

Биомеханическая и микротомографическая оценка эффективности остеоинтеграции титановых резьбовых имплантов с одно- и бислойными биокерамическими покрытиями

Аннотация

Исследованы резьбовые импланты с биоактивными покрытиями: стандартные титановые винты, модифицированные одно- и бислойными покрытиями на основе фосфатов кальция и апатаза. Эффективность остеоинтеграции оценивалась с использованием метода биомеханических испытаний в эксперименте на модельных животных, а также средствами микрокомпьютерной томографии (микро-КТ). В результате показано, что нанесенные покрытия не только стимулировали рост костной ткани, но и увеличивали значения критического момента кручения (до $\approx 3,8...6,3$ Н·см), при котором происходил отказ импланта.

Введение

В настоящее время механизм остеоинтеграции металлических имплантов в организме реципиента до конца не прояснен [1], [2]. При этом выделяют две основные группы влияющих факторов. Первая связана с биологическими аспектами. Вторая же группа обуславливает влияние различных инженерных факторов при изготовлении имплантов [3]. Среди возможных методов повышения остеоинтеграции можно рассмотреть принудительное создание шероховатости на поверхности, формирование пористого рельефа и др. [3], [4]. На наш взгляд, более перспективным методом является нанесение на поверхность титановых имплантов специальных биоактивных керамических покрытий [5]-[7]. Согласно [8], доминирующим методом оценки остеоинтеграции является гистоморфологический анализ [9], [10]. В дополнение к нему применяется оценка объемной плотности костной ткани средствами микро-КТ [10]. Первый и второй методы являются качественными. Для анализа применения биосовместимых покрытий эти методы необходимо дополнять количественными данными, например на основе биомеханических испытаний [11]. Одним из их вариантов является метод выкручивания [12], [13]. Однако данных о биомеханической оценке эффективности различных покрытий в литературе достаточно мало, и имеются в первую очередь результаты испытаний изделий без покрытий.

Материалы и методы

В качестве импланта были использованы стандартные хирургические винты из титана «Grade 4» длиной 11 мм с резьбой Sp1,2x0,7 длиной 7 мм (ООО «Конмет», Россия). Поверхность данных винтов модифицировалась двумя способами. Однослойное кальций-фосфатное покрытие наносилось детонационным напылением, а бислойное покрытие создавалось так: сначала методом микродугового оксидирования (МДО) формировалось пористое оксидное покрытие [14]. Оно в дальнейшем также запылялось фосфатами кальция при помощи детонации [9], [15]-[17]. В качестве исходного сырья был использован коммерческий гидроксиапатит ГАп (99,0 %) с дисперсностью частиц $d_p \leq 50$ мкм производства ООО «Битека» (Россия). Поверхность исходных винтов была предварительно подвергнута пескоструйной обработке изготовителем.

Для проведения экспериментального исследования использовались самцы крыс линии «Wistar» массой 250...350 г возрастом от 2 до 4 месяцев. Имплантация проводилась (см. рис. 1а) через наружно-боковой разрез в колено (моделирование остеоинтеграции в губчатой ткани) и срединную часть бедра (моделирование остеоинтеграции в кортикальной кости). В противоположную конечность животного по такой же схеме имплантировались контрольные винты без покрытий. Исследования были проведены на ограниченной выборке животных (8 особей).

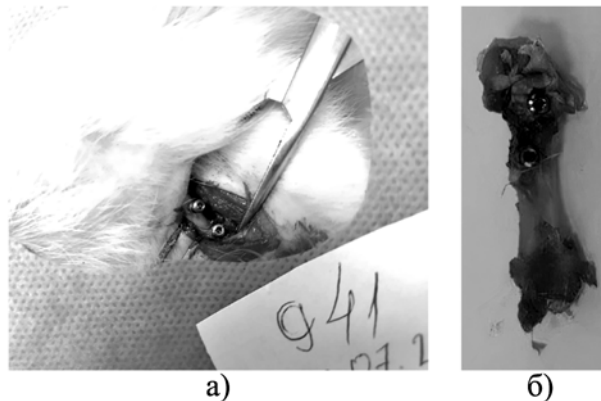


Рис. 1. Фотографии хирургического разреза (а) лапы животного с имплантами, а также аутопсийного материала (б)

Механические испытания остеоинтеграции имплантатов, интегрированных в образец костной ткани подопытного животного (см. рис. 1б), выполнялись на электромеханической универсальной испытательной машине LFM-50 («Walter+Bai Ag», Швейцария). Перед испытаниями в цилиндрический патрон траверсы была установлена специальная ось вращения (см. рис. 2) с четырехгранной головкой 1. За счет жесткого сопряжения паза винта 2 и оси 1 образец костной ткани 3 размещался в испытательной ячейке 4 в подвешенном состоянии и при помощи углового перемещения упирался одним из своих концов в стенку ограничителя углового перемещения. Жесткой пространственной фиксации образца не проводилось из-за того, что в таком случае необходимо строго задавать вертикальное движение траверсы. В исследованиях реализована схема с «парящим образцом». Угловое перемещение составляло $40...45^\circ$ при скорости вращения $5^\circ/\text{с}$. Датчик нагружения 5 регистрировал зависимость возникающего момента от угла. Динамика остеоинтеграции дополнительно оценивалась методом микро-КТ. Исследование было выполнено на микротомографе «SkyScan 1178» («Bruker BioSpin», Германия). Визуализация и 3D-реконструкция производились в программном обеспечении «VSG Avizo» («Thermo Fisher Scientific», США). Оценка плотности костно-хрящевого регенерата по Хаусфильду была проведена на границе «кость/имплант» при помощи программного обеспечения «SkyScan CTan» («Bruker BioSpin», Германия) без учета плотности металлического импланта на 30-е, 60-е и 90-е сутки после имплантации.

Результаты и обсуждение

Как было показано нами ранее [9], [14], [16], использованные в работе методы создания биоактивных покрытий позволяют наносить достаточно толстые слои (с толщиной Ca-P ≈ 100 мкм). Состав таких покрытий определяется нали-

нием только биосовместимых фаз (ГАп, различные фазы трикальцийфосфата, а также анатаз). Кристалличность покрытия была $\approx 23\%$ при размере кристаллита $\approx 22,2$ нм. Гистоморфологические исследования указанных покрытий свидетельствовали о стимулировании хондрогенного остеогенеза в области контакта импланта с костью [9]. При этом можно отметить, что другие газотермические методы (и прежде всего плазменное напыление [18]) по сравнению с детонацией характеризуются большими тепловыми потоками в покрытие, что приводит к образованию нежелательных соединений (СаО). Как было отмечено выше, опубликованных данных о биомеханических испытаниях образцов с покрытиями практически нет. Поэтому в настоящий момент предоставить сравнение с другими авторами затруднительно.

На рис. 3 представлены полученные зависимости изменения момента кручения от угла поворота для титановых имплантов с однослойным Са-Р и бислойным $\text{TiO}_2/\text{Са-Р}$ покрытиями. Для губчатой кости на исследованной выборке воспроизводимость результатов не была достигнута, поэтому представленные ниже данные приведены для имплантов в кортикальной кости. На первой стадии, соответствующей движению кости до упора, регистрировался сигнал, соответствующий фактически статистическому шуму датчика. Далее, после контакта с губками зажима, происходил достаточно резкий рост момента до критических значений T_{max} . В случае нанесения покрытий имплант отказывал при больших углах поворота ($\Delta\varphi = 15\dots 25^\circ$), чем в случае винтов без покрытий, для которых $\Delta\varphi = 5\dots 15^\circ$. В данной точке происходит разруше-

ние контакта на интерфейсе «кость/имплант» и отказ изделия. Далее происходит снижение момента. Постепенный характер снижения момента, а не резкий до $\approx 0^\circ$ обусловлен наличием в резьбовом отверстии мелких конкрементов костной ткани, металлических фрагментов и др. Важно отметить, что нанесение покрытий приводило к увеличению (с $T_{\text{max}} = 3,0 \pm 1,8$ Н·см) значений критического момента в 1,5...4,5 раза. При этом большие значения ($T_{\text{max}} = 6,3 \pm 1,3$ Н·см) наблюдались в случае бислойного покрытия. Для однослойного Са-Р покрытия значения момента были $T_{\text{max}} = 4,0 \pm 1,0$ Н·см. В табл. 1 приведены данные о критических моментах.

Метод микро-КТ демонстрирует, что основные эффекты становятся заметными на сроке 60 суток после имплантации. Сравнение особенностей интерфейса «кость/имплант» показывает, что плотность тканей, как правило, выше вокруг образцов с покрытиями. В табл. 1 приведены рассчитанные на их основе данные: процентное массовое содержание костной X_b и хрящевой X_c тканей. Показано, что исследуемые кальций-фосфатные покрытия стимулировали остеоинтеграцию имплантов за счет увеличения содержания костной ткани. При этом более перспективными с этой точки зрения могут оказаться бислойные ($\text{TiO}_2/\text{Са-Р}$) покрытия, для которых обнаружено максимальное значение X_b (до $\approx 95\%$). Содержание хрящевой ткани в этом случае также было несколько больше (до $\approx 10,8\%$). Отметим также, что полученные данные свидетельствуют о большей эффективности остеоинтеграции в случае нанесенных покрытий по сравнению с имплантами с шероховатыми поверхностями без покрытий (контрольные винты).

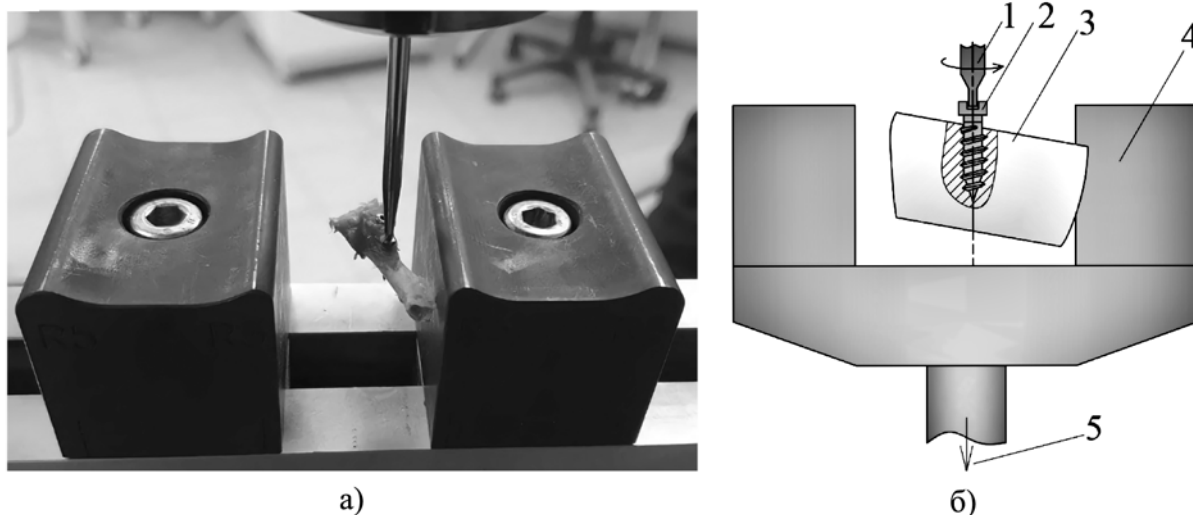


Рис. 2. Фотография образца в ячейке испытательной машины (а) и схема проведения испытания (б): 1 – ось; 2 – имплант; 3 – образец костной ткани; 4 – ограничитель углового перемещения; 5 – к датчику нагружения

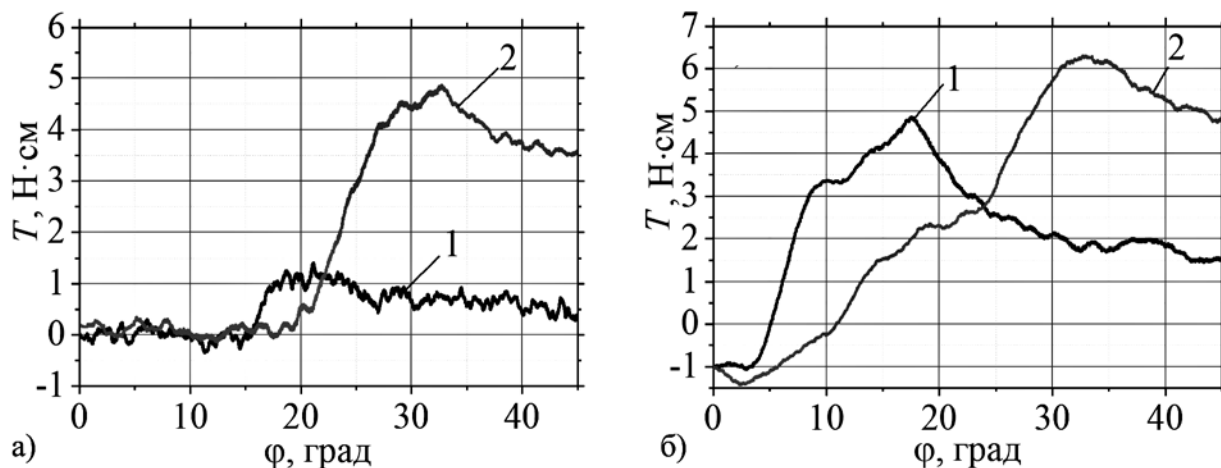


Рис. 3. Характерные кривые нагружения имплантов при выкручивании титановых имплантов: с Са-Р покрытием (а) и с $\text{TiO}_2/\text{Са-Р}$ покрытием: 1 – контроль; 2 – эксперимент

Полученные данные являются основой для уточнения особенностей остеоинтеграции металлических резьбовых имплантов с биоактивными керамическими покрытиями. Они позволяют получить количественные данные на основании *in vivo* испытаний.

Таблица 1

Количественные характеристики эффективности остеоинтеграции титановых имплантов с различными покрытиями (60 сутки после имплантации)

	Без покрытия	Однослойное Са-Р покрытие	Бислойное TiO ₂ /Са-Р покрытие
T _{max} , Н·см	3,0 ± 1,8	4,0 ± 1,0	6,3 ± 1,3
X _д , %	45,3 ± 19,3	81,2 ± 4,3	56,1 ± 38,8
X _с , %	31,4 ± 7,2	7,6 ± 2,2	10,8 ± 6,5

Заключение

Получены количественные данные об эффективности остеоинтеграции стандартных титановых винтов, модифицированных одно- и бислойными покрытиями. Продemonстрировано, что нанесенные покрытия в 1,5...4,5 раза увеличивали значения критического момента кручения, при котором нарушается целостность интерфейса «кость/имплант». При помощи микро-КТ показано, что при нанесении покрытий формирование костной ткани происходило на сроке от 60 суток. Представленные данные являются основой для уточнения картины процессов остеоинтеграции данного типа имплантов с биоактивными покрытиями.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-79-10190). Представленные результаты получены с использованием уникальной научной установки «Луч-М» МГТУ им. Н.Э. Баумана.

Список литературы:

1. Isaacson B.M., Jeyapalina S. Osseointegration: A review of the fundamentals for assuring cementless skeletal fixation // Orthopedic Research and Reviews. 2014. Vol. 6. PP. 55-65.
2. Spriano S., Yamaguchi S., Baino F., Ferraris S. A critical review of multifunctional titanium surfaces: New frontiers for improving osseointegration and host response, avoiding bacteria contamination // Acta Biomaterialia. 2018. Vol. 79. PP. 1-22.
3. Liu Y., Rath B., Tingart M., Eschweiler J. Role of implants surface modification in osseointegration: A systematic review // J. Biomed. Mater. Res. 2020. Vol. 108A. № 3. PP. 470-484.
4. Biomedical Materials / R. Narayan (Ed.). – Springer: New York, 2009. 589 p.
5. Biological and Biomedical Coatings Handbook. Processing and Characterization / S. Zhang (Ed.). – Boca Raton: CRC Press, 2011. 520 p.
6. Кононович Н.А., Стогов М.В., Попков А.В., Горбач Е.Н., Киреева Е.А., Тушина Н.В., Попков Д.А. Кинетика высвобождения кальция и фосфата с поверхности имплантатов в зависимости от способа нанесения покрытия // Медицинская техника. 2019. № 3. С. 29-31.
7. Лясников В.Н., Лясникова А.В., Пивоваров А.В., Антонов И.Н., Папшев В.А. Исследование структуры биокерамических покрытий, полученных плазменным напылением гидроксиапатита синтетического и биологического происхождения // Медицинская техника. 2011. № 4. С. 5-14.
8. López-Valverde N., López-Valverde A., Aragonés J.M., de Sousa B.M., Rodrigues M.J., Ramirez J.M. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Calcium-Phosphate Coating on the Osseointegration of Titanium Implants // Materials. 2021. Vol. 14. № 11. 3015 p.

9. Skriabin A.S., Tsygankov P.A., Vesnin V.R., Parshin B.A., Zaitsev V.V., Lukina Yu.S. Physicochemical Properties and Osseointegration of Titanium Implants with Bioactive Calcium Phosphate Coatings Produced by Detonation Spraying // Inorg. Mater. 2022. Vol. 58. № 1. PP. 71-77.
10. He T., Cao C., Xu Z., Li G., Cao H., Liu X., Zhang C., Dong Y. A comparison of micro-CT and histomorphometry for evaluation of osseointegration of PEO-coated titanium implants in a rat model // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Art. 16270.
11. Swami V., Vijayaraghavan V. Current trends to measure implant stability // J. Indian Prosthodont. Soc. 2016. Vol. 16. № 2. PP. 124-130.
12. Cho S.A., Park K.T. The removal torque of titanium screw inserted in rabbit tibia treated by dual acid etching // Biomaterials. 2003. Vol. 24. № 20. PP. 3611-3617.
13. Simeone S.G., Rios M., Simonpietri J. Reverse torque of 30 Ncm applied to dental implants as test for osseointegration – A human observational study // Int. J. Implant. Dent. 2016. Vol. 2. Art. 26.
14. Tsygankov P.A., Skriabin A.S., Krikorov A.A., Chelmodeev R.I., Vesnin V.R., Parada-Becerra F.F. Formation of a combined bioceramics layer on titanium implants // J. Phys. Conf. Ser. 2019. Vol. 1386. № 1. Art. 012011.
15. Klui N.I., Choryi V.S., Zatovsky I.V., Tsabiy L.I., Buryanov A.A., Protsenko V.V., Temchenko V.P., Skryshesky V.A., Glasmacher B., Gryshkov O. Properties of gas detonation ceramic coatings and their effect on the osseointegration of titanium implants for bone defect replacement // Ceram. Int. 2021. Vol. 47. № 18. PP. 25425-25439.
16. Tsygankov P.A., Skriabin A.S., Telekh V.D., Loktionov E. Yu., Chelmodeev R. Yu. Interaction between Dusty Shock Waves and Three-Dimensional Scaffolds of Carbon Nanocomposites upon the Deposition of Biocompatible Coatings // Bull. Russ. Acad. Sci.: Phys. 2018. Vol. 82. № 4. PP. 380-385.
17. Rakhadilov B., Baizhanov D. Creation of bioceramic coatings on the surface of ti-6al-4v alloy by plasma electrolytic oxidation followed by gas detonation spraying // Coating. 2021. Vol. 11. № 12. Art. 1433.
18. Калита В.И., Комлев Д.И., Радюк А.А., Комлев В.С., Шамрай В.Ф., Сироткин В.П., Федотов А.Ю. Зависимость фазового состава фосфатных плазменных покрытий от температуры подложки и гидротермической обработки // Неорганические материалы. 2021. Т. 57. № 6. С. 627-631.

Андрей Станиславович Скрябин,
канд. техн. наук, доцент,
кафедра «Теплофизика»,
Алексей Валерьевич Шакуров,
канд. техн. наук, доцент, зав. отделом,
отдел ЭМ 3.1,
Ростислав Игоревич Челмодеев,
ст. преподаватель,
кафедра «Теплофизика»,
Николай Свиридович Гаврюшенко,
д-р техн. наук, ст. научный сотрудник,
Юлия Сергеевна Лукина,
канд. техн. наук, научный сотрудник,
отдел ЭМ 3.1,
Владимир Романович Веснин,
инженер,
кафедра «Теплофизика»,
ФГБОУ ВО «МГТУ им. Н.Э. Баумана»,
г. Москва,
e-mail: terra107@yandex.ru