний шар здатний адсорбувати із оточуючого середовища білкові компоненти зокрема – адгезивний білок фіронектин, який підвищує ступінь спорідненості, утвореного шару з міжклітинним матриксом кістки. При цьому клітини (попередники остеогенезу) сприймають модифіковану поверхню кераміки як природну матрицю, прикріплюються до неї, активно проліферують та диференціюються в остеоласти [19].

Формування на поверхні гідроксилапатиту (ГА) біоактивного молекулярного шару було відмічено і в експериментах *in vitro*. Саме за рахунок утворення такого біоактивного шару механізм адгезії пре – та остеоластів до частинок ГА, що знаходяться у культуральному середовищі, був іншим, ніж до пористого титану – на поверхні котрого біоактивний шар не утворювався [59]. В результаті відмічених процесів на частинках ГА щільність остеогенних клітин на їх поверхні була значно вищою, ніж на титані.

При дослідженні у культурі остеогенних клітин людини чистого титану та титанових зразків із покриттям із ГА, оксиду титану та комбінації вказаних компонентів було встановлено, що активність лужної фосфатази, синтез колагену культивованими клітинами були значно вищими саме у разі використання зразків титану із ГА покриттям [41]. При цьому найвищі показники обох реакцій були притаманні зразкам із покриттям у співвідношенні ГА/оксид титану = 1:1. Була також відмічена стимуляція експресії маркерів диференціації клітин у остеогенному напрямку.

Порівняння остеокондуктивних якостей імплантатів із титану та КФ керамік показало перевагу останніх і підтвердило ефективність керамічних покриттів. Темпи та об'єм кісткоутворення, а також ступінь остеоінтеграції металевих імплантатів з покриттями із КФ керамік через 6 тижнів забезпечувала в 10 разів більшу міцність їх фіксації до кістки, ніж імплантатів без покриття [21]. Подібні результати були одержані і А. Могопіа при дослідженні імплантованих у стегнову кістку собак титанових зразків із ГА покриттям (зерна діаметром 250 – 350 мкм) [37]. Покриття із пористого ГА на титані за показниками клітинної реакції у ранні терміни репаративного процесу та площі новоутвореної кістки у ділянці імплантації на пізніх термінах вигідно відрізнялось навіть від біоскла [34]. Як стверджується у розробках F. Lintner [33] індекс остеоінтеграції титанових імплантатів із ГА покриттям може досягати 91,6 %.

Необхідно відмітити, що остеоінтеграційні якості імплантованих у стегнову кістку собаки титанових імплантатів, покритих алюмооксидною керамікою, яка вважається біоінертною, також були вищими відносно контрольних зразків - без покриття [45].

На вираженість остеоінтеграційних якостей покриттів, як і самих імплантатів, значною мірою впливає *архітектоніка поверхні*. При порівнянні остеоінтеграції титанових зразків із покриттям із шорсткува-

того Al_2O_3 , гладкого та шорсткуватого ГА, імплантованих у стегнову кістку кроликів було встановлено, що через 2 та 4 тижня обсяг новоутвореної кісткової тканини був найбільшим у ділянці імплантації зразків із шорстким ГА [39]. Подібні дослідження були виконані J. Juehennes [30], який в експерименті на кроликах при імплантації у кістку титанових штифтів із шорстким та гладким КФ покриттям встановив, що використання шорсткого покриття сприяє вираженій остеоінтеграції імплантатів. Це обумовлює їх швидку біологічну фіксацію. Глибина шорсткості поверхні покриття, як і наявність пор на ньому та їх розміри, чинять значний вплив на остеоінтеграцію імплантатів. Проте єдиної думки, щодо величини шорсткості поверхні або розмірів пор у покритті дослідники не мають і до цього часу. Деякі автори вважають, що для вrostання кісткової тканини достатні пори розміром 20-30 мкм [1], інші вбачають оптимальними пори розміром 50-150 мкм [16], а деякі автори віддають перевагу крупним порам - 565 мкм [20]. Приведені дані свідчать про необхідність продовження досліджень щодо оптимізації розмірів пор та шорсткості поверхні покриттів, а також методів одержання такої структури. Останнім часом з'явилися роботи пов'язані з розробкою градієнтної структури пористості поверхні покриття по товщині. Шари покриття, що прилягають до металу, виготовляють щільними, міцно зв'язаними з імплантатом, а зовнішній шар створюють пористим [23]. Проте і при розробці такого типу покриттів спостерігаються суперечні дані щодо вираженості їх остеоінтеграційних якостей. Так, підвищення остеокондуктивних якостей та появу остеоіндукції КФ покриття зафіксували А.В.Карлов та спів.[8] при нанесенні шлікерним методом текстурованого пористого (100 – 250 мкм) КФ покриття на титанову поверхню із підложкою із тонкого шару аналогічного за складом покриття, нанесеного електрхімічним методом. Динамометричні показники видалення таких імплантатів були у 2-3 рази вищими за показники зразків без покриття [6]. Автори відмічають стимулюючу дію створеного покриття на мінералізацію кісткової тканини при переломах.

На відміну від приведеного, у дослідженнях О.В. Бейдик [2] не було зафіксовано підвищення остеоінтеграції навколо композитного покриття на титані з підложкою із корундової кераміки. Аналізували титанові зразки з різними за складом покриттями – три види: абразивний порошок із корундової кераміки; суміш титану та ГА (у відношенні 20 % і 80 %) з додатком чистого гідроксилапатиту – для збільшення пористості поверхні; чистий титан та ГА з використанням бар'єрного шару із корунду. Підвищення остеоінтеграції спостерігалось при застосуванні імплантатів із багат шаровим покриттям, котре містить у своєму складі ГА як у суміші з титаном, так і чистий гідроксилапатит. Переважним, за площею новоутвореної кісткової тканини, було застосування чистого пористого ГА без проміжного корундового шару. Використання бар'єрного шару із корунду (між шаром порошкового титану та ГА) підвищувало міцність зчеплення ГА з титаном, проте обмежувало глибину проростання кісткової тканини, що й зумовлювало зменшення остеоінтеграційних якостей. Одержані дані ще раз підтверджують, що на медико-біологічні ефекти покриттів впливає як склад покриття, так і структура його поверхні.

Структура покриття. Покращення властивостей КФ покриттів на титан деякі дослідники пов'язують зі створенням наноструктурних форм гідроксилапатиту чи трикальційфосфату [5]. Проте було встановлено,

що КФ покриття, виконані із наноструктурного ГА (синтетичний чи біологічний), незалежно від способу виготовлення, слабо сприяють росту кісткової тканини при використанні тесту ектопічного остеогенезу. Значно підвищувались (на 82,5 %) показники ектопічного кісткоутворення при електронній обробці наноструктурного покриття. Автори пов'язують такі зміни з тим, що електронна обробка поверхні наноструктурного ГА призводила до зміни енергії поверхні покриття, підвищення гідрофобності поверхні та модифікації елементного складу.

Важливим при розробці керамічних покриттів на металеві імплантати є зміцнення самого покриття, бо ГА хоча і є загальновідомим матеріалом для покриття на титан, проте його адгезія до титану характеризується незначною міцністю, що не забезпечує довго тривалість покриття. Тому розробки спрямовуються на створення покриттів із нових керамік та їх композитів, на удосконалення технології їх нанесення.

Покриття із нової кераміки складу (CaTiSiO_5) було досліджено у порівнянні із гідроксилапатитним покриттям аналогічної товщини (0,5-1 мкм) та шорсткості (0,38 мкм) на предмет хімічної стабільності та сили адгезії до підложки (за спеціальними тестами) [64]. Новий тип покриття не чинив цитотоксичної дії, а приведені характеристики були вищими при порівнянні із ГА.

Перспективним для подальшого використання у якості біоматеріалу вбачаються алмазоподібні вуглецеві покриття, котрі одержують хімічним розкладом вуглеводів у вакуумі або електродуговим напиленням [12]. Вуглецева субстанція у покритті знаходиться у аморфному стані, а за електричними та електрохімічними властивостями займає проміжне місце між абсолютним діелектриком (алмазом) і провідником (графітом). Сполучення високої твердості, зносостійкості, мінімального коефіцієнта тертя та відносно високої пластичності характеризує дане покриття. Вказані властивості дозволяють використовувати його на фіксуючі засоби для остеосинтезу [11, 17]. Проте шкода, що автори не представили даних щодо остеоінтеграційних якостей створених покриттів.

На остеоінтеграційні якості покриттів, перебудову кістки в ділянці імплантації та міцність покриття впливає і *технологія їх нанесення* [36]. При дослідженні в культурі остеогенних клітин людини зразків титану із ГА покриттям нанесеним електрохімічним методом, вакуумним напиленням та шлікерним методом було встановлено, що клітини прикріплялись до зразків із різним покриттям і ділились. Проте найвищі показники проліферативної активності були зафіксовані на зразках із покриттям, нанесеним електрохімічним методом (sol-gel). Саме для цих зразків були високими і такі показники, як – рівень лужної фосфатази та остеокальцину.

У даному огляді ми не торкаємось проблеми міцності та довго тривалості покриттів. Це дуже актуальна, значуща та не вирішена до теперішнього часу проблема. Саме з невіршеністю цієї проблеми пов'язані ускладнення, котрі відмічають дослідники у відділений період після використання імплантатів із КФ чи іншим покриттям [25, 44, 48].

Підвищити цей показник вдалося при застосуванні нових технологій нанесення ГА покриття [3]. Автори застосували напилення на титан полігональних частинок титану з розміром частинок і пор між ними 300 мкм з додатковим нанесенням поверхневого шару ГА. Міцність зчеплення ГА покриття з основою становить 50-60 МПа ($500-600 \text{ kg/cm}^2$) при випробуванні на зсув та 25-30 МПа при випробуванні на

відрив, що значно перевищує показники існуючих покриттів. В експериментах на кроликах автори довели, що саме покриття, створене за даною технологією, забезпечувало (при порівнянні з іншими покриттями) виражену вторинну фіксацію за рахунок вrostання кісткової тканини у пори імплантата.

Вли в на остеоінтеграцію 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 у біологічному середовищі тонкої захисної плівки із окислів [14, 28, 46]. Штучні оксидні покриття, одержані електрохімічним методом, товщі за природні окисні плівки, що дозволяє суттєво знизити електрохімічну (корозійну) активність титанових виробів [13]. Автори встановили, що наявність покриття на титановому сплаві ВТ-16, створеного шляхом анодної оксидації, зсуває в ділянку позитивних значень на 200-300 мВ його потенціал корозії у фізіологічному розчині. Це свідчить про підвищення термодинамічної стійкості покриття. Оксидні покриття одержані шляхом анодної оксидації мають аморфну форму, а при використанні 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 супроводжується раннім формуванням та більшими площами кісткової тканини навколо імплантатів при порівнянні з титаном без покриття [51]. Покращення остеоінтеграційних якостей титану при нанесенні оксидних покриттів супроводжується і підвищенням міцності зрощення кістки з такими імплантатами. При введенні у нижню щелепу собак титанових гвинтів та циліндричних імплантатів з різними поверхнями (покриття із двоокису титану та шліфувана поверхня) досліджували обертаючий момент видалення цих зразків із щелепи через 12 тижнів після операції [22]. Було встановлено, що для видалення імплантатів, покритих двоокисом титану, була необхідна вірогідно більша сила обертаючого моменту, ніж для видалення імплантатів із шліфованою поверхнею. Електронно-мікроскопічні дослідження продемонстрували значну нерегулярність поверхні, покритої оксидною плівкою, у порівнянні з механічно обробленою гладкою поверхнею зразків.

Покращення остеоінтеграційних якостей титанових імплантатів із оксидним покриттям спостерігалось при створенні пор у покритті [53]. Аппозиційне формування кістки на поверхні імплантатів із пористим оксидним покриттям було відмічено при дослідженні структури поверхні покриття після видалення імплантатів із щелепи людини через 9 місяців після операції. Новоутворені кісткові трабекули спостерігались як безпосередньо на поверхні імплантатів, так і в порах оксидного покриття, навіть у найменших - з діаметром < 2 мкм. Наявність кісткової тканини у порах оксидного покриття сприяло 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. [24] вважають, що оптимальна товщина оксидної плівки становить 110-200 мкм. При дослідженні в експерименті на кроликах титанових зразків з оксидною плівкою вказаної товщини та глибиною пор 70 мкм спостерігалась виражена остеоінтеграція імплантатів. При цьому автори довели, що імплантати з оксидною плівкою вказаної товщини характеризуються висо-

кою механічною резистентністю та формують міцне з'єднання із кісткою.

Виразена остеоінтеграція була відмічена і при нанесенні на титан оксидної плівки меншої товщини (120-150 мкм) [54]. При дослідженні титанових пластинок (вилучених із організму 3-х пацієнтів через 12-15 років) із оксидною плівкою вказаної товщини автори встановили, що впродовж даного терміну покриття чинить протекторну дію хімічному та фізичному впливу організму. На титанових пластинках виявлялась кісткова тканина, а у сполучній зоні (безпосередньо на поверхні імплантатів) відмічені іони кальцію та фосфору. Концентрація вказаних іонів була вищою на поверхні пластин, що знаходились в організмі людини більший термін.

Дослідження в культурі остеогенних клітин з титановими зразками, оброблених механічним способом 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 із оксидною плівкою. А найвищі показники відмічені на зразках з товщиною оксидної плівки 106-180 мкм. [38]. Саме на таких зразках були найвищими показники включення [^3H] – тимідину та експресії клітинами остеокальцину.

Інші дослідники, а саме – R.Thull R. [58], N.Velich et al. [60, 61] – приймають за доцільне використання більш товстих оксидних плівок, бо стверджують, що тонкі оксидні плівки мають незначну міцність і швидко руйнуються в організмі, що може призводити з часом до послаблення фіксації таких імплантатів. Високі остеоінтеграційні якості оксидних покриттів товщиною 200 мкм були доведені при дослідженні поверхні титанових пластинок із вказаним покриттям, вилучених із кістки людини через 3 роки [60]. На поверхні таких пластинок виявлялись катіони вуглецю, кальцію та фосфору. Автор припускає можливість безпосередньої біологічної взаємодії між кістковою тканиною та титаном із оксидним покриттям. Нанесення на товсті (200 мкм) оксидні плівки додаткового покриття, як стверджують окремі автори, покращує їх остеоінтеграційні та міцнісні характеристики [27].

Позитивною якістю оксидного покриття на титані є його *протизапальна дія* [56]. Ця властивість оксидованого титану пов'язана з тим, що у середовищі із оксидом титану під впливом денного чи ультрафіолетового світла утворюються вільні електрони та електронні вакансії (у фізиці напівпровідників такі вакансії називаються діркою). Вони є хімічно надзвичайно активними - здатними утворювати потужні окислювальні радикали кисню та гідроксильної групи (ОН- та О- радикали), котрі можуть окислювати будь-які органічні сполуки та пригнічувати життєздатність різних мікроорганізмів. Зменшення клітин запалення при імплантації щуром під шкіру зразків титану із покриттям із оксидної плівки встановив за допомогою гістологічних досліджень S. Rossi et al. [47].

Групою дослідників нашого інституту сумісно з фахівцями Харківського Фізико-технічного інституту проводяться розробки (підтримані Грантом Євросоюзу # 4321), котрі спрямовані на модифікацію поверхні титану за рахунок нанесення оксидного покриття анодно-іскровим методом із включенням у плівку іонів хрому та молібдену [9]. Це надає покриттю не тільки твердості та зносостійкості, але і збільшує кількість вільних електронів та їх вакансій, що обумовлює підвищення антибактеріальних якостей. У якості джерела каталізу (замість ультрафіолетового світла) було використано рентгеновське випромінювання (режим рентгенологічного обстеження людини). Це дозволило ре-

гулювати прояви антибактеріальної дії розробленого покриття на фіксаторі (чи імплантаті), тобто активізувати її у необхідний для даного пацієнта час (при виникненні запалення чи інфекції у ділянці їх розташування). Проведені бактеріологічні дослідження показали, що при внесенні зразків титану із розробленим покриттям у культуру *St.aureus* навколо зразків спостерігається затримка росту мікроорганізмів. Цитотоксичної дії на культивовані остеогенні клітини титанові зразки із розробленим антибактеріальним покриттям не спостерігалось. Одержані попередні позитивні результати щодо високих остеоінтеграційних якостей покриттів, при виконанні експериментів на тваринах в умовах імплантації зразків у кістку. Це надає оптимістичного прогнозу розвитку цього напрямку.

Біологічно-активні – остеоіндуктивні покриття. Останнім часом активізувались розробки покриттів на титанову поверхню із біологічного матеріалу – компонентів кісткового матриксу, біологічно активних речовин [16, 40, 42, 49], культивованих клітин [15]. Автори вбачають значні перспективи таких покриттів саме у підвищенні остеоінтеграційних та остеоіндуктивних якостей титанових імплантатів.

Формування кісткової тканини на поверхні та у порках Ti-6Al-4V були відмічені через 28 днів після їх імплантації у м'язи спини мишей [52]. Зразки титанового сплаву були насичені кістковим морфогенетичним білком людини. На імплантатах без морфогенетичного білка кісткоутворення не було зафіксовано.

Підвищення остеоінтеграційних якостей імплантатів та механічних характеристик ділянки зрощення кістки з імплантатами при нанесенні на пористий титан poly-D,L-lactide з кістковим морфогенетичним білком-2 (BMP-2) було зафіксовано G. Schmidmaier (2002) в експерименті на щурах на 28 добу після перелому [50]. Автори відмічали менші площі хондроду у регенераті та ранню його мінералізацію при порівнянні з контролем. Сформований регенерат характеризувався високими міцнісними якостями відносно контрольних зразків. Прискорення формування мінералізованого регенерату у ділянці перелому та менші площі хрящової тканини у регенераті були зафіксовані при використанні у якості покриття на титанові пластинки при змодельованому переломі стегнової кістки щурів біорозчинного полімеру (poly-D,L-lactide) з комбінацією ростових факторів - трансформуючий фактор росту-бета-1 (TGF) із інсуліноподібним фактором росту-1(IGF) у відношенні (1% : 5%) [62]. При нанесенні аналогічного (приведеному вище) за складом і співвідношенням ростових факторів покриття на зразки із Ti-6Al-4V, котрі були імплантовані у кортикальну кістку собакам, A.Lamberg встановив, що площа новоутвореної кісткової тканини навколо зразків із покриттям через 4 тижні була у 2,5 разів більшою при порівнянні з контрольними зразками [32]. Вірогідно вищою (до 110%) була і міцність зрощення кістки з імплантатом.

Порівняльне дослідження дрібнопористих титанових зразків, імплантованих у стегнову кістку овець, було проведено при нанесенні покриттів із органічних компонентів міжклітинного матриксу: колагену I типу та суміші колагену I типу із хондротинсульфатом у порівнянні з титановими зразками із ГА покриттям та без покриття [43]. Через 2 та 6 тижнів після імплантації новоутворення кісткової тканини було відмічено навколо всіх зразків. Проте найбільші площі були зафіксовані навколо зразків із покриттям із суміші колагену та хондротинсульфату, а найменші - навколо зразків без покриття. Відмічена значна активність макрофагів та остеобластів поблизу ГА покриття, а навколо зразків

із покриттям макромолекулами матриксу на всі терміни спостерігались активні остеобласти. Для надання остеоіндуктивних якостей покриттям на титані та його сплавах дослідники використовують також демінералізований кістковий матрикс, компоненти міжклітинного матриксу кістки – колагени III типу та різновиди глікозаміногліканів, а також остеогенні клітини. Такі компоненти наносять на модифіковану (шорстку) поверхню титану або у пористий шар КФ керамік, нанесених на титан [14, 15, 16, 40, 43].

Висновок. Аналіз та узагальнення результатів досліджень викладених у літературних джерелах стосовно покращення остеointegraційних якостей титанових імплантатів та фіксуючих пристроїв для ортопедії та травматології свідчить про те, що до теперіш-

нього 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, остеїндукція і, як результат, вираженістю остеointegraції. Розуміння механізмів впливу на остеointegraцію складу покриття, особливостей його структури, топографії поверхні, пористості, технології нанесення покриття на якість фіксації дозволить спрямовувати технологічні розробки у необхідному напрямку – забезпечення високих остеointegraційних властивостей покриттів на титанові імплантати і фіксатори та довготривалої стабільної фіксації.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Антонов Е.Н. Пленки биоктивной керамики. / Е.Н. Антонов, В.Н. Баграташвили, В.К. Попов [и др.] // Перспективные материалы. – 1996. - №3. – С. 49-60.
2. Бейдик О.В. Экспериментальное исследование процессов остеointegrации имплантатов для наружного чрескостного остеосинтеза с различными биокмпозиционными покрытиями / О.В. Бейдик, К.Г. Бутковский, В.Н. Лясников [и др.] // Гений ортопедии. – 2002. - № 4. – С. 80 – 88.
3. Гайко Г.В. Пористе титанове та титан-гідроксіапатитне покриття для безцементного ендопротеза кульшового суглоба (експериментальне дослідження) / Г.В. Гайко, В.М. Підгасцький // Ортопедія, травматологія і протезування, 2008. - №4. - С.47-54.
4. Калита В.И. Физика и химия формирования биоинертных и биоактивных поверхностей на имплантатах. Обзор / В.И.Калита // Физика и химия обработки материалов. – 2000. - №5. - С.28-45.
5. Карлов А.В. Биологическая активность наноструктурных кальцийфосфатных покрытий и ее модификация посредством электронного облучения / А.В. Карлов, И.А. Хлусов, Д. Дронов, Г. Розенман // гений ортопедии. – 2007. - № 4. – С. 76 – 82.
6. Карлов А.В. Биомеханическое поведение в кости титановых имплантатов с модифицированной поверхностью [Текст] / А.В. Карлов, И.А. Хлусов, А.В. Хохлов // Гений ортопедии. – 2001. - № 3. С. 57-63.
7. Карлов А.В. Зависимость процессов репаративного остеогенеза от поверхностных свойств имплантатов для остеосинтеза / А.В. Карлов, И.А. Хлусов // Гений ортопедии. – 2003. – № 3. – С. 46 – 51.
8. 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 [и др.] // Гений ортопедии. – 1999. – № 4. – С. 28 – 33.
9. Малишкіна С.В. Дослідження in vitro біосумісності нових антибактеріальних покриттів для ортопедичних імплантатів / С.В. Малишкіна, В.А. Білоус, І.В. Вишнякова, О.В. Шевцова // Збірник наукових праць XV з'їзду ортопедів-травматологів України. - 2010. - С. 34.
10. Пахалюк В.И. Биологические реакции на частицы износа, образующиеся в традиционных и альтернативных парах трения при тотальном замещении тазобедренного сустава [Текст] / В.И. Пахалюк, М.И. Калинин, Г.Д. Олиниченко // Ортопед, травматол. — 2003. — №4. — С. 162-169.
11. Севидова Е.К. Трибологические характеристики материалов в медицинских парах трения [Текст] / Е.К. Севидова, В.И. Кононенко // Вісник національного транспортного університету. — К., НТУ, 2006. — Вип. 12. — С.40-44.
12. Филиппенко В.А. О рациональности использования покрытий на биоинженерных объектах / В.А.Филиппенко, Е.К. Севидова, И.И. Степанова [и др.] // Ортопедия, травматологи и протезирование, 2008.- №4.- С.98-111.
13. Aduya N. Corrosion in titanium dental implants: literature review / N. Aduya, M. Alam, T. Ravindranath, A. Mubeen, B. Saluja // The Journal of Indian Prosthodontic Society. – 2005. – Vol. 5. - № 3. – P. 126 – 131.
14. 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.
15. DeBruijn J. D. Bone Induction by Implants Coated with Cultured Osteogenic Bone Marrow Cells / J. D. DeBruijn, I. Van Den Brink, S. Mendes, R. Dekker et. al. // Adv. Dent. Res. – 1999. - № 13. - V. 74. - P. 74-81.
16. Douglas T. Fibrils of different collagen types containing immobilized proteoglycans (PGs) as coatings: characterisation and influence on osteoblast behavior / T. Douglas, U. Hempel, C. Mietrach [et al] // Biomol Eng. – 2007. – Vol. 24. - № 5. – P. 455 – 458.
17. Evans A.C. Diamond like carbon applied to bioengineering materials / A.C. Evans, I. Franks, P.I. Revell // Surface and Coating Technology. — 1991. — N47. — P.662-667.
18. Gabbi C. Osteogenesis and bone integration: the effect of new titanium surface treatments / C.Gabbi, A.Cacchioli, F. Ravanetti [et al] // Ann. Fac. Medic. Vet. Di Parma. – 2005. –Vol. XXV. – P. 307 -318.
19. Garcia A. Effect of surface reaction stage on fibronectin-mediated adhesion of osteoblast-like cells to bioactive glass / A. Garcia, P. Ducheyne, D. Boettiger // J.Biomed.Mater.Res. -1998. -Vol.40,N.1. - P.48-56.
20. Gauthier O. Macroporous biphasic calcium phosphape ceramics: influence of macropore diametre and macroporosity percentage on bone ingrowth / O. Gauthier, J.M. Boulter, E. Aguado // Biomaterials. – 1998. – Vol. 19. - № 1-3. - P. 133-139.
21. Geesink R.G.T. Hydroxyapatite coatings in orthopaedic surgery / R.G.T. Geesink, M.T. Manley // New York. - 1993. - 319p.
22. Gofredsen K. Histomorphometric and removal torque analysis for TiO2-blasted titanium implants. An experimental study on dogs / K. Gofredsen, L. Nimb, E. Hjørtting-Hansen [et al] // Clin Oral Implants Res. – 1992. – Vol. 3. - № 2. – P. 77-84.
23. Graded hydroxyapatite coating for bone implantante // Amer.Ceram.Soc.Bull. – 1995. – Vol.74. - № 2. - P. 20.
24. Hall J. Stimulation of directed bone growth on oxidized titanium implants by macroscopic grooves: an in vivo study / J. Hall, P. Miranda-Burgos, L. Sennerby // Clin Implant Dent relat res. – 2005. – Vol. 7. – Suppl. 1. – P. 76 – 82.
25. Hamadouche M. Hydroxyapatite-coated versus grit-Masted femoral stems. A prospective randomized study using ebra-fga / M. Hamadouche, J. Witvoet. R. Porcher, A. Meunier et. al. // J. Bone Joint Surg. – 2001. - V. 83-B. - P. 979-987.
26. Hench L.L. The challenge of orthopaedic materials / L.L. Hench //Current Orthop. -2000. -№14. -P.7-15.
27. Imam M.A. Titanium alloys as implant materials / M.A. Imam, A.C. Fraker // ISTM 0-8031-2010-9, American Society for testing materials, Ann Harbor, USA. – 1996. – P. 3 – 16.
28. Ishaug-Riley S.L. Three-dimensional culture of rat calvarial osteoblasts in porous biodegradable polymers / S.L. Ishaug-Riley, G.M. Crane-Kruger, M.J. Yaszemski, A.G.Mikos // Biomaterials. – 1998. – Vol. 19. - № 15. – P. 1405-1412.
29. Jacobs J.J. Corrosion of metal orthopaedic implants / J.J. Jacobs, J.L. Gilbert, R.M. Urbani // J Bone Joint Surg Am. – 1988. – Vol. 80. – P. 268 – 282.
30. Juehennec J. Histomorphometric analysis of the osseointegration of different implants surfaces in the femoral epiphyses of rabbit / J. Juehennec, E. Goyenville, M. Lopez-Heredia [et al] // Clin oral implant res. – 2008. –Vol. 19. - № 11. – P. 1103 – 1110.
31. Kokubo T. Development of bioactive materials based on surface chemistry / T. Kokubo, T. Matsushita, H. Takadama, T. Kizuki // Journal of the European Ceramic Society.- 2009.- Vol. 29. - № 7.- P. 1267-1274.
32. Lamberg A. Locally delivered TGF-β1 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.
33. **Lintner F.** Histology of tissue adjacent to an HAC-coated femoral prosthesis. A case report / F. Lintner, G. Böhm, R. Scholz // *J Bone Joint Surg Br.* - 1994. - Vol. 76. - № 5. - P. 824 - 830.
34. **Lopez-Sastre A.** Coating titanium implants with bioglass and with hydroxyapatite / A. Lopez-Sastre, J.M. Gonzalo-Orden, J.A.R. Altonaga [et al] // *Intern. Orthop.* - 1998. - Vol. 22, № 6. - P.380-383.
35. **Maloney W.J.** Human macrophage response to retrieved titanium alloy particles in vitro / W.J. Maloney, R.E. James, R.L. Smith // *Clinical Orthopaedics.* - 1996. - Vol. 322. - P. 268-278.
36. **Massaro C.** Surface and biological evaluation of hydroxyapatite-based coatings on titanium deposited by different techniques / C. Massaro, M. A. Baker, F. Cosentino, P. A. Ramires, S. Klose, E. Milella // *J. Biomed Mater Res* - 2001. - V. 58. - P. 651-657.
37. **Moronia A.** Histomorphometry of hydroxyapatite coated and uncoated porous titanium bone implants / A. Moronia, V.L. Caja, E.L. Egger [et al] // *Biomaterials.* - 1994. - Vol. 15. - № 11. - P. 926 - 930.
38. **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 [et al] // *Clinical Oral Implants Research.* - 2009. - Vol. 12. - P. 515 - 525.
39. **Nakada H.** Early tissue response to modified implant surface using back scattered imaging / H. Nakada, T. Sakae, R.Z. LeGeros [et al] // *Implant Dent.* - 2007. - Vol. 16. - № 3. - P. 281-289.
40. **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.
41. **Ramires P.A.** The influence of titania/hydroxyapatite composite coating on in vitro osteoblasts behaviour / P.A. Ramires, A.M. Romio, F. Cosentino, E. Milella // *Biomaterials.* - 2001. - Vol.22. - P.1467-1474.
42. **Rammelt S.** Coating of titanium implants with collagen, RGD-peptide and chondroitin sulfate / S. Rammelt, T. Illert, S. Bierbaum [et al] // *Biomaterials.* - 2006. - Vol. 27. - P. 5561-5571.
43. **Rammelt S.** In vivo effects of coating loaded and unloaded Ti implants with collagen, chondroitin sulfate, and hydroxyapatite in the sheep tibia / S. Rammelt, C. Heck, R. Bernhardt [et al] // *Orthopaedic Research Society.* - 2007. - Vol. 25. - № 8. - P. 1052-1061.
44. **Reikeras O.** Failure of HA coating on a gritblasted acetabular cup / Reikeras O., Gunderson R. B. // *Acta Orthop Scand* - 2002. - № 1. - V. 73. - P. 104-108.
45. **Ribeiro F.V.** Effect of aluminum oxide-blasted implant surface on the bone healing around implants in rats submitted to continuous administration of selective cyclooxygenase-2 inhibitors / F.V. Ribeiro, F.H. Nociti, E.A. Sallum, Casati MZ. // *Int J Oral Maxillofac Implants.* - 2009. - Vol. 24. - № 2. P. 226-233.
46. **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 [et al] // *J Periodontol.* - 2003. - Vol. 74. - № 10. - P. 1483 - 1490.
47. **Rossi S.** Formation of peri-implant soft-tissue attachment on sol-gel-derived TiO₂-coated titanium implants / S. Rossi, T. Tirri, N. Moritz [et al] // *Implant-Host Interface in vivo.* - 2005.
48. **Sanden B.** Hydroxyapatite coating improves fixation of pedicle screws. A clinical study / B. Sanden, C. Olerud, M. Petren-Mallmin, S. Larsson // *J. Bone Joint Surg.* - 2002. - V. 84-B. - P. 387-391.
49. **Santin M.** Calcium-binding phospholipids as a coating material for implant osteointegration / M. Santin, W. Rhys-Williams, J. O'Reilly [et al] // *J. R. Soc. Interface.* - 2006. - Vol. 3. - P. 277-281.
50. **Schmidmaier G.** Bone morphogenetic protein-2 coating of titanium implants increases biomechanical strength and accelerates bone remodeling in fracture treatment: a biomechanical and histological study in rats / G. Schmidmaier, B. Wildemann, F. Cromme, F. Kandziora, NP. Haas, M. Raschke // *Bone Jun* - 2002. - № 6. - V.30. P. 816-822.
51. **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 [et al] // *Clin Implant Dent relat res.* - 2005. - Vol. 7. - Suppl.1. - P. 36 - 43.
52. **Simon Z.** Heterotopic bone formation around sintered porous-surfaced TJ-6Al-4V implants coated with native bone morphogenetic proteins. / Z. Simon, DA Deporter, RM Pilliar, CM Clokie // *Implant Dent* - 2006. - № 3. - V. 15. - P. 265-274.
53. **Spoerke E.D.** A bioactive titanium foam scaffold for bone repair / E.D. Spoerke, N.G. Murray, H. Li [et al] // *Acta Biomater.* - 2005. - Vol. 1. - № 5. - P. 523-533.
54. **Suba C.** Surface analysis methods of biomaterials used in oral surgery: literature review / C. Suba, N. Velich, C. Turi, // *J Craniofac Surg.* - 2005. - Vol. 16. - № 1. - P. 31 - 36.
55. **Suzuki O.** Bone formation on synthetic precursors of hydroxyapatite / O. Suzuki, N. Nakamura, G. Miyasaka [et al.] // *J. Exp. Med.* - 1991. - Vol. 164, N.1. - P.37-50.
56. **Suzuki R.** Reactive oxygen species inhibited by titanium oxide coatings / R. Suzuki, J. Muyo, J. McKittrick, J.A. Frangos // *J Biomed Mater Res.* - 2003. - Vol.66-A. - P. 396 - 402.
57. **Takemodo M.** Osteoinductive porous titanium implants: Effect of sodium removal by dilute HCl treatment / M. Takemodo, S. Fujibayashi, M. Neo [et al] // *Biomaterials.* - 2006. - Vol. 27, № 13. - P. 2682-2691.
58. **Thull R.** Werkstoffkundliche Oberflächeneigenschaften knochenimplantierbarer Biomaterialien / R. Thull // *Jahrbuch für orale Implantologie.* - 1994. - P. 55-69.
59. **Trentani L.** Evaluation of the TiMo₁₂Zr₆Fe₂ alloy for orthopaedic implants: in vitro biocompatibility study by using primary human fibroblasts and osteoblasts / L. Trentani, F. Pelillo, F.C. Pavesi [et al] // *Biomaterials.* - 2002. - Vol. 23. - P. 2863 - 2869.
60. **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 // *J Craniofac Surg.* - 2006. - Vol. 17. - № 6. - P. 1144 - 1149.
61. **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.
62. **Wildemann B.** Local delivery of growth factors from coated titanium plates increases osteotomy healing in rats / B. Wildemann, P. Bamdad, Ch. Holmer, N.P. Haas et. al. // *Bone.* - 2004. - V. 34. - P. 862-868.
63. **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.* - 2007.
64. **Wu C.** Novel sphenic coatings on Ti-6Al-4V for orthopedic implants using sol-gel method / C. Wu, Y. Ramaswamy, D. Gale [et al] // *Acta Biomater.* - 2007.
65. **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 [et al] // *Implant Dent.* - 2007. - Vol. 16. - № 3. - P. 290 - 296.

Шимон В.М., Малишкіна С.В., Дедух Н.В. Покриття на титанові імплантати і остеоінтеграція // Український медичний альманах. - 2010. - Том 13, № 5. - С. 239-244.

В роботі представлені узагальнені результати досліджень викладених у літературних джерелах та власних розробок щодо впливу покриттів, нанесених на титанові імплантати, на вираженість їх остеоінтеграції.

Ключові слова: покриття, титанові імплантати, фіксатори, остеоінтеграція

Шимон В.М., Малишкіна С.В., Дедух Н.В. Покриття на титановые имплантаты и остеоинтеграция // Украинский медицинский альманах. - 2010. - Том 13, № 5. - С. 239-244.

В работе представлены обобщенные данные результатов исследований изложенных в литературных источниках и собственных разработок относительно влияния покрытий, нанесенных на титановые имплантаты, на остеоинтеграцию.

Ключевые слова: покрытия, титановые имплантаты, фиксаторы, остеоинтеграция

Shimon V.M., Malyskina S.V., Deduch N.V. The coating on titanium implants and osteointegration // Украинский медицинский альманах. - 2010. - Том 13, № 5. - С. 239-244.

The article contains the materials of investigation presented at the literature and own investigation of the authors, connection with describe of different coating on titanium implants and their osteointegration.

Key words: coating, titanium implants, fixators, osteointegration

Надійшла 24.09.2010 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін