

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Давыдова Татьяна Рифовна

**Применение на костных титановых конструкций с наноструктурированным
покрытием в комплексном лечении пациентов с переломами нижней
челюсти (экспериментально-клиническое исследование)**

14.01.14 – Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Иванов Сергей Юрьевич

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1.Исторический обзор способов фиксации костей нижней челюсти при переломах.....	10
1.2.Биохимические взаимодействия металлоконструкций с окружающими тканями.....	16
1.3.Осложнения при использовании легированных титановых сплавов в хирургической практике.....	17
1.4.Современные исследования и направления для повышения эффективности применения титановых конструкций.....	19
1.5. Диоксид титана и методика получения диоксида титана методом атомно-слоевого осаждения, как форма модификации поверхности на костных фиксаторов.....	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	25
2.1.Экспериментальные методы исследования.....	25
2.1.1.Лабораторные методы морфологического исследования на костных титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями.....	25
2.1.2. Материалы и методы исследования биологических свойств титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями <i>in vitro</i>	34
2.1.3.Экспериментальные методы исследования остеointegrативных биологических свойств титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями <i>in vivo</i>	40
2.2.Материалы и методы клинического исследования.....	42
2.2.1.Общая характеристика больных с переломами нижней челюсти.....	42
2.2.2.Лабораторные методы исследования.....	45
2.2.3.Лучевые методы исследования.....	45
2.2.4.Методы оперативного лечения.....	45
2.3.Методы статистической обработки.....	46

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ЭКСПЕРЕМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТЕЙ ТИТАНОВЫХ КОНСТРУКЦИЙ С НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМ ПОКРЫТИЕМ.....	47
3.1.Результаты лабораторного морфологического исследования на костных титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями.....	47
3.2.Результаты исследования биологических свойств титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями <i>in vitro</i>	54
3.3.Результаты изучения особенностей остеointегративных биологических свойств титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями в эксперименте <i>in vivo</i>	63
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТИТАНОВЫХ ПЛАСТИН С ПОКРЫТИЕМ АНАТАЗ.....	67
4.1.Результаты лечения больных с переломами нижней челюсти традиционным способом с использованием на костных титановых пластин без покрытия.....	68
4.2. Результаты лечения больных с переломами нижней челюсти с использованием на костных титановых пластин с покрытием из диоксида титана структуры анатаз.....	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	81
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	92

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем в челюстно-лицевой хирургии остаются травматические повреждения костей лицевого скелета (Самуткина М.Г., 2013; Байриков И.М., 2013). В мирное время переломы костей лицевого скелета встречаются достаточно часто и составляют 3%-8% от общего количества переломов костей скелета [5,12,74]. Такие особенности, как отсутствие защиты нижней челюсти другими костями лицевого скелета, ее выдвинутое положение, дугообразная форма и подвижность являются причиной того, что более 50% переломов костей лицевого скелета приходится на нижнюю челюсть. У взрослых пациентов среди переломов костей лицевого скелета переломы нижней челюсти составляют 70-85% (Петров Ю.В., 2012; Байриков И.М., 2013; Sawatari Y., 2010; Kokemueller H., 2012).

Согласно аналитическому обзору Воробьева А.А. и коллег, в РФ переломы нижней челюсти чаще возникают вследствие межличностного насилия (13 - 63,03 %), дорожно-транспортных происшествий (ДТП) (2,72-56 %), несчастных случаев (24 %), бытовой травмы (26,21 %). Вследствие большей физической активности среди травмированных отмечается преобладание мужчин (81,2%), по сравнению с женщинами (18,7%). Переломы нижней челюсти чаще встречаются у мужчин (59,4-90,5 %) трудоспособного возраста (от 16 до 59 лет). Пациенты с переломами нижней челюсти в 40,4% случаев нуждаются в хирургическом лечении. Все вышеперечисленное указывает на экономическую, социальную и медицинскую значимость решения проблемы комплексного лечения переломов нижней челюсти [4,16].

В настоящее время в клинической практике получил достаточное распространение и широко применяется остеосинтез нижней челюсти с использованием различных систем на костных пластин из монолитного титана. Пластины, винты и другие фиксаторы из титана обладают сочетанием хороших прочностных характеристик и биоинертности. При обычных условиях на поверхности титана в результате окисления появляется тонкая пленка аморфного диоксида титана, обладающая биоинертными свойствами. Но существуют различные кристаллические модификации

диоксида титана. Анатаз - кристаллическая структура диоксида титана, обладающая биоактивными свойствами (Алехин А.П. и Маркеев А.М., 2015).

Костная ткань имеет очень высокий потенциал регенерации. Вновь сформированная костная ткань после созревания обладает теми же механическими и биологическими характеристиками, как и окружающая кость (Marsell и Einhorn, 2011). Проведенные исследования позволяют высказать предположение, что наноструктурированное биоактивное покрытие - октаэдрическая форма диоксида титана анатаз, способствует адгезии фибробластов, синтезу специфических белков и факторов роста, что в итоге позволяет стимулировать процессы остеогенеза и костной регенерации (Алехин А.П., Маркеев А.М., Гудкова С.А., Тетюхин Д.В., Козлов Е.Н., 2015).

Цель исследования

Экспериментально-клиническое обоснование применения на костных титановых конструкциях с наноструктурированным покрытием для повышения эффективности лечения пациентов с переломами нижней челюсти.

Задачи исследования

1. В лаборатории провести морфологическое исследование титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями.
2. Провести изучение биологических свойств титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями *in vitro*.
3. В эксперименте *in vivo* провести сравнительный анализ гистоморфологических изменений костной ткани, возникающих при применении титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями.
4. Обосновать клиническое использование на костных титановых конструкциях с наноструктурированным покрытием диоксида титана структуры анатаз для остеосинтеза.
5. Внедрить в клиническую практику и оценить эффективность применения на костных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием при проведении остеосинтеза у пациентов с переломами нижней челюсти.

Научная новизна

1. Доказано отсутствие цитотоксического воздействия на костных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз.

2. Изучены особенности репаративной регенерации костной ткани при использовании титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями.

3. Обосновано использование на костных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз для остеосинтеза в клинике.

Практическая значимость исследования

При изучении титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями в лабораторных экспериментах получены данные об отсутствии цитотоксичности, наличии фибро- и остеointегративных свойств на костных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз. Выше перечисленные положительные результаты изучения фиброинтегративных и остеointегративных свойств на костных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз позволили успешно применить их в клинической практике при лечении пациентов с переломами нижней челюсти. В клиническую практику внедрено применение на костных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием при проведении остеосинтеза у пациентов с переломами нижней челюсти.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Экспериментальные исследования показали отсутствие цитотоксического воздействия титановых конструкций с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз.

2. Экспериментально-морфологические исследования зоны контакта титановых конструкций с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз и костной ткани свидетельствуют о высоком интеграционном потенциале поверхности, превалировании процессов остеиндукции и остеорегенерации.

3. Применение пластин из титана с наноструктурированным биологически активным покрытием как средство фиксации костных отломков способствует первичному сращению перелома с возможностью ранней функциональной нагрузки.

Внедрение в практику

Разработанные методы комплексного лечения больных с переломами нижней челюсти с использованием при проведении остеосинтеза пластин из титана с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз внедрены в лечебный процесс отделения челюстно-лицевой хирургии УКБ №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Научно-практические положения диссертации используются в лекционном курсе, практических и семинарских занятиях со студентами, клиническими ординаторами на кафедре челюстно-лицевой хирургии имени академика Н.Н.Бажанова Института стоматологии имени Е.В.Боровского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены на:

VI Всероссийской научно-практической Конференции с Международным участием «Остеосинтез лицевого черепа». Москва - 20-21 октября 2016.

XXXV Всероссийской научно-практической Конференции СтАР «Актуальные проблемы стоматологии». Москва - 18-19 апреля 2016.

Симпозиуме «Современные подходы, тенденции и достижения при лечении пациентов с травматическими повреждениями лица и шеи» в рамках XLI Всероссийской научно-практической Конференции СтАР «Актуальные проблемы стоматологии». Москва - 22 апреля 2019.

VII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи. Москва-28-31 мая 2020.

Апробация диссертации проведена 26.02.2020 года на заседании кафедры челюстно-лицевой хирургии имени академика Н.Н.Бажанова Института стоматологии имени Е.В.Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации

По материалам исследования опубликовано 4 печатные работы в 4 журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 3 в литературной базе Scopus, получено 2 патента на полезную модель.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует формуле специальности: 14.01.14 – Стоматология. Стоматология - это область науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза основных стоматологических заболеваний, разработкой методов их профилактики, диагностики и лечения. Одной из областей исследований в стоматологии является изучение проблем хирургической стоматологии с разработкой методов диагностики и лечения заболеваний челюстно-лицевой области.

Структура диссертации

Диссертация написана на 103 страницах компьютерного текста. Диссертация состоит из четырех глав, введения, обзора литературы, лабораторных экспериментальных и собственных клинических исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Иллюстрирована 53 рисунками, фотографиями и рентгеновскими снимками, 4 таблицами. Библиография содержит 107 источников, из них 53- отечественных, 54 - зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

По классификации Тимофеева А.А., в повседневной практике все переломы нижней челюсти классифицируются: по локализации, по характеру перелома, по направлению щели перелома.

По локализации:

А) - односторонние; - двусторонние;

Б) - одиночные; - двойные; - множественные;

В) - переломы тела челюсти (открытые, т.е. в пределах зубного ряда):

а) срединные (в области резцов);

б) ментальные (в области клыка и премоляров);

в) в области моляров;

г) в области угла челюсти (открытые и закрытые).

Г) - переломы в области ветви челюсти (закрытые):

а) мышцелкового отростка (- основания; - шейки; - головки);

б) венечного отростка;

в) собственно ветви (продольные или поперечные).

По характеру перелома:

А) - полные; - неполные (субпериостальные);

Б) - без смещения отломков; - со смещением отломков;

В) - линейный; - оскольчатый; - комбинированный;

Г) - изолированные; - сочетанные (с черепно-мозговыми повреждениями, ранением мягких тканей, повреждением других костей).

В зависимости от направления щели перелома:

А) - щель перелома проходит перпендикулярно к продольной или горизонтальной оси тела челюсти;

- щель перелома проходит под острым углом (косая линия) к продольной или горизонтальной оси тела челюсти;

- щель перелома проходит параллельно к горизонтальной оси тела челюсти

(переломы в области собственно ветви, мышелкового и венечного отростков нижней челюсти);

Б) - линия перелома проходит симметрично на наружной и внутренней компактной пластинках челюсти;

- линия перелома проходит несимметрично на наружной и внутренней компактной пластинках челюсти;

В) - с наличием зуба в щели перелома (в щели перелома находится весь корень зуба или его пришеечная, или верхушечная часть);

-при отсутствии зуба в щели перелома [48].

1.1. Исторический обзор способов фиксации костей нижней челюсти при переломах

О первых попытках лечения переломов нижней челюсти можно узнать из письменных источников Древнего Египта. Простые переломы челюсти обрабатывались повязками, пропитанными медом и яичным белком, в то время как раны обрабатывались «свежим мясом». Возможно при данном методе в ткани могли доставляться ферменты и тромбопластины без большого количества патогенных бактерий [58]. Дальнейшее развитие лечение переломов нижней челюсти получило в Древней Греции. Гиппократ разработал технику вправления вывиха, которая все еще носит его имя, и преподавал методы иммобилизации переломов нижней челюсти. Место перелома фиксировалось золотыми или льняными нитями, обвязанными вокруг соседних зубов [102]. В эпоху Средневековья и Возрождения из-за влияния церкви на медицину разработка новых методов шла очень медленно и в основном пользовались античными способами лечения [55]. Новые методы лечения переломов появились в 18 веке. В 1743 году Bunon предложил использование резной слоновой кости в качестве зубной шины, что могло значительно улучшить фиксацию фрагментов нижней челюсти [60]. В 1779 году Chopartand и Desault описали простую стоматологическую шину, по существу представлявшую из себя небольшую «железную полоску», которая зажималась до нижней границы нижней

челюсти внешним винтовым устройством [62]. В XIX веке была разработана проволочная лигатурная шина (Hammond, 1871). Создавалась «каменная модель» зубов на основе исправленного отпечатка, а затем на основе модели изготавливался каркас из металлической проволоки, который при фиксации к зубам пациента лигатурами возвращал сломанные фрагменты в правильное положение. Принципы этого метода используются и настоящее время [77].

Современная травматология началась с разработки остеосинтеза, который стал важным шагом вперед и в челюстно-лицевой хирургии. Около 100 лет назад Lane осуществил первый остеосинтез, однако дальнейшее развитие остеосинтеза было затруднено до тех пор, пока проблема биосовместимости и предотвращения воспаления не была решена [86]. Только в 1943 году Bigelow описал винты и стержни из виталлиума (сплав кобальта, хрома и молибдена) для остеосинтеза при переломах нижней челюсти [56]. В конце 1960-ых годов, когда Luhr и Perren описали конические или сферические головки винтов и отверстия для сжатия, конгруэнтные по форме, остеосинтез был окончательно принят для лечения переломов лицевых костей [88]. Champy and Lodde в начале 1970-х годов применяли этот «принцип полосы натяжения» (также называемый принцип Шампи) к нижней челюсти в математических и клинических исследованиях [61]. Остеосинтез с применением мини-пластин впервые был произведен в 1973 году (Michelet) и усовершенствован в 1975 (Champy and Lodde) [92]. Spiessl внедрил в 1974 лаг-винтовую технологию. Эти винты имели резьбу на дистальном конце и гладкий хвостовик на проксимальном конце, который допускал сжатие сегментов между внешним и внутренним компонентами [61]. В течение следующих двух десятилетий было описано большое количество модификаций пластин, которые составили основу современного остеосинтеза. Например, в последнее время Ellis провел обширную работу над некомпрессионными монокортикальными пластинами для переломов нижней челюсти, особенно суставных отростков и углов нижней челюсти [67]. Сегодня доступны многие системы: от тяжелых компрессионных пластин для реконструкции нижней челюсти, до низкопрофильных пластин для фиксации костей средней зоны

лица. Толщина пластин колеблется от 0,5 до 3,0 мм, и они изготавливаются из нержавеющей стали, титана и других металлов.

Несмотря на это, достаточно распространенным методом остеосинтеза нижней челюсти остается использование костного шва. Преимущества метода заключаются в дешевизне, доступности, простоте и универсальности [25]. Недостаток метода заключается в невозможности жесткой и стабильной фиксации отломков в правильном анатомическом положении на время консолидации. Противопоказания для применения костного шва: мелкооскольчатые и косые переломы нижней челюсти, переломы с дефектом костной ткани, так как в результате сближения отломков возникает уменьшение размеров и деформация челюсти [25].

Для проведения остеосинтеза при переломах нижней челюсти используются и компрессионно-дистракционные устройства. При этом методе для активации остеогенеза создается кратковременная компрессия двух свежих костных раневых поверхностей, а затем остеогенез длительно поддерживается на высоком уровне за счет длительной медленной дистракции костной мозоли до образования регенерата необходимой величины. Показанием к оперативному вмешательству является степень выраженности дефекта нижней челюсти независимо от возраста пациента [41]. Согласно А.Сафонову, преимущество компрессионно-дистракционного остеосинтеза заключается в меньшей, по сравнению с аутокостной трансплантацией, травматичностью и длительностью операции. В итоге получается органотипичный костный регенерат. В 80% случаев применение этого метода дает положительные результаты, регенерат может достигнуть длины 18-35 мм [46]. Недостатками метода и сложностями при применении являются необходимость точного планирования вектора и величины дистракции, длительное время лечения и необходимость удаления компрессионно-дистракционного устройства [74].

Реконструктивные пластины представляют собой жесткие пластины, которые устанавливаются вдоль нижней границы нижней челюсти. В настоящее время они часто используются для фиксации костных трансплантатов к нижней челюсти с целью устранения дефекта нижней челюсти, стабилизации оставшихся сегментов. [71]. Реконструктивная пластина обеспечивает «жесткую» фиксацию без стяжки

или компрессии. Ее использование возможно при многооскольчатых переломах, для создания стабильности в биомеханически сложных областях, таких как угол нижней челюсти, на истонченной нижней челюсти, где имеется тенденция к замедленной консолидации перелома [99]. В нескольких исследованиях сообщалось о различных осложнениях, связанных с использованием реконструктивных пластин, таких как воспаление, ослабление и поломка винтов, перелом пластин и неудовлетворительный лицевой контур [82]. Обнажение пластины представляет собой особую проблему, которая возникает в 20-48% случаев, особенно когда пациент прошел лучевую терапию, которая, как было показано, оказывает значительное влияние на регенерацию в области раны [82]. Несмотря на присущие недостатки и возможные осложнения, все еще используют преимущественно эти пластины в некоторых случаях. Например, если тяжелое общее состояние пациента ограничивает длительность времени операции для проведения микрохирургических анастомозов или сосудистая система не допускает микрососудистый анастомоз, то возможно установить реконструктивные пластины в качестве первого средства для стабилизации нижней челюсти и провести вторую реконструкцию через некоторое время.

Индивидуальные титановые конструкции включают индивидуальные пластины и эндопротезы нижней челюсти. Предоперационное планирование заключается в получении результатов компьютерной томографии с шагом не более 0,5 мм и построении компьютерной 3D-модели фрагмента нижней челюсти, основанной на автоматической обработке данных компьютерной томографии. При создании 3D-модели учитывается анатомия соседних образований и распределение жевательной нагрузки.

При планировании резекции нижней челюсти для правильного расчета параметров имплантата выполняются компьютерные математические модели. Путем разносторонней оценки параметров резецированной и здоровой части нижней челюсти получают объемные параметры эндопротеза или пластины. По построенной 3D-модели производится распечатка титанового имплантата на 3D - принтере. Результатом предоперационного планирования служит титановый эндопротез нижней челюсти (или части нижней челюсти), максимально приближенный по своей

анатомической форме к форме утраченного органа (или части органа) [26]. Такие индивидуальные имплантаты для нижней челюсти позволяют достичь стабильной фиксации отломков и сократить время операции за счет соответствия формы пластины индивидуальной форме нижней челюсти конкретного больного [43]. Это обеспечивает точную реконструкцию нижней челюсти, которая помогает сократить время операции и упрощает хирургическую процедуру [63]. Также преимущество индивидуальных имплантатов заключается в том, что они подвергаются значительно меньшим нагрузкам [73]. Очевидно, что несмотря на наличие некоторых недостатков обычных реконструктивных пластин, индивидуальные имплантаты значительно дороже в производстве и их изготовление занимает существенно большее время. Высокая стоимость индивидуальных имплантатов объясняется необходимостью их персонального моделирования и печати из дорогостоящего сырья путем использования энергозатратной технологии [47].

Однако, с точки зрения физиологии, использование ригидного титана имеет ряд недостатков. В ряде случаев вокруг имплантатов наблюдается локальный остеопороз. Различный модуль упругости титана и собственных тканей приводит к биомеханическому конфликту [50]. Титановый имплантат «разбивает» близлежащую костную ткань, с которой контактирует. Решением данной задачи может явиться использование комбинированного эндопротеза из ригидного титана и металлотрикотажной сетки из титановой нити («титанового шелка»). Данный эндопротез состоит из ригидной цельнометаллической части из титана и вспомогательного устройства (спейсера), имеющего форму рукава диаметром 8-15 мм, связанного из металлотрикотажной сетки. Спейсер может быть, как однослойным, так и многослойным. Назначением спейсера является формирование пористого слоя, способствующего биологической интеграции и создание зоны крепления для мягких тканей и шовного материала [51]. Показанием для использования данной комбинированной конструкции является тотальное и субтотальное замещение нижней челюсти, что применимо для крайне сложных переломов, когда эндопротезирование нижней челюсти становится предпочтительнее остеосинтеза.

Относительно недавно биорезорбируемые пластины и винты стали использоваться для фиксации переломов нижней челюсти с хорошими результатами [93]. Количество сторонников применения конструкций из биodeградируемых материалов увеличивается [65, 81]. Объяснением этому служит отсутствие необходимости повторной операции по удалению имплантата, что особенно актуально для достижений косметического эффекта, например, на лице и открытых участках тела, а также и в детской травматологии [64,69]. Отсутствие необходимости в повторной операции также влияет на экономическую составляющую процесса лечения, снижая затраты на дорогостоящие операции, уменьшая количество койко-дней [95]. Однако наряду с преимуществами, биodeградируемые конструкции имеют ряд недостатков. Одной из проблем, является остаточная полость (туннельная полость) и нерезорбированные остатки материала, приводящие к ослаблению кости. Оставшиеся туннели в костях после разрушения, являются областью для развития других патологических процессов. Непредсказуемость биологического перерождения биоматериалов показывает Mir Sadat-Ali, который описывает развитие фиброксантомы в туннельной полости после использования биodeградируемого материала на большеберцовой кости [100]. Поломки винтов отмечают и при использовании биodeградирующих конструкций в стоматологии, что в итоге приводит к неправильному срастанию оперированного сегмента, нарушению прикуса, дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, и резорбции кости в месте установки винтов [95]. Hong Bae Jeon отметил осложнения, связанные с отторжением биodeградируемых винтов у 6 из 234 пациентов. Отторгаемая масса содержала волокнистую ткань с желтой, зернистой, мутной жидкостью и остатками не полностью разложившейся биорассасывающейся пластины и шнеков. Гистологические данные показали выраженную реакцию на инородное тело [79].

Проблемой биodeградируемых материалов также является более низкая прочность, что создает ограничения их использования. Так, Hong Bae Jeon отмечает, что для достижения необходимых функциональных характеристик толщина биорезорбируемых пластин должна в среднем в 2-3 раза превышать толщину металлических

пластин [79]. Rishi K. отметил, что из 20 пластин и 68 винтов, было три случая поломки винта еще в момент установки полимерной конструкции. Наиболее частой поломкой винтов были поломки в области интерфейса головки и тела винта, при этом некоторые авторы наблюдали повторные переломы у своих пациентов [98].

Таким образом, прочностные показатели полимерных материалов в 2-3 раза уступают по прочности титановым металлоконструкциям, используемым для аналогичных практических задач, применение их сопровождается рядом осложнений, связанных со смещением костных отломков, повторными переломами костей, миграцией фрагментов биodeградирующих имплантатов, а также специфическими синдромами, связанными с оставшимися костными полостями (туннелями) и фрагментацией имплантатов.

В настоящее время остеосинтез с применением мини-пластин является довольно распространенным методом остеосинтеза. Данный метод отличается простотой и обеспечением жесткой фиксации, однако в ряде случаев способен вызывать значительные воспалительные осложнения [68].

1.2. Биохимические взаимодействия металлоконструкций с окружающими тканями

Положительные свойства титана, а именно, коррозионная стойкость в физиологических средах, небольшой удельный вес, простота в механической обработке позволяют широко использовать его при изготовлении металлических имплантатов [17,59]. Хрупкость титана устраняют добавлением в сплав таких металлов, как алюминий, ванадий, молибден, цирконий, ниобий. Преимущественно используется сплав ВТ6 (Ti6Al4V), с содержанием 6% алюминия и 4% ванадия [27,87,89]. Добавление этих металлов используются для повышения прочностных характеристик фиксаторов. Большинство на костных фиксаторов для лечения переломов нижней челюсти также изготовлено из титановых сплавов. Их характеристики соответствуют требованиям биологической и механической совместимости с окружающими тканями и действующими нагрузками [78,85].

Сплав Ti6Al4V считается относительно инертным. Но, по новым данным, с течением времени легирующие компоненты из металлоконструкций проникают в организм человека [8]. Ионы металлов диффундируют в прилегающие ткани, разносятся током крови по всему организму. Некоторые авторы указывают, что через 10-12 лет после имплантирования пластины, компонент сплава Ti6Al4V ванадий обнаруживается в волосах [8]. Ионы алюминия и ванадия обнаруживаются в легких, печени, почках, лимфатических узлах, а через некоторое время их содержание увеличивается в несколько раз [31,80,105]. По данным других исследований, отмечается увеличение уровня титана в сыворотке крови и моче. Выход ионов металлов из имплантата происходит из-за диффузного разрушения тонкой оксидной пленки, которая имеется на поверхности [100]. Выделение ионов алюминия и ванадия может вызывать развитие многочисленных неблагоприятных реакций в отдаленной перспективе. Проводятся исследования и поиск способов улучшения биологических и физико-химических свойств сплавов из титана.

1.3. Осложнения при использовании легированных титановых сплавов в хирургической практике

Негативные последствия для организма в следствии контакта и взаимодействия ткани с металлическим имплантатом получили название металлоза.

Металлоз - патологический процесс, развивающийся под влиянием металла, который накапливается преимущественно в соединительной ткани, окружающей имплантат. Металлоз проявляется дистрофическими, пролиферативными и рубцовыми изменениями [40]. Применение фиксаторов и инструментов из неоднородных металлов, нарушение целостности поверхности, нестабильность остеосинтеза приводят к возникновению коррозии, которая является причиной возникновения металлоза [52,75,76]. Согласно литературным данным, возникновение металлоза после остеосинтеза фиксаторами из нержавеющей стали достигает 25-52,2%. В перимплантатной зоне с наличием металлоза визуально можно обнаружить участки

плотной ткани чёрного цвета, а также изолированные тёмные вкрапления, располагающиеся в толще рубцовых тканей. При микроскопическом исследовании этих измененных тканей выявляется плотная волокнистая соединительная ткань с признаками гиалиноза, отложением металлических частиц [106]. До развития воспаления клиническое проявление металлоза малозаметно. Как правило, пациенты отмечают отечность или периодическое жжение в области расположения имплантата, часто не носящие критический характер. Тем не менее, когда создаются предпосылки, асептическое воспаления быстро может перейти в септическое.

Так, Расторгуевым Д.Е. (2015 г.) обнаружено, что обсеменение имплантатов выявляется в 62,8% исследований. Чаще флора представлена монокультурой с превалированием грамм-позитивных микроорганизмов (86,4%). При этом, в микробной флоре чаще всего находится *S. Epidermidis* (63,64%) и *E. coli* (9,09%). Следует отметить, что степень обсеменённости поверхности имплантатов зачастую не превышает «критическое число», что приводит к латентному течению. В итоге данного процесса, по мнению автора, развивается локальный воспалительный процесса, который заканчивается нагноением. Таким образом прослеживается патофизиологическая цепочка развития остеомиелита, начинающегося с металлоза, возникающего вокруг имплантата.

В пользу развития остеомиелита на фоне коррозии свидетельствуют данные представленные В.А.Козловым (2000 г.). Автор указывает, что одной из возможных причин развития остеомиелита после остеосинтеза является гальваническая коррозия металлоконструкций [29]. При этом видимая коррозия металла конструкции наблюдается в 18-25% случаев, а местные воспалительные реакции на фиксатор - в 11 % наблюдений. В то же время, начало заболевания может остаться незамеченным, потому что процесс протекает подостро (в виде слабых болевых ощущений, незначительного отёка). Сложно определить, являются ли здесь симптомы следствием травмы или уже начавшегося воспалительного процесса [29]. Горбонс (2013 г.) отмечает что из 2266 неосложнённых переломов нижней челюсти подвергнутых хирургической фиксации костных отломков отрицательные результаты получены

у 56 человек, что составляет 6,9%. Наиболее часто в 2,2% при этом наблюдался травматический остеомиелит [45].

1.4. Современные исследования и направления для повышения эффективности применения титановых конструкций

Наиболее распространенный подход к созданию дополнительной защиты от выхода ионов металла - это модификация поверхности имплантата с целью создания барьерного слоя между металлом и живыми тканями [28,83].

В медицине находят применение как активные, так и пассивные покрытия. Каждое направление преследует различные цели. Имплантаты с пассивными покрытиями могут находиться в организме в течение более длительного времени, и пациент имеет меньший риск развития осложнений, связанных с металлозом [32,35]. Данный факт также объясняется тем, что пассивация титана служит для предотвращения выделения ионов алюминия и ванадия из легированных сплавов титана. При этом данные покрытия используются на удаляемых металлоконструкциях для остеосинтеза [32]. С другой стороны, хорошо известно, что металлофиксаторы, вызывают активизацию резорбтивных процессов, что приводит к микроподвижности конструкции [9,11,14]. Для предотвращения данного явления используются активные остеогенные покрытия. Показанием к нанесению остеогенных покрытий служит использование их на материалах и конструкциях для эндопротезирования и в меньшей степени на пластинах и винтах для остеосинтеза [1,2,15].

Имеются и биологически активные покрытия. Считается, что среди активных покрытий наибольшей активностью обладает регуляторный белок BMP-2[10]. Этот белок, как и другие костные морфогенетические белки, играет важную роль в развитии костей и хрящей. Он участвует в пути передачи сигналов TGF- β и в взаимодействии с цитокиновым рецептором. Белок также участвует в дифференцировке кардиальных клеток и эпителиальных мезенхимальных переходах. Было продемонстрировано, что BMP-2 сильно индуцирует дифференцировку остеобластов в раз-

личных типах клеток [90]. Ряд исследований показал, что применение ВМР-2 существенно снизило риск осложнений (инфекций и необходимости повторного вмешательства) и существенно ускорило процесс заживления раны в большинстве случаев [72]. В качестве адьюванта к кости аллотрансплантата или в качестве замены удаленного аутоотрансплантата костные морфогенетические белки ВМР, по-видимому, улучшают скорость слияния после спинного артродеза как на животных моделях, так и на людях, при одновременном снижении заболеваемости донорского участка [103]. С другой стороны, в исследовании, опубликованном в 2011 году, отмечаются «сообщения о частых и иногда катастрофических осложнениях, связанных с использованием ВМР-2 в операциях спинального слияния», причем уровень риска намного превышает оценки, описанные в более ранних исследованиях.

Среди пассивных покрытий в основном присутствуют низкомолекулярные вещества: углерод, нитрид титана, оксид циркония, гафний, диоксид титана и другие [33,42,97]. Главные требования к таким покрытиям - сочетание биосовместимости с высокими адгезивными свойствами [42].

Гидроксиапатит - минерал из группы апатитов, основная минеральная составляющая костей и зубов. При нанесении такого покрытия на металл, можно получить объединение высоких механических свойств материала основы и биологических качеств покрытия. Свойства поверхности имплантата максимально приближены к свойствам костной ткани, что способствует интеграции имплантата с окружающей костью. Проведены ряд исследований по увеличению биосовместимости титана путем нанесения плазменных покрытий из гидроксиапатита. Многие исследования показывают клиническую эффективность применения гидроксиапатита. В частности, в исследовании Гринь А.А. и коллег (2010 г.) было показано, что применение данного покрытия не вызывает осложнений, характерных для аналогов без него [23].

Имплантаты из диоксида циркония используются достаточно давно и показали свою эффективность применения в стоматологии. В результате клинических исследований было выявлено, что имплантаты из циркония демонстрируют такие

биологические свойства, такие как хорошая остеоинтеграция и благоприятные реакции мягких тканей. Скорость остеоинтеграции такая же, если не лучше, как у титана [57]. Мета-анализ Andreiotelli также показал, что скорость остеоинтеграции имплантатов с покрытием из циркония сопоставима с таковой у титановых [54]. Применение керамики из диоксида циркония теоретически может стать хорошей альтернативой титановым сплавам, но главным ее недостатком служит отсутствие пластичности. [13].

Примером низкомолекулярных покрытий, которые получили широкую известность, являются пленки из алмазоподобного углерода [13,35]. Ограниченное применение этого материала связано с тем, что сложно получить равномерный слой покрытия, повторяющий геометрическую форму фиксатора; пленка растрескивается и отслаивается из-за наличия высоких внутренних напряжений; сложность и дороговизна оборудования.

1.5. Диоксид титана и методика получения диоксида титана методом атомно-слоевого осаждения для модификации поверхности костных фиксаторов

Интересным способом улучшения биологических свойств титановых имплантатов с одновременным предупреждением миграции ионов ванадия и алюминия в ткани организма является нанесение покрытия из диоксида титана [91, 44]. Следует отметить, что в естественном состоянии на поверхности титана всегда содержится тонкая оксидная плёнка толщиной 1-2 нм [3]. Однако, её небольшая толщина, возможные повреждения, разрывы, расслоение не позволяет считать её достаточной защитой в условиях агрессивной среды организма. В связи с этим многие авторы предлагают различные способы нанесения более прочной оксидной плёнки толщиной до 500 нм [3].

Диоксид титана представляет интерес ещё потому, что в различных условиях он может выступать как биологически активное покрытие, так и как инертное ве-

щество. В обычном состоянии диоксид титана пассивен и предупреждает взаимодействие титана с окружающей средой. Однако после обработки некоторыми типами излучений, например, ультрафиолетовое излучение, диоксид титана может проявлять бактерицидную активность [19]. Астахова А.С. (2009 г.) использовала нанодисперсный порошок диоксида титана в экспериментах на микроорганизмах для инактивации бактерии *E.coli* и *B.cereus*. При этом диоксид титана выступал в качестве фотокатализатора, работающего на фоне ультрафиолетового излучения [6].

Диоксид титана может быть нанесён многими способами: гальваническим, термическим, напылением, микродуговым оксидированием и так далее. От способа нанесения зависят его свойства. Свойства диоксида титана также зависят от его морфологии. Например, толстые пористые пленки, состоящие из нанотрубок этого вещества, а также пленки с текстурной поверхностью имеют назначение служить субстратом для остеоинтеграции.

Выделяют 3 типа покрытия на основе диоксида титана: оптический беспористый толщиной до 350 нм (тип I); пористый толщиной до нескольких микрометров (тип II); наноструктурированный - в виде нанотрубок и мезопористой структуры (тип III).

Наибольшей управляемости физическими и биологическими свойствами диоксида титана можно достичь методом атомно-слоевого осаждения (АСО). В основе метода лежит импульсная попеременная подача реагентов на обрабатываемый титан. Между импульсами подачи реагентов реактор продувается аргоном или в камере, где происходит нанесение очередного слоя создается вакуум. Обрабатывающие циклы многократно повторяются. В результате процесса происходит послойное формирование тонкой пленки, толщина которой управляется просто заданием числа повторений реакционных циклов. Циклы наслоения повторяются от 200 до 1200 [3]. В итоге поверхность имплантата покрывается равномерным слоем, повторяющим всю геометрию изделия. Диапазон толщины оксидного слоя составляет

10-60 нм. Данный слой полностью препятствует миграции ионов алюминия и ванадия в организм и предотвращает захват титаном молекул водорода, делающих его более хрупким.

И.П.Алехин и соавторы (2010 г.) считают, что ценность диоксида титана заключается в создании его активных форм. Взаимодействие между имплантатом и костной тканью представляет собой целый комплекс физиологических реакций, которые непосредственно зависят от особенностей морфологии поверхности имплантата и ее химического состава [20,21,37,38]. Для подготовки титана предлагается использовать создание рельефа путем пескоструйной обработки или воздействием на поверхность различными кислотами [3]. При этом, микрорельеф поверхности титана играет особую роль для остеоинтеграции. Поверхность титана должна быть гидрофильной. Биологической активностью обладает наиболее распространенная кристаллическая форма диоксида титана - анатаз. Широкий диапазон управления биологическими свойствами обеспечивается тем, что метод АСО позволяет обходить сложности, связанные с преодолением энергетических барьеров и получать регулярно построенные твердые вещества с высокой степенью стехиометрии и необходимой кристаллографией. При этом можно управлять толщиной каждого слоя нанесенного покрытия в диапазоне 0.5–1.0 нм. Биологическая активность модифицированных титановых поверхностей способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов, о чем свидетельствует увеличение активности щелочной фосфатазы в экспериментах с поверхностями, полученными методом АСО [34,36]. Стоит отметить, что наилучшие результаты были получены при комбинированной технологии: получении развитой рельефной поверхности и нанесении на нее диоксида титана методом АСО.

Несмотря на довольно широкое применение и изучение свойств различных материалов, используемых при остеосинтезе проблема остается актуальной. Проводятся активные научные исследования и поиск модификации поверхностей используемых металлоконструкций. В клинической практике известно много систем и модификаций пластин, которые составляют основу современного остеосинтеза, от са-

мых простых до современных, изготовленных из новых инновационных материалов. Для изготовления металлических конструкций в настоящее время преимущественно используются титановые сплавы, которые обладают свойствами биологической и механической совместимости с окружающими тканями, устойчивостью к действующим нагрузкам. Титановые сплавы, применяемые в медицинской практике, считаются относительно инертными, но выделение ионов металлов в окружающие ткани организма может вызывать развитие неблагоприятных реакций и осложнений в отдаленной перспективе, так называемое явление металлоза. Наиболее распространенный подход к созданию дополнительной защиты от выхода ионов металла - это воздействие на поверхность имплантата с целью создания барьерного слоя между металлом и тканями организма. Способом улучшения биологических свойств титановых имплантатов с одновременным предупреждением миграции ионов ванадия и алюминия в ткани организма является нанесение покрытия из диоксида титана. Взаимодействие между имплантатом и костной тканью представляет собой целый комплекс сложных физиологических реакций, которые зависят от морфологии поверхности имплантата и ее химического состава. Наноструктурированное биоактивное покрытие - октаэдрическая форма диоксида титана анатаз является многофункциональным и перспективным веществом для создания покрытия с управляемыми физическими и биологическими свойствами. Немаловажную роль в его использовании играет и то, что нанесение данного покрытия является доступным с точки зрения технологического обеспечения и может быть достигнуто разными способами, а ценность диоксида титана заключается в создании его активных форм, положительно влияющих на процессы остеогенеза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Экспериментальные методы исследования

2.1.1. Лабораторные методы морфологического исследования наконечных титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями

Подготовка титановых образцов для проведения эксперимента.

Исследовались титановые пластины толщиной 0,5 мм. Пластины имели разнообразную форму: прямая, С-образная, Т-образная, Х-образная, L-образная. Диаметр отверстий под винты составлял 1,5 мм. Покрытие пластин представлял нанесенный послойно диоксид титана структуры анатаз. Для проведения исследования были изготовлены аналогичные диски. Объектом исследований в настоящей работе явились образцы из титанового сплава Ti6Al4V в виде дисков диаметром 5 мм и толщиной 1 мм с различной обработкой поверхности:

1. Титановый медицинский сплав Ti6Al4V (ГОСТ 19807-91) с покрытием TiO₂-100A, полученный методом АСО, полированная поверхность;

2. Титановый медицинский сплав Ti6Al4V (ГОСТ 19807-91) с покрытием TiO₂-100A, полученный методом АСО, с поверхностью пескоструированной обработки;

3. Титановый медицинский сплав Ti6Al4V (ГОСТ 19807-91) без покрытия, полированная поверхность;

4. Титановый медицинский сплав Ti6AL4V (ГОСТ 19807-91) без покрытия, с поверхностью пескоструированной обработки (Рисунок. 1).

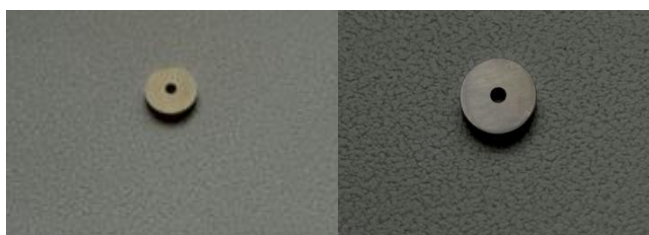


Рисунок 1-Титановые образцы

Подготовка поверхности подложек перед нанесением покрытий заключается в удалении механических загрязнений и слоя, загрязненного элементами внедрения (кислородом, водородом, азотом). При обезжиривании и обработке очищенной поверхности титана с помощью травильных растворов, в состав которых входят фосфорная кислота или фосфаты, улучшается адгезия покрытия к металлу, и происходит пассивация титана вследствие образования нерастворимых соединений, которые препятствуют проникновению кислорода в металл. На качество покрытий также влияет шероховатость и степень активации поверхности ионным травлением.

В целях очистки поверхности подложек от механических и органических загрязнений осуществлялась операция промывки.

I-я стадия промывки - предварительная, проводилась в ультразвуковой ванне смесью, состоящей из равных частей растворителей: ацетона, дихлорэтана и изопропилового спирта. Время промывки составляло 5 минут.

II-я стадия промывки - двойная промывка (по 5 минут) в изопропиловом спирте с использованием ультразвуковой установки УЗДН- 2Т.

Шлифовка титановых подложек осуществлялась на автоматической шлифовально-полировальной машине Struers Roto Pol-21 (Рисунок. 2) с использованием оксидной пасты (перекись водорода) и травителя (нашатырный спирт).



Рисунок 2 - Полировальная машина Struers Roto Pol-21

Развитый микрорельеф поверхности титана с шероховатостью формировался пескоструйной обработкой частицами корунда Al_2O_3 дисперсностью 10-100 мкм на аппарате для тонкоструйной обработки (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Basic classic - аппарат для тонкоструйной обработки титановых конструкций

Методика покрытия титановых образцов диоксидом титана структуры анатаз атомно-слоевым осаждением.

Атомно-слоевое осаждение (АСО) -это метод нанесения тонких пленок на поверхность детали путем последовательной подачи на поверхность прекурсоров (реагентов). Они, взаимодействуя друг с другом, образуют необходимый для покрытия материал, который закрепляется на поверхности детали. Непрореагировавшие прекурсоры и побочные продукты реакции удаляются импульсами инертного газа (как правило, аргона). Таким образом, за один цикл на поверхности детали образуется слой пленки толщиной в одну молекулу. Повторяя данные циклы, мы увеличиваем количество слоев в пленке. Также регулирование внешних условий, в которых происходит реакция (температура, давление, магнитное поле), позволяет получать покрытие с различной структурой или кристаллической решеткой.

В классическом случае АСО состоит из следующих циклически повторяющихся этапов (Рисунок 4):

Подача в реактор 1-го реагента в условиях, обеспечивающих самонасыщаемую реакцию 1-го реагента с химическими группами на поверхности подложки

Откачка или продувка реактора инертным газом для удаления физически сорбированных молекул и молекул продуктов реакции

Подача в реактор 2-го реагента для реализации самонасыщаемой реакции его молекул с сорбированными на поверхности молекулами 1 -го реагента.

Откачка или продувка реактора инертным газом.

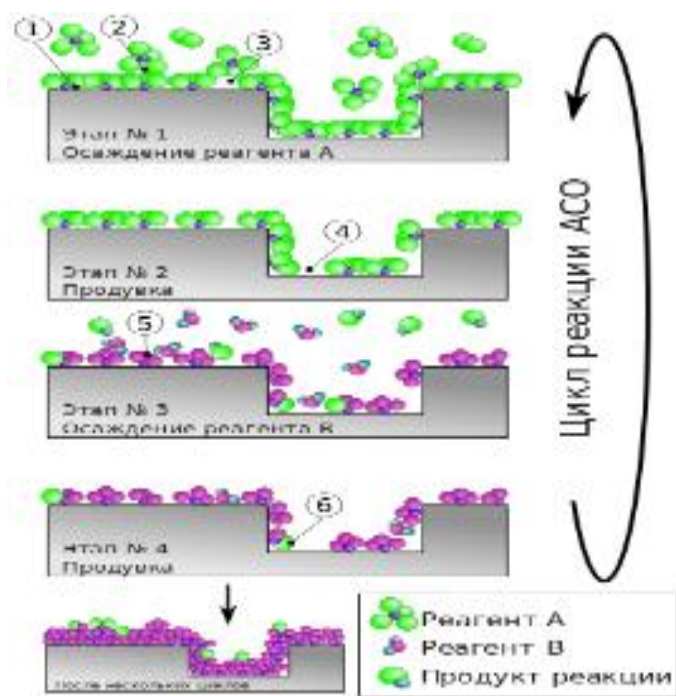


Рисунок 4 - Схема цикла реакций атомно-слоевого осаждения

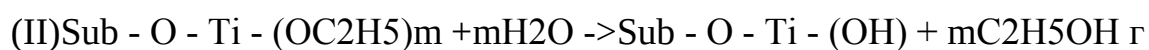
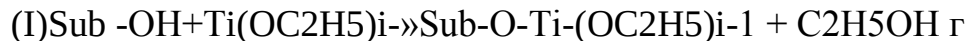
На подготовленную и обработанную поверхность наносили покрытие из диоксида титана. Для получения покрытия из диоксида титана атомно-слоевым осаждением на заводе ООО «Конмет» использовался вертикальный тип реактора АСО модели Sunale-R150 фирмы Picosun Oy (Рисунок 5). Один цикл нанесения осуществлялся с использованием этоксититана $\text{Ti}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ (97 %) и воды. На поверхности титана в той или иной степени присутствуют как гидроксил-ионы $-\text{OH}$, которые участвуют в реакции атомарно-слоевого осаждения, так и физически сорбированные молекулы воды. Пластины помещаются в реакционную камеру, которая продувается азотом. Затем нагреваются до температуры 250°C и 300°C . В результате молекулярная вода удаляется с поверхности, а химически связанные -

ОН группы остаются. Именно они участвуют в реакции с прекурсором тетраэтоксититана в процессе атомно-слоевого осаждения диоксида титана.



Рисунок 5 - Реактор АСО вертикального типа, модели Sunale-R150

Механизм взаимодействия подложки и прекурсоров проиллюстрирован с помощью уравнений реакций I и II:



где Sub - подложка, i - число лигандов прекурсора тетраэтоксититана, прореагировавших с ОН-группами, m - число прореагировавших лигандов прекурсора тетраэтоксититана с водой.

Сначала ОН-группы на поверхности подложки реагируют с тетраэтоксититаном, в результате чего появляется связь Ti - О и связи атома титана с органическими лигандами. Следующий цикл реакции идет с водой, которая реагирует с органическими лигандами, образуются Ti-OH и этиловый спирт, который, находясь в газообразном состоянии, выводится из реакции.

Чередование реакций I и II приводит к образованию на поверхности подложки диоксида титана с прецизионной точностью. Условия роста пленок определяются свойствами подложки и прекурсоров, их температурой разложения и давлением насыщенных паров. За счет того, что реакции протекают в газовой

фазе, возникает возможность конформного покрытия подложки любой геометрической формы и шероховатости.

Металлографические исследования титановых образцов.

Металлографические исследования представляют собой комплекс испытаний и аналитических мероприятий, направленных на изучение микроструктуры металлов, механических, электрических и других свойств металлов и их сплавов. Анализ микроструктуры позволяет определить размеры и количество мелких неметаллических включений и различных фаз в металле, проконтролировать состояние структуры поверхностного слоя металлоконструкции (имплантата), выявить микродефекты.

Изучение структуры поверхности имплантата проводили на специальном инвертированном металлографическом системном микроскопе OLYMPUS GX-51 (OLYMPUS, Япония) (Рисунок 6), производили фотографирование поверхности изучаемого образца с увеличениями от 50 до 1000 (Рисунок 7). Небольшое увеличение позволяло получить общий вид, реальную геометрию исследуемого образца, места расположения механических и иных повреждений, а при больших увеличениях уточняли вид и характер этих повреждений. На следующем этапе металлографического процесса изучали структуру поверхности, выявляли неметаллические включения, поры, трещины.



Рисунок 6 - Инвертированный металлографический системный микроскоп OLYMPUS GX-51

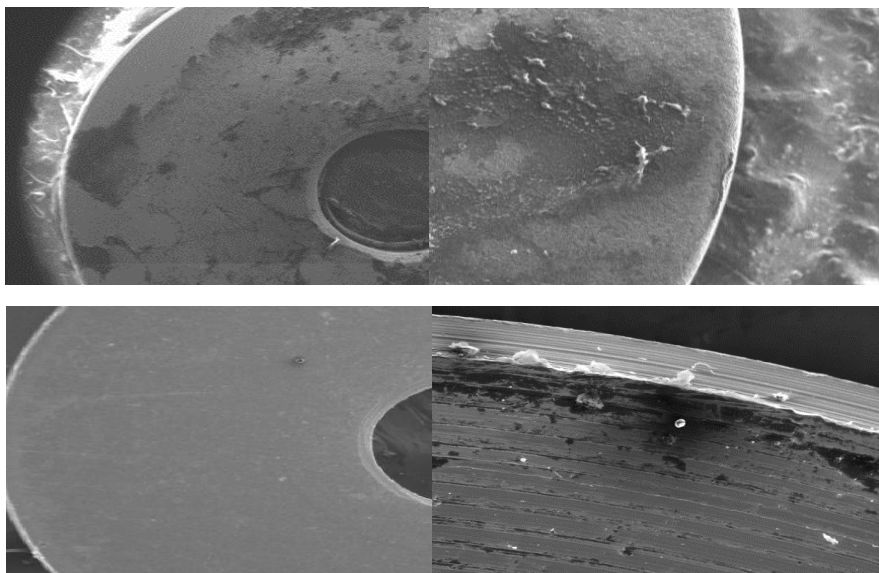


Рисунок 7 - Фотографии поверхностей исследуемых образцов полученные при помощи микроскопа OLYMPUS GX-51 с увеличениями от 50 до 1000

Исследование микрошероховатостей методом сканирующей зондовой микроскопии.

Сканирующая зондовая микроскопия (СЗМ) основана на использовании механического зонда для получения увеличенных изображений поверхности. Этим методом можно получать трехмерное изображение с субнанометровым разрешением. В конструкцию СЗМ входят: зонд, пьезоэлектрические двигатели для перемещения зонда, электронная цепь обратной связи и компьютер для управления процессом сканирования, получения и обработки результатов. Внешний вид и обобщенная схема СЗМ микроскопа представлены на Рисунке 8 и Рисунке 9.



Рисунок 8 - Фотографии сканирующего зондового микроскопа MFP-3D SA (Asylum Research, USA)

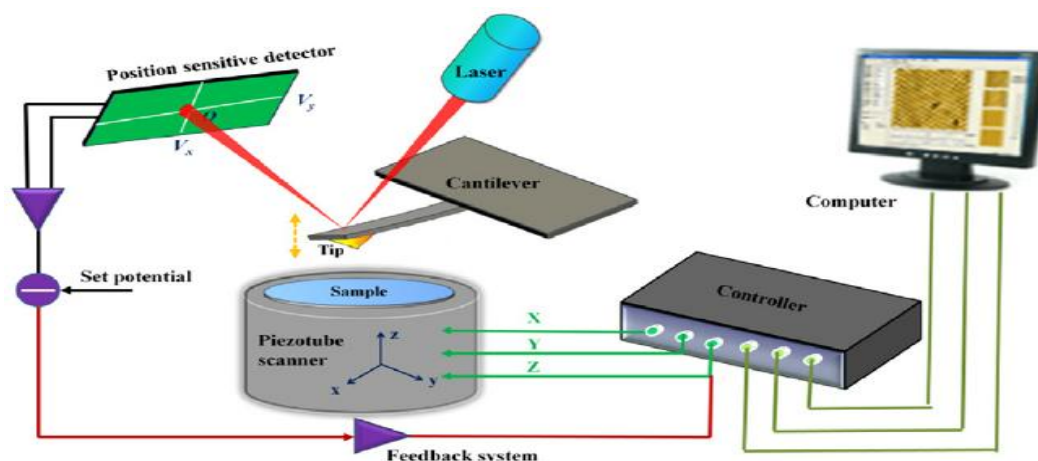


Рисунок 9 - Блок-схема сканирующего зондового микроскопа

Сканирующий зондовый микроскоп обладает высоким пространственным разрешением: нанометровое разрешение в горизонтальной плоскости (плоскости сканирования) и субнанометровое в вертикальной плоскости. Высокое пространственное разрешение методики и чувствительность к различным взаимодействиям достигается за счет использования специального сенсора - кантилевера, представляющего собой микробалку, закрепленную на одном конце и с микроиглой (зондом) на другом (Рисунок 10). Радиус закругления зонда достигает единиц нанометров, что обеспечивает высокое пространственное разрешение при сканировании образца с использованием пьезокерамики, позволяющей точно позиционировать зонд над исследуемой поверхностью.

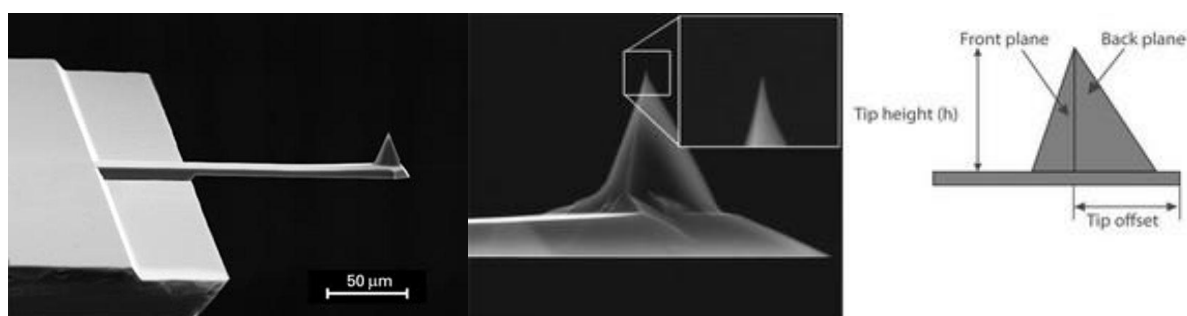


Рисунок 10 - Фотография кантилевера СЗМ

Высокое разрешение вдоль вертикальной оси достигается за счет регистрации небольших отклонений кантилевера по отражению лазерного луча от его

конца, вызванных изменением во взаимодействии между зондом и поверхностью образца.

Для изучения топографии поверхности (шероховатость, размер частиц на поверхности), используют контактную атомно-силовую моду СЗМ, позволяющую измерять рельеф поверхности с нанометровым горизонтальным и субнанометровым вертикальным разрешением. В этом режиме регистрируется взаимодействие зонда с поверхностью образца за счет сил Ван-дер-Ваальса. Характерное расстояние между зондом микроскопа и поверхностью составляет 0,1-10 нм. Контроль этого расстояния осуществляется при помощи системы обратной связи. Шероховатость поверхности образца определяется как совокупность неровностей на профиле поверхности.

Существует множество систем для определения числовых значений параметров шероховатости поверхности. Одной из самых эффективных и распространенных из них является система средней линии - система М (Рисунок 11), которая соответствует рекомендациям международной организации по стандартизации (International Organization for Standardization, ISO) и учтена ГОСТ 2789-73 (Шероховатость поверхности. Параметры и их характеристики.). Количественно шероховатость профиля поверхности оценивается такими основными параметрами как:

- среднее арифметическое отклонение профиля – R_a ;
- наибольшая высота неровностей профиля – R_{max} ;
- средний шаг неровностей профиля – S_m ;
- средний шаг неровностей профиля по вершинам – S ;
- опорная длина профиля – λ_r ;
- относительная опорная длина профиля – tr ;
- высота неровности профиля по десяти точкам (определяется суммой средних арифметических абсолютных отклонений точек пяти наибольших минимумов и пяти наибольших максимумов) – R_z .

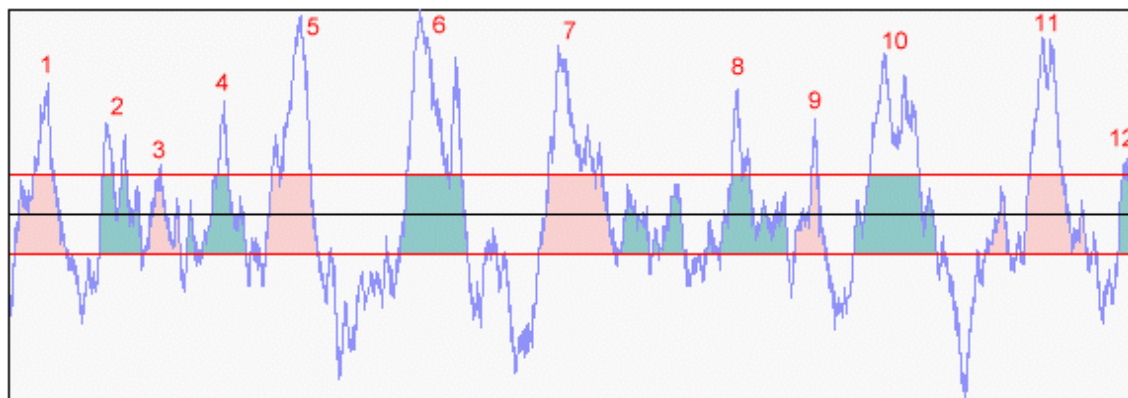


Рисунок 11 - Параметры неровностей профиля (черная линия – средняя линия М)

Средняя шероховатость (R_a), нм – среднее арифметическое абсолютных значений отклонения высоты профиля, в пределах длины исследования L :

Среднеквадратичная шероховатость (R_q), нм – среднеквадратичное среднее значение отклонений высоты профиля в пределах длины исследования L :

Этот параметр соответствует стандартному отклонению распределения высот пиков.

Максимальная высота пиков (R_p), нм – наибольшее значение высоты пика измеряется от средней линии в пределах длины исследования.

Максимальная глубина впадин (R_v), нм – наибольшее значение глубины впадина измеряется от средней линии в пределах длины исследования.

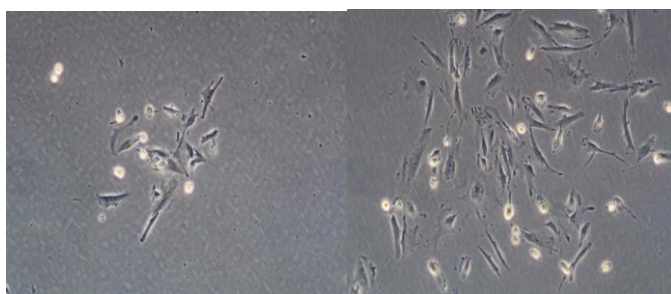
Высота профиля (R_t), нм – сумма наибольшего значения высоты пика и самой большой глубины впадины, определённой в пределах длины исследования.

2.1.2. Материалы и методы исследования биологических свойств титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями *in vitro*

Лабораторные методы получения фибробластов кожи.

Фибробласты кожи человека получали по методу, описанному в работе Вахрушева И.В., Полтавцевой Р.А., Ярыгина К.Н. Образцы ткани кожи предплечья здорового донора без подкожной жировой клетчатки размером $0,5 \text{ см}^2$ тщательно

промывали в растворе Хэнкса (ПанЭко, Россия), содержащем антибиотик/антимикотик (Gibco, США), для исключения бактериальной/грибковой контаминации. После этого ткань обрабатывали раствором диспазы (25 ед/мл) (Gibco, США) в течение 1 часа при 37°C, что позволяет избавиться от эпидермиса во избежание контаминации культуры кожных фибробластов кератиноцитами. После удаления эпидермиса с помощью скальпеля оставшуюся дерму переносили в 0,1% раствор коллагеназы I типа (Gibco, США), механически измельчали и инкубировали в течение 1 часа при 37°C. По окончании инкубации полученную суспензию дважды отмывали в растворе Хэнкса центрифугированием при 300g в течение 5 мин. Осадок ресуспендировали в ростовой среде DMEM/F12, содержащей 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота (FBS), 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, США) и переносили в культуральные флаконы площадью 75 см² (Greiner, США). Культивирование осуществляли в CO₂ инкубаторе (37°C, 5% CO₂, 80% влажности). При достижении 80-90% конфлюентности осуществляли пассирование клеток. Для этого ростовую среду удаляли, к клеткам адгезированным к пластику добавляли раствор трипсина/Версена (ПанЭко, Россия), инкубировали в течение 3-5 мин в CO₂ инкубаторе, открепившиеся от подложки клетки собирали и отмывали в фосфатно-солевом буфере (PBS, pH7,4) центрифугированием при 300g в течение 5 мин. Подсчет клеток производили в камере Горяева. На флакон площадью 75 см² засевали 5×10⁵ клеток. Для последующих экспериментов использовали клетки не позднее 5-го пассажа (Рисунок 12).



а

б

Рисунок 12 - Полученные первичные культуры фибробластов кожи. Фазово-контрастная микроскопия. Увеличение 100

- а – 3-е сутки после выделения фибробластов кожи (стадия эксплантации);
- б – 5-е сутки после выделения фибробластов кожи человека (стадия образования колоний)

Исследование культуральных свойств фибробластов кожи на титановых образцах.

Для электронной микроскопии были использованы титановые образцы, имеющие форму диска, диаметром 5 мм и толщиной 1 мм (Рисунок 13).



Рисунок 13 - Фотографии изучаемых образцов (дисков)

Диски подвергались различной обработке:

- 1) диски, подвергшиеся пескоструйной обработке,
- 2) диски, подвергшиеся пескоструйной обработке с покрытием из диоксида титана структуры анатаз,
- 3) полированные диски,
- 4) полированные диски с покрытием из диоксида титана структуры анатаз.

Перед использованием изучаемые образцы стерилизовали в автоклаве при температуре 120°C в течение 1 часа. Стерильные образцы помещали на дно лунки 48-луночного планшета, сверху раскапывали суспензию кожных фибробластов (по 20 тыс. клеток/лунка), предварительно трипсинизированных и отмытых в PBS, как описано выше, в 0,5 мл ростовой среды. Фибробласты культивировали на изучаемых образцах в течение 72 часов в CO₂ инкубаторе, со сменой среды каждые 24 часа. Морфологию фибробластов изучали при помощи фазово-кон-

трастной микроскопии. Для оценки цитотоксичности изучаемых образцов применяли МТТ (метилтетразолиевый) тест. А также препараты изучали при помощи сканирующего электронного микроскопа.

Сканирующая электронная микроскопия появилась в начале 50-х годов прошлого столетия и использовалась в физике и материаловедении. Область применения СЭМ с каждым годом расширялась и уже через несколько лет ее использовали в самых разнообразных отраслях науки. В мировой практике СЭМ достаточно широко используется в связи с тем, что при сопоставимых увеличениях обладает в 100 раз большей глубиной резкости, чем световой микроскоп. Это увеличение глубины резкости имеет очень большое значение для объектов с неровной поверхностью. СЭМ имеет и другие неоспоримые преимущества по сравнению с традиционной световой микроскопией: высокая разрешающая способность, относительно небольшие препаративные затраты, легкая интерпретация полученных изображений благодаря трехмерному представлению. На Рисунке 14 представлена схема работы сканирующего электронного микроскопа. Тонкий пучок электронов, генерируемый электронной пушкой, направляется на анализируемый образец через анод и ряд фокусирующих электронных магнитных линз. В результате взаимодействия между электронным зондом и образцом возникают вторичные электроны, которые отбираются детектором вторичных электронов. Данные электроны генерируются приповерхностными слоями объекта и очень чувствительны к состоянию его поверхности. Даже минимальные изменения отражаются на количестве собираемых частиц. Таким образом, этот тип электронов несет в себе информацию о рельефе образца. Кроме того, возникают отраженные (обратно-рассеянные) электроны, фиксируемые соответствующим детектором (высокочувствительным полупроводниковым детектором обратно-рассеянных электронов QBSD), которые несут кроме информации о морфологии поверхности, дополнительную информацию о составе образца. Четырехквadrантный детектор обратно рассеянных электронов - это полупроводниковый детектор, работающий на 4 кремниевых диодах. Все четыре диода включены в обратном направлении и когда высокоэнергетические обратно-рассеянные электроны попадают на

отдельные сегменты, в них образуются электронно-дырочные пары. Для каждого сегмента можно измерять электрический поток в результате разделения зарядов и использовать для представления сигнала. Так как отдельные диоды имеют напыление тонкого проводящего слоя, который должны преодолеть обратно-рассеянные электроны, четырехквadrантный детектор начинает реагировать только с определенной пороговой энергии. Проведены исследования нескольких образцов препаратов с использованием сканирующего электронного микроскопа LEO-1430VP (Carl Zeiss, Германия) с применением детектора вторичных электронов (SE1) при работе с высушенными образцами и высокочувствительного полупроводникового детектора обратно-рассеянных электронов (4QBSD) при работе с влажными препаратами. В обоих случаях использовалось ускоряющее напряжение в 20 kV и рабочее расстояние до препаратов 9 мм.



Рисунок 14 - Схема работы сканирующего электронного микроскопа

В процессе работы с высушенными образцами они наклеивались на медные пластины и напылялись золотом, методом катодного напыления в среде аргона в установке BAL-TEC SCD 005 (Рисунок 15).



Рисунок 15 - Фотография установки BAL-TEC SCD 005

Необходимость напыления препаратов диктуется тем, что многие из них являются диэлектриками или плохо проводят электрический ток и в следствие при попадании под электронный пучок накапливают поглощенные электроны. Это приводит к появлению на поверхности образца заряженных областей, которые при сканировании могут искажениям изображения. Во избежание эффекта зарядки производится напыление проводящего покрытия, чаще всего при помощи метода катодного распыления в газовой среде (в нашем случае в среде аргона). Критерием выбора материала для напыления является получение максимального количества вторичных электронов. Поэтому на препарат наносится тонкая (10-100 нм) углеродная или металлическая (Au, Pd, Pt) пленка, дающая оптимальную вторичную электронную эмиссию. Основными требованиями являются, сплошной слой проводника, для обеспечения хорошего соединения с землей и равномерность распыления. После напыления препараты просматривались в режиме высокого вакуума на увеличениях от 200 до 2500.

При работе с влажными образцами, напыления токопроводящего покрытия не проводилось, вместо этого они помещались на столик замораживающей приставки Deben Coolstage, охлаждались до -30°C и просматривались также в режиме высокого вакуума.

2.1.3. Экспериментальные методы исследования остеointегративных биологических свойств титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями *in vivo*

Для исследования были использованы образцы в виде титановых дисков диаметром 5 мм толщиной 1 мм.

1) подвергшиеся пескоструйной обработке без покрытия,
2) подвергшиеся пескоструйной обработке с покрытием из диоксида титана структуры анатаз,

3) полированные без покрытия,

4) полированные с покрытием из диоксида титана структуры анатаз,

В качестве контрольного материала подшивался образец с немодифицированной поверхностью.

Эксперимент проводился на лабораторных животных. В исследовании участвовали 30 кроликов породы шиншилла (возраст 8 месяцев, масса $2,5 \pm 250$ г) карантинизированных, содержавшихся в стандартных условиях. Животные были распределены на 5 групп, в соответствии с образцами титановых конструкций, применяемых в эксперименте.

Группа 1 (6 кроликов). Титановые диски с полированной поверхностью.

Группа 2 (6 кроликов). Титановые диски с полированной поверхностью и покрытием из диоксида титана структуры анатаз.

Группа 3 (6 кроликов). Титановые диски с пескоструированной поверхностью.

Группа 4 (6 кроликов). Титановые диски с пескоструированной поверхностью и покрытием из диоксида титана структуры анатаз.

Группа 5 (6 кроликов). Титановые диски со структурой титановой поверхности серийного производства.

Подготовка к операции заключалась в кормлении грубым кормом. Для премедикации использовали атропин (0,05 мг/кг) внутримышечно. Мониторинг включал в себя термометрию, кардиомониторинг, контроль дыхания, диуреза, увлажнение роговицы. Для проведения многокомпонентной общей анестезии применяли изофлуран в концентрации 2 - 4 % с золетилом в дозе 15 мг/кг. Выполняли открытый доступ разрезом до 3 см в области угла нижней челюсти, скелетировали костную ткань. На кости фрезой выполняли круглую насечку диаметром 5 мм глубиной до 2 мм. В нее укладывали металлоконструкцию. Ушивание раны производили послойно после обработки 3% раствором пероксида водорода. Имплантат фиксировали под надкостницу двумя лигатурами кетгут 4/0. Рану послойно ушивали узловыми швами с полным укрыванием имплантата. Кожная рана ушивалась узловыми швами полигликолид 4/0. Через месяц все животные были выведены из эксперимента путем введения 6 мл калипсола внутримышечно. Материал оценивали макроскопически и микроскопически. Макроскопически оценивали формирование костной мозоли в области насечки на нижнечелюстной кости, а также сращение изучаемого образца с костной и мягкими тканями. Аккуратно отделяли изучаемый образец от сформировавшегося костного ложа, производили три параллельных среза перпендикулярно оси органа в непосредственной близости от костного ложа. Предварительно фиксацию материала производили в 10% растворе формалина. Образцы, предназначенные для исследования с помощью СЭМ, после промывания в дистиллированной воде проводили по растворам ацетона восходящей крепости от 50 до 100%. Для исследования эффективности фиброинтеграции имплантатов проводили подготовку препаратов по описанной выше методике: высушивание и катодное напыление в среде аргона в установке BAL-TEC SCD 005, влажные препараты, охлаждались до -30°C на приставке Deben Coolstage.

Далее исследование подготовленных препаратов проводили методом сканирующей электронной микроскопии на сканирующем электронном микроскопе

LEO-1430VP (Carl Zeiss, Германия) с применением детектора вторичных электронов (SE1) при работе с высушенными образцами и высокочувствительного полупроводникового детектора обратно-рассеянных электронов (4QBSD) при работе с влажными препаратами. В обоих случаях использовалось ускоряющее напряжение в 20 kV и рабочее расстояние до препаратов 9 мм.

Морфометрические измерения для каждого случая проводили в трех полях. Основными тканевыми структурами, претерпевающими эволюцию в процессе адаптации в области контакта, и отражающими своим развитием темпы и качество интеграционных процессов, являются соединительная и костная ткань. В связи с вышесказанным оценку интеграционных процессов в области контакта проводили по ряду изложенных ниже критериев. Образования волокнистых структур по площади и степень зрелости были классифицированы по уровням:

1- коллагеновые волокна фиксированы и занимают спорадически незначительные участки (до 30% поверхности); по стадии зрелости представляют собой лишь преколлагеновые волокна;

2- соединительная ткань, встречается в виде небольших участков вблизи поверхности титановых дисков (31-50% поверхности); появляются отдельные пучки коллагеновых фибрилл; превалируют пучки зрелых коллагеновых волокон;

3- зрелые коллагеновые волокна встречаются практически по всей площади экспериментальных дисков (51-100% поверхности), на протяжении всего сечения имплантационного ложа и характерные для данного состояния коллагеновых волокон появляются костные балки.

2.2. Материалы и методы клинического исследования

2.2.1. Общая характеристика больных с переломами нижней челюсти

С 2017 по 2019 годы в отделении челюстно-лицевой хирургии Университетской Клинической больницы №4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова находилось на лечении и было обследовано 96 пациентов с переломами нижней челюсти, из

них 74 (77,1%) мужчины и 22 (22,9%) женщины в возрасте от 17 до 64 лет (средний возраст $32.9 \pm 9,5$ лет). Все пациенты находились в трудоспособном и социально активном состоянии. На Рисунке 16 представлено распределение пациентов по полу и возрасту.

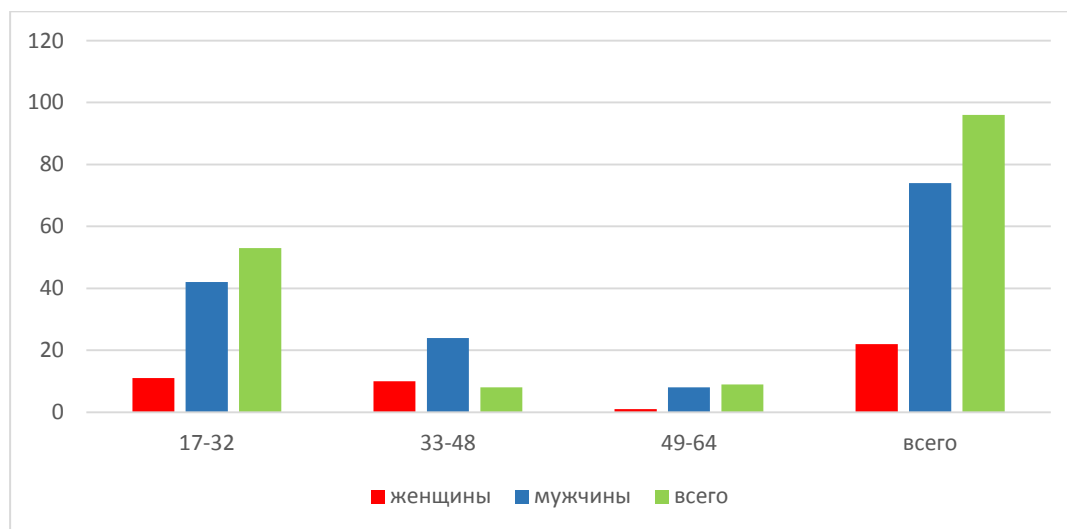


Рисунок 16 - Распределение пациентов с переломами нижней челюсти по возрасту и полу

В большинстве случаев пациенты получали бытовую травму в результате воздействия направленного удара или падения с высоты собственного роста - 78 (81,3%) пациентов, спортивная травма была у 18 (18,7%) пациентов (Рисунок 17). По локализации перелома нижней челюсти пациенты распределились следующим образом: односторонние переломы нижней челюсти в области угла - 42 пациента (43,7%), двусторонние переломы нижней челюсти в области угла и тела - 27 пациент (28,1%), двусторонние переломы нижней челюсти в области тела / угла и суставного отростка - 21 пациент (21,9%), односторонние переломы в области суставного отростка нижней челюсти - 2 пациента (2,1%), двусторонние переломы в области суставных отростков нижней челюсти - 4 пациента (4,2%). Преобладали односторонние переломы в области угла нижней челюсти, односторонние переломы в области суставного отростка нижней челюсти встречались реже.



Рисунок 17 - Распределение пациентов в зависимости от этиологии перелома нижней челюсти

Сроки поступления больных в стационар являются одним из факторов, влияющих на своевременное и правильное оказание медицинской помощи, результаты лечения. В 1-3 сутки после травмы в клинику поступило 47 пациентов (49%), на 4-7 сутки поступили на лечение 49 пациентов (51%). Распределение пациентов с переломами нижней челюсти в зависимости от сроков поступления в отделение челюстно-лицевой хирургии представлено на Рисунке 18. Поздние сроки поступления можно объяснить тем, что иногда сами пациенты не сразу обращаются за помощью, так как недооценивают свое состояние, в том числе из-за нахождения в состоянии алкогольного опьянения. Прежде чем получить специализированное лечение, больные проходят несколько лечебных учреждений (травматологический пункт, поликлиника), откуда направляются в челюстно-лицевой стационар.

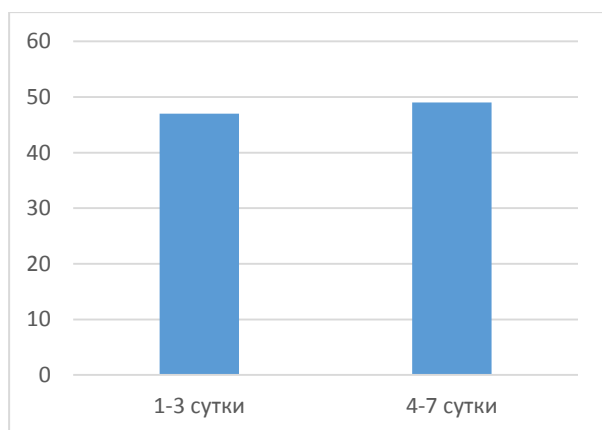


Рисунок 18 - Распределение пациентов с переломами нижней челюсти в зависимости от сроков поступления в отделение челюстно-лицевой хирургии

При проведении диагностического обследования у пациентов выявляли жалобы, выясняли анамнез травмы, анамнез жизни, наличие перенесенных заболеваний и сопутствующей патологии, оценивали общий и стоматологический статусы.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Все пациенты с переломами нижней челюсти проходили клинико-лабораторное обследование. Проводились лабораторные методы обследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, группа крови и резус-фактор, исследование на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис, общий анализ мочи.

2.2.3. Лучевые методы исследования

При поступлении всем пациентам с целью определения локализации и характера перелома, наличия смещения фрагментов и выбора правильной тактики лечения проводилась рентгенодиагностика. После репозиции и иммобилизации нижней челюсти, после проведенного оперативного вмешательства для контроля и оценки его качества, после снятия шин и для оценки динамики репаративного процесса после хирургического лечения через 1, 4, 6 и 12 месяцев рентгенологическое исследование повторялось. Основными методами рентгенологического обследования были ортопантомография и рентгенография черепа в прямой передней обзорной проекции, также выполнялась мультиспиральная компьютерная томография с последующим реформатированием изображения в 3D.

2.2.4. Методы оперативного лечения

При поступлении в клинику 96 пациентам произведено бимаксиллярное шинирование и межчелюстная фиксация резиновой тягой. После проведения контрольного рентгенологического обследования при наличии смещения фрагментов

нижней челюсти оперативное вмешательство провели 79 пациентам: 49 - металлоостеосинтез нижней челюсти с использованием наkostных титановых конструкций (мини-пластин) без покрытия, 30 - металлоостеосинтез нижней челюсти с использованием титановых конструкций (мини-пластин) с покрытием из диоксида титана структуры анатаз.

2.3. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных выполнена в системе Windows, Microsoft Office 2016, с помощью приложения Excel, программы Medstatistica 6.0 и онлайн калькулятора по медицинской статистике. Выполнена проверка нормальности распределения, применялся коэффициент статистической достоверности p , критерий Стьюдента t для неравных выборок, критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса, для анализа полученных результатов исследования.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТЕЙ ТИТАНОВЫХ КОНСТРУКЦИЙ С НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМ ПОКРЫТИЕМ

3.1. Результаты лабораторного морфологического исследования наконечных титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями

В данной работе были использованы образцы из титанового сплава Ti6Al4V в виде дисков диаметром 5 мм и толщиной 1 мм. Свойства металлоконструкции существенно зависят от микрорельефа поверхности, поэтому использовались образцы с различной обработкой поверхности:

- образцы с полированной поверхностью;
- образцы с полированной поверхностью и покрытием из диоксида титана TiO_2 со структурой анатаз;
- образцы с поверхностью после пескоструйной обработки;
- образцы с поверхностью после пескоструйной обработки и покрытием из диоксида титана TiO_2 со структурой анатаз.

Полировка поверхности титановых образцов осуществлялась в два этапа: механическая обработка на шлифовально-полировальной машине StruersRoto Pol-21 с использованием оксидной пасты и травителя, а затем после промывки проводилось химическое травление. Развитый микрорельеф поверхности титана с заданными параметрами шероховатости формировался пескоструйной обработкой частицами корунда Al_2O_3 дисперсностью 10-100 мкм. Нанесение биоактивного покрытия диоксида титана TiO_2 со структурой анатаз проводилось в ООО «Конмет» методом атомно-слоевого осаждения (АСО) при использовании реактора АСО вертикального типа, модели Sunale-R150 фирмы PicosunOy. Диоксид титана осаждали с применением этоксититана $\text{Ti}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ (97 %) и воды. Из-за низкого давления насыщенного пара $\text{Ti}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ его подавали в реактор из прогреваемого источника при температуре 150⁰С. Температура подложки составляла 250 °С.

Измерение шероховатостей поверхности изучаемых образцов проводилось на профилометре Alpha-Step IQ Surfaceprofiler ASIQ фирмы KLA-Tencor (США), позволяющем измерять микрошероховатость с разрешением до 0,1 нм как на коротких дистанциях сканирования, так и при сканированиях на длинах до 10 мм. Компьютерное управление прибором, анализ и обработка полученных данных позволяет уменьшить влияние факторов неплоско-параллельности и изгиба поверхности образцов. Шероховатость поверхности образца определялась как совокупность неровностей на профиле поверхности. Для определения числовых значений параметров шероховатости поверхности использовалась “система средней линии”, которая соответствует рекомендациям ISO и учтена в ГОСТ РФ.

Количественно шероховатость профиля поверхности оценивается такими основными параметрами как:

Средняя шероховатость (W_a), нм – среднее арифметическое абсолютных значений отклонения высоты профиля, в пределах длины исследования L ; $W_a = \frac{1}{L} \int_0^L |Z(x)| dx$.

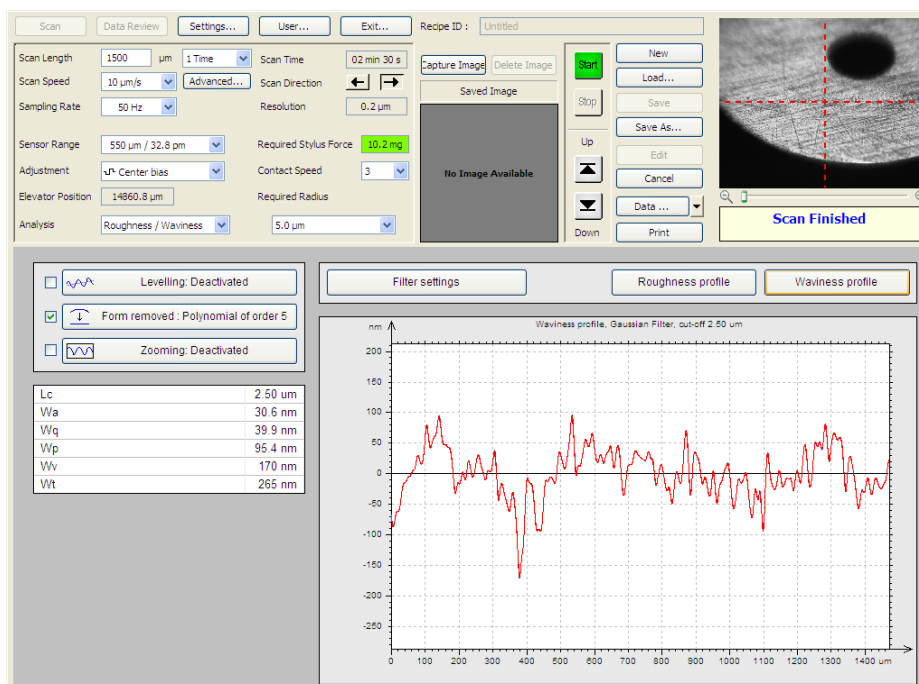
Среднеквадратичная шероховатость (W_q), нм – среднеквадратичное среднее значение отклонений высоты профиля в пределах длины исследования. Этот параметр соответствует стандартному отклонению распределения высот пиков.

Максимальная высота пиков (W_p), нм – наибольшее значение высоты пика измеряется от средней линии в пределах длины исследования.

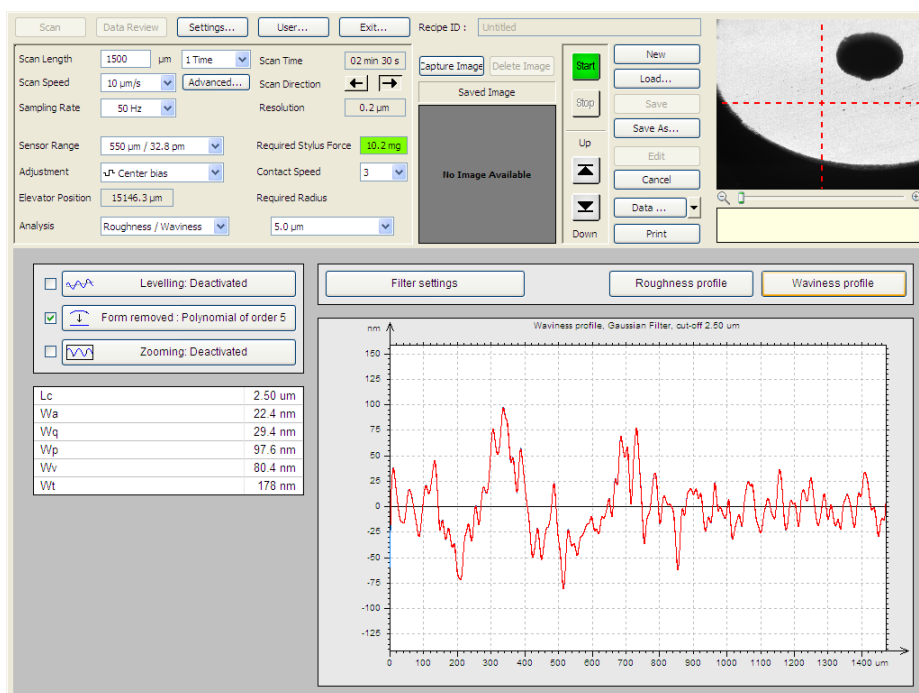
Максимальная глубина впадин (W_v), нм – наибольшее значение глубины впадина измеряется от средней линии в пределах длины исследования.

Высота профиля (W_t), нм – сумма наибольшего значения высоты пика и самой большой глубины впадины, определённой в пределах длины исследования.

На Рисунке 19 представлены результаты анализа на профилометре Alpha-Step шероховатости поверхности образца после полировки и нанесения покрытия из диоксида титана, а на рисунке 20 – результаты анализа шероховатости поверхности образца после пескоструйной обработки и нанесения на эту поверхность покрытия из диоксида титана.

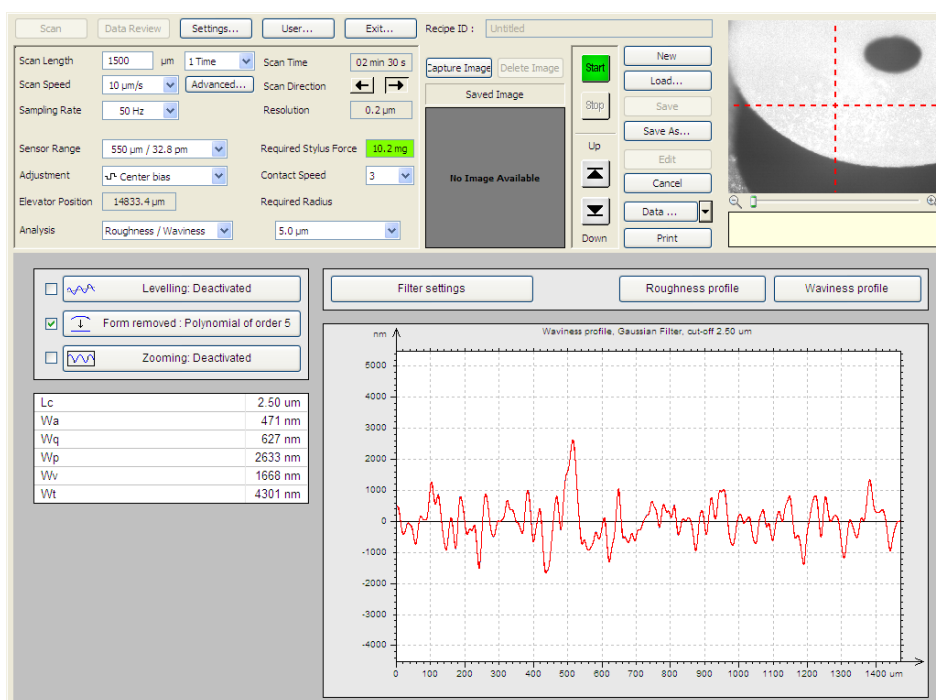


a

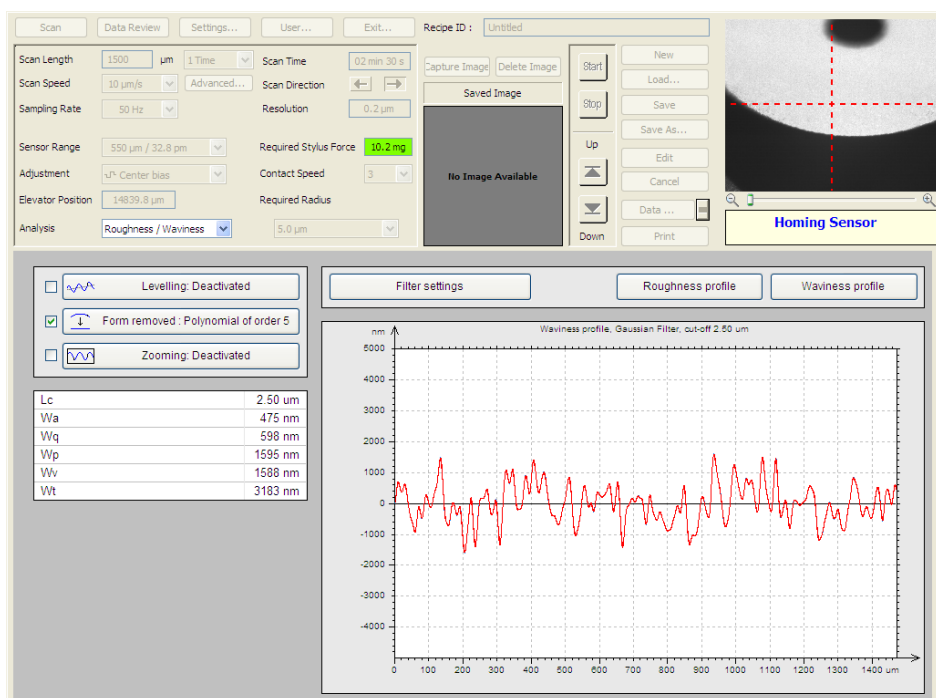


б

Рисунок 19 - Результаты анализа на профилометре Alpha-Step шероховатости поверхности образца после полировки (а) и нанесения биоактивного покрытия (б). Измерения проводились на отмеченном участке образца



a



б

Рисунок 20 - Результаты анализа на профилометре Alpha-Step шероховатости поверхности образца после пескоструйной обработки (а) и нанесения на эту поверхность биоактивного покрытия (б). Измерения проводились на отмеченном участке образца

Анализ шероховатости поверхности проводился на всех исследуемых дисках, причем измерения проводились на трех различных участках образца. Результаты измерений шероховатости поверхности образцов с различной обработкой обобщены в Таблице 1.

Таблица 1 - Разброс данных по измерениям на профилометре Alpha-Step IQ Surfacemeter ASIQ шероховатостей поверхности образцов с различной обработкой

Характеристика поверхности образца*	Средняя шероховатость $W_{a,нм}$	Средне-квадратичная Шероховатость $W_{q,нм}$	Максимальная высота пиков $W_{p,нм}$	Максимальная глубина впадин $W_{v,нм}$	Высота профиля $W_{t,нм}$
Пескоструйная обработка	471-537	627-683	2030-2290	1772-2037	4096-4327
Пескоструйная обработка + биоактивное покрытие**	414-823	529-1053	1583-2732	1461-3379	3183-6111
Полировка	22,7-37,8	28,2-49,3	62,3-163,0	79,5-170,0	144,0-289,0
Полировка + биоактивное покрытие**	17,8-36,3	21,6-48,5	56,2-143,0	43,6-145,0	99,8-251,0

* Измерения шероховатостей поверхности каждого вида проводились на 2 образцах, на каждом образце измерения проводились на 3 участках.

** Применялось покрытие из диоксида титана со структурой анатаз толщиной 10, 20 и 30нм.

Из данных, представленных в Таблице 1, следует, что нанесение на поверхность после пескоструйной обработки покрытия из диоксида титана со структурой анатаз методом атомно-слоевого осаждения приводит к снижению нижней границы и повышению верхней границы разброса всех параметров шероховатости (W_a , W_q , W_p , W_v и W_t), т.е. поверхность становится более шероховатой.

Нанесение биоактивного покрытия на полированную поверхность приводит к уменьшению как нижней, так и верхней границы разброса всех параметров шероховатости, т.е. поверхность сглаживается. Этот вывод подтверждается результатами АСМ измерений (Рисунок 19, 20), причем среднеквадратичная шероховатость, полученная по АСМ измерениям, укладывается в диапазон разброса данных по измерениям среднеквадратичной шероховатости на профилометре (Таблица 1).

Полученные на оптическом микроскопе методом АСМ изображения образцов с полированной поверхностью до и после нанесения покрытия из диоксида титана характеризуются наличием однонаправленных рисок. Изображения поверхности образцов после пескоструйной обработки, а также после нанесения биоактивного покрытия характеризуются комбинацией хаотических (разнонаправленных) рисок, т.е. по изображениям на оптическом микроскопе можно судить о разветвленности поверхности.

Рельеф поверхности образцов с относительно малой шероховатостью (полированных и полированных с нанесенным слоем диоксида титана со структурой анатаз), полученный на АСМ, показан на Рисунке 21. Сравнение среднеквадратичной шероховатости показывает, что нанесение слоя диоксида титана на полированную поверхность приводит к уменьшению её разветвленности, что согласуется с данными измерения относительно больших шероховатостей поверхности образцов проведенных на профилометре, представленными на Рисунке 19 и в Таблице 1.

Полученные результаты измерения шероховатостей поверхности исследуемых образцов свидетельствует о том, что пескоструйная обработка поверхности не обеспечивает высокой однородности и воспроизводимости в нанометровом диапа-

зоне. Возможно следует применить другой метод получения шероховатой поверхности, в частности метод химического травления позволяет формировать такие поверхности.

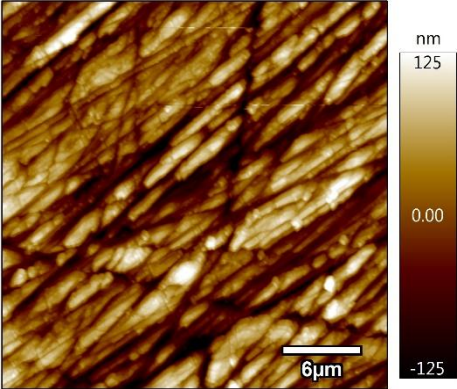
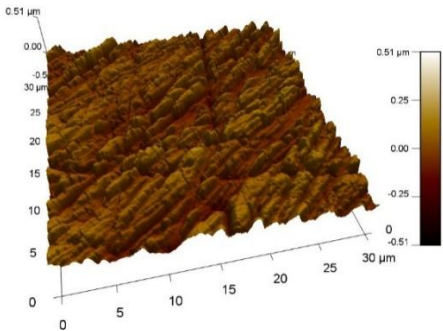
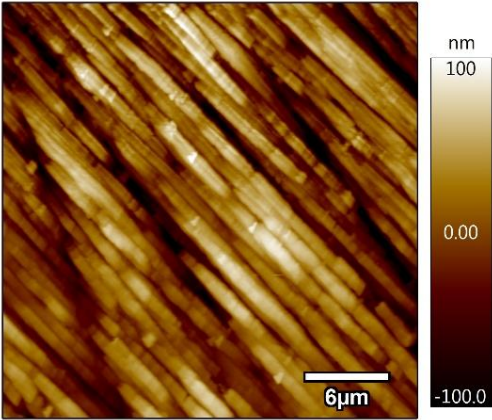
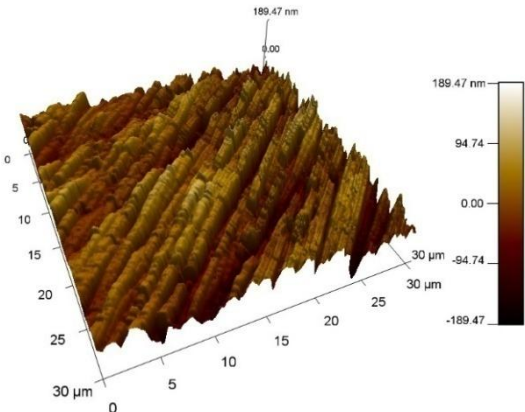
2D Топография	3D Топография
	
Среднеквадратичная шероховатость 45 nm а	
	
Среднеквадратичная шероховатость 31 nm б	

Рисунок 21 -Изображения АСМ рельефа поверхности образцов полированных (а) и полированных с нанесенным слоем диоксида титана со структурой анатаз (б)

3.2. Результаты исследования биологических свойств титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями *in vitro*

Оценка цитотоксического действия исследуемых титановых образцов на культуру кожных фибробластов человека. МТТ-тест.

Морфологический анализ фибробластов кожи человека в присутствии исследуемых образцов не показал каких-либо изменений внешнего вида клеток по сравнению с контрольными клетками (Рисунок 22).

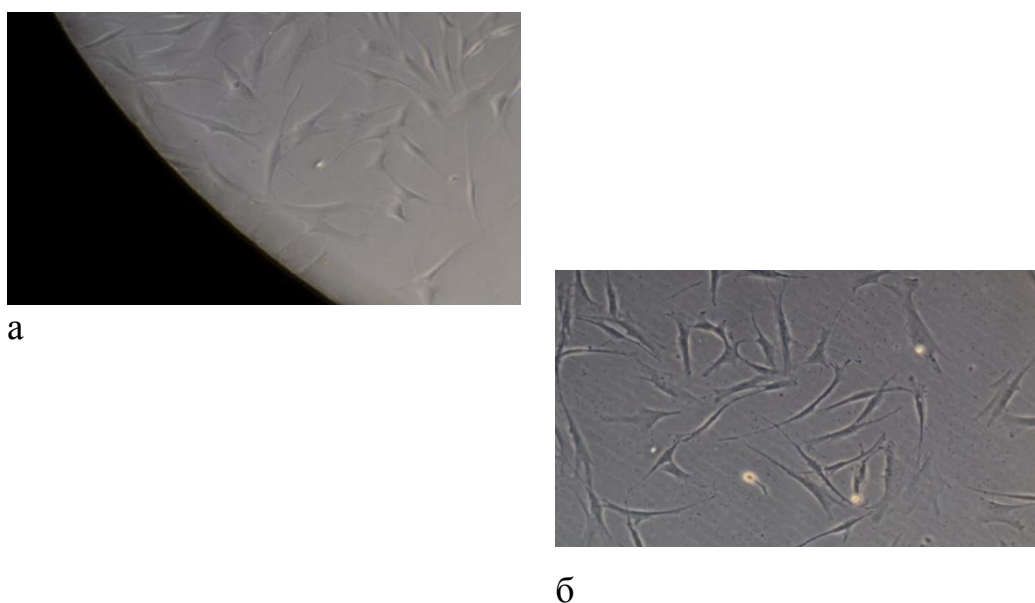
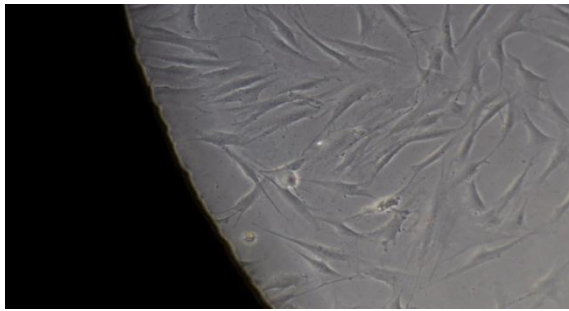
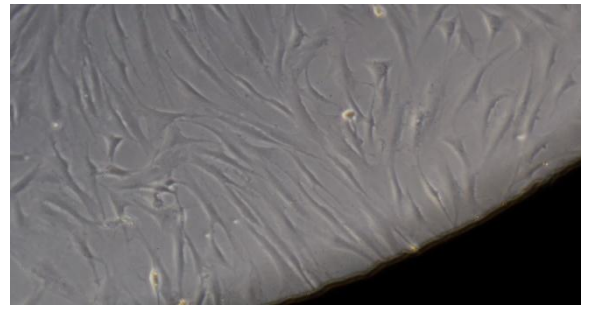


Рисунок 22- Фазово-контрастная микроскопия культур кожных фибробластов. а - контрольные клетки. б - клетки, культивируемые в присутствии образца. Объектив 10х

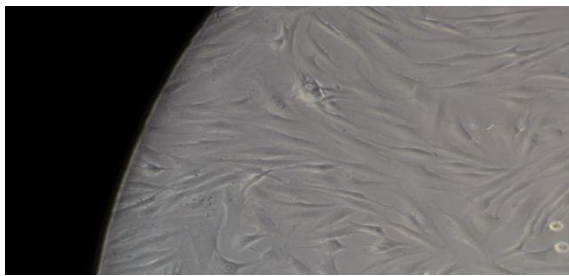
Не было обнаружено так называемой «мертвой зоны» между поверхностью исследуемых образцов и зоной роста клеток. У всех типов образцов был контакт между их боковой поверхностью и клетками (Рисунок. 23). Для двух типов исследуемых образцов, подвергшихся пескоструйной обработке с покрытием и без покрытия диоксидом титана, наблюдалось слущивание микрочастиц основного материала в культуральную среду (Рисунок 24), для полированных образцов такого эффекта не отмечалось.



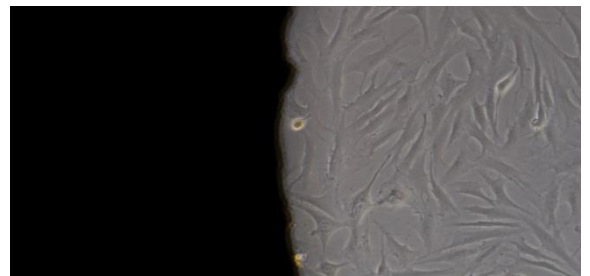
а



б



в



г

Рисунок 23 - Фазово-контрастная микроскопия кожных фибробластов, культивируемых в присутствии образцов. На фотографиях представлена граница внутреннего отверстия образца. а - образец, подвергшийся пескоструйной обработке и покрытый диоксидом титана; б - образец после пескоструйной обработки; в – полированный образец с покрытием из диоксида титана; г - полированный образец. Объектив 10х

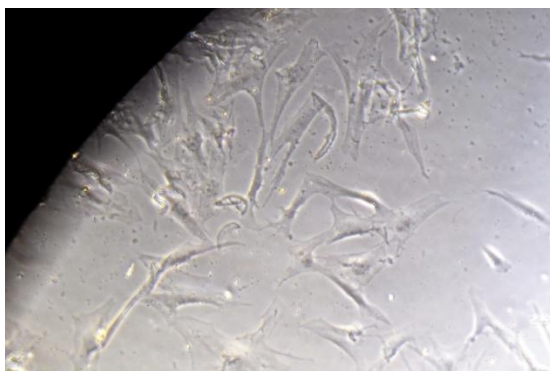


Рисунок 24 - Фазово-контрастная микроскопия кожных фибробластов, культивируемых в присутствии образца, подвергшегося пескоструйной обработке. Темные точки на фото - микрочастицы, слущивающиеся с поверхности образца. Объектив 20х

МТТ-тест (метилтетразолиевый тест) показал, что ни один из используемых типов образцов не оказывает существенного цитотоксического действия на кожные фибробласты в культуре (Рисунок 25).

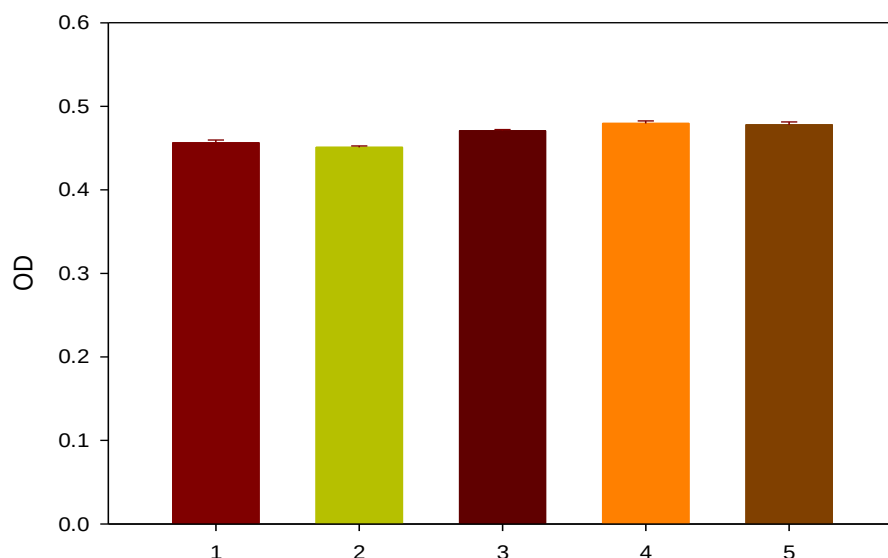


Рисунок 25 - МТТ-тест. Значения оптической плотности (OD) образцов кожных фибробластов после культивирования в присутствии изучаемых образцов: 1 - образец с пескоструйной обработкой и покрытием из диоксида титана, 2 - образец с пескоструйной обработкой, 3 - образец полированный с покрытием из диоксида титана, 4 - образец полированный, 5 – контрольные клетки, культивируемые без образцов

На Рисунке 25 видно, что значения оптической плотности в присутствии образца с пескоструйной обработкой без покрытия несколько ниже по сравнению с другими образцами и контролем. Однако говорить о наличии значимого цитотоксического эффекта в данном случае не правомерно, поскольку снижение жизнеспособности клеток по сравнению с контролем весьма незначительное (Рисунок 26).

Жизнеспособность клеток рассчитывали по следующей формуле:

$$(OD + \text{образец} - OD \text{ blank}) / (OD \text{ контрольных клеток} - OD \text{ blank}) \times 100\%$$
 где OD blank – значения оптической плотности в лунках, содержащих раствор МТТ и диметилсульфоксида (ДМСО), но не содержащих клеток. OD контрольных клеток – значения оптической плотности в лунках с клетками, но без образцов.

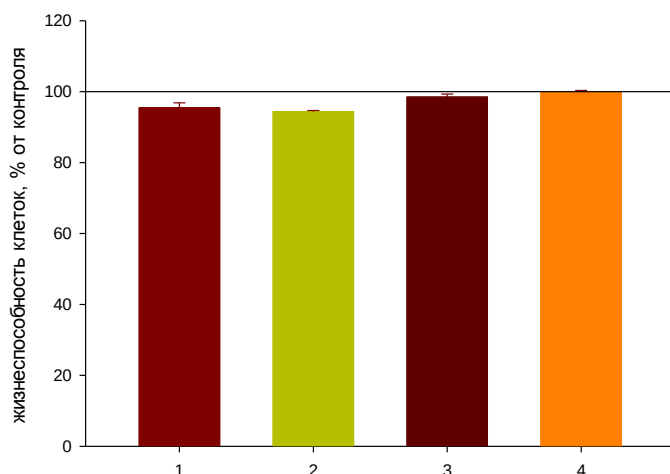


Рисунок 26 - МТТ-тест. Расчет жизнеспособности кожных фибробластов, культивируемых в присутствии четырех типов исследуемых образцов: 1 - образец с пескоструйной обработкой и покрытием из диоксида титана, 2 - образец с пескоструйной обработкой, 3 - образец полированный с покрытием из диоксида титана, 4 - образец полированный.

На Рисунке 26 жизнеспособность кожных фибробластов выражена в % от контроля, т.е. значения OD образцов с интактными клетками приняты за 100%. Жизнеспособность кожных фибробластов, культивируемых в присутствии образца с пескоструйной обработкой без покрытия из диоксида титана самая низкая и составляет $94 \pm 0,5\%$. Жизнеспособность клеток, культивируемых в присутствии образца с пескоструйной обработкой с покрытием из диоксида титана, выше и составляет $95,5 \pm 1,1\%$. Но разница между этими значениями не является статистически значимой. Так же, как и разница между значениями для клеток, культивируемых в присутствии полированных образцов: $98,2 \pm 1,2\%$ для полированного образца с покрытием из диоксида титана и $99,7 \pm 0,5\%$ для полированного образца без покрытия.

Оценка адгезии и пролиферации клеток в зависимости от модификации поверхности подложки.

Обязательными этапами при интеграции имплантатов в тканевую среду являются адгезия клеточных элементов, их поверхностно-пространственное распластывание и пролиферативный процесс с последующей дифференцировкой.

Результаты исследования культуральных свойств фибробластов на различных модифицированных поверхностях с помощью метода сканирующей электронной микроскопии.

Образцы титановых дисков с пескоструйной обработкой без оксидирования. На поверхности образцов наблюдалось активное прикрепление клеток. Многие из клеток были расположены лакунарно, в углублениях на поверхности пластины (Рисунок 27). Другие клетки распластывались, но лишь частично, либо проявляли тенденцию к локомоциям (Рисунок 28). Изредка встречались клетки колоколообразной формы без тенденции к распластыванию, их целостность нарушена, ультраструктуры клеток не различимы.

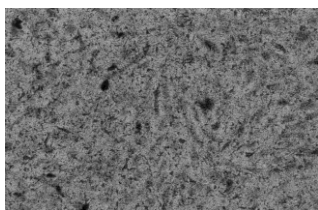


Рисунок 27 - Образец с пескоструйной обработкой без оксидирования. Ув. 101X, масштаб 100 нм

Снаружи поверхность образца имеет пористый характер. Множество звёздообразных клеток прикрепляются к стенкам и дну каверн.

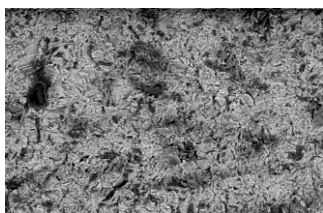


Рисунок 28 - Образец с пескоструйной обработкой без оксидирования. Ув. 301X, масштаб 20 нм

По всему периметру разбросаны многочисленные преимущественно звездчатые клетки. Они распластывались на поверхности материала, зачастую «провисали» над пространствами пор в поверхности образца, крепясь к их стенкам с помощью отростков. Отдельные округлые клетки оставались нераспластанными.

Образцы титановых дисков с пескоструйной обработкой и покрытием из диоксида титана. На поверхности образцов наблюдалось активное прикрепление клеток. Большая часть клеток распластана на поверхности образцов (Рисунок 29).

Часть клеток не имеет тенденции к распластыванию, однако их целостность сохранена, виден ядерный материал. Однако в целом всё же преобладали распластавшиеся клетки, с цитологическими признаками функциональной активности, о чём свидетельствовало состояние их чрезвычайно развитой мембраны с множеством разнообразных ворсин, с широким «растёкшимся» по поверхности образца основанием и множеством фиксирующих клетку тонких цитоплазматических отростков.

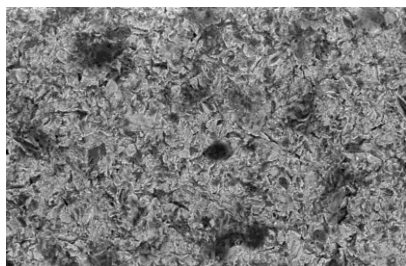


Рисунок 29 - Образец с пескоструйной обработкой и покрытием диоксида титана. Ув. 307X, масштаб 30 нм

Мелкопористая поверхность образца и распластанные клетки в её заглаблении. Множество клеток прикреплялось к стенкам пор. Подавляющее число из них имело звёздчатую форму.

Сравнительная характеристика пескоструированных дисков без покрытия и с покрытием из диоксида титана, ув. 1.02 КХ, (Рисунок 30 и 31), а также, клеточных структур сформированных и интегрированных на данных поверхностях.

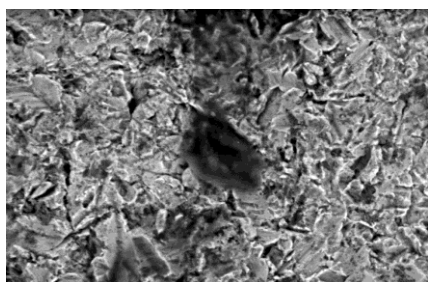


Рисунок 30 - Образец с пескоструйной обработкой. Ув. 1.02 КХ. Масштаб 10 нм

С точки зрения морфологии самой клеточной структуры клетка деформированная, колоколообразной формы, не видны четкие опорные зоны, нет купола клетки, не определяются внутренние органеллы, состояние клетки оценивается как контракция.

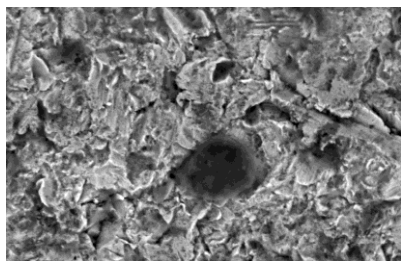


Рисунок 31- Образец с пескоструйной обработкой и покрытием диоксида титана. Ув.1.02КХ, масштаб 10нм.

Клеточная структура более полноценная, продолговатообъёмная, заметны внутриклеточные структуры, определяются зоныкрепления.

Характеризуя морфологию, адгезию клеточных элементов на пескоструйрованных дисках без покрытия и с покрытием из диоксида титана на Рисунке 32 и Рисунке 33, с увеличением 300Х, можно отметить более концентрированное расположение клеточных элементов на диске с покрытием.

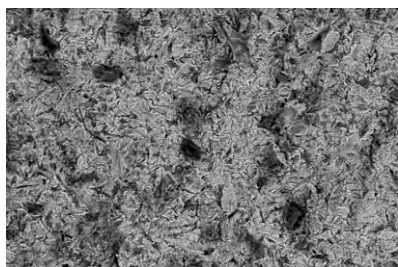


Рисунок 32 - Образец с пескоструйной обработкой без покрытия. Ув. 300Х, масштаб 20 нм.

Отмечается невысокая концентрация скученных или беспорядочно разбросанных клеток, не фиксированных на поверхности исследуемого образца. Наблюдаются клетки колоколообразной формы без тенденции к распластыванию.

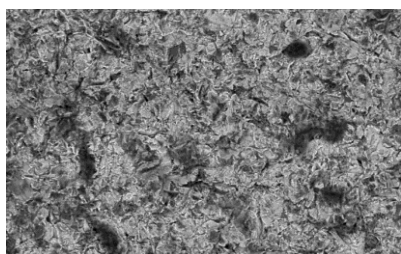


Рисунок 33 - Образец с пескоструйной обработкой с оксидированием. Ув. 300Х, масштаб 20 нм.

На поверхности образца наблюдается активное прикрепление клеток, многие из клеток распластаны, имеют вытянутую форму. Вокруг некоторых клеток - широкая зона гомогенного, либо мелкозернистого материала, продукта жизнедеятельности клетки (экстрацеллюлярный матрикс).

Образцы титановых полированных дисков без покрытия из диоксида титана.

На поверхности образцов наблюдалось активное прикрепление клеток. Преобладают фибробласты с множеством разнообразных ворсин. Клетки имеют продолговатый вид, они распластаны на поверхности, определяются зоны локомоции. Имеется тенденция к формированию межклеточных контактов и формированию биопленки (Рисунок 34).

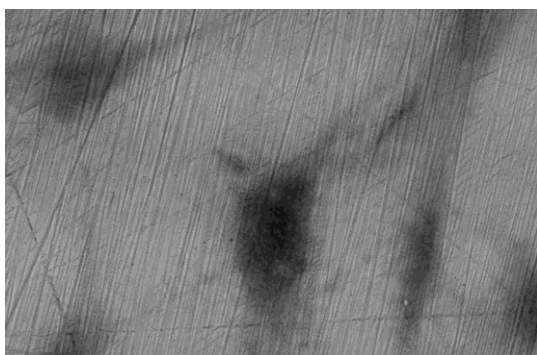


Рисунок 34 - Полированный образец без покрытия. Ув.512Х, масштаб 20 нм. Клетки соединяются между собой с помощью отростков, образуя синцитий.

Образцы титановых полированных дисков с покрытием из диоксида титана.

На поверхности образцов наблюдались конгломераты клеточных структур, расположенные в хаотичном порядке. Обращает на себя внимание, расположение или рост клеток по типу «морской ряби» (Рисунок 35), что скорее всего связано с воздействием электрических потенциалов на поверхности образца. Распластавшиеся клетки соединяются между собой отростками и образуют синцитий, а вместе с экстрацеллюлярным матриксом непрерывную биоплёнку (биопокрытие).

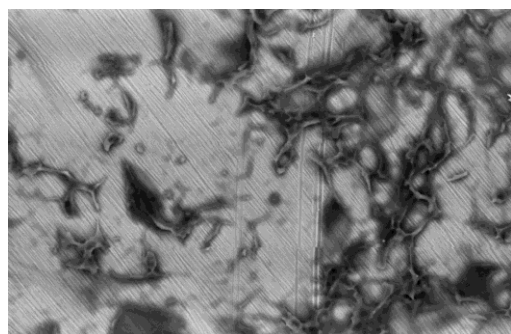


Рисунок 35- Полированный титановый диск с оксидированием. Ув.404Х, масштаб 10 нм. Расположение или рост клеток по типу «морской ряби»

Сравнительная характеристика полированных титановых дисков без покрытия и с покрытием из диоксида титана, ув.400 X, (Рисунок 36 и 37), а также, клеточных структур сформированных и интегрированных на данных поверхностях.

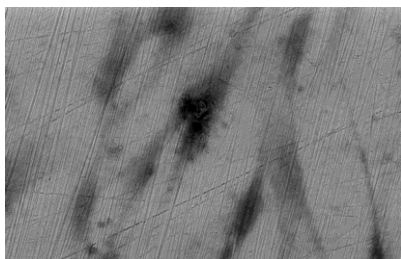


Рисунок 36- Полированный диск без оксидирования. Ув. 400X, масштаб 20нм
С точки зрения морфологии, клетка имеет вытянутую, веретенообразную форму. Она деформирована, клеточная оболочка неполноценна, ультраструктуры клетки не различимы. Отчетливо видны ворсины клетки, которые образуют зону прикрепления к поверхности пластины. Состояние клетки оценивается как контракция.

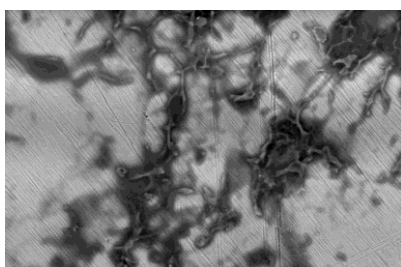


Рисунок 37 – Полированный диск с оксидированием. Ув.400X. масштаб 20 нм
На электронограмме большое количество распластавшихся клеток, прикрепившихся к поверхности титановых образцов. Обращает на себя внимание, расположение или рост клеток по типу «морской ряби», скорее здесь играет роль, электрические потенциалы поверхности после атомно-слоевого покрытия диоксидом титана.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что чем больше шероховатость поверхности, тем больше степень адгезии клеточных элементов. Также на степень адгезии клеточных элементов влияет покрытие образцов диоксидом титана. Адгезия клеток на образцах с покрытием из диоксида титана выражена лучше, чем адгезия на поверхности образцов без покрытия. Целостность клеток и их функциональная активность также сохранены больше на образцах с покрытием из диоксида титана.

3.3. Результаты изучения особенностей остеointегративных биологических свойств титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями в эксперименте *in vivo*

На 30 сутки и по данным сканирующей электронной микроскопии сложно провести дифференциальную диагностику между образцами без покрытия и модифицированными титановыми конструкциями, но чётко прослеживается различия в процессах остеointеграции на поверхностях пескоструированных и полированных титановых конструкций.

Образцы титановых дисков с полированной поверхностью (Рисунок 38, 39). В этой группе уже на малых увеличениях около поверхности имплантированного образца обнаруживалась прослойка грубоволокнистой соединительной ткани.

СЭМ. Полированные титановые диски, 30 суток.

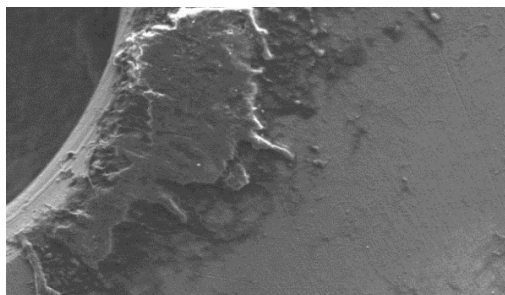


Рисунок 38 - В зоне контакта, наряду с клеточно-волокнуистым матриксом соединительной ткани, появлялись единичные островки новообразованной костной структуры.

СЭМ. Полированные титановые диски с покрытием из диоксида титана.

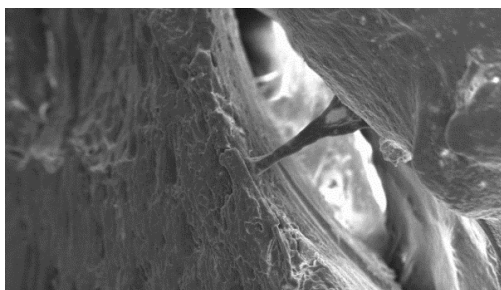


Рисунок 39 - Имплантат частично окружен костной тканью. Между костью и имплантатом нежно волокнистая основа.

Образцы титановых дисков с пескоструированной поверхностями. В этой группе на малых увеличениях СЭМ создавалось впечатление о плотном соединении костной ткани с имплантатом (Рисунок 40, 41, 42). На обзорных препаратах видно, что имплантат частично «вмурован» в кость. На больших увеличениях между костью и имплантатом обнаруживалась нежно волокнистая основа.

СЭМ. Пескоструированные титановые диски без покрытия, 30 суток.

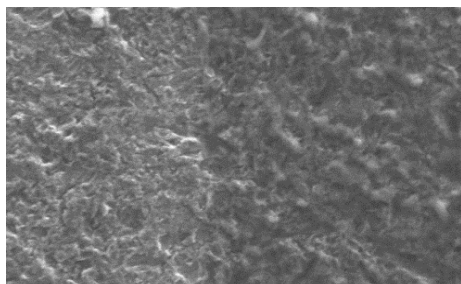


Рисунок 40 - Плотное прилегание и стабильное плотное соединение костной ткани с имплантатом.

СЭМ. Пескоструированные титановые диски с покрытием диоксида титана, 30 суток.

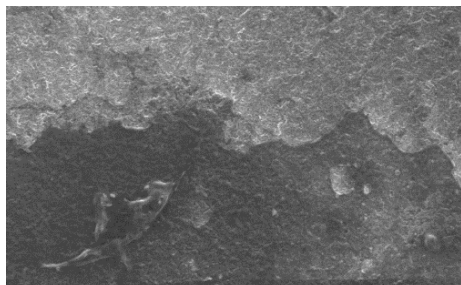


Рисунок 41 - На поверхности формируется нежная волокнистая соединительная ткань, видны островки, формирующихся остеогенных зон.

СЭМ. Контрольный диск серийного производства, 30 суток.

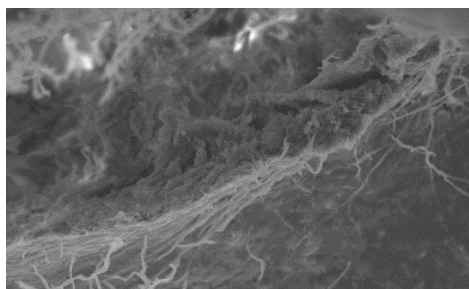


Рисунок 42 - В области контакта формируется слой рыхлой соединительной ткани от материнской кости.

Все кролики были разделены на 5 групп по 6 кроликов в каждой, в зависимости от модификации поверхности имплантируемого титанового диска. На 30-ые сутки эксперимента оценивали состояние тканевых структур вокруг титановых дисков в зоне контакта поверхности диска и имплантационного ложа. Морфометрические измерения для каждого случая проводили в трех полях зрения. Образования волокнистых структур по площади и степень зрелости были классифицированы по трём уровням:

1 - коллагеновые волокна фиксированы и занимают спорадически незначительные участки (до 30% поверхности); по стадии зрелости представляют собой лишь преколлагеновые волокна;

2 - соединительная ткань, встречается в виде небольших участков вблизи поверхности титановых дисков (31-50% поверхности); появляются отдельные пучки коллагеновых фибрилл; превалируют пучки зрелых коллагеновых волокон;

3 - зрелые коллагеновые волокна встречаются практически по всей площади (51-100% поверхности) на протяжении всего сечения имплантационного ложа и характерные для данного состояния коллагеновых волокон появляются костные балки. Результаты измерений представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Зависимость % площади диска, покрытой соединительной тканью, от способа обработки диска

Обработка поверхности диска	Площадь соединительной ткани			Критерий χ^2 по отношению к контролю
	до 30%	31-50%	51-100%	
Полированная	11	6	1	p=0,935
Полированная + анатаз	4	13	1	p=0,023*
Пескоструированная	2	4	12	p=0,00025*
Пескоструированная + анатаз	1	2	15	p=0,000011*
Контрольная группа	12	5	1	—

* - различия достоверные

Основными тканевыми структурами, претерпевающими изменения в процессе адаптации в области контакта и отражающими своим развитием темпы и качество интеграционных процессов, являются соединительная и костная ткани. Соединительная ткань в области контакта является источником образования костных структур, поэтому существует несомненная связь между созреванием соединительной (остеогенной по существу) ткани и процесса остеогенеза.

Как показало проведенное исследование, на 30 сутки эксперимента во всех группах наблюдений в периимплантатная зона характеризуется массивами мелко-глыбчатого матрикса, межуточного вещества, грубоволокнистой соединительной прослойки, в который вплетены тонкие волокна и отдельные пучки коллагеновых фибрилл. При тщательном исследовании титановых образцов встречаются единичные участки плотного фиксации ложа костной ткани с поверхностью титанового диска.

При проведении экспериментального исследования *in vivo* можно сделать вывод, что остеорегенераторные и интеграционные процессы на титановых конструкциях протекали в области контакта образцов и материнской костной ткани интенсивно. В зоне контакта костной ткани с полированными поверхностями признаки остеоинтеграции наблюдались в меньшей степени. Более выраженная склонность к остеоинтеграции выявлена в зоне контакта костной ткани и конструкции с пескоструированной поверхностью.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТИТАНОВЫХ ПЛАСТИН С ПОКРЫТИЕМ ИЗ ДИОКСИДА ТИТАНА СТРУКТУРЫ АНАТАЗ

С января 2017 года по июнь 2019 года в отделении челюстно-лицевой хирургии Университетской Клинической больницы №4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проведено обследование и лечение 96 пациентов с переломами нижней челюсти, из них 74 (77%) мужчины и 22 (23%) женщины.

Переломы нижней челюсти наблюдались у больных в различных возрастных группах (от 17 до 64 лет). Средний возраст пациентов составил $32,9 \pm 9,5$ лет. На момент травмы и госпитализации в отделение все пациенты находились в трудоспособном и социально активном состоянии. По характеру получения травмы отмечалось преобладание бытовой травмы в результате получения направленного удара или падения с высоты собственного роста - 73 пациента (76%). Сроки поступления в клинику: в 1-3 сутки после травмы в клинику поступило 47 пациентов (49%), на 4-7 сутки поступили на лечение 49 пациентов (51%).

При поступлении в отделение челюстно-лицевой хирургии всем 96 пациентам было выполнено бимаксиллярное шинирование и межчелюстная фиксация с помощью резиновых тяг. После проведения контрольного рентгенологического обследования при наличии смещения фрагментов нижней челюсти оперативное вмешательство провели 79 пациентам: 49 пациентам (1 группа) - металлоостеосинтез нижней челюсти с использованием наkostных титановых конструкций (мини-пластин) без покрытия, 30 пациентам (2 группа) - металлоостеосинтез нижней челюсти с использованием титановых конструкций (мини - пластин) с покрытием из диоксида титана структуры анатаз.

4.1. Результаты лечения больных с переломами нижней челюсти традиционным способом с использованием наkostных титановых пластин без покрытия

Для сравнения результатов исследования проанализированы истории болезни 49 пациентов (42 (85,7%) мужчины и 7 (14,3%) женщин). Возраст пациентов в этой группе от 17 до 54 лет (средний возраст $31,18 \pm 8,36$ лет). У всех пациентов достоверно установлен диагноз: Перелом нижней челюсти. Произведено хирургическое лечение - остеосинтез нижней челюсти с помощью титановых мини-пластин и мини-винтов без покрытия, производства ООО «Конмет». В зависимости от локализации линии перелома, смещения костных фрагментов использовали титановые пластины различной формы. Послеоперационные швы снимали на 7-8 сутки, межчелюстную резиновую тягу на 24-30 сутки. Сроки иммобилизации составили в среднем $17,4 \pm 6,4$ суток. Комплексное лечение в послеоперационном периоде и включало в себя общую (антибактериальная терапия, по показаниям назначались нестероидные противовоспалительные, антигистаминные, анальгезирующие препараты) и местную терапию (обработку полости рта растворами антисептиков). После выписки из стационара на контрольные осмотры проводились через 1 месяц, 6 и 12 месяцев, проводилось контрольное рентгенологическое обследование. Был произведен анализ жалоб, механизма и времени получения травмы, сроков обращения и госпитализации в челюстно-лицевой стационар, возникновение осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах, сроки возвращения к обычному режиму и восстановлению трудоспособности. Также проводили сравнение жалоб в дооперационном и послеоперационном периоде (Таблица 3).

Отмечается уменьшение количества предъявляемых жалоб, но стоит отметить, что и в отдаленном периоде пациенты отмечали симптомы, которые влияли на качество жизни: у 7 (14%) и 1 (2%) пациента отмечалось ограничение открывания рта, у 6 (12,3%) пациентов было нарушение окклюзии, болевой синдром при открывании рта отмечался у 4 (8%) и 2 (4%) пациентов. При изучении контрольных рентгенограмм и данных мультиспиральной компьютерной томографии пациентов

этой группы выявлены признаки остеопороза вокруг винтов и в области контакта титановых мини-пластин с поверхностью кости нижней челюсти (6 пациентов (12,2%)).

Таблица 3 - Распределение пациентов 1 группы в зависимости от жалоб и симптомов в до- и послеоперационном периоде по данным архива и при опросе через 6 и 12 месяцев после проведения металлоостеосинтеза нижней челюсти

Жалоба	До операции, чел	Через 6 месяцев, чел.	Через 12 месяцев, чел.
Ограниченное открывание рта	49 (100%)	7 (14%)	1 (2%)
Посттравматический отек мягких тканей	49 (100%)	0	0
Изменение конфигурации лица	49 (100%)	7 (14%)	0
Нарушение окклюзии	49 (100%)	6 (12,3%)	0
Боль при открывании рта	49 (100%)	4 (8%)	2 (4%)

Неудовлетворительные результаты после металлоостеосинтеза возникали у пациентов при переломах со значительным смещением, со сложной линией перелома. По нашему мнению, которое согласуется с мнением других авторов (Медведев Ю.А., Чжан Шоуи, 2018), титановые мини-пластины и винты не обладают достаточным компрессионным эффектом. Также при проведении оперативного лечения

переломов нижней челюсти необходимо учитывать возможные девиации и торсионные повороты фрагментов кости, возникающие в результате травмы, а также направление и тягу мышц, прикрепляющихся к нижней челюсти. Такое явление, как металлоз, в определенной мере тоже могло послужить причиной неудовлетворительных результатов. Выход ионов титана и ионов других металлов из фиксирующей конструкции, вероятно, возникает при диффузном разрушении тонкой оксидной пленки на поверхности конструкции. Итогом данного процесса явиться развитие локального воспаления, которое зачастую расценивается как «позднее нагноение неясной этиологии». Таким образом прослеживается патофизиологическая цепочка развития остеомиелита, начинающегося с металлоза, возникающего вокруг пластины. Сплав Ti6Al4V считается относительно инертным, но выделение ионов алюминия и ванадия может вызывать развитие многочисленных неблагоприятных реакций в отдаленной перспективе. Все вышеуказанные факторы и причины могли привести к развитию осложнений в послеоперационном периоде и наличию неудовлетворительных результатов хирургического лечения.

4.2. Результаты лечения больных с переломами нижней челюсти с использованием наkostных титановых пластин с покрытием из диоксида титана структуры анатаз

В отделении челюстно-лицевой хирургии УКБ №4 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) проведено обследование и комплексное лечение 30 пациентов с переломами нижней челюсти с использованием титановых пластин с покрытием из диоксида титана структуры анатаз. Среди пациентов было 26 (86,4%) мужчин и 4 (13,3%) женщины в возрасте от 17 до 50 лет (средний возраст $31,2 \pm 6,78$ лет). Все пациенты вели социально активную жизнь, работали.

Обследование больных осуществлялось по общепринятой схеме: изучались жалобы, анамнез, оценивался общий и стоматологический статусы. Всем больным

выполняли клинические и биохимические исследования крови, мочи. Проводилось клинико-диагностическое обследование: электрокардиография, рентгенография грудной клетки, ортопантомография, рентгенография костей черепа в прямой проекции, МСКТ костей лицевого скелета. При наличии показаний производилась консультация невропатолога, терапевта, эндокринолога.

На основании клинического и рентгенологического обследования пациентов устанавливался диагноз: перелом нижней челюсти. Перед началом лечения пациенты подписывали добровольное информированное согласие на оказание медицинской помощи.

По локализации перелома нижней челюсти пациенты были выделены в 4 группы (Рисунок 43):

1. Односторонний перелом тела нижней челюсти - 8 пациентов
2. Двусторонний перелом тела нижней челюсти - 10 пациентов
3. Односторонний перелом нижней челюсти в области суставного отростка - 6 пациентов
4. Перелом тела нижней челюсти и суставного отростка нижней челюсти - 6 пациентов.

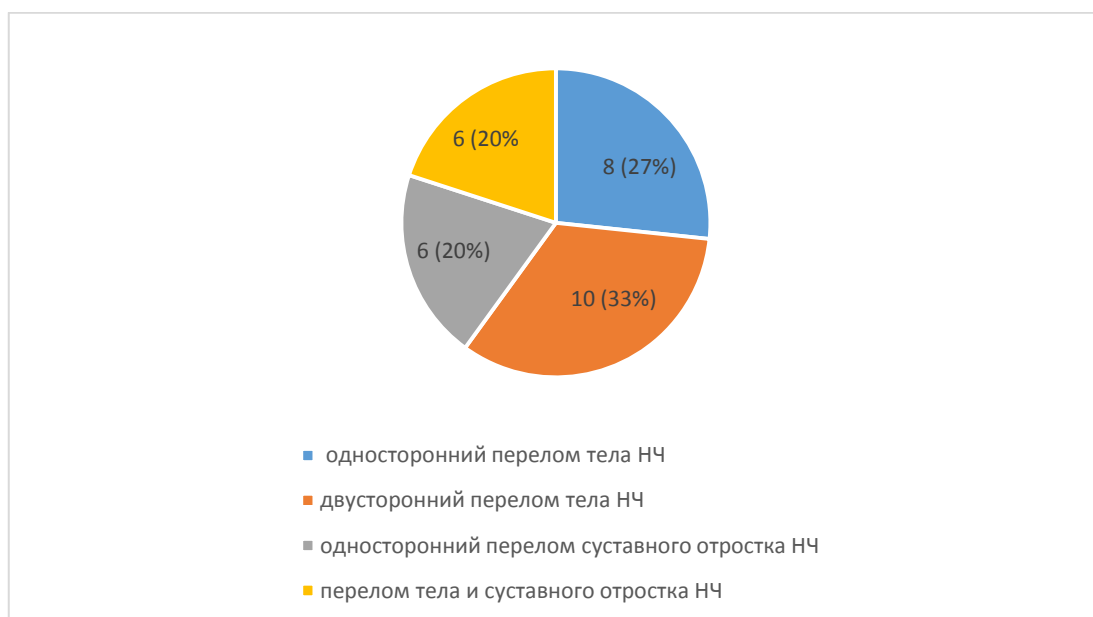


Рисунок 43 - Распределение больных по локализации линии перелома нижней челюсти

На первом этапе лечения проводилось бимаксиллярное шинирование, назначался курс антибактериальной терапии для профилактики возможных воспалительных осложнений. Показанием к оперативному вмешательству являлось наличие перелома нижней челюсти со смещением костных фрагментов при невозможности устранить смещение консервативными методами. После проведения контрольного рентгенологического обследования после шинирования при наличии сохраняющегося смещения костных фрагментов нижней челюсти, пациентам проводилось оперативное лечение в объеме репозиция, металлоостеосинтез нижней челюсти с фиксацией на костной титановой пластиной с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз.

За 30-40 минут до начала операции проводили премедикацию. Металлоостеосинтез производился под общим обезболиванием. Осуществлялась назо-трахеальная интубация по бронхофиброскопу через один из носовых ходов, что позволяло производить фиксацию фрагментов нижней челюсти под контролем окклюзии. Применялся внутриротовой оперативный доступ при репозиции и металлоостеосинтезе в области тела и угла нижней челюсти, и внеротовой оперативный доступ при переломах в области суставных отростков нижней челюсти. По окончании операции на операционном столе после восстановления самостоятельного дыхания, мышечного тонуса и сознания, проводилась санация трахеобронхиальных путей и экстубация трахеи.

С момента госпитализации и до 5-7 суток после металлоостеосинтеза проводилась комплексная антибактериальная, гипосенсибилизирующая, обезболивающая терапия. Послеоперационные швы снимали в плановом порядке на 7-ые сутки после проведенного оперативного вмешательства. Резиновые тяги на 10-е сутки. Затем, под контролем функциональной нагрузки, при отсутствии жалоб и клинических симптомов осложнений, через 2-3 суток снимали назубные бимаксиллярные шины. После проведения металлоостеосинтеза в течение 1-2 суток, в зависимости от общего состояния и самочувствия пациента проводились рентгенологические исследования, для оценки результатов оперативного лечения.

В послеоперационном периоде проводили ежедневный осмотр, перевязки, оценивали течение заживления послеоперационной раны, динамику болевого синдрома и послеоперационного отека мягких тканей, состояние прикуса. В течение первых 2-3 суток все 30 (100%) пациентов предъявляли жалобы на умеренные боли в области оперативного вмешательства, отмечали наличие послеоперационного отека мягких тканей лица. В течение последующих 5 суток 17 (85%) пациентов отмечали уменьшение интенсивности боли, оценивали их как незначительные, послеоперационный отек мягких тканей регрессировал. Болевой синдром был полностью устранен в течение 3-5 суток после операции у большинства пациентов, что было связано и с уменьшением послеоперационного отека. Боли незначительной интенсивности сохранялись у 3 больных (15%) до 7 суток, что мы связали с большим объемом оперативного вмешательства. Пациенты наблюдались после окончания стационарного этапа лечения в течение 1 месяца, через 6 и 12 месяцев (Таблица 4).

Таблица 4 - Распределение пациентов 2 группы в зависимости от жалоб в до- и послеоперационном периоде, через 6 и 12 месяцев после проведения металлоостеосинтеза нижней челюсти

Жалоба	До операции, чел	Через 6 месяцев, чел.	Через 12 месяцев, чел.
Ограниченное открывание рта	30 (100%)	2(6,6%)	0
Посттравматический отек мягких тканей	30 (100%)	0	0
Изменение конфигурации лица	30(100%)	3(10%)	0

Таблица 4 - Продолжение

Жалоба	До операции, чел	Через 6 месяцев, чел.	Через 12 месяцев, чел.
Нарушение окклюзии	30 (100%)	0	0
Боль при открывании рта	30 (100%)	0	0

В позднем послеоперационном периоде у 2 (6,6%) пациентов отмечалось ограничение открывания рта, 3 (10%) пациента отмечали нарушение конфигурации лица. В течение последующих 6 месяцев эти симптомы прошли самостоятельно. Сроки иммобилизации нижней челюсти во 2 группе исследования составили в среднем $10,7 \pm 4,5$ суток. Применение при металлоостеосинтезе титановых пластин с наноструктурированным покрытием из диоксида титана позволило сократить сроки иммобилизации в среднем на 7 суток, и как следствие уменьшить продолжительность послеоперационной реабилитации. При комплексном лечении пациентов с переломами с использованием при проведении металлоостеосинтеза наkostых титановых пластин с наноструктурированным покрытием анатаз достигнуты удовлетворительные результаты.

При статистическом анализе данных, представленных в Таблице 3 и Таблице 4 получены результаты: через 6 месяцев значение критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса составило 7,029. Критическое значение Хи-квадрат при уровне значимости $p < 0,05$ составило 3,841. Связь между факторным и результативными признаками статистически значима. Через 1 год значение точного критерия Фишера составило $0,28432 > 0,05$, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий.

Клинический пример.

Пациент Ш, возраст 23 года. Обратился в отделение челюстно-лицевой хирургии УКБ №4 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

Жалобы при поступлении: на наличие припухлости мягких в области нижней челюсти слева, нарушение прикуса, с жалобами на боли в области нижней челюсти слева в покое и при открывании рта.

Анамнез заболевания: травму получил за сутки до поступления в результате удара в лицо от неизвестного. Коммоциональных явлений (потери сознания, головокружения, тошноты) не отмечал.

Анамнез жизни: рос и развивался соответственно возрасту. Вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем отрицает). Наличие сопутствующих заболеваний отрицает. Экспертный анамнез: работает.

При поступлении на момент осмотра: Общее состояние удовлетворительное. Коммоциональных явлений нет. Гемодинамика стабильная: АД 125\80 мм. рт. ст. ЧСС 74 в минуту, тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 18 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Местно: кожные покровы лица физиологической окраски. Конфигурация лица изменена из-за травматического отека мягких тканей околоушно-жевательной области слева. При пальпации отмечается резкая болезненность в околоушной области слева. Открывание рта ограничено до 3 см. Прикус нарушен. Проведено рентгенологическое обследование. Рентгенограммы представлены на Рисунке 44 и 45.



Рисунок 44 - Ортопантомограмма

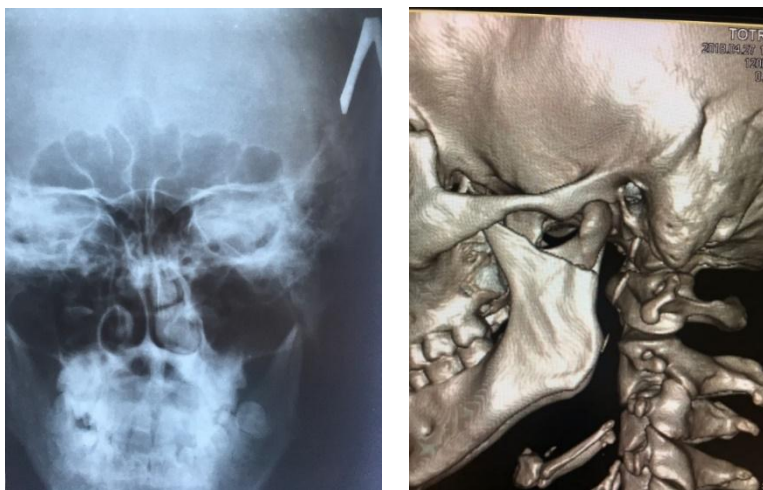


Рисунок 45 - Рентгенограммы при поступлении

На основании жалоб, анамнеза, клинико-диагностических данных и рентгенологического исследования поставлен клинический диагноз: Перелом нижней челюсти в области мыщелкового отростка слева со смещением. Произведено наложение бимаксиллярных назубных шин с зацепными петлями, фиксация межчелюстной резиновой тягой. Проведено контрольное рентгенологическое исследование. Рентгенограммы представлены на Рисунке 46.

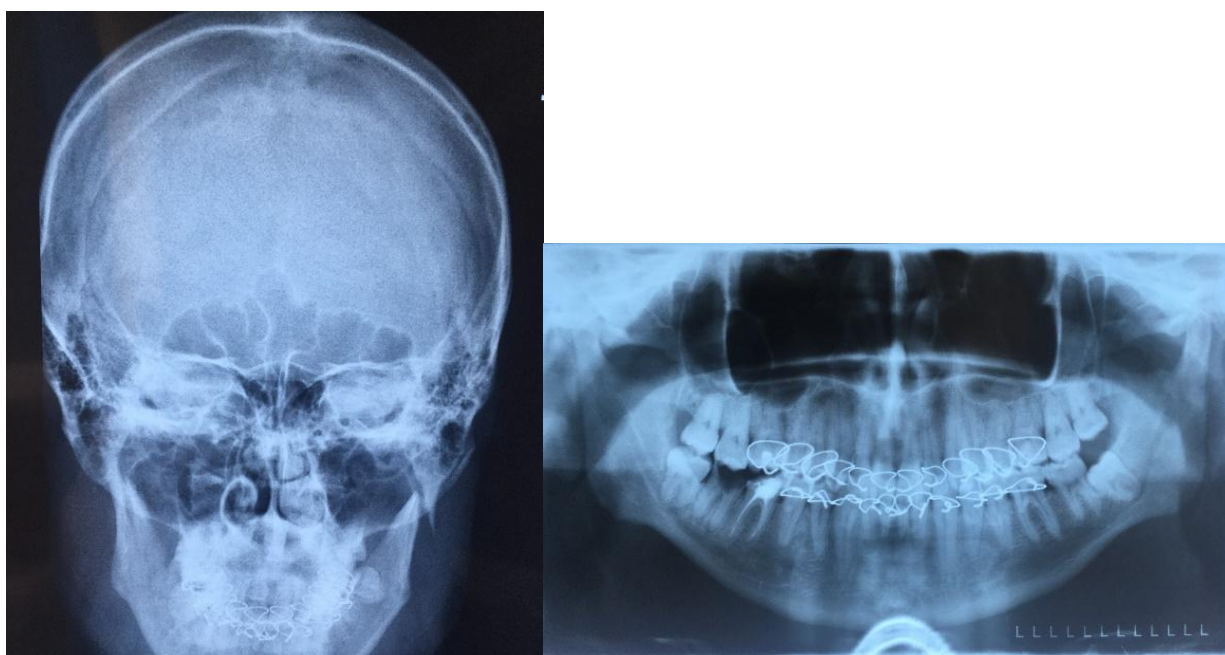


Рисунок 46 - Рентгенограммы после проведения шинирования

В связи с сохраняющимся смещением костных фрагментов нижней челюсти в области мышелкового отростка слева, пациенту в условиях премедикации и комбинированного эндотрахеального наркоза произведено оперативное вмешательство в объеме: Metalloosteosintez в области мышелкового отростка нижней челюсти слева с фиксацией фрагментов на костной титановой мини-пластине с покрытием из диоксида титана структуры анатаз (Рисунок 47-50).

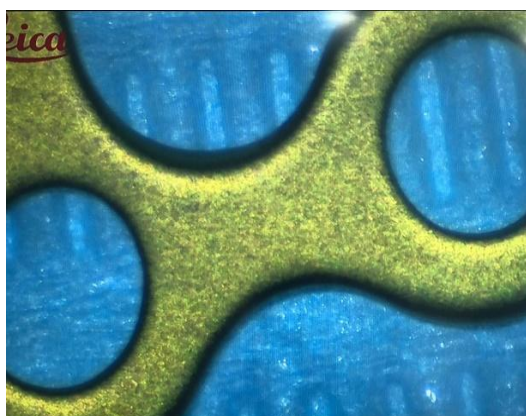
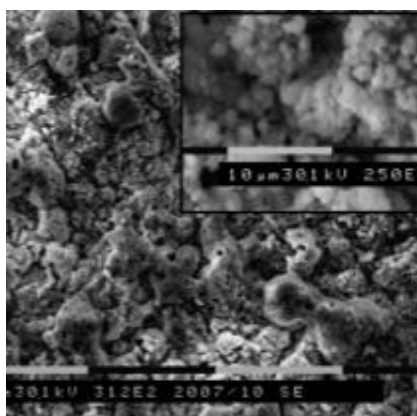


Рисунок 47 - L-образная титановая мини-пластина с покрытием из диоксида титана структуры анатаз



Рисунок 48 - Интраоперационная фотография. Скелетирована линия перелома, определяется смещение фрагментов нижней челюсти в области мышечкового отростка нижней челюсти



Рисунок 49 - Интраоперационная фотография. Произведена репозиция костных фрагментов



Рисунок 50 - Интраоперационная фотография. Фиксация костных фрагментов мини-пластиной с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз

Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты в плановом порядке на 7 сутки после операции. После проведения рентгенологического контроля и под контролем функциональной нагрузки, а также учитывая отсутствие болевого синдрома, регресс послеоперационного отека, отсутствие нарушения прикуса бимаксиллярные шины сняты на 10-ые сутки. При дальнейшем наблюдении осложнений не отмечалось. На контрольных рентгенограммах (Рисунок 51,52,53) положение фрагментов нижней челюсти правильное, фрагменты фиксированы на костной L-образной мини-пластиной и 4 винтами.

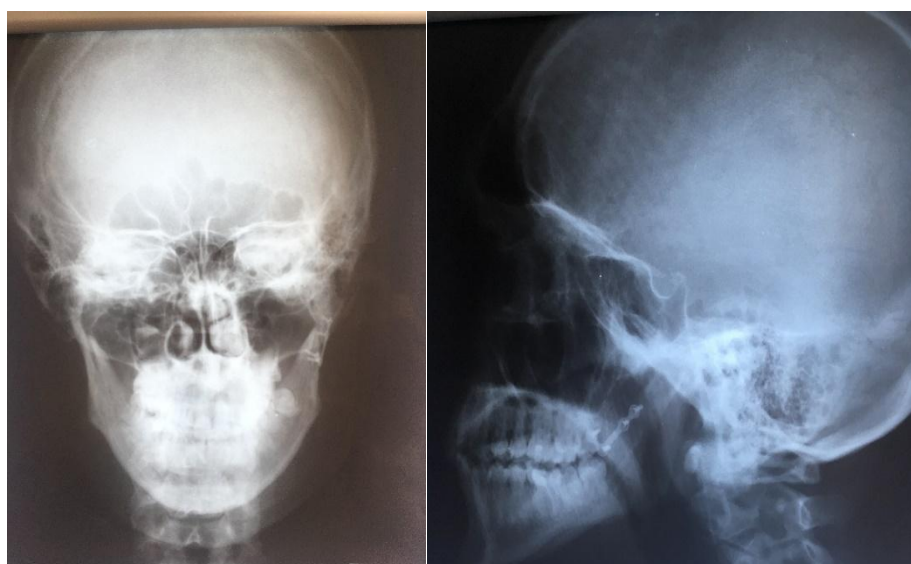


Рисунок 51 - Контрольные рентгенограммы после операции



Рисунок 52 - КТ исследование
через 6 месяцев



Рисунок 53 -КТ- исследование
через 12 месяцев

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным научных источников (Амиро А.А., 2013), частота переломов костей лицевого скелета составляет приблизительно 3-8% от общего числа переломов других костей скелета. Нижняя челюсть не защищена другими костями лицевого скелета, подвижна, имеет выдвинутое положение и дугообразную форму. Все эти особенности являются причиной того, что свыше 50% переломов лицевого скелета приходится на нижнюю челюсть. В 59,4-90,5% случаев травматические переломы нижней челюсти встречаются у мужчин трудоспособного возраста от 16 до 59 лет, что свидетельствует об экономической, социальной и медицинской значимости решения проблемы комплексного лечения переломов нижней челюсти.

Предлагаются новые и совершенствуются уже известные способы лечения переломов нижней челюсти. Несмотря на это, в 19-40 % случаев лечения возникают осложнения, а результаты их применения не всегда удовлетворительны. Можно перечислить многие причины, ведущие к возникновению осложнений при лечении переломов нижней челюсти. Нестабильная фиксация костных отломков приводит к вторичному смещению фрагментов, препятствует анатомическому и функциональному восстановлению поврежденной кости. Отсутствие функциональной нагрузки при дополнительной межчелюстной фиксации ведет к нарушению микроциркуляции, замедлению регенерации тканей, что способствует удлинению сроков лечения и реабилитации пациентов.

Разработаны и применяются различные методы и способы остеосинтеза, при которых используются разнообразные фиксирующие конструкции. При разнообразии форм и материалов, из которых они изготавливаются, остаются нерешенными ряд вопросов и проблем, а именно, необходимость стабильной фиксации костных фрагментов, влияние на процессы остеогенеза и остеорегенерации в зоне перелома. Хорошие перспективы для оптимизации лечения переломов нижней челюсти открывают новые технологии. На современном этапе в хирургическом лечении переломов нижней челюсти требуется применение конструкций из достаточно прочных

материалов, позволяющих создать стабильную фиксацию костных отломков, обладающих отсутствием отрицательного воздействия и наличием свойств, способствующих положительному влиянию на процессы регенерации костной ткани.Metalлоконструкции из титановых сплавов обладают высокой биосовместимостью, хорошей коррозионной стойкостью, биоинертностью, гипоаллергенностью, не токсичны. Такие недостатки титана как низкий уровень текучести и прочности, низкое сопротивление усталостному разрушению и износостойкости исправляют, применяя легированные титановые сплавы. Наиболее широко используется сплав марки ВТ6. Проведено ряд исследований, свидетельствующих о том, что легирующие компоненты из этих сплавов со временем могут выделяться из металлоконструкций и могут оказывать как местное, так и общее отрицательное воздействие на организм. Негативные последствия для организма в следствии взаимодействия ткани с металлическим имплантатом получили название металлоза.

Наиболее распространенный подход к созданию дополнительной защиты от выхода ионов металлов достигается модификацией поверхности имплантируемой металлоконструкции. Защитное покрытие является барьером между металлом и тканями организма. Такие покрытия должны обладать высокой адгезией к основе и быть биосовместимыми. Еще одно из требований - повышение эффективности имплантируемых и фиксирующих титановых конструкций, посредством интенсификации процессов остеоинтеграции. Активизация интеграционных процессов достигается путем механических, химических и электрических воздействий на поверхность имплантатов. Изучение наноструктурного состояния металлов и создание технологий его получения, позволило создать новое поколение металлических имплантатов.

Цель работы заключалась в экспериментально-клиническом обосновании применения на костных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз для повышения эффективности лечения пациентов с переломами нижней челюсти.

Задачами исследования определили: Провести морфологическое исследование титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями.

Провести изучение биологических свойств титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями *in vitro*. В эксперименте *in vivo* провести сравнительный анализ гистоморфологических изменений костной ткани, возникающих при применении титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями. Обосновать клиническое использование на костных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз для остеосинтеза. Внедрить в клиническую практику и оценить эффективность применения на костных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием при проведении остеосинтеза у пациентов с переломами нижней челюсти.

В результате проведенного морфологического исследования модифицированных поверхностей при помощи инвертированного металлографического системного микроскопа OLYMPUS GX-51 и исследования микрошероховатостей методом сканирующей зондовой микроскопии, можно сделать вывод, что наибольшую управляемость физическими и биологическими свойствами диоксида титана можно достичь при нанесении покрытия методом атомно-слоевого осаждения (АСО). Поверхность имплантата покрывается равномерным слоем, повторяющим всю геометрию изделия. Диапазон толщины оксидного слоя составляет 10-60 нм. Данный слой полностью препятствует диффузии ионов титана, алюминия и ванадия в организм, и формирует на поверхности титановых конструкций биоактивный слой, положительно влияющий на процессы регенерации в линии перелома.

Исследования биологических свойств титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями *in vitro* показали, что при культивировании на модифицированных поверхностях фибробластов кожи человека цитотоксический эффект отсутствует, что подтверждено морфологическим анализом при помощи фазово-контрастной микроскопии и проведением МТТ-теста.

При исследовании адгезии клеток на различных модифицированных поверхностях получены следующие результаты: рост клеточной культуры, ее адгезия и пролиферация более интенсивно проходят на образце с пескоструированной поверхностью с покрытием из диоксида титана структуры анатаз.

При проведении экспериментального исследования *in vivo*, можно сделать вывод, что остеорегенераторные и интеграционные процессы на титановых конструкциях протекали в области контакта образцов и материнской костной ткани интенсивно. В зоне контакта костной ткани с полированными поверхностями признаки остеоинтеграции наблюдались в меньшей степени. Более выраженная склонность к остеоинтеграции выявлена в зоне контакта костной ткани и конструкции с пескоструированной поверхностью.

Проведенная оценка биоактивности наноструктурированного покрытия диоксида титана структуры анатаз в лабораторных условиях *in vitro* и в эксперименте *in vivo*, исследование остеоинтегративных и фиброинтегративных свойств конструкций с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз показали, что покрытие обладает высокой активностью остеоинтегративных и фиброинтегративных свойств. Выше перечисленные положительные результаты изучения остеоинтегративных и фиброинтегративных свойств на костных титановых конструкциях с наноструктурированным покрытием позволили применить их в клинической практике при лечении пациентов с переломами нижней челюсти.

В соответствии с целями и задачами исследования проведено комплексное обследование и лечение 96 пациентов с переломами нижней челюсти. Из них 79 пациентов нуждались в проведении металлоостеосинтеза нижней челюсти, их разделили на две клинические группы. В первую группу вошли 49 пациентов. Им проведен металлоостеосинтез нижней челюсти с использованием на костных титановых конструкций (мини-пластин) без покрытия. Во вторую группу вошли 30 пациентов. Им проведен металлоостеосинтез нижней челюсти с использованием на костных титановых конструкций (мини-пластин) с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз.

Обследование больных осуществлялось по общепринятой схеме: изучались жалобы, анамнез, оценивался общий и стоматологический статусы. Проводилось клинико-лабораторное обследование: больным выполняли клинические и биохимические исследования крови, мочи. Проводилось клинико-диагностическое обследование: выполнялись электрокардиография, рентгенография грудной клетки,

ортопантомография, рентгенография костей черепа в прямой проекции, МСКТ костей лицевого скелета. При наличии показаний производилась консультация невропатолога, терапевта, эндокринолога. При наблюдении оценивали общий и местный статус в динамике, что позволяло оценить течение послеоперационного периода, выявить возникшие осложнения. При поступлении всем пациентам с целью определения локализации и характера перелома, наличия смещения фрагментов, а также для выбора оптимальной тактики лечения проводилась рентгенодиагностика. Рентгенологическое исследование повторялось после проведенного оперативного вмешательства для контроля и оценки его качества. Динамику репаративного процесса после хирургического лечения оценивали по рентгенологическим признакам через 1,4, 6 и 12 месяцев.

Всем больным проводилась иммобилизация челюстей бимаксиллярными проволочными шинами с зацепными петлями, фиксация прикуса межчелюстной резиновой тягой. При наличии смещения фрагментов нижней челюсти проводили металлоостеосинтез. Хирургическое вмешательство проводилось под общим обезболиванием. В ходе операции осуществлялся доступ к линии перелома, производилась репозиция фрагментов и их сопоставление под контролем прикуса, фиксация в правильном положении. В основной группе для фиксации костных фрагментов применяли титановые мини-пластины с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз. В группе сравнения фиксацию фрагментов осуществляли титановыми мини-пластинами без покрытия. В послеоперационном периоде проводили антибактериальную, обезболивающую, гипосенсибилизирующую терапию. Швы снимали на 7 сутки. В основной группе межчелюстную тягу снимали на 10-12 сутки. При отсутствии жалоб и клинических симптомов осложнений под контролем функциональной нагрузки через 2-3 суток снимали назубные шины. В группе сравнения межчелюстную тягу и бимаксиллярные шины снимали на 21-30 сутки.

Клинические исследования показали, что у пациентов, оперированных с использованием наноструктурированных титановых пластин с наноструктурированным покрытием из диоксида титана в послеоперационном периоде болевой

синдром купировался в течение 2-3 суток, послеоперационный отек регрессировал в течение 5-7 суток. При анализе рентгенологических результатов исследования у пациентов основной группы можно отметить интенсивные процессы регенерации, особенно в сроки до 4 месяцев. После 4 месяцев наблюдения разница не выражена. Сроки иммобилизации нижней челюсти в основной группе исследования составили в среднем $10,7 \pm 4,5$ суток. Применение при металлоостеосинтезе титановых пластин с наноструктурированным покрытием из диоксида титана позволило в более ранние сроки не использовать межчелюстную фиксацию в послеоперационном периоде, сократить сроки иммобилизации в среднем на 7 суток, и как следствие, уменьшить длительность реабилитационного периода. Ранняя функциональная нагрузка на поврежденный орган стимулирует кровообращение в микроциркуляторном русле, что улучшает условия для процессов регенерации. С другой стороны, наши исследования показали, что наноструктурированное биологически активное покрытие из диоксида титана структуры анатаз, полученное методом атомно-слоевого осаждения позволяет влиять на физико-химические процессы в зоне перелома, воздействовать на процесс остеоинтеграции и репаративный процесс в линии перелома, формирование интермедиарной мозоли между костными фрагментами. Применение титановых пластин с наноструктурированным покрытием из диоксида титана позволило в более ранние сроки не использовать межчелюстную фиксацию в послеоперационном периоде и, в зависимости от характера переломов, пациенты переходили на обычную диету к периоду клинического выздоровления. Остеосинтез выполненный инновационными пластинами создает оптимальные условия, для того чтобы дать раннюю нагрузку на поврежденный орган, которая в свою очередь стимулирует кровообращение, соответственно репаративные процессы в линии перелома идут интенсивнее. Осложнений воспалительного характера и замедленной консолидации в основной группе наблюдения не зарегистрировано.

Таким образом, наши исследования свидетельствуют о том, что применение пластин из титана с наноструктурированным биологически активным покрытием из диоксида титана, полученного методом атомно-слоевого осаждения, позволяет

добиться влияния на физико-химические процессы в зоне перелома, воздействовать на процесс остеоинтеграции и репаративный процесс в линии перелома, формирование интермедиарной мозоли между костными фрагментами, что приводит к возможности более ранней функциональной нагрузки и реабилитации. При комплексном лечении пациентов с переломами нижней челюсти с использованием при проведении металлоостеосинтеза на костных титановых пластин с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз достигнуты удовлетворительные результаты. Таким образом, выполнение металлоостеосинтеза с применением на костных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием может являться методом выбора в комплексном лечении переломов нижней челюсти.

ВЫВОДЫ

1. При морфологическом исследовании титановых конструкций с различными модифицированными поверхностями установлено, что наибольшую управляемость физическими и биологическими свойствами диоксида титана можно достичь при нанесении покрытия методом атомно-слоевого осаждения (АСО). Поверхность имплантата покрывается равномерным слоем толщиной 10-60 нм, повторяющим всю геометрию изделия. Данное покрытие препятствует диффузии металлов в организм и формирует на поверхности титановых конструкций биоактивный слой, положительно влияющий на процессы регенерации.

2. При изучении биологических свойств титановых конструкции с различными модифицированными поверхностями *in vitro* установлено, что рост клеточной культуры, адгезия и тенденция к активным пролиферативным процессам более выражены на титановых конструкциях с покрытием из диоксида титана структуры анатаз.

3. Полученные в лабораторных экспериментах данные (отсутствие цитотоксичности, наличие фибро- и остеointегративных свойств) обосновывают клиническое использование наkostных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз для остеосинтеза.

4. Экспериментально-лабораторными исследованиями доказана возможность применения пластин из титана с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз при лечении пациентов с переломами нижней челюсти.

5. При применении в клинической практике наkostных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз при проведении остеосинтеза у пациентов с переломами нижней челюсти в позднем послеоперационном периоде у 2 (6,6%) пациентов отмечалось ограничение открывания рта, 3 (10%) пациента отмечали нарушение конфигурации лица. Сроки иммобилизации нижней челюсти составили $10,7 \pm 4,5$ суток. Применение при металлоостеосинтезе титановых пластин с наноструктурированным покрытием из диоксида титана позволило сократить сроки иммобилизации в среднем на 7 суток, и как

следствие уменьшить продолжительность послеоперационной реабилитации. При комплексном лечении пациентов с переломами с использованием при проведении металлоостеосинтеза наkostых титановых пластин с наноструктурированным покрытием анатаз достигнуты удовлетворительные результаты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Титановые наkostные конструкции с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз могут быть использованы при лечении пациентов с переломами нижней челюсти различной локализации.

2. Применение титановых пластин с наноструктурированным покрытием из диоксида титана структуры анатаз позволяет воздействовать на репаративный процесс в зоне перелома и формирование интермедиарной костной мозоли, что в практическом отношении даёт возможность ранней функциональной нагрузки.

3. На основе данных экспериментального исследования рекомендуется дальнейшая разработка, получение и эффективное внедрение в клиническую практику хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии новых наkostных фиксирующих конструкций с более усовершенствованными в технологическом отношении модифицированными покрытиями.

4. В целях изучения показателей биосовместимости наkostных фиксаторов с нанотехнологичным покрытием рекомендуется тестирование их в клеточной культуре фибробластов с изучением воздействия на пролиферативную активность клеток.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДТП – дорожно-транспортное происшествие

ВМР – bone morphogenetic protein (костный морфогенетический белок)

ГОСТ – государственный общесоюзный стандарт

АСО – атомно слоевое осаждение

СЗМ – сканирующая зондовая микроскопия

АСМ – атомно-силовая микроскопия

СЭМ – сканирующая зондовая микроскопия

МТТ тест – метилтетразолиевый тест

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллин И.Ш. Бактерицидные и биологически стойкие покрытия для медицинских имплантатов и инструментов / И.Ш. Абдуллин, М.М. Миронов, Г.И. Гарипова // Мед. техника. —2004. — №4. —С. 20–22.
2. Агаджанян В.В. Остеоиндуктивные покрытия на основе фосфатов кальция и перспективы их применения при лечении политравмы / В.В. Агаджанян, С.И. Твердохлебов, Е.Н. Больбасов, В.П. Игнатов, Е.В Шестериков // Политравма. —2011. — № 3. —С. 5–13.
3. Алехин А.П. Синтез биосовместимых поверхностей методами нанотехнологий / А.П. Алехин, Г.М. Болейко, С.А. Гудкова, А.М. Маркеев, А.А. Сигарев, В.Ф. Токнова, А.Г. Кириленко, Р.В. Лапшин, Е.Н. Козлов, Д.В. Тетюхин // Российские нанотехнологии. — 2010-Том 5— №9–10— С. 134.
4. Алиев Э.И.-О. Клинико-экспериментальное обоснование применения остеофиксаторов с биоинертным покрытием нитридами титана и гафния: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.15 – Казань, 2017.
5. Амиро А.А. Клиническая картина и лечение переломов нижней челюсти у взрослых людей в различные возрастные периоды: дис. ...доктора медицинских наук: 14.01.14 - Санкт-Петербург,2013.
6. Астахова С.А. Инактивация микроорганизмов ультрафиолетовым излучением эксилампы с использованием пероксида водорода и нанодисперсных частиц диоксида титана: автореф. дис. ...к.м.н.- Улан-Удэ,2009 – С. 4–8.
7. Ахтямов И.Ф. Первый опыт апробирования имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния (предварительное сообщение) / И.Ф. Ахтямов, П.С. Андреев, Э.Б. Гатина, Э.И.-О. Алиев // ПМ. — 2015. — №4-1 – С.89.
8. Багаев С. Многофункциональный фиксатор позвоночника с биологически инертным покрытием/ С. Багаев, А. Мазуренко, И. Смягликов, С. Макаревич, С. Залепугин // Наука и инновации. — 2016. — № 11. — С. 62–67.
9. Балберкин А.В. Роль активации нейтрофилов в развитии ближайших осложнений при операциях эндопротезирования / А.В.Балберкин, С.В.Родионов //

Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. — 1998. — №2. — С.46 – 51.

10. Бартов М.С. Создание эффективных микробиологических продуцентов белка rhBMP-2 и экспериментальная проверка остеоиндуктивных материалов для медицины и ветеринарии на его основе. / М. С. Бартов, А. С. Карягина, В. Г. Лунин // XIV молодежная научная конференция «Биотехнология в растениеводстве, животноводстве и ветеринарии»: материалы научно-практической конференции. – Москва – 2014. – С. 23–26.

11. Барыш А.Е. Морфология кости вокруг имплантатов с керамическим покрытием и различной топографией поверхности / А.Е. Барыш, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2009. — №1. — С.38–44.

12. Безруков В.М. Изучение травматизма челюстно-лицевой области по материалам диссертационных исследований / В.М. Безруков, Т.М. Лурье // Тр. VI съезда Стоматологической ассоциации России. —2000. — С. 294 – 295.

13. Бердюгин К.А. Применение алмазоподобных покрытий при эндопротезировании крупных суставов: от теории к возможной практике / К. А. Бердюгин, И.Л. Шлыков, Э. Б. Макарова, А. П. Рубштейн, А. Б. Владимиров, О. В. Бердюгина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2.

14. Бондаренко А.В. Разрушение имплантатов при накостном остеосинтезе при переломах длинных костей / А.В. Бондаренко, В.А. Пелеганчук, Е.А. Распопова, С.А. Печенин // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2004. — №2. — С.41-44

15. Бурматова А.Ю. Обоснование остеоиндуктивных свойств спиц с наноструктурированными покрытиями / А.Ю. Бурматова, Е.Б. Трифонова // Материалы научно-практической конференции Чаклинские чтения. —2017. —Екатеринбург— С.19.

16. Воробьев А.А. Современные методы остеосинтеза нижней челюсти (аналитический обзор) / А.А. Воробьев, Е.В. Фомичев, Д.В. Михальченко, К.А. Саргсян, Д.Ю. Дьяченко, С.В. Гаврикова // Вестник ВолГМУ. — 2017. — №2.— С.62.

17. Ворон М.М. Влияние легирующих элементов на механические свойства титановых сплавов для эндопротезирования / М.М. Ворон, А.Н. Доний, К.С. Ворон, Шпак Д.Е. // Вестник СевГТУ - Севастополь: Изд-во СевНТУ, 2011. – Вып. 120: Механика, энергетика, экология. – С. 143–145.
18. Гнеденков С. В. Функциональные покрытия для имплантационных материалов / С. В. Гнеденков, Ю. П. Шаркеев, С. Л. Синебрюхов // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2012. — № 1. — С. 12–19.
19. Голубева И.С. Анализ бактерицидной активности плёнок диоксида титана: автореф. дис. ...канд.биол.наук: 03.02.03. – Саратов, 2013. – 23с.
20. Голубева И.С. Антибактериальная активность TiO₂-плёнок под действием ультрафиолетового облучения / И.С. Голубева, С.Н. Плескова // Естествознание и гуманизм: Сб. научных трудов. – Томск, 2007. – Т.4. – С. 62.
21. Голубева И.С. Исследование наноструктурного материала – TiO₂-плёнок в качестве антибактериального покрытия / И.С. Голубева, С.Н. Плескова // Структура и динамика молекулярных систем. Постгеномная эра в биологии и проблемы биотехнологии: Сб. тезисов II Международной научно-практической конференции. —Казань —2008. —Т.2. — С. 157.
22. Голубева И.С. Антибактериальная активность TiO₂-плёнок под действием ультрафиолетового облучения / И.С. Голубева, С.Н. Плескова, Е.А. Першин // Структура и динамика молекулярных систем. — 2008 — Т. 2— № 4 — С. 399–403.
23. Гринь А.А. Использование имплантатов, покрытых гидроксиапатитом в лечении повреждений костей таза / А.А. Гринь, К.С. Сергеев, Л.Б. Козлов // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 10. – С. 95–99.
24. Дюсупов К.Б. Ретроспективный анализ больных с переломами нижней челюсти и методы оценки результатов лечения / К.Б. Дюсупов, В.О. Кенбаев // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2012. –№2. — С.27.
25. Ефимов Ю. В. Анализ результатов использования костного шва у пострадавших с косыми переломами нижней челюсти / Ю. В. Ефимов, Д.В. Стоматов,

Е. Ю. Ефимова, Ю. В. Тельянова, И. В. Долгова, А. В. Стоматов // Вестник ВолГМУ. — 2015. — № 4. — С. 60—62.

26. Епифанов С.А. Протезирование височно – нижнечелюстного сустава / С.А. Епифанов, А.П. Поляков // Вестник национального медико-хирургического центра имени Н. И. Пирогова— 2014. — Том.9, №4, — С.17—22.

27. Ильин А.А. Титановые сплавы. Состав, структура, свойства: справочник / А.А. Ильин, Б.А. Колачев, И.С. Полькин. – М.: ВИЛС-МАТИ, 2009. – 520 с.

28. Калита В.И. Модификация поверхностей внутрикостных имплантатов: современные исследования и нанотехнологии / В.И. Калита, Д.А. Маланин, В.А. Мамаева, А.И. Мамаев [и др.] // Вестник ВолГМУ. — Выпуск 4 (32). — 2009. — С. 17–22.

29. Козлов В.А. Лечение переломов мышечного отростка нижней челюсти: Учеб. пособие / В.А. Козлов, А.В. Васильев, М.Г. Семенов. – СПб: СПбМАПО, 2000. — 55 с.

30. Коленько Ю.В. Синтез нанокристаллических материалов на основе диоксида титана с использованием гидротермальных и сверхкритических растворов: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.01. – Москва, 2004. –161с.

31. Коллеров М.Ю. Проблемы и перспективы применения титановых сплавов в медицине / М.Ю. Коллеров, В.С. Спектор, А.М. Мамонов и др. // Титан. — 2015. — № 2. — С. 42–53.

32. Корж Н.А. Первый опыт накостного остеосинтеза несросшихся переломов длинных костей титановыми пластинами с керамическим напылением / Н.А. Корж, Е.М. Мателенок, В.В. Лукьянченко // Ортопедическая травматология — 2008. — № 2. — С. 63–66

33. Кулаков О.Б. Остеоинтеграция имплантатов из циркония и титана в эксперименте / О.Б. Кулаков, А.А. Докторов, С.В. Дьякова и др. // Морфология. — 2005. — Т. 127. — № 1. — С. 52–55.

34. Лисичкин Г.В. Химия привитых поверхностных соединений/ Г.В. Лисичкин. - М: Физматлит, 2003. – 592 с.

35. Макарова Э.Б. Экспериментальное обоснование использования биокompозитных имплантатов из пористого титана, модифицированных алмазоподобными покрытиями, для замещения костной ткани / Э.Б. Макарова, Ю.М. Захаров, А.П. Рубштейн [и др.] // Технологии оптимизации процесса репаративной регенерации в травматологии, ортопедии и нейрохирургии: материалы научно-практической конференции – г. Саратов, 2013. — С. 25–27.
36. Малыгин А.А. Нанотехнология молекулярного наслаивания/ А.А. Малыгин // Российские нанотехнологии. — 2007. — Том 2. — № 3-4— С. 87–100.
37. Першин Е.А. TiO₂-плёнки - перспективный наноматериал / Е.А. Першин, И.С. Голубева, С.Н. Плескова // Будущее технической науки: Сб. тезисов VIII Международной молодежной научно-технической конференции. – Нижний Новгород, 2009. – С. 301–302.
38. Плескова С.Н. Биоцидные свойства наноматериалов / С.Н. Плескова, И.В. Балалаева, Э.Р. Гиматдинова, Е.Н. Горшкова, И.С. Голубева [и др.] // Наноматериалы и нанотехнологии в живых системах: Матер. 1-ой Международной научной школы. –Москва, 2009–С. 3123–14.
39. Попова А.А. Получение детонационных биосовместимых покрытий на титановые импланты из порошковых механокомпозитов состава: «гидроксипатит кальция - никелид титана»: дис. ...канд. техн. наук: 05.16.06. – Барнаул, 2016. – 132 с.
40. Расторгуев Д.В. Профилактика осложнений при лечении переломов методом на костного остеосинтеза с применением фибрин-коллагенового покрытия: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.15. – Москва, 2015г. – 24 с.
41. Рогинский В.В. Компрессионно-дистракционный остеосинтез у детей с недоразвитием и дефектами нижней челюсти врожденного и приобретенного характера / В.В. Рогинский, Д.Ю. Комелягин, О.И. Арсенина, А.А. Мамедов // Российский журнал биомеханики. — 1999. — №2.
42. Рыбакова У.С. Технологии создания биосовместимых покрытий на импланты / У.С. Рыбакова, С.С. Ивасев, Д.В. Раводина // Решетневские чтения. — 2016. — №20.

43. Савельев А.Л. Использование индивидуальной наkostной пластины в лечении больных с переломами угла нижней челюсти / А.Л. Савельев // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7-1. – С. 172-176.
44. Савич В.В. Модификация поверхности титановых имплантатов и ее влияние на физико-химические и биомеханические параметры в биологических средах / В.В. Савич, Д.И. Сарока, М.В. Макаренко, М.Г. Киселев. – Мн., 2012. – 245с.
45. Самохвалов Д.П. Состояние оказания помощи пострадавшим с повреждениями черепно-челюстно-лицевой области в городе Екатеринбурге в 2000—2009 годах / Д.П. Самохвалов, В.П. Журавлёв, В.А. Петренко, А.А. Николаева // Уральский медицинский журнал. — 2013. — № 1 (106). — С. 126–130.
46. Сафонов А.А. Сравнительная оценка применения компрессионно-дистракционного остеосинтеза и других хирургических методов лечения детей с нижней микрогнатией врожденного и приобретённого генеза: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.21. – СПб, 2009.
47. Сирак С.В. Импланструкция объемных костных дефектов нижней челюсти / С.В. Сирак, А.А. Слетов, А.В.Елизаров, Т.Т. Мебония, А.В. Арутюнов, И.К. Казиева // Современные проблемы науки и образования— 2013. —№6 .
48. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии/ А.А. Тимофеев – Киев, 2002. –1024с.
49. Харламова М.В. Модификация структуры мезопористого оксида титана путем экстракции темплата растворителем/ М.В. Харламова, И.В. Колесник, А.С. Шапоров, А.В. Гаршев, А.С. Вячеславов, А.А. Елисеев, А.В. Лукашин, Ю.Д. Третьяков // Альтернативная энергетика и экология. — 2008. — Т.57. — №1. — С. 43–48.
50. Чуйко А.Н. Компьютерная томография и биомеханическое сопровождение в челюстно-лицевой хирургии с использованием комплекса Mimics-Ansys / А.Н. Чуйко, Д.К. Калиновский, Р.А. Левандовский, Д.А. Грибов // Дентал Юг. – 2012.- №5 – Стр. 9–12.

51. Шайхалиев А.И., Образцова Т.А. и соавт. Полезная модель 178749. Комбинированный эндопротез нижней челюсти, состоящий из ригидного компонента и вспомогательного устройства (спейсера) из титанового металлотрикотажа.
52. Шерепо К.М. Результаты спектрального определения металлов в тканях, граничащих с эндопротезом тазобедренного сустава системы Сиваша / К.М. Шерепо, Т.Ф. Макаренко // Вестник травматологии и ортопедии. — 2000. — №4 — С. 43–47.
53. Юосеф А.И., Влияние на организм пациента имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния / А.И. Юосеф, И.Ф. Ахтямов, Э.Б. Гатина // В сб.: Классика и инновации в травматологии и ортопедии. Матер. Всероссийской научн.-практ. конф., посвященной 75-летию профессора А.П. Барабаша. Саратов, 29-30.06.2016. – С. 369 – 372.
54. Andreiotelli M. Are ceramic implants a viable alternative to titanium implants? A systematic literature review / M. Andreiotelli, H. J. Wenz, R.J. Kohal // Clin. Oral Impl. Res. – 2009. – 20 (Suppl. 4).
55. Aziz SR. A history of the treatment of jaw fractures / SR. Aziz // J Mass Dent Soc. – 1993 – Vol. 42. – N4 – P.200–203.
56. Bigelow H. Vitallium bone screws and appliances for treatment of fracture of mandible / H. Bigelow // J Oral Surg – 1943 – N1 – P.131.
57. Blaschke C., Volz U. Soft and hard tissue response to zirconium dioxide dental implants-a clinical study in man / C. Blaschke, U. Volz // Neuro endocrinology letters – 2006. – Vol.27 – (Suppl. 1) – P.69–72.
58. Breasted J. Edwin Smith surgical papyrus. Facsimile and hieroglyphictransliteration with translation and commentary. Am J Orthod Oral Surg (Chicago) 1944; 30:399–504.
59. Brunette D.M. Titanium in Medicine / D.M. Brunette, P. Tengvall, M. Textor, P. Thomsen. – Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2001.
60. Bunon. Essay sur les maladies des dentes. Paris; 1743. Quoted by Siegert and Weerda.

61. Champy M. Mandibular synthesis. Placement of the synthesis as a function of mandibular stress / M. Champy, JP. Lodde // *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* – 1976. – Vol.77 – P.971–976.
62. Chen D. Bone morphogenetic proteins / D. Chen, M. Zhao, GR. Mundy // *Growth Factors.* - 2004. – Vol.22. - N4. – P. 233–241.
63. Chopart F. Traite des maladies chirurgicales et des operations, qui leur conviennent / F. Chopart – Saraswati Press, 2012. – 422.
64. Cohen A. Mandibular reconstruction using stereolithographic 3-dimensional printing modeling technology / A. Cohen, A. Laviv, P. Berman // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*- 2009. – Vol.108. – N5. – P.661–666.
65. Cucchi A. Evaluation of complication rates and vertical bone gain after guided bone regeneration with non-resorbable membranes versus titanium meshes and resorbable membranes. A randomized clinical trial / A. Cucchi, E. Vignudelli, A. Napolitano, C. Marchetti, G. Corinaldesi // *Clin Implant Dent Relat Res.* – 2017. – Vol.19. – N5. – P.821–832.
66. Cundy WJ. Local and systemic metal ion release occurs intraoperatively during correction and instrumented spinal fusion for scoliosis / WJ. Cundy, AR. Mascarenhas, G. Antoniou et al. // *J Child Orthop.* 2015. Vol. 9, N1. P. 39–43.
67. Dimitroulis G. Mandibular reconstruction following ablative tumour surgery: an overview of treatment planning / Dimitroulis G. // *Aust N Z J Surg.* – 2000. – Vol.70. – N2. – P.120–126.
68. Ellis E. Treatment methods for fractures of the mandibular angle / E. Ellis // *J Craniomaxillofac Trauma.* – 1996. – Vol.2. – N1. – P.28–36.
69. Ellis E. Treatment of mandibular angle fractures using two noncompression miniplates / E. Ellis, LR. Walker // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 1996. – Vol. 54. – N7. – P.864–871.
70. Kim K. Evaluation of Osseointegration Ability of Porous Polyethylene Implant (Medpor) Treated with Chitosan / K. Kim, B.H. Kim, S. Jang et al // *Journal of Nanomaterials.* – 2014. – N1. – P.1–9.

71. Gallo J. Advantages and disadvantages of ceramic on ceramic total hip arthroplasty: A review / J. Gallo, S. Goodman, J. Lostak, M. Janout // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub. – 2012. – Vol. 156. – N3. – P.204–212.
72. Goh B.T. Mandibular reconstruction in adults: a review / B.T. Goh, S. Lee, H. Tideman, P.J. Stoelinga // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2008. – Vol.37. – N7. – P.597–605.
73. Govender S. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 for Treatment of Open Tibial Fractures: A Prospective, Controlled, Randomized Study of Four Hundred and Fifty Patients / S. Govender, C. Csimma, HK. Genant [et al.] // JBJS. – 2002. – Vol.84. – N12. – P.2123–2134.
74. Gutwald R. Customized mandibular reconstruction plates improve mechanical performance in a mandibular reconstruction model / R. Gutwald, R. Jaeger, FM. Lambers // Comput Methods Biomech Biomed Engin. – 2016. – Vol.20. – N4. – P.426–435.
75. Gynga G.N. Extrafocaltransosseousosteosynthesis of the mandible with a new repositioning-compression-distraction apparatus and headpiece for inserting pins into the bone fragments / G.N. Gynga, U.T. Tairov // Voen Med Zh. – 1988. – N6. – P.60–61.
76. Hallab N.J. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty / N.J. Hallab, M. Caicedo, A. Finnegan [et al.] // J Orthop Sur Res. – 2008. – N3. – P.6.
77. Hallab N. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants / N.Hallab, K. Merritt, J.J. Jacobs// J. Bone Joint Surg. Am. – 2001. – Vol.83. – N3. – P.428–436.
78. Hausamen J.E. The scientific development of maxillofacial surgery in the 20th century and an outlook into the future / J.E. Hausamen // J Craniomaxillofac Surg. – 2001. – Vol.29. – N1. – P.2–21.
79. Hirai H. Histology study of the bone adjacent to titanium bone screws used for mandibular fractures treatment / H. Hirai, A. Okumura, M. Goto, T. Katsuki // J Oral Maxillofac Surg. – 2001. – Vol.59. – №5. – P.531–537.

80. Hong Bae Jeon. Delayed Foreign Body Reaction Caused by Bioabsorbable Plates Used for Maxillofacial Fracture / Hong Bae Jeon, Dong Hee Kang // Arch Plast Surg. – 2016. – Vol.43. - N1. – P.40–45.
81. Idil Bozkus, Derya Germeakan, Tulin Arun. Evaluation of metal concentrations in hair and nail after orthognathic surgery // Journal of Craniofacial Surgery. – 2011. – Vol. 22. – N1. – P. 68–72.
82. Kang G. Comparison oftitaniumand biodegradable platesfor treating midfacialfractures I / G. Kang, J.H. Jung, S.T. Kim, J.Y. Choi, J.M. Sykes // American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Published by Elsevier Inc. All rights reserved. – 2014. – Vol. 72. - N4. – P.762.e1–762.e 4.
83. Kellman RM. Repair of mandibular fractures via compression plating and more traditional techniques: A comparison of results / RM. Kellman // Laryngoscope. – 1984 Dec; 94(12).
84. Kim MR. Critical analysis of mandibular reconstruction using AO reconstruction plates / MR. Kim, RB. Donoff // J Oral Maxillofac Surg. – 1992. – Vol. 50. – N11. – P.1152–1157.
85. Kroese–Deutman HC. Influence of RGD-loaded titaniumimplants on 129 bone formation in vivo / HC. Kroese–Deutman, J. Van Den Dolder, P.H.M. Spauwen, J.A. Jansen // Tissue Eng. – 2005. –Vol.11. – No11–12. – P.1867–1875.
86. Lai G. The three-dimensional titanium miniplate rigid fixation in the treatment of fracture of maxilla / G. Lai // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 1997. – Vol. 11. – No4. – P.196–198.
87. Lane WA. Some remarks on the treatment of fractures / WA. Lane // Br Med J. 1895 Apr 20; 1(1790): 861–3.
88. Leyens C. Titanium and Titanium Alloys. Fundamentals and Applications / C. Leyens, M. Peters - Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2003. – 532 p.
89. Luhr HG. Zur stabilen osteosynthese bei unterkiefer-frakturen. Dtsch Zahnarztl Z 1968;23:754.
90. Lutjering G. Titanium / G. Lutjering, J. C. Williams. - Berlin Heidelberg, New York: Springer, 2007. – 442 p.

91. Marie PJ. Regulation of human cranial osteoblast phenotype by FGF-2, FGFR-2 and BMP-2 signaling / PJ.Marie, F. Debiais, E. Haÿ // *Histol Histopathol* 2002; 17(3):877–85.
92. Mathur S., Kuhn P. CVD of titanium oxide coatings: Comparative evaluation of thermal and plasma assisted processes/ S. Mathur, P. Kuhn// *Surface & Coatings Technology*. 2006;201(3-4):807–814.
93. Michelet FX. Mandibular osteosynthesis without blocking by screwed miniature stellite plates/ FX. Michelet, B. Dessus, JP. Benoit, A. Moll// *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1973; 74(3):239–45.
94. Mukerji R. Mandibular fractures: Historical perspective/ R. Mukerji, G. Mukerji & M. McGurk// *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;44(3): 222–228.
95. Mathod RH. Nonunion of the mandible: an analysis of contributing factors/ RH. Mathod, V. Toma, L. Clayman// *J. Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58(7):746–52.
96. Parada S. Bicortical fixation of medial malleolar fractures/ S. Parada, JC. Krieg, SK. Benirschke, SE. Nork// *American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.)*. 2013 Feb; 42(2):90–92.
97. Patent EP 0295397 A1. Metallic implant. Publ. 26.04.1988.
98. Richter R (2011-06-28). "Medtronic's spinal fusion product shown to be harmful in bold review by medical journal and its Stanford editors". *Inside Stanford Medicine*. Stanford School of Medicine. Archived from the original on 2012-04-23. Retrieved 2012-06-25.
99. Rishi K. To evaluate the efficacy of biodegradable plating system for fixation of maxillofacial fractures: A prospective study/ K. Rishi, P. Sharma, Sh. Jindal, and Sh. Gaba// *Natl J Maxillofac Surg*. 2013 Jul-Dec; 4(2): 167–172.
100. Rodriguez A. Evaluation of clinical biomaterial surface effects on T lymphocyte activation/ A. Rodriguez, JM. Anderson// *J Biomed Mater Res A*. 2010 Jan; 92(1):214–20.

101. Sadat-Ali M. Case Report: Fibroxanthoma: A Complication of a Biodegradable Screw / M. Sadat-Ali, Q. Azzam, M. Bluwi et al. // Clin Orthop Relat Res. – 2010. – Vol.468 – N8 – P.2284–2287.
102. Semlitach M. Titanium-aluminium-niobium alloy, development for biocompatible, highstrength surgical implants/ M. Semlitach, F. Staub, H. Weber// Biomed. Tech. 1985. Vol. 30. Issue 12. P. 334–339.
103. Siegert R. Immobilization of fractures of the facial skeleton: past and present/ R. Siegert, H. Weerda// Facial Plast Surg 1990; 7:137–51.
104. Subach BR. Bone morphogenetic protein in spinal fusion: overview and clinical update/ BR. Subach, RW. Haid, GE. Rodts, MG. Kaiser// Neurosurg Focus. 2001; 10 (4): 1–6.
105. Wang D. TiO₂ Nanotubes with Tunable Morphology, Diameter, and Length: Synthesis and Photo-Electrical Catalytic Performance / D. Wang, Y. Liu, B. Yu, F. Zhou, W. Liu // Chemistry of Materials. – 2009. – V.21. – P. 1198–1206.
106. Yang L. J Complications of absorbable fixation in maxillofacial surgery: a meta-analysis / L. Yang, M. Xu, X. Jin, J. Xu, J. Lu, C. Zhang et al. // Oral Maxillofac Surg. – 2014; –72 (4) – P 762.e1–762.e
107. Zmistowski B. Diagnosis of periprosthetic joint infection / B. Zmistowski, C. Della Valle, TW. Bauer, KN. Malizos et al. // J Arthroplasty. – 2014; –Vol.29 (2Suppl). –P. 77–83.